



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo de Fin de Grado

Nutrición Humana y Dietética.

Helicobacter pylori y Nutrición: actividad patogénica.

Autor:

María Montes Valles

Tutor:

Dr. Antonio Orduña Domingo

Valladolid, 11 de Enero de 2016.



Prof. A. Orduña Domingo
Catedrático de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid

Tfno. +34 983 423063
Fax. +34 983 423066
e.mail orduna@med.uva.es

ANTONIO ORDUÑA DOMINGO, catedrático de Microbiología de la Universidad de Valladolid es el director del trabajo fin de grado en Nutrición Humana y Dietética titulado "*Helicobacter pylori* y Nutrición: actividad patogénica" del que es autora Dña María Montes Valles.

Estima que el trabajo está perfectamente estructurado, con una amplia y actual bibliografía por lo que considera que puede ser defendido para la obtención de Grado en Nutrición Humana y Dietética.

En Valladolid a 4 de enero de 2016

Fdo. Antonio Orduña Domingo

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Resumen/ Abstract..... | 1 |
| - Palabras clave..... | 1 |
| 2. Justificación: | 2 |
| - Objetivos..... | 3 |
| 3. Metodología: | 3 |
| 4. Introducción: | 4 |
| 4.1. Historia:..... | 4 |
| 4.2. Características y ultraestructura:..... | 5 |
| 4.3. Medios de cultivo:..... | 7 |
| 5. Epidemiología: | 7 |
| 5.1. Distribución geográfica..... | 8 |
| 5.2. Variación geográfica de las cepas:..... | 10 |
| 5.3. Fuente de infección /reservorio de <i>H. pylori</i> :..... | 11 |
| 5.4. Mecanismo de transmisión:..... | 12 |
| 5.5. Población susceptible:..... | 12 |
| 6. Patogenia: | 13 |
| 6.1. Metabolismo: | 14 |
| 6.2. Factores de virulencia y patogenicidad:..... | 15 |
| 6.3. Cuadros clínicos: | 21 |
| 6.3.1. Consecuencias: | 21 |
| 6.4. Enfermedades relacionadas: | 21 |
| 6.4.1. Manifestaciones gástricas: | 22 |
| 6.4.2. Otras patologías relacionadas..... | 24 |
| 6.5. Relación con la nutrición: | 26 |
| 7. Diagnóstico: | 29 |
| 7.1. Métodos invasivos: | 29 |

| | |
|--|----|
| 7.2. Métodos no invasivos: | 30 |
| 8. Tratamiento: | 33 |
| 8.1. Antimicrobianos utilizados para erradicar <i>H. pylori</i> :..... | 34 |
| 8.2. Causas de fracaso del tratamiento:..... | 36 |
| 9. Profilaxis: | 37 |
| 9.1. Dieta:..... | 37 |
| 9.2. Efectos inmunización:..... | 38 |
| 10. Conclusiones: | 39 |
| 11. Bibliografía: | 40 |

1. RESUMEN:

Helicobacter pylori (*H. pylori*), es un bacilo Gram negativo, curvo, móvil y microaerófilo, que se desarrolla en la mucosa gástrica humana originando diferentes patologías.

Es el principal factor causante de gastritis crónicas, úlceras gástricas y/o duodenales, linfomas tipo MALT y adenocarcinomas gástricos. Se desarrolla principalmente en adultos, produciendo casos aislados en edad pediátrica (países subdesarrollados).

Principalmente, se da el contagio por ingestión de alimentos o aguas contaminadas que contengan esta bacteria, por lo que es un grave problema en países en desarrollo por la carencia de infraestructuras e higiene. No obstante, las tasas de afectados en países occidentales han aumentado mucho respecto a décadas anteriores.

En los últimos años, el desarrollo y la creciente expansión de *H. pylori* han llevado a los servicios de salud pública a desarrollar estrategias de prevención y tratamientos que eviten que las tasas de infección aumenten.

Palabras clave: *Helicobacter Pylori*, Gastritis, Epidemiología, Patogénesis.

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a gram negative bacillus, curved, microaerophilic and mobile, which parasites human gastric mucosa causing different pathologies.

It is the main cause of chronic gastritis, gastric and / or duodenal MALT lymphoma and gastric adenocarcinoma. It mainly develops in adults, existing isolated cases in children (developed countries).

The mainly infection occurs by ingestion of contaminated food or water containing the bacteria, so it is a serious problem in developing countries due to lack of infrastructure and hygiene. However, the rates of people affected in western countries have increased significantly over previous decades.

In recent years, the increasing expansion of *H. pylori* have driven public health committees to develop prevention strategies and treatments to avoid the increase of the number of people affected by the infection.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Gastritis, Epidemiology, Pathogenesis.

2. JUSTIFICACIÓN.

La Microbiología es una parte de la Biología que estudia los microorganismos, en concreto, esta revisión bibliográfica está enfocada hacia la bacteria *Helicobacter pylori*.

La epidemiología de esta infección es muy variada y afecta a niños y adultos, en países desarrollados y en vías de desarrollo. En cualquiera de los casos, las condiciones higiénicas y sanitarias son determinantes en el contagio.

Hasta épocas muy recientes ha existido una gran controversia sobre el papel real de *H. pylori* en la patogenia de diferentes procesos gástricos, si bien en los últimos años comienza a clarificarse su papel en gran parte de estos procesos nosológicos.

En los últimos años, el aumento del interés por temas relacionados con los alimentos y la nutrición y la creciente aparición de úlceras, gastritis y adenocarcinomas o linfomas a nivel gástrico, han incrementado los estudios y búsqueda de nuevos métodos de diagnóstico y tratamientos para eliminar esta bacteria.

Con esta revisión bibliográfica pretendo esclarecer verdaderos y falsos mitos, así como elaborar un trabajo que recoja algunos de los datos epidemiológicos, patogénicos, diagnósticos y terapéuticos de mayor actualidad.

OBJETIVOS.

Teniendo en cuenta que *H. pylori* constituye una bacteria fundamentalmente de transmisión feco-oral y en cuya epidemiología intervienen principalmente los alimentos, así como las costumbres y tradiciones alimentarias, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica acerca del *H. pylori* profundizando en algunos de los aspectos más importantes relacionados con la nutrición; así mismo, conocer sus mecanismo de producción de la enfermedad y su posible evolución a lo largo del tiempo.

También, cabe destacar, que con esta revisión se pretende justificar “falsos mitos” acerca de la bacteria y su tratamiento.

Específicamente se van a llevar a cabo dos objetivos principales:

1. Conocer la epidemiología y evolución de la enfermedad.
2. Conocer el mecanismo de acción de *H. pylori* para justificar daños ocasionados a nivel gástrico.

3. METODOLOGÍA.

Para la elaboración del proyecto presentado, se revisaron diferentes fuentes (artículos, libros, webs,...) con el fin de aportar una información contrastada y veraz, y así proporcionar unos datos que fuesen concluyentes en el desarrollo del mismo.

Se realizaron revisiones bibliográficas de artículos científicos de bases de datos relacionadas con el área de Ciencias de la Salud: PubMed, Elsevier, Scielo o Medline. Se comprobó en todos ellos la objetividad y la conexión con *H. pylori*.

La biblioteca de la Universidad de Valladolid se utilizó como base de búsqueda a la hora de desarrollar el tema elegido.

Así mismo, se utilizaron libros específicos de Microbiología, para explicar determinados apartados como: características, patogenicidad, tratamiento, etc.

4. INTRODUCCIÓN.

Helicobacter pylori (*H. pylori*), es una bacteria que pertenece al género *Helicobacter*, grupo que incluye a muchas especies, siendo *H. pylori* la más frecuente en el hombre. Etimológicamente proviene de la palabra latina *pylorus*, que significa ‘guardabarrera’, y hace referencia al “píloro”, parte del estómago que coloniza.

Su reservorio es únicamente humano. Es el único organismo conocido capaz de soportar ambientes tan ácidos como el producido por el estómago.

Es exclusiva de la región gástrica, siendo una de las infecciones crónicas más comunes en el mundo; se ha demostrado que es la principal causa de gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT) y adenocarcinoma gástrico¹.

El *Helicobacter pylori*, como su nombre indica, presenta una morfología espiral, en forma de sacacorchos, que se observa más pronunciada en la mucosa gástrica que en medios artificiales².

4.1. HISTORIA.

A finales del siglo XIX, diferentes estudios demuestran la presencia de bacterias helicoidales en el estómago de perros y gatos. Pasados unos años, se descubre que, también, están alojadas en el de los humanos³.

Pero no es hasta después de esta fecha cuando el profesor Walery Jaworski⁴, de la Universidad Jaguelónica en Cracovia, descubrió unas bacterias alargadas y con forma de espiral en lavados gástricos, a las que llamó *Vibrio rugula*; Jaworski fue el primero en sugerir su participación en enfermedades gástricas.

En 1981, el patólogo Robin Warren junto a Barry Marshall (premios Nobel de Medicina en 2005 por sus trabajos sobre el *H. pylori*), realizaron un estudio prospectivo en pacientes sometidos a endoscopia oral. Aislaron este microorganismo de las mucosas gástricas humanas y lo cultivaron, obteniendo como resultados, que la aparición de úlceras (80%) y gastritis (98%) eran ocasionadas por el mismo. Usaron la tinción de plata de “Whartin-Starry” para su observación al microscopio⁵.

Al principio, lo nombraron “*Campylobacter pylori*” (1987), no obstante, años después, aislando el RNA ribosómico, se dieron cuenta que la secuenciación era diferente del género *Campylobacter*, por lo que adoptó el nombre de *Helicobacter pylori*⁶.

En España, el primer trabajo donde se describe el aislamiento de *H. pylori* en pacientes con patología gastroduodenal se publicó en 1985, y corrió a cargo de López-Brea⁷.

Últimos estudios demuestran que el reservorio del género *Helicobacter* puede darse en diversos organismos, pero en concreto, *H. pylori*, únicamente en el humano⁸.

4.2. CARACTERÍSTICAS Y ULTRAESTRUCTURA.

El género *Helicobacter*, es un organismo que pertenece al reino de las bacterias, y su taxonomía se desarrolla de la siguiente forma (Tabla 1):

TABLA 1: Taxonomía *H. pylori*.

| | |
|----------------|------------------------|
| Reino | Bacteria |
| Filo | Proteobacteria |
| Clase | Épsilon Proteobacteria |
| Orden | Campylobacterales |
| Familia | Helicobacteraceae |
| Género | Helicobacter |
| Especie | <i>H. pylori</i> |

Marshall et al, 1985.

Incluye especies de *Helicobacter*: *pylori*, *mistelae* (hurones), *cinaedi* y *fennelliae*.

Es un bacilo Gram negativo, se colorea rosa pálido con la tinción Gram, curvado, móvil y microaerófilo, capaz de vivir a bajas concentraciones de oxígeno.

Mide de 0.5 a 1 micras de ancho por 3 de largo, y está formado por 2 a 6 flagelos monopares (Figura 1), muy importantes para su movilidad, recubiertos por una capa de lípidos que tienen la función de proteger a los flagelos del medio ácido⁸.

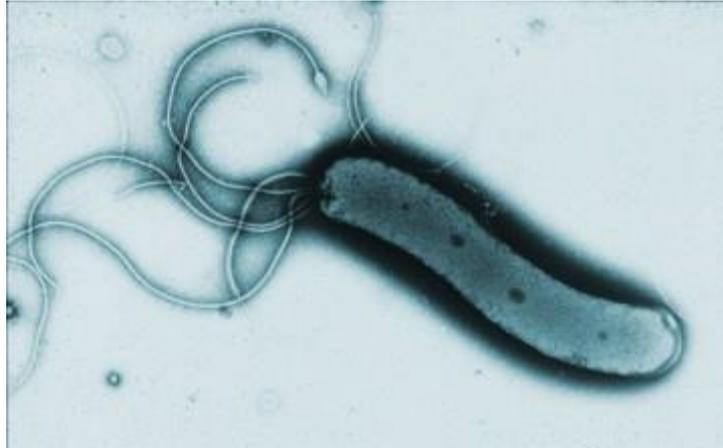


Figura 1: Imagen mediante microscopia electrónica de *H. pylori*

Microbiología clínica y enfermedades infecciosas⁸.

Presenta menos espiras en medios artificiales que en la mucosa gástrica. Esta estructura espirilar se pierde en situaciones desfavorables, llegando a adoptar una forma cocoide.

Es un organismo termófilo, su temperatura óptima de crecimiento se da a 37°C, aunque puede desarrollarse en un rango de 35 a 39°C.

El genoma de *H. pylori* varía de unas cepas a otras, con un contenido de G+C del 35-40%. Las cepas son genéticamente muy diversas, lo que se asocia con el grado de inflamación de la mucosa gástrica⁹.

En la gran mayoría de los casos, los sujetos no desarrollan ningún tipo de sintomatología. No obstante, su morfología en espiral es la causante de su difícil eliminación, de hecho, muchos autores denominan “atornillarse” a la forma de colonizar del *H. pylori* la mucosa estomacal.

Tiene una acción local, relacionada con la ulceración gástrica y/o duodenal, en cuya patogénesis parecen estar involucradas la producción de enterotoxinas y la acción local de la bacteria⁸.

4.3. MEDIOS DE CULTIVO.

H. pylori es un microorganismo capaz de crecer en distintos medios de cultivo, para lo que precisa diferentes factores de crecimiento.

Es microaerófilo, y requiere para su crecimiento una atmósfera con las siguientes características (Tabla 2)¹⁰.

Tabla 2: Condiciones ambientales para el crecimiento de *H. pylori*.

| | |
|--------------------|--|
| Oxígeno | 5-10% |
| Nitrógeno | 80-90% |
| Dióxido de carbono | 5-10% |
| Temperatura | 35-37°C |
| Humedad | 90-95% |
| Incubación | 10 días para considerar negativo un cultivo. |

M. A. Bayona Rojas¹⁰.

Entre los medios de cultivo sólidos destacan: Agar Mueller-Hinton y Agar Columbia. Los suplementos más empleados son la sangre o derivados hemáticos.

Es difícil de cultivar en medio líquido aunque se logra con menor dificultad a partir de caldo de *Brucella*, Mueller-Hinton y tripticosa soja, todos ellos suplementados con nutrientes⁸.

En aislamiento primario, para evitar el crecimiento de bacterias contaminantes, es necesaria la utilización de inhibidores, en general diferentes mezclas de antibióticos como el suplemento de Dent (vancomicina, trimetropin, cefsulodina y anfotericina B).

5. EPIDEMIOLOGÍA

H. pylori es una bacteria que infecta hasta el 50% de la población humana global, con una gran variabilidad de cepas debido a diferentes factores, entre los que destaca la diversidad genómica de las diferentes cepas bacterianas y su relación con el nivel socio-económico.

5.1. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.

La edad, sexo, raza, localización y condiciones educativas y socioeconómicas influyen en la incidencia y prevalencia de la infección. La prevalencia es alta en los países subdesarrollados y más baja en los desarrollados; no obstante, dentro de un mismo país, puede haber grandes diferencias por las condiciones personales de cada individuo, así como por las costumbres y los hábitos alimenticios, variando mucho entre población rural y urbana.

La Organización Mundial de Gastroenterología, publicó en 2010 una revisión a cerca del desarrollo del *H. pylori* llegando a las siguientes conclusiones¹¹.

- La prevalencia mundial de la infección por *H. pylori* es mayor del 50%.
- La prevalencia puede variar significativamente entre y dentro de los países.
- En general, las tasas de seropositividad aumentan con la edad, reflejando un fenómeno de cohorte.
- En los países en vías de desarrollo, la infección por *H. pylori* es más prevalente en edades tempranas que en los países desarrollados.
- Todos estos factores están ligados a condiciones adecuadas de higiene, dieta y superpoblación.

A nivel mundial, los datos de infección por *H. pylori* están identificados por continentes (Tabla 3), donde se observa que la prevalencia es mayor en países en desarrollo, así como su temprana aparición¹².

No obstante, en países subdesarrollados, como la mayoría de los países africanos, a pesar de que la tasa de infección es alta (entorno al 90%), la prevalencia de cáncer gástrico es muy baja. Sin embargo, en la India o Japón, donde la prevalencia es muchas veces inferior y está entre el 55 y el 88%, las tasas de cáncer gástrico son mucho más elevadas. Datos contradictorios que los autores relacionan con la amplia variabilidad de las cepas de *H. pylori*.

Se estima que la infección afecta aproximadamente al 50% de la población mundial, pero se cree que sólo entre un 10-15% de los infectados sufrirán úlcera péptica y un 1-3% desarrollarán cáncer gástrico.

Aunque muchos estudios han establecido que la prevalencia de *H. pylori* se encuentra alrededor del 50%, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) han estimado que la infección asciende a dos tercios de la población mundial, dato que varía entre zonas geográficas.

El interés sobre el *H. pylori* ha aumentado en las últimas décadas, la necesidad de conocimientos sobre la epidemiología, la forma de transmisión y los factores de riesgo son los parámetros más importantes investigados en relación con esta bacteria.

TABLA 3: Infección por *H. pylori* a nivel mundial.

| País | Edad | Prevalencia |
|--------------------------|---------|-------------|
| África | | |
| Etiopía | 2-4 | 48% |
| Etiopía | 6 | 80% |
| Etiopía | Adultos | > 95% |
| Nigeria | 5-9 | 82% |
| Nigeria | Adultos | 91% |
| | Adultos | 70%–90% |
| América Central | | |
| Guatemala | 5-10 | 51% |
| Guatemala | Adultos | 65% |
| México | 5-9 | 43% |
| | Adultos | 70%–90% |
| América del Norte | | |
| Canadá | 5–18 | 7.1% |
| Canadá | 50–80 | 23.1% |
| EEUU y Canadá | Adultos | 30% |
| América del Sur | | |
| Bolivia | 5 | 54% |
| Brasil | 6-8 | 30% |
| Brasil | 10-19 | 78% |
| Brasil | Adults | 82% |
| Chile | 3-9 | 36% |
| Chile | Adultos | 72% |
| | Adultos | 70%–90% |
| Asia | | |
| Bangladesh | 0–2 | 50-60% |
| Bangladesh | 0-4 | 58% |
| Bangladesh | 8-9 | 82% |

| País | Edad | Prevalencia |
|--------------------|---------|-------------|
| Bangladesh | Adultos | > 90% |
| Hong Kong | 6–19 | 13.1% |
| India | 0-4 | 22% |
| India | 10-19 | 87% |
| India | Adultos | 88% |
| India, Sur | 30–79 | 80.0% |
| Japón, 3 áreas | 20–70+ | 55.4% |
| Japón, Occidental | Adultos | 70.1% |
| Siberia | 5 | 30% |
| Siberia | 15-20 | 63% |
| Siberia | Adultos | 85% |
| Corea del Sur | 16 | 56.0% |
| Corea del Sur | ≥16 | 40.6% |
| Sri Lanka | 6-19 | 67% |
| Sri Lanka | Adultos | 72% |
| Taiwan | 9–12 | 11.0% |
| Taiwan | 13–15 | 12.3% |
| Taiwan | ≥25 | 45.1% |
| | Adultos | 50%–80% |
| Australasia | | |
| Australia | 1–59 | 15.4% |
| | Adultos | 20% |
| Europa | | |
| (Oriental) | Adultos | 70% |
| (Occidental) | Adultos | 30%–50% |
| Albania | 16–64 | 70.7% |
| Bulgaria | 1–17 | 61.7% |
| República Checa | 5–100 | 42.1% |

| País | Edad | Prevalencia |
|----------------------|-------|-------------|
| Estonia | 25–50 | 69% |
| Alemania | 50–74 | 48.8% |
| Islandia | 25–50 | 36% |
| Países Bajos | 2–4 | 1.2% |
| Serbia | 7–18 | 36.4% |
| Suecia | 25–50 | 11% |
| Suiza | 18–85 | 26.6% |
| Suiza | 18–85 | 11.9% |
| Medio Oriente | | |

| País | Edad | Prevalencia |
|----------------|---------|-------------|
| Egipto | 3 | 50% |
| Egipto | Adultos | 90% |
| Libia | 1-9 | 50% |
| Libia | 10-19 | 84% |
| Libia | Adultos | 94% |
| Arabia Saudita | 5-9 | 40% |
| Arabia Saudita | Adultos | 80% |
| Turquía | 6-17 | 64% |
| Turquía | Adultos | 80% |

A nivel nacional, los datos son escasos; Sánchez Ceballos¹³ realizó un estudio representativo sobre la población de la Comunidad de Madrid. Tomó una muestra de sujetos con edades entre 4 y 82 años y comprobó que los porcentajes de seroprevalencia aumentaban con la edad, en particular, a partir de los 60 años¹¹. Extrapolando sus resultados a nivel nacional, nos daría una seroprevalencia del 40% en toda la población española.

5.2. VARIACIÓN GEOGRÁFICA DE LAS CEPAS.

Existe una gran diversidad genética entre las cepas de las diferentes regiones del mundo. Esta gran diversidad en las secuencias de DNA de *H. pylori* procedentes de diferentes zonas geográficas son el resultado, por una parte, de la gran variabilidad genética de *H. pylori* y, por otra, de la migración humana y la unión entre razas¹⁴.

Esta variabilidad genética, el alto grado de mutación, y la facilidad de recombinación genética de *H. pylori* explica, en gran medida, las diferencias en la virulencia y patogenicidad, lo que a su vez revela las diferencias en los cuadros clínicos y en las tasas de enfermedad por *H. pylori* en las diferentes regiones del mundo.

En particular, la distribución geográfica de las diferentes cepas de *H. pylori*, podría explicar la diferente incidencia de cáncer gástrico.

Por otra parte, este dato es muy útil para estudiar los patrones de migración humana: a medida que los grupos de personas se extendían por el mundo, dicha bacteria viajaba con ellos, diversificando sus características de acuerdo a los cambios genéticos de la población y según el lugar (Tabla 4)¹⁵.

Tabla 4: Distribución geográfica de las diferentes cepas de *H. pylori*.

| CEPA | LOCALIZACIÓN |
|---------------------------|---|
| <i>H. pylori</i> Africa1 | África Austral y occidental |
| <i>H. pylori</i> Africa2 | África Austral |
| <i>H. pylori</i> NEAfrica | Pueblos nilosaharianos y Cuerno de África. Poco en Europa y Asia. |
| <i>H. pylori</i> Europe | Eurasia Occidental - Europa, Cercano Oriente, Asia Central y parte del Norte de África. |
| <i>H. pylori</i> EastAsia | Extremo Oriente, pueblos indígenas americanos y malayos-polinesios. |
| <i>H. pylori</i> Asia2 | Subcontinente indio. |
| <i>H. pylori</i> Sahul | Nativos australianos y papúes. |

Elaboración propia, tomado de: Bodo Linz et al 2007¹⁵.

5.3. FUENTE DE INFECCIÓN /RESERVORIO DE *H. PYLORI*.

La infección por *H. pylori* es asintomática en la mayoría de los casos (70%). Sino se trata con antibióticos, puede persistir durante toda la vida en la mucosa gástrica ya que el sistema inmunitario humano es incapaz de erradicarla.

Alrededor del 10% de las personas infectadas con *H. pylori* sufre enfermedades digestivas, tales como úlcera gástrica y dispepsia duodenal no ulcerosa. El 1% desarrolla adenocarcinoma gástrico; y menos del 1 por 1000 pueden desarrollar linfoma gástrico de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). Todas las guías de consenso recomiendan erradicación de *H. pylori* en pacientes sintomáticos¹⁶.

La falta de infraestructuras sanitarias, el hacinamiento y el bajo nivel educativo y socioeconómico se asocian a mayor prevalencia de infecciones.

5.4. MECANISMO DE TRANSMISIÓN.

Dicha bacteria ha sido aislada en heces, saliva y placa dental de pacientes infectados, lo cual indica una ruta fecal-oral como posible vía de transmisión.

Como ya se ha dicho, la infección suele ocurrir en la infancia, siendo más frecuente en países en vías de desarrollo. Si no se trata, puede persistir de por vida.

Se producen habitualmente contagios por:

- Contacto directo persona a persona: madres- hijos, entre hermanos.
- Boca a boca: países desarrollados.
- A través del agua y los alimentos contaminados: países subdesarrollados.

Se ha encontrado esta bacteria en el vómito, heces, saliva y placa dental de personas infectadas, por lo que la propagación en el núcleo familiar es alta¹⁷.

Hay otros factores que facilitan la infección o agravan el cuadro clínico. Es el caso de la gastroenteritis, la cual facilita la transmisión e incrementa la clínica, produciéndose el posterior contagio de la bacteria.

5.5. POBLACIÓN SUSCEPTIBLE.

Existen dos patrones de seroprevalencia frente a la bacteria lo que indica la diferente forma de infectarse la población, y por tanto la susceptibilidad en función de las condiciones ambientales, razas, hábitos, costumbres, etc.

- 1º: Poblaciones con infecciones predominantemente en la infancia. Tiene lugar en las regiones del tercer mundo donde las condiciones higiénicas son muy deficientes. En estas circunstancias, la prevalencia en menores de 20 años alcanza el 80%, pudiéndose alcanzar esta prevalencia a edades menores como sucede en Etiopía (Tabla 3).
- 2º: Bajo nivel de seroprevalencia en la infancia e incremento gradual con la edad, en occidente. Este patrón tiene lugar en los países desarrollados, en los que la tasa de infección aumenta con la edad debido fundamentalmente a contactos esporádicos y a hábitos alimenticios y costumbres (Tabla 3).

Los sectores más pobres son los más afectados por esta bacteria. Las elevadas prevalencias en la infancia son debidas a la falta de salubridad del medio donde se desarrollan estas poblaciones, falta de potabilización de las aguas, falta de eliminación higiénica de aguas residuales, alimentos en malas condiciones o contaminados, etc.

Por el contrario, en los países desarrollados, la higiene personal y alimentaria, junto con la potabilización de las aguas, el uso de medicamentos (antibióticos) y el tratamiento de las aguas residuales, hace que la prevalencia de la infección por *H. pylori* sea menor. No obstante, en los últimos años han aparecido nuevas cepas de *H. pylori* que presentan resistencia a antibióticos, lo que facilita la difusión de las nuevas cepas y el aumento de la prevalencia de la infección.

Por tanto, es una infección probable en niños, sobretodo en condiciones de pobreza, en lugares sobrepoblados y en zonas con deficiente sanidad y condiciones poco higiénicas¹⁵.

6. PATOGENIA.

Aunque la infección por *H. pylori* no causa enfermedades en la mayoría de las personas, sí es un factor principal responsable de úlceras péptica y duodenal¹⁸, y fue con estas enfermedades con las que se relacionó en un principio.

Posteriormente y desde 1994, *H. pylori* está clasificada por la Oficina Internacional de Investigación de Cáncer como carcinógena en humanos; desde entonces, se acepta que es una de las causas más importantes del cáncer de estómago y de linfomas de MALT.

Por el contrario, la infección por *H. pylori* se asocia con un riesgo menor de adenocarcinoma esofágico¹⁹.

Esta actividad patogénica viene determinada por la cronificación de la infección ya que el sistema inmune es prácticamente incapaz de erradicar este patógeno.

La investigación del *H. pylori* tiene un reto principal y fundamental: identificar los factores de virulencia de esta bacteria para evitar la progresión de la infección.

6.1. METABOLISMO.

H. pylori tiene un metabolismo complejo, usa hidrógeno y metanogénesis como fuente de energía, y además presenta enzimas como la oxidasa y catalasa que intervienen en los procesos respiratorios.

Las especies de *Helicobacter* son quimioorganotrofas. Son asacarolíticas (no hay fermentación ni oxidación de azúcares), aunque si tienen capacidad para la oxidación de glucosa.

Tienen los sistemas enzimáticos para utilizar parcialmente las vías metabólicas de las Pentosas-Fosfato, y el ciclo de ácidos tricarboxílicos, pero carecen de la vía del glioxilato.

No hidrolizan gelatina, almidón, caseína o tirosina. La actividad de oxidasa, ureasa y catalasa está presente en *H. pylori*, enzimas muy útiles para su identificación (Figura 2).

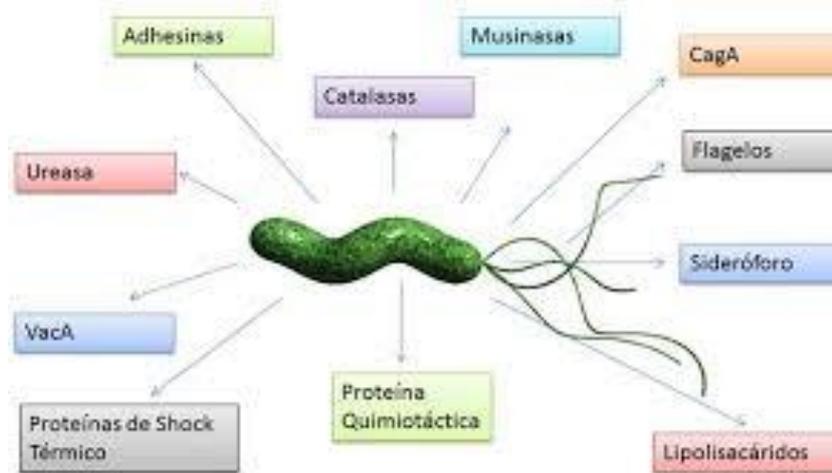


Figura 2: Principales características metabólicas de *H. pylori*.

W. H. Peña Jiménez, 2011²⁰.

Gracias su morfología helicoidal, la bacteria penetra en la mucosa del estómago, donde persiste adhiriéndose a las células epiteliales gracias a unas proteínas fijadoras que se comportan como las adhesinas.

La bacteria secreta abundante ureasa, la cual convierte la urea química en dióxido de carbono y amoníaco ($\text{CO (NH}_2)_2 \rightarrow 2\text{NH}_3 + \text{CO}_2$), compuesto que neutraliza la acidez del estómago permitiéndole sobrevivir en medios tan hostiles²⁰.

El amoníaco va a neutralizar parcialmente la acidez gástrica. El jugo gástrico, con gran contenido de ácido clorhídrico, es secretado por el estómago y usado por el organismo para digerir los alimentos y eliminar las bacterias que ingresen con los alimentos. Sin embargo, la acidez gástrica no afecta a *H. pylori* gracias a la producción de amoníaco neutralizante del ácido clorhídrico. No obstante, el amoníaco es un compuesto muy tóxico, por lo que daña la pared gástrica y las células epiteliales, colaborando en el proceso de formación de úlceras²¹.

H. pylori tiene una gran variabilidad antigénica ya que presenta un número elevado de genes que codifican proteínas de membrana dándose diferentes procesos de recombinación con la aparición de una gran variabilidad antigénica. Esta variabilidad le permite “escapar” de la respuesta inmunitaria explicando su tendencia a la cronicación de la infección.

6.2. FACTORES DE VIRULENCIA Y PATOGENICIDAD.

Los factores de virulencia asociados a las infecciones por *H. pylori* han sido estudiados recientemente destacándose tres: *cagA*, *vacA* y *babA*. La característica más importante es que ninguno de ellos implica el desarrollo de la enfermedad como tal, pero si la asociación de los mismos promueve un mayor riesgo a padecerlas²².

Esta bacteria origina una fuerte respuesta inmunitaria innata y específica (humoral y celular) en la mucosa gástrica, no obstante, el sistema inmune humano es incapaz de eliminarla dada su variabilidad antigénica. Con su colonización, libera tóxicos.

La respuesta inmunitaria innata origina una fuerte respuesta inflamatoria por la interacción de linfocitos, neutrófilos, macrófagos, entre otras, que liberan gran cantidad de citocinas proinflamatorias y mediadores químicos. Todo ello, conlleva la producción de un cuadro inflamatorio de la mucosa gástrica o gastritis.

La úlcera péptica, el adenocarcinoma y el linfoma gástrico son complicaciones de la inflamación crónica de la mucosa²².

El proceso inflamatorio de la mucosa gástrica procede, por una parte, de los factores de virulencia y patogenicidad de *H. pylori*, y de la respuesta inmunitaria por otra.

Factores de virulencia²³:

H. pylori posee factores de virulencia que ayudan a colonizar el epitelio superficial, penetrando en las criptas y en el espacio intercelular.

- UREASA: es la enzima más abundante producida por *H. pylori*, de cuya actividad depende el pH alrededor de la bacteria.

El mecanismo usado para protegerse del pH ácido consiste en la acumulación de gran cantidad de ureasa en el citoplasma y en la superficie bacteriana. La ureasa hidroliza la urea del estómago y el pH gástrico pasa a ser neutro. De este modo logra alcanzar las células de la mucosa.

El amoníaco producido es el causante de la necrotización de los tejidos, dando gastritis crónicas, las cuales pueden degenerar en carcinomas. Por otra parte, un exceso de amoníaco mataría a la bacteria, por lo que la actividad de la ureasa es regulada²².

- SISTEMAS ANTIOXIDANTES: *H. pylori* es una bacteria microaerofílica vulnerable a la toxicidad del O₂.

Durante la colonización se da una respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos, generando muchos metabolitos reactivos del O₂. Estos metabolitos reactivos (H₂O₂, O⁻, OH, etc) son tóxicos para la bacteria que cuenta con mecanismos de detoxificación y de reparación de daños, favoreciendo así su supervivencia.

No obstante, los sistemas pueden ser insuficientes para neutralizar la oxidación. Por ello *H. pylori* cuenta con un mecanismo para reparar el DNA dañado: las proteínas *RecA*.

- FLAGELOS: La gran movilidad de estas bacterias es esencial para colonizar la mucosa gástrica. Esta movilidad se debe a la existencia de flagelos terminales compuestos fundamentalmente por proteínas del grupo de las flagelinas.

Las flagelinas, aparte de su intervención en la movilidad de los flagelos se unen al receptor TLR5, interviniendo en la activación de la respuesta innata

La morfología espiral unida a la movilidad imprimida por los flagelos facilita la penetración en el moco gástrico. Una vez la bacteria contacta con el moco, produce una proteasa que lo digiere y así facilita su avance. La falta de flagelinas ocasiona la pérdida de la movilidad.

- ADHESINAS: *H. pylori* usa múltiples adhesinas capaces de unirse a receptores del huésped para su unión a la mucosa gástrica.

Como receptores hay glicerofosfolípidos, sulfátidos, componentes de la matriz extracelular y glicoconjugados. En general, uno de los mecanismos utilizados por el sistema inmune para evitar la colonización bacteriana y posteriormente la infección, consiste en el bloqueo de las adhesinas bacterianas, impidiendo que se unan a los receptores celulares. Sin embargo, en el caso de *H. pylori*, una sola clase de anticuerpos no inhibe por completo la adhesión de la bacteria a la célula ya que la bacteria tiene un número importante de adhesinas.

- *H. pylori* aA (*H. pylori* adhesin A): es una de las principales proteínas de la membrana externa de la bacteria que actúa como adhesina, mediando la unión entre glicoconjugados con ácido siálico de células epiteliales gástricas y de neutrófilos.

Es un antígeno de membrana reconocido por los anticuerpos humanos, por lo que puede ser usado en los ensayos serológicos y para vacunas.

- BabA (Blood antigen binding Adhesion): son antígenos fucosilados de grupo sanguíneo expresados por eritrocitos y células epiteliales humanas. La adhesina BabA se une al *H. pylori* en las células epiteliales gástricas⁹.

Esta unión desarrolla anticuerpos frente a las células productoras de ácido y contribuye a la gastritis crónica y pérdida de células parietales.

- SabA (Sialic acid binding Adhesion): la bacteria se une a los receptores con el ácido siálico de los neutrófilos y origina la activación de su respuesta oxidativa²⁴.
- OipA (outer membrane inflammatory protein): todas las cepas poseen el gen que codifica para esta adhesina, pero sólo algunas la expresan. No está claro su papel.

Factores de patogenicidad:

- VacA (vacuolating cytotoxin)²⁵: la proteína VacA es una toxina que induce vacuolización en las células epiteliales. Es producida por el 50% de las cepas de *H. pylori*.

El cambio en el gradiente de pH atrae sustancias alcalinas y hace que se capte agua por ósmosis, dando vacuolización alrededor del núcleo, estallido y muerte celular.

La proteína VacA puede inducir la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial y, por tanto, inducir el desarrollo de procesos oncogénicos.

El aumento de citoquinas proinflamatorias producidas por la respuesta inmunitaria innata al interactuar con VacA y otras diferentes estructuras bacterianas (LPS, peptidoglicano, etc), junto con otros factores, originan alteraciones morfológicas que provocan el desarrollo de gastritis atróficas y metaplasia gastrointestinal.

- CagA (cytotoxin-associated gene A)^{25,26}: su presencia está asociado a una sintomatología más grave, desde una gastritis severa a cáncer gástrico.

Los genes de CagA se relacionan con señales ambientales: el nivel de oxígeno, el pH, la osmolaridad, la fase de crecimiento bacteriano, etc.

Por tanto, la infección por cepas que producen estas toxinas es más frecuente en pacientes con úlcera péptica y cáncer gástrico, que en pacientes que sólo padecen gastritis¹⁴.

Tabla 5: Tabla resumen de los factores de virulencia y patogenicidad.

| GEN | POSIBLE PAPEL |
|------|---|
| VacA | El producto secretado (vacA) causa una variedad de cambios en las células epiteliales como formación de vacuolas, reducción de apoptosis y debilitamiento de las uniones celulares. |
| CagA | Marcador de las islas de patogenicidad que codifica un sistema de secreción que transfiere las proteínas cagA al interior de las células huésped. |
| BabA | Codifica la proteína exterior de la membrana que media la adherencia de un antígeno de grupo sanguíneo específico en la superficie de las células epiteliales gástricas. |
| SabA | Activación de la respuesta oxidativa. |

Bailey & Scott. Diagnóstico microbiológico²⁷.

No solo existen factores de virulencia y patogenicidad implicados en la patogénesis del *H. pylori*, existe también otro factor, no incluido en los grupos anteriores, importante y muy relacionado con la bacteria.

-LPS (lipopolisacárido) es una estructura que se encuentra en la envoltura externa de la pared celular de las bacterias Gram negativas. Es el principal responsable de la activación de la respuesta inmunitaria innata al interactuar con las proteínas TLR4 de los macrófagos y células presentadoras del antígeno. Al interactuar con los receptores TLR4 activa el sistema NFκB produciendo citocinas proinflamatorias²⁸.

El LPS de *H. pylori* presenta una triple estructura: la capa polisacárida (antigénica), el núcleo oligosacárido y el lípido A (ligando del TLR4) (Figura 3).

La capa polisacárida expresa los antígenos BabA, hecho asociado a patologías más graves.

El LPS de *H. pylori* es bastante inerte comparado con el de otras bacterias Gram negativas, explicando así la baja respuesta inmunológica; la infección por *H. pylori* puede persistir durante más tiempo produciendo una infección crónica.

El LPS de *H. pylori* puede afectar a la mucosa por la actividad del pepsinógeno I, mientras que la pepsina puede contribuir en la ulceración duodenal. Se ha comprobado que los niveles de pepsinógeno gástrico se correlacionan con los niveles séricos. Los niveles de pepsinógