

*Helicobacter pylori:*  
**Úlceras**  
**gastroduodenales y**  
**cáncer gástrico**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Alumno:** Laura A. Herrera Cárdenas

**Tutor:** Laila Moujir Moujir

**Área:** Microbiología

# ÍNDICE

<b>RESUMEN/ SUMMARY.....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>3. CARACTERÍSTICAS GENERALES.....</b>	<b>6</b>
<b>4. PATOGENICIDAD.....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Factores de virulencia.....</b>	<b>7</b>
<b>4.2 Mecanismo de acción.....</b>	<b>11</b>
<b>5. HELICOBACTER PYLORI Y CÁNCER GÁSTRICO.....</b>	<b>12</b>
<b>5.1 Adenocarcinoma gástrico.....</b>	<b>13</b>
<b>5.2 Linfoma gástrico.....</b>	<b>15</b>
<b>6. TRANSMISIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>7. IDENTIFICACIÓN.....</b>	<b>17</b>
<b>8. TRATAMIENTO.....</b>	<b>17</b>
<b>9. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>21</b>

---

## RESUMEN

*Helicobacter pylori* es una bacteria que puede infectar al ser humano y aunque no causa enfermedades en la mayoría de las personas infectadas, sí se considera como un factor de riesgo de alteraciones gastrointestinales, tales como gastritis, enfermedad ulcerosa péptica y en menor medida cáncer gástrico. Sin embargo, no podemos olvidar que la genética también juega un papel crucial para la evolución de la infección.

Tanto sus características microbiológicas como sus factores de virulencia contribuyen al potencial patogénico de la bacteria, consiguiendo gracias a esto, colonizar las células del epitelio estomacal y destruir la capa de moco protectora, desencadenando una serie de procesos.

En la actualidad *H. pylori* se ha incriminado en la etiología de adenocarcinoma gástrico (ADCA) y linfoma de Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (MALT); a tal grado que esta bacteria fue declarada como carcinógeno del grupo 1 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC).

Por ello, es importante conocer las posibles vías de transmisión, así como las técnicas de diagnóstico e identificación y el tratamiento necesario para poder erradicar esta bacteria, con el fin de evitar la progresión de la infección hasta cuadros más severos.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, úlceras gastroduodenales, cáncer gástrico.

## SUMMARY

*Helicobacter pylori* is a bacterium that can infect humans and although it does not cause diseases in most infected people, it is considered a risk factor for gastrointestinal disorders such as gastritis, peptic ulcer disease and, to a lesser extent, gastric cancer. However, we can not forget that genetics also plays a crucial role in the evolution of the infection.

Both its microbiological characteristics and its virulence factors contribute to the pathogenic potential of the bacterium, achieving due to this, the colonization of the cells of the stomach epithelium and the destruction of the protective mucus layer, triggering a series of processes.

Currently *H. pylori* has been incriminated in the etiology of gastric adenocarcinoma (ADCA) and lymphoma of lymphoid tissue associated with mucosa (MALT); to such a degree that this bacterium was declared a group 1 carcinogen by the International Agency for Research on Cancer (IARC).

Consequently, it is important to know the possible transmission routes, as well as the diagnostic and identification techniques and the necessary treatment to be able to eradicate this bacterium, in order to avoid the progression of the infection to more severe cases.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, gastroduodenal ulcers, gastric cancer.

## 1. INTRODUCCIÓN

En 1983 Marshall y Warren<sup>1</sup> descubrieron en el estómago de pacientes con gastritis y úlcera péptica, a una bacteria espirilada Gram negativa que en principio se creyó que pertenecía al género *Campylobacter*; pero que poco después al no conservar todas las características de este género, se le dio el nombre de *Helicobacter*.<sup>2</sup> En 2005, ambos médicos fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina por sus trabajos sobre *H. pylori* y su implicación en el desarrollo de la úlcera péptica y la gastritis.<sup>3</sup>

Esta bacteria pertenece a la familia *Helicobacteriaceae*, en la cual existen al menos 20 especies de *Helicobacter*, que se aíslan del estómago y el tracto intestinal superior de los seres humanos, y otros mamíferos.<sup>4</sup> El hombre se considera el huésped natural de *H. pylori*, y la cavidad gástrica (en especial el antro gástrico) es su “nicho” ecológico natural.<sup>5</sup> Se estima que el 50 % de la población mundial está infectada por la bacteria.<sup>6</sup>

La epidemiología de la infección por *H. pylori* está estrechamente relacionada con la edad y el grado de desarrollo socioeconómico: cuanto mayor sea la edad de la población estudiada y menor el desarrollo socioeconómico, mayor será la prevalencia de la infección por *H. pylori* y viceversa.<sup>5</sup> La infección se adquiere usualmente en la infancia y puede durar décadas.<sup>7</sup>

Aproximadamente, menos del 0,01% de las personas infectadas por *H. pylori* desarrollan linfoma MALT (Mucosal Atypical Lymphoid Tissue); del 0,1-3% cáncer gástrico, del 1-10% enfermedad ulcerosa péptica y cerca del 10-15% desarrollan enfermedades asociadas.<sup>8</sup>

## 2. OBJETIVOS

El objetivo general de este Trabajo Fin de Grado, es llevar a cabo una revisión bibliográfica actualizada sobre la patogenia de *H. pylori*, y sus implicaciones clínicas. Por ello, los objetivos específicos que nos planteamos son:

- Comprender el mecanismo de acción por el cual *H. pylori* causa lesiones gastroduodenales y qué factores de virulencia intervienen.
- Estudiar las manifestaciones clínicas producidas por *H. pylori*.
- Analizar su papel en el cáncer gástrico.

### 3. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las especies de *Helicobacter* pueden ser subdivididas en dos linajes: gástricas y enterohepáticas (no gástricas), las cuales tienen una alta especificidad de órgano, de manera que las gástricas son incapaces de infectar el hígado o intestino y viceversa (Tabla 1). Todas las especies gástricas son ureasa positivo, móviles por flagelos y difieren en morfología, condiciones de crecimiento y ultraestructura.<sup>4</sup>

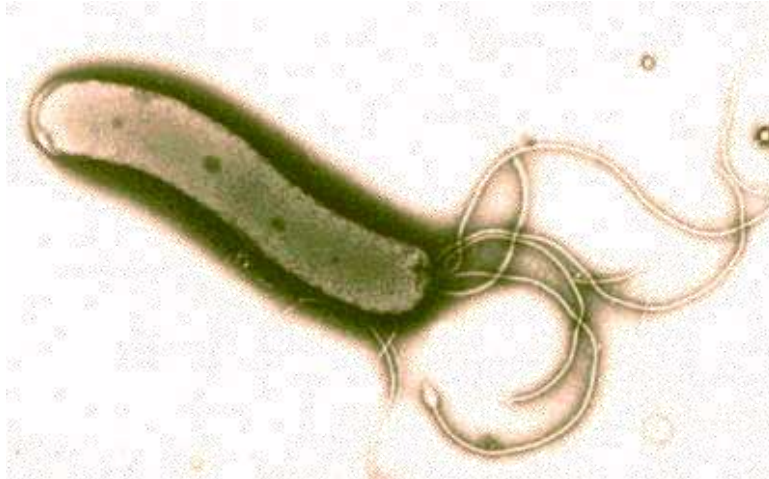
**Tabla 1.** Características de especies de *Helicobacter*

Especies	Hospedador mamífero primario	Patología	Modelo animal
<b>Especies de <i>Helicobacter</i> gástrico</b>			
<i>H. pylori</i>	Humano, primate	Gastritis, enfermedad ulcerosa péptica, adenocarcinoma gástrico, linfoma MALT	Ratón, Jerbo de Mongolia, cobaya, lechones gnotobioticos
<i>H. felis</i>	Gato, perro, ratón	Gastritis en el hospedador natural, puede causar úlcera péptica o adenocarcinoma gástrico en ratón.	Ratón
<i>H. mustelae</i>	Hurón	Gastritis, enfermedad ulcerosa péptica, adenocarcinoma gástrico, linfoma MALT	Ninguno
<i>H. acinonychis</i>	Leopardo, tigre, otros grandes gatos	Gastritis, enfermedad ulcerosa péptica.	Ratón.
<i>H. heilmannii</i>	Humano, perro, gato, gato, mono, leopardo, rata	Gastritis, dispepsia sintomática, linfoma MALT.	Ratón
<b>Especies de <i>Helicobacter</i> enterohepáticas</b>			
<i>H. hepaticus</i>	Ratón, otros roedores	Tiflocolitis proliferativa, hepatitis, carcinoma hepatocelular.	Ninguno

\*Fuente: Kusters JG et al. 2006.<sup>4</sup>

*H. pylori* es un bacilo Gram negativo, de forma helicoidal, curvado o recto que habita en el antro pilórico del hombre (Figura 1). Tiene una morfología en espiral con forma de sacacorchos cuando se encuentra en la mucosa gástrica y una forma mucho más esférica cuando crece en medios artificiales. Catalasa, oxidasa y ureasa positivo. Móvil y microaerófilo (2-5% O<sub>2</sub>), lo que le permite crecer en el interior de la mucosa gástrica donde la tensión de oxígeno es baja, además allí se encuentra apartado de los efectos del pH ácido y de la respuesta celular del huésped. El crecimiento ocurre entre 34 y 40 °C, con una temperatura óptima de 37 °C. A pesar

de que su hábitat natural es la mucosa gástrica ácida, *H. pylori* es considerado un neutrófilo. Sobrevive por poco tiempo a pHs < 4, y solo crece en un rango de 5.5 a 8.0, con un crecimiento óptimo a pH neutro.<sup>4,9</sup>



**Figura 1.** Imagen de *Helicobacter pylori*. Fuente: *MicrobeWiki, Professor D. J. Kelly.*

Presenta un tamaño de 0,5 a 1,0 micras de ancho y de alrededor de 3 micras de largo. Tiene de 2 a 6 flagelos monopolares, indispensables para su movilidad, y que están recubiertos por una vaina de estructura lipídica, al igual que la membrana externa, la cual parece tener la función de proteger a los flagelos de su degradación.

## 4. PATOGENICIDAD

*H. pylori* es una bacteria conocida por su excelente capacidad de colonizar el estómago del ser humano y está altamente adaptado a este nicho gástrico por su capacidad de penetrar en el mucus estomacal y moverse a través del mismo mediante movimientos espirales, adherirse a las células epiteliales, evitar y modular la respuesta del sistema inmune generada por el hospedador y mantener una colonización crónica.

### 4.1 Factores de virulencia

Los factores de virulencia de *H. pylori* pueden clasificarse en: a) los utilizados para iniciar la colonización del huésped; b) los implicados en la persistencia bacteriana a través de la evasión del sistema inmunitario; c) los que intervienen en el daño del tejido de la mucosa gástrica del huésped (Tabla 2).<sup>2,10</sup>

**Tabla 2.** Factores de virulencia de *H. pylori*

ETAPA	FACTORES DE VIRULENCIA
<b>Colonización</b>	<u>Morfología helicoidal de la bacteria</u> : aprovecha las características fisicoquímicas del moco gástrico y evade la acidez gástrica.
	<u>Adherencia al epitelio (adhesinas)</u> : - BabA (blood group antigen binding adhesion) - SabA (sialic acid-binding) - AlpA/B - HopZ - OipA (outer inflammatory protein A)
	<u>Resistencia al ácido</u> : ureasa
<b>Persistencia</b> Gracias a la evasión del sistema inmune.	<u>Superóxido dismutasa (SodB) y catalasa (KatA)</u> : ayudan a la protección de <i>H. pylori</i> frente a metabolitos tóxicos como el peróxido.
	<u>Factor inhibidor de la secreción ácida gástrica</u> : ejerce un efecto antisecretor sobre las células parietales.
	<u>Mimetismo molecular entre su LPS</u> con los antígenos de Lewis de las células epiteliales.
<b>Daño a la mucosa gástrica</b>	<i>VacA</i> ("vacuolization associated gen")
	<i>CagA</i> ("cytotoxin associated gen") o CagPAI
	<i>gGT</i> ( $\gamma$ -glutamyltranspeptidase): responsable de la inducción de gastritis y aumenta el riesgo de desarrollar cáncer gástrico
	<i>dupA</i> (duodenal ulcer-promoting gene)

\*Fuente: Romo et al 2010,<sup>2</sup> Kalali et al 2014.<sup>10</sup>



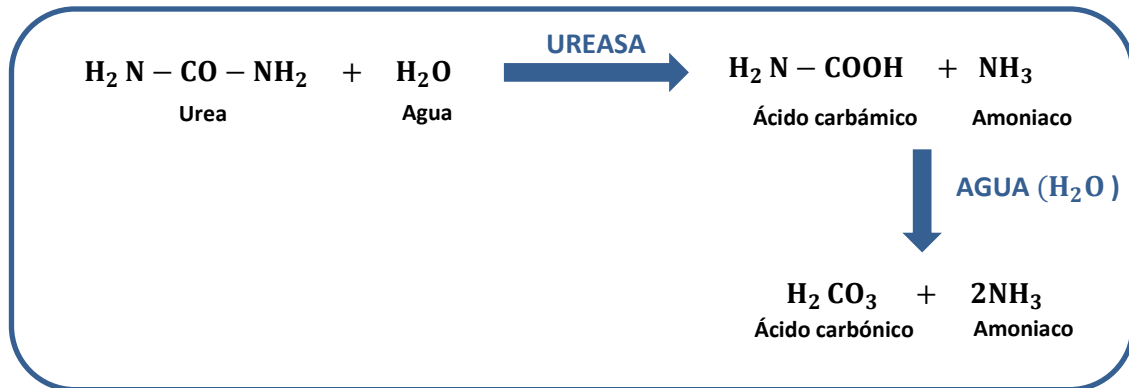
- ✓ **Adhesinas:** son proteínas de la superficie celular siendo la adherencia a la mucosa es el primer paso para la colonización y patogénesis. La adherencia de *H. pylori* a la mucosa gástrica es importante para la protección de mecanismos como el pH ácido, el moco y a la exfoliación. La gastritis y su posible desarrollo a úlceras, se caracterizan por una pérdida de las microvellosidades que cubren el epitelio gástrico en el sitio de adhesión. Este proceso se produce por la interacción entre las adhesinas bacterianas y los receptores del hospedador.<sup>10</sup>

Hay diferentes tipos de adhesinas:

- **BabA:** relacionada con la presencia de *CagA* y *VacA*, la presencia de estos tres genes incrementa el riesgo de gastritis, así como el de enfermedad ulcerosa, cáncer gástrico y linfoma tipo MALT.
  - **SabA:** se une al dímero-sialil de Lewis<sup>x</sup> y media la unión de *H. pylori* a la lámina proteica de la matriz extracelular, e induce la oxidación de los granulocitos y la hemaglutinación en los eritrocitos.
  - **AlpA/B:** lipoproteínas relacionadas con la adherencia al tejido gástrico, ambas se pueden unir a la laminina del ratón *in vitro* y pueden inducir la producción de IL-6 e IL-8 en líneas celulares gástricas.
  - **HopZ:** su papel no está aún claro, se sabe que la inactivación de la misma reduce la capacidad de la bacteria para sobrevivir en el estómago.
  - **OipA:** proteína proinflamatoria cuyo papel no está claro aún, sin embargo, su expresión se asocia con úlceras duodenales y cáncer gástrico.
- ✓ **Ureasa:** La ureasa es la enzima más estudiada de todos los productos de *H. pylori* y representa alrededor de un 5% del total de sus proteínas celulares; se localiza en el citosol y en la superficie de la bacteria. Se considera un factor de virulencia esencial para la colonización del estómago.<sup>10</sup>

El papel catalítico de la ureasa (Figura 2) ha demostrado proteger a *H. pylori* del pH ácido en el lumen del estómago, pero además la ureasa tiene un papel no catalítico de suma importancia frente al estrés oxidativo y en la modulación de la respuesta inmune. *H. pylori* debe sobrevivir primero a las duras condiciones ácidas del estómago y luego prolongar la respuesta inmune del hospedador, para después colonizar la mucosa gástrica. La ureasa; en cuanto a la modulación de la respuesta inmune tiene varios efectos, entre ellos: disminuir la opsonización, estimular la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos, inducir la apoptosis en las células del epitelio gástrico, unir receptores al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II e inducir citoquinas proinflamatorias. Recientemente, la ureasa se ha

relacionado con el desarrollo de carcinoma gástrico por su capacidad para promover la angiogénesis.<sup>12</sup>



**Figura 2.** Reacciones químicas de la ureasa.

La ureasa le permite sobrevivir al ácido del estómago, mediante la hidrólisis de la urea, hasta obtener amoníaco y ácido carbónico. El amoníaco liberado rodea la bacteria y neutraliza el ácido, produciendo un aumento del pH del moco gástrico y la consiguiente erosión de la barrera mucosa, mientras que el ácido suprime el efecto bactericida del peroxinitrito y óxido nítrico

- ✓ **CagA:** El gen *CagA* forma parte de la isla de patogenicidad (CagPAI) que codifica diferentes componentes del sistema de secreción de tipo IV que está involucrado en el transporte de la proteína CagA al interior de las células epiteliales.<sup>13</sup> Existen 2 cepas de *H. pylori* (CagPAI+ y CagPAI-)<sup>2</sup> La infección por Las cepas CagPAI+ se expresan bajo determinadas condiciones ambientales y se asocian con frecuencia en el desarrollo de úlceras pépticas y ADCA.<sup>14</sup>
- ✓ **VacA:** Citotoxina vacuolizante que es secretada por *H. pylori* y daña las células epiteliales, está presente en todas las cepas de la bacteria y está compuesta por dos regiones variables: la región s y la región m (ambas con dos subtipos); la combinación de ambas regiones determinan la producción de la citotoxina que es secretada por la bacteria vía sistema de secreción de autotransporte tipo V y se introduce en las células del huésped por endocitosis, una vez internalizado se acumula dentro de los diferentes compartimentos celulares e induce apoptosis.<sup>8</sup>

Además, rompe las uniones celulares y se distribuye por la lámina propia donde se encuentra con células T reclutadas en los sitios de infección; como resultado de la proliferación y el efecto de las células T, las funciones están inhibidas permitiendo la persistencia de la bacteria.<sup>10</sup>

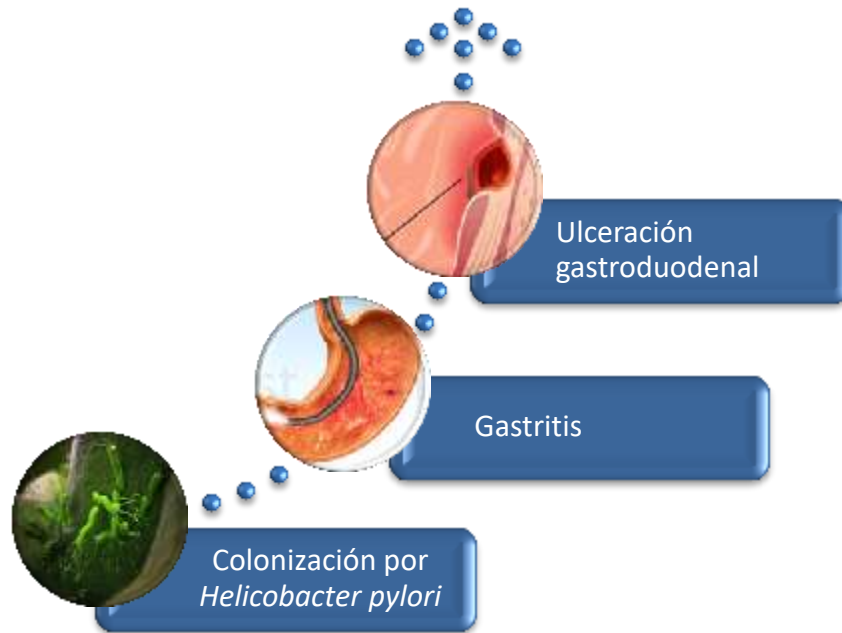
En definitiva *H. pylori* VacA m1, VacA s1 y CagPAI+ se relaciona con altos grados de inflamación, atrofia y metaplasia intestinal.<sup>13</sup>

#### 4.2 Mecanismo de acción.

El antro es la localización gástrica donde esta bacteria coloniza con mayor facilidad, esta especial predilección por la cavidad gástrica parece estar relacionada con la existencia de receptores específicos de naturaleza glicoproteica en las células antrales, a los que es capaz de adherirse con firmeza.<sup>5</sup>

Para la colonización son necesarios la morfología espiral y el movimiento flagelar, ya que le permite a *H. pylori* penetrar y difundir a través de la capa viscosa del epitelio estomacal y con ello escapar del pH ácido y el movimiento peristáltico del estómago.<sup>8</sup>

Una vez que la bacteria coloniza el estómago del huésped, es capaz de inducir una respuesta inflamatoria gracias a su capacidad de estimular la síntesis de interleucinas, el reclutamiento de polimorfonucleares, provocar cambios en la morfología normal de las células del epitelio gástrico, provocar daños al ADN celular, invadir a las células epiteliales, inducir la síntesis de sustancias reactivas de oxígeno (ROIs), etc., generando un daño que a largo plazo se evidencia como gastritis crónica, que puede originar complicaciones como el desarrollo de úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma gástrico; estos dos últimos se desarrollan en una minoría de personas infectadas por la bacteria, y predominan en el hospedador adulto.<sup>2</sup> (Figura 3)



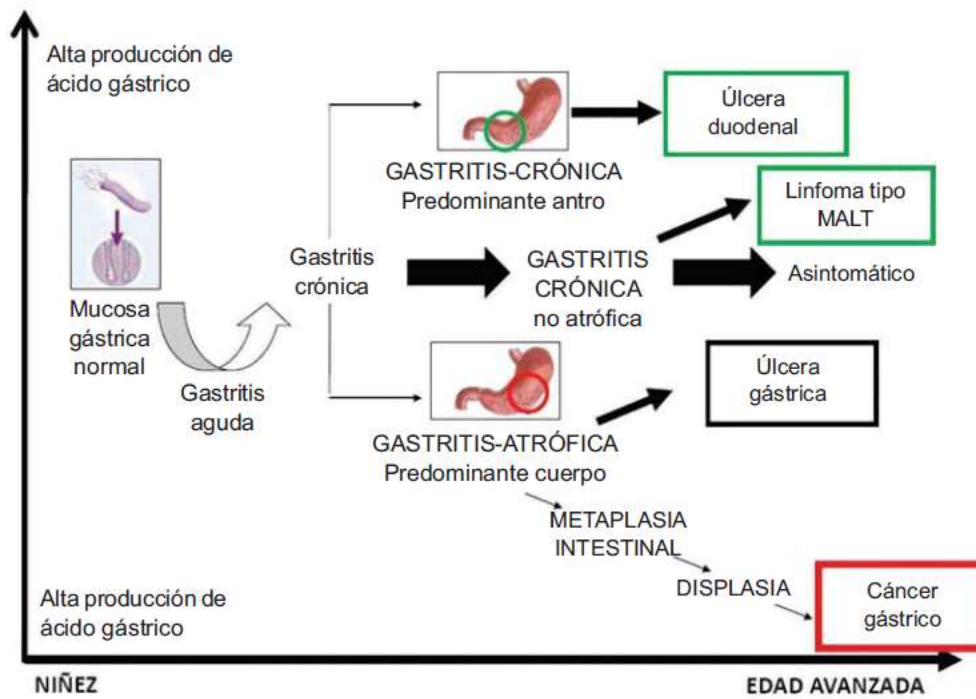
**Figura 3.** Procesos de la infección por *Helicobacter pylori*.

*H. pylori* es capaz de inducir la respuesta innata y adaptativa. La colonización de *H. pylori* a la mucosa gástrica activa mecanismos de la respuesta innata del huésped (NOD1, que es inducida en cepas CagA+) de manera que se puede estimular las células epiteliales gástricas para expresar factores proinflamatorios y antibacterianos y con ello a la gastritis crónica,<sup>15</sup> donde se observan células polimorfonucleares y mononucleares. La respuesta inmune adaptativa desempeña un papel clave en la úlcera gastroduodenal: los anticuerpos generados no son efectivos para eliminar al patógeno, y las propiedades inmunógenas de la bacteria inducen las reacciones inflamatorias que hacen que la liberación de interleucinas, IFN- $\gamma$ , y TNF- $\alpha$ , provoquen el daño de la mucosa y la úlcera duodenal. La expresión de CagA además puede inducir daños en el DNA y apoptosis de las células del epitelio gástrico, vía estrés oxidativo.<sup>8</sup>

## 5. HELICOBACTER PYLORI Y CÁNCER GÁSTRICO.

El cáncer gástrico es una de las neoplasias más comunes y la tercera causa de mortalidad por cáncer en el mundo.<sup>1</sup> En la actualidad se sabe que la infección por *H. pylori* desempeña un papel importante en el adenocarcinoma gástrico (ADCA) y linfoma. Esta bacteria fue clasificada en 1994 dentro del grupo 1 “carcinógeno para el ser humano”, ya que hay pruebas suficientes que confirman que puede causar cáncer a los seres humanos.<sup>16</sup>

Además, se ha demostrado que los individuos con infección por *H. pylori*, y que presentan atrofia avanzada de la mucosa gástrica tienen un alto riesgo de padecer cáncer gástrico.<sup>1</sup> (Figura 4)



**Figura 4.** Historia natural de la infección por *H. pylori*. Fuente: Romo et al 2010.<sup>2</sup>

### 5.1 Adenocarcinoma gástrico

El adenocarcinoma gástrico (ADCA) es una de las pocas neoplasias malignas para la cual se ha establecido que algunos agentes infecciosos tienen un importante papel etiológico.<sup>17</sup>

*H. pylori* es el factor de riesgo que más peso tiene en el desarrollo de ADCA. Como hemos mencionado antes, esta bacteria expresa una serie de factores de virulencia que aumenta el riesgo de cáncer gástrico. Un factor del hospedador que promueve la carcinogénesis en el tracto gastrointestinal, es el factor 5 semejante a Krüppel (KLF5 en humanos y klf5 en ratones), un factor de transcripción que regula la proliferación, diferenciación y apoptosis, cuya sobreexpresión ocurre en determinados cánceres; en las células epiteliales se produce una excesiva proliferación como respuesta a la infección e inflamación crónica.

La regulación positiva de KLF5 es inducida por un factor bacteriano expuesto en la superficie celular. Tras realizar un estudio en ratones, se mostró que la infección por *H. pylori* aumenta las poblaciones de células epiteliales gástricas murinas, que expresan *klf5* y *Lrig+* que son proteínas implicadas en la biología del tumor y la raíz. La expresión de KLF5 aumenta paralelamente con la severidad de las lesiones histológicas que comprenden la cascada del ADCA y proporciona información sobre eventos oncogénicos que se desarrollan en respuesta a la infección por la bacteria.<sup>18</sup>

*H. pylori* a través de los factores de virulencia, CagA y ureasa, es capaz de producir alteraciones en los patrones de expresión de las mucinas de la mucosa gástrica. Las mucinas son una familia de proteínas de alto peso molecular y altamente glicosiladas, producidas por las células de los tejidos epiteliales que juegan un papel importante en el mantenimiento de la integridad de la mucosa. Además, se ha demostrado<sup>19</sup> que cambios en la expresión de mucinas (sobreexpresión) pueden contribuir al crecimiento de células cancerosas, al reconocimiento inmunológico y a la adhesión celular. *H. pylori* estimula a través de CagA la expresión de las mucinas MUC5AC, MUC2 y MUC5B pero no tiene efecto sobre la MUC6 y E-cadherinas en células de la línea epitelial gástrica, a diferencia del ion amonio, procedente del metabolismo de la urea, que es capaz de estimular a MUC6.

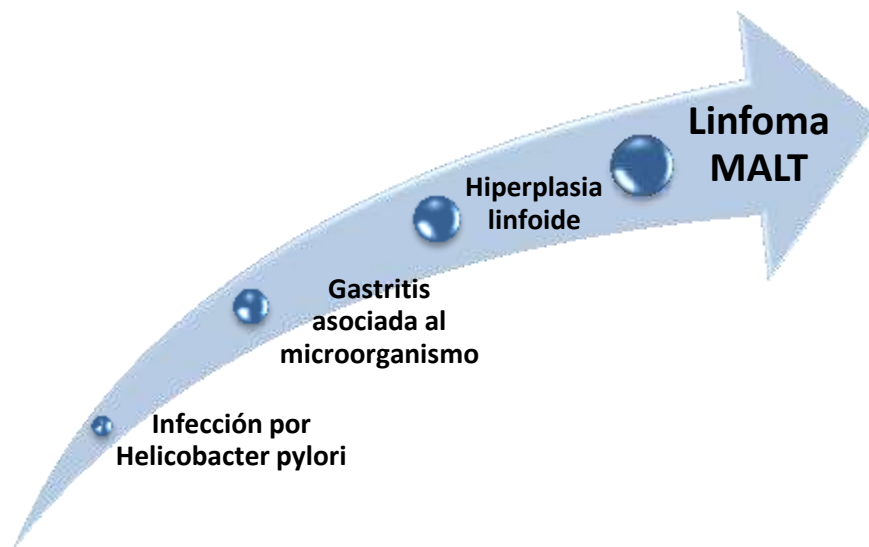
La infección prolongada por *H. pylori* puede causar cambios irreversibles en la mucosa gástrica, incluso llegando a desarrollarse cáncer gástrico sin la presencia de la bacteria, por lo que sería óptimo erradicar a la bacteria antes de la producción de dichas lesiones.<sup>17</sup>

Mediante diferentes estudios<sup>16</sup> se evaluó si la erradicación de *H. pylori* afecta a la incidencia de cáncer gástrico en poblaciones sanas asintomáticas; para ello se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en 38.984 pacientes asintomáticos, que se sometieron a exámenes de diagnóstico más de dos veces entre el 2005-2016. Se dividieron en tres grupos: grupo negativo (sin infección), grupo de erradicación y grupo de no erradicación de *H. pylori*; en este último se observó que la incidencia de cáncer era mayor que en el grupo negativo. Con lo cual, la erradicación de *H. pylori* disminuye la incidencia acumulada de cáncer gástrico en pacientes asintomáticos sanos; además el efecto de la erradicación de *H. pylori* en la prevención de cáncer gástrico se observó en todas las edades.

No obstante, la carcinogénesis gástrica no puede ser sólo explicada por la infección por *H. pylori*, ya que existen otros factores de riesgo implicados en el desarrollo de cáncer gástrico como son fumar, antecedentes de cáncer gástrico y atrofia gástrica.<sup>16</sup>

## 5.2 Linfoma gástrico

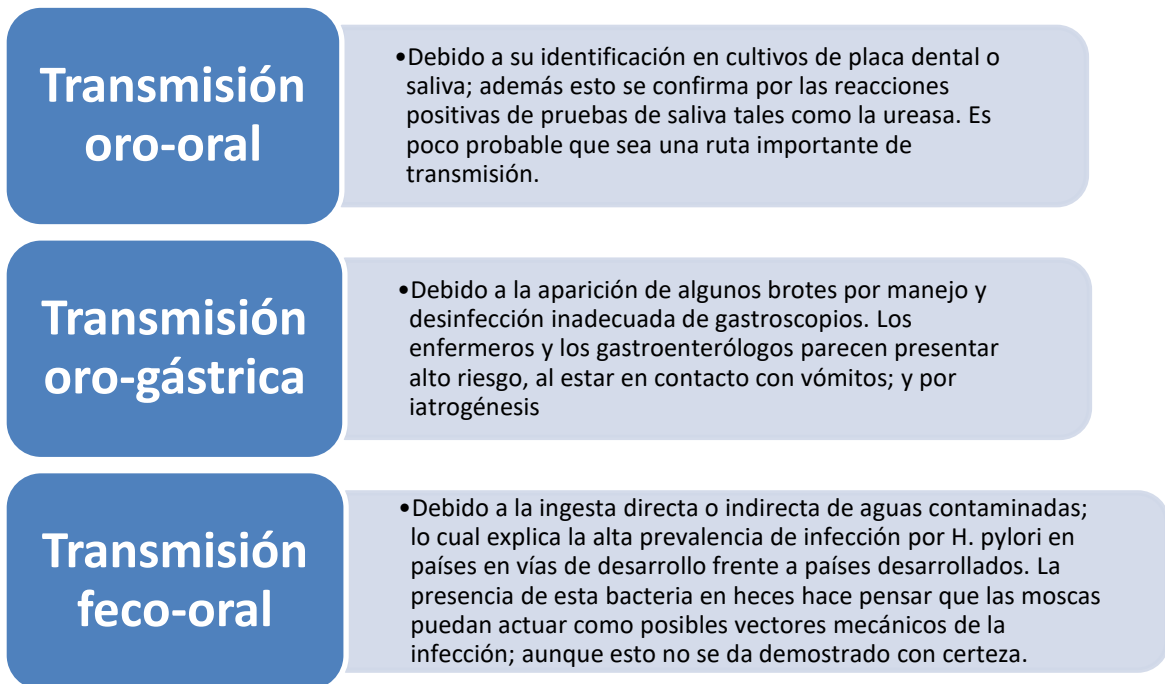
El linfoma MALT representa entre el 4 y el 20% de los linfomas no hodgkinianos y más del 50% de los linfomas gástricos primarios. En condiciones normales, el tejido gástrico no contiene MALT, pero puede adquirirlo como reacción a algún estímulo inflamatorio tal como la infección crónica por *H. pylori*. La asociación entre linfoma MALT y *H. pylori* ha sido demostrada en varios estudios, entre los que se ha observado una relación temporal entre la infección y la aparición del linfoma.<sup>20</sup> Por una parte, se ha demostrado que tras una infección por *H. pylori*, capaz de expresar CagA, están presentes en la mucosa gástrica la agregación de linfocitos T CD4+, células B y folículos linfoides, como consecuencia de la infección, lo que es indicativo del comienzo de la fase de iniciación del linfoma gástrico tipo MALT.<sup>17</sup> Por otra, se ha demostrado la regresión histológica del linfoma MALT de bajo grado, tras la erradicación de la bacteria. Corroborándose, por tanto, el papel causal de la infección por *H. pylori* en el linfoma MALT.<sup>13</sup>



**Figura 5.** Desarrollo de la infección por *H. pylori* hasta linfoma MALT.

## 6. TRANSMISIÓN

El microorganismo se ha aislado de materia fecal, saliva y placa dental lo que sugiere tres tipos de vía de transmisión. (Figura 5)

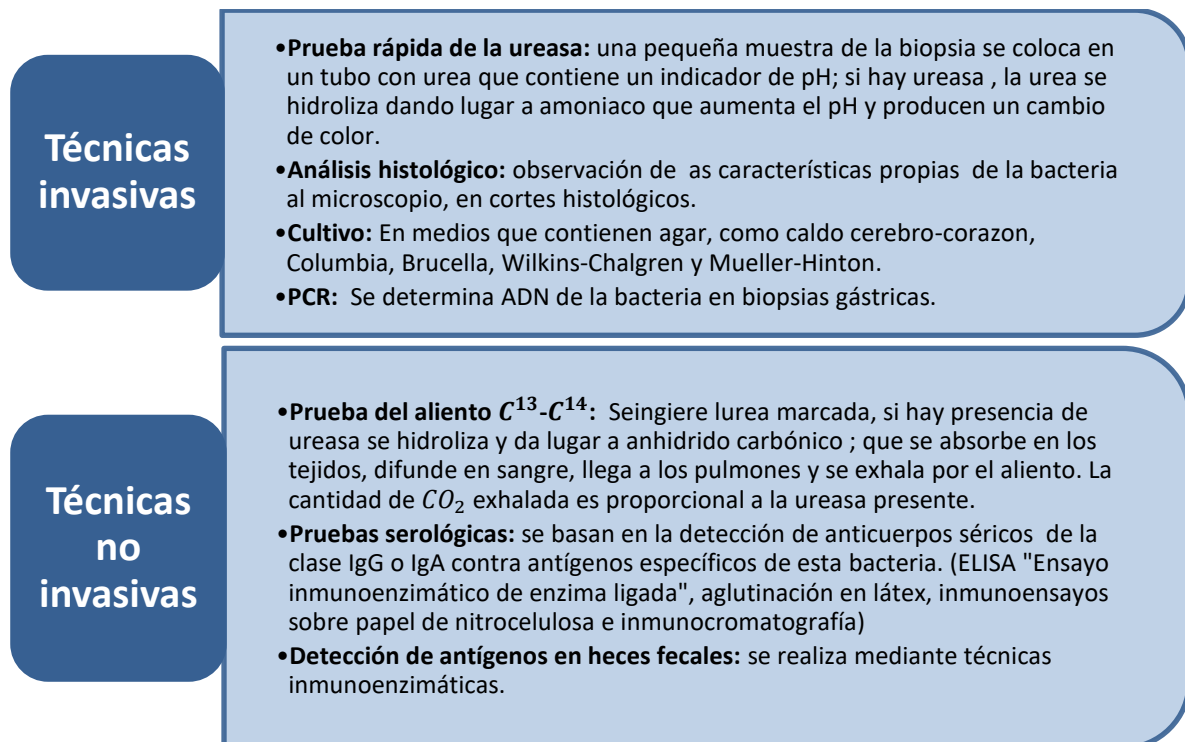


**Figura 6.** Vías de transmisión de *H. pylori*. Fuente: *Rivas-Traverso et al 2000*.<sup>11</sup>



## 7. IDENTIFICACIÓN

Existen distintos métodos para diagnosticar la infección producida por *H. pylori*, que pueden clasificarse en función de si requiere biopsia o no, es decir, si son o no agresivos (invasivos y no invasivos) y también pueden clasificarse por la forma de detectar la bacteria, directa o indirectamente.<sup>21-23</sup>



\*Fuente: Bermudez et al 2009.<sup>24</sup>, Kumar et al 2014.<sup>25</sup>, Garza-González et al 2014.<sup>26</sup>

**Figura 7.** Métodos para la detección de *H. pylori*.

Las técnicas empleadas para el diagnóstico de la infección por esta bacteria se clasifican en dos grupos: técnicas invasivas, que requieren una endoscopia gástrica para la toma de biopsias y técnicas no invasivas, que son menos agresivas para el paciente. Por lo general, el diagnóstico se realiza con la combinación de tests invasivos, para fines clínicos, y de tests no invasivos, para fines epidemiológicos.

## 8. TRATAMIENTO

Actualmente el papel de *H. pylori* en las gastritis crónicas activas está asociado a úlceras pépticas, que son una erosión de un segmento de la mucosa digestiva; puede ser gástrica (en el estómago) o duodenal (en el duodeno). Si no son tratadas se consideran como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico. Con lo cual, el tratamiento consiste en la inhibición de la secreción ácida: mediante

inhibidores de la bomba de protones (IBP), o sales de aluminio y la erradicación de la bacteria.<sup>23</sup>

Antiguamente, el tratamiento se basaba en la asociación de claritromicina, amoxicilina y un IBP durante 7 días; sin embargo, estudios moleculares mostraron que *H. pylori* estaba desarrollando resistencia a algunos antibióticos especialmente a claritromicina y fluorquinolonas. En concreto, la resistencia a la claritromicina es realmente alta en algunas regiones del mundo, afectando directamente a la erradicación de la bacteria. Por esta razón, no se recomienda usar este antibiótico como primera línea de tratamiento en regiones donde la resistencia a él sea mayor del 15-20%.<sup>24</sup> En los casos de resistencias a terapias convencionales, el metronidazol es una buena alternativa. Recientemente, se ha sugerido que *H. pylori* puede formar biopelículas, que desempeñan un papel importante en la persistencia, supervivencia y/o resistencia al tratamiento antimicrobiano de la bacteria.<sup>25</sup> Siendo esto último de gran importancia para la erradicación de la bacteria.

Existen varias opciones para tratar la infección por esta bacteria (Tabla 3), sin embargo, no se ha definido un tratamiento óptimo ya que cada terapia ha demostrado ser efectiva en función de su situación geográfica.<sup>1</sup>

**Tabla 3.** Tratamiento frente *H. pylori*.

<b>TERAPIA DUAL</b> <b>Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP)+ amoxicilina</b>	-Duración: 10 días (en altas dosis).
<b>TERAPIA TRIPLE</b> <b>IBP + claritromicina+ amoxicilina o metronidazol (en caso de alergia a penicilinas)</b>	- Duración: 10 o 14 días (+ probióticos) -Útil en áreas con baja resistencia a la claritromicina
<b>TERAPIA SECUENCIAL (TS)</b> <b>1º: IBP + amoxicilina durante 5 días</b> <b>2º: IBP + claritromicina + metronidazol durante 5 días</b>	-Duración: 10 o 14 días. -Útil en áreas con alta resistencia a la claritromicina
<b>TERAPIAS HÍBRIDAS Y CONCOMITANTES.</b> Similar a la TS en cuanto a la duración del tratamiento (10-14 días) con los 3 antibióticos, pero difiere en que los 3 antibióticos se toman a lo largo de toda la terapia	-Duración: Terapias concomitantes: 7, 10 o 14 días. Terapias híbridas: 14 días -Útil en áreas con alta resistencia a la claritromicina
<b>TERAPIA CON BISMUTO</b> <b>IBP + metronidazol + tetraciclina</b>	-Útil en lugares donde existe resistencia a la claritromicina. -Tratamiento de segunda línea
<b>FLUORQUINOLONAS</b> Mayormente se usa el <b>levofloxacino</b>	- Duración: 10 o 14 días - Tratamiento de segunda línea y rescate
<b>VONOPRAZÁN</b> Bloquea la producción de ácido en el estómago por competir con el potasio. <b>Vonoprazán (20mg) + amoxicilina (750 mg) + claritromicina (200 o 400 mg)</b>	
<b>TERAPIAS ALTERNATIVAS</b> <b>1º opción:</b> Rifabutina + amoxicilina + ciprofloxacino <b>2º opción:</b> IBP (doble dosis) + azitromicina + furazolidina + subcitrate de bismuto + tetraciclina.	-Duración: 1º opción: 14 días 2º opción: 10 días -Tratamiento de rescate - Útil cuando la bacteria no se ha podido erradicar tras dos tipos de tratamientos, en áreas donde la resistencia a la claritromicina es alta o abaja.

\*Fuente: *Garza-González et al 2014.*<sup>23</sup>, *O'Connor et al 2016.*<sup>26</sup>

## 9. CONCLUSIÓN

- *H. pylori*, es un patógeno ampliamente distribuido, capaz de producir úlcera péptica, gastritis crónica y cáncer gástrico.
- A pesar de los millones de personas que están colonizadas por *H. pylori*, sólo una pequeña parte están infectadas por la bacteria y desarrollan síntomas clínicos asociados. Esto implica la intervención de factores de virulencia, que son necesarios para las etapas de colonización, persistencia y daños al tejido del hospedador; evadir al sistema inmune y la resistencia que ha ido desarrollando frente al tratamiento antimicrobiano.
- Los factores de virulencia son fundamentales en la patogénesis de la bacteria, siendo los más importantes: las adhesinas, la ureasa y los implicados en el daño a la mucosa como los genes *VacA* y *CagA*. Las cepas toxigénicas de *H. pylori*, es decir, *CagA+* y *VacA+*; se aíslan significativamente con más frecuencia en pacientes que presentan úlceras pépticas que en aquellos que solo presentaban gastritis leves. Con lo cual, la identificación de los genes *VacA* y *CagA* han permitido identificar las cepas con mayor virulencia y por tanto asociadas con cuadros clínicos más severos.
- *H. pylori* desempeña un papel importante en: el desarrollo del ADCA, donde está especialmente implicado además de la expresión de *CagA*, la expresión del *KLF5* en células epiteliales gástricas *in vitro* e *in vivo*, que regula la proliferación, diferenciación y apoptosis; además de la sobreexpresión de mucinas que contribuye al crecimiento de células cancerosas.
- La carcinogénesis gástrica no puede ser sólo explicada por la infección por *H. pylori*, puesto que solo un pequeño grupo de personas del total de infectados por esta bacteria, padecen cáncer gástrico. Esto es debido a la variación individual que es la responsable de un resultado u otro.
- El diagnóstico rápido y la instauración de un tratamiento eficaz frente a la bacteria es estrictamente necesario, dado su potencial patogénico. Por ello, existen múltiples pruebas que ayudan a la identificación y como alternativa a la resistencia que ha desarrollado la bacteria frente al tratamiento convencional, se está haciendo uso del metronidazol, que hasta ahora ha sido eficaz.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Suzuki H, Warren R, Marshall B (eds). *Helicobacter pylori*. Springer; 2016.
2. Romo González C, Coria Jiménez VR. *Helicobacter pylori*, un modelo de bacteria carcinogénica. Rev. de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2010; 15(4): 242-251.
3. Pajares García J.M. Infección por *Helicobacter pylori*. Rev. Clin. Esp. 2002; 202 (2): 99-110.
4. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers. Patogénesis de la infección por *Helicobacter pylori*. Clin. Microbiol. Rev. 2006; 19(3): 449-90.
5. Martin de Argila C, Boixeda D. *Helicobacter pylori* y enfermedades relacionadas. GH Contin. 2004; 3(6): 251-255.
6. Vaziri F, Tarashi S, Fateh A, Siadat SD. New insights of *Helicobacter pylori* host-pathogen interactions: The triangle of virulence factors, epigenetic modifications and non-coding RNAs. World J Clin. 2018; 6(5): 64-73.
7. Correa P, Piazuolo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. Dig. Liver Dis. 2008; 40(7): 490-496.
8. Nejati S, Karkhah A, Darvish H, Validi M, Ebrahimpour S, Nouri HR. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors Cag A and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. Microb. Pathog. 2018; 117: 43-48.
9. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds). *Microbiología médica*. 8<sup>th</sup>. Elsevier; 2017.
10. Rivas-Traverso F, Hernández F. *Helicobacter pylori*: factores de virulencia, patología y diagnóstico. Rev. Biomed. 2000; 11(3): 187-205.
11. Kalali B, Mejías-Luque R, Javaheri A, Gerhard M. *H. pylori* virulence factors: influence on immune system and pathology. Mediat. Inflamm. 2014; 2014: 1-9.

12. Schmalstig AA, Benoit SL, Misra SK, Sharp JS, Maier RJ. Noncatalytic Antioxidant Role for *Helicobacter pylori* Urease. *J. Bacteriol.* doi: 10.1128/JB.00124-18.2018.
13. Correa P, Piazuolo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig. Liver Dis.* 2008; 40(7): 490-496.
14. Chromvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, Mairiang P, Sangchan A, Sriipa B, Tor-Udom S, Vilaichone RK. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA and babA2 genotypes in Thai dyspeptic patients. *Int. J Infect. Dis.* 2008; 12(1): 30 – 36.
15. George JT, Boughan PK, Karageorgiou H, Bajaj-Elliott M. Host anti-microbial response to *Helicobacter pylori* infection, *Mol. Immunol.* 2003; 40 (7): 451-456.
16. Bae SE, Choi KD, Choe J, Kim SO, Na HK, Choi JY, Ahn JY, Jung KW, Lee J, Kim DH, Chang HS, Song HJ, Lee GH, Jung HY. The effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric cancer prevention in healthy asymptomatic populations. *Helicobacter.* 2018; 23(2): e12464. doi: 10.1111 / hel.12464.
17. Ramírez RA, Sánchez SR. *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. *Rev. gastroenterol. Perú.* 2008; 28(3): 258-266.
18. Noto JM, Khizanishvili T, Chaturvedi R, Piazuolo MB, Romero-Gallo J, Delgado AG, Khurana SS, Sierra JC, Krishna US, Suarez G, Powell AE, Goldenring JR, Coffey RJ, Yang VW, Correa P, Mills JC, Wilson KT, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* promotes the expression of Krüppel-like factor 5, a mediator of carcinogenesis, in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54344.
19. Zhang X, Shi D, Liu YP, Chen WJ, Wu D. Effects of the *Helicobacter pylori* Virulence Factor CagA and Ammonium Ion on Mucins in AGS Cells. *Yonsei Med J.* 2018; 59(5): 633-642.
20. Asenjo LM, Gisbert JP. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en el linfoma MALT gástrico: una revisión sistemática. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2007; 99(7): 398-404.
21. Bermúdez DL, Torres DL, Rodríguez GB. Métodos para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev. Cubana Med.* 2009; 48(1).

22. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol.* 2014; 20(36): 12847-12859.
23. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(6): 1438-49. Passos MD. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol.* 2016; 53(4): 213-214.
24. Hathroubi S, Servetas SL, Windham I, Merrell DS, Ottemann KM. *Helicobacter pylori* Biofilm Formation and Its Potential Role in Pathogenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2018; 82(2): e00001-18.
25. O'Connor A, Fischbach W, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2016; 21(1): 55-61.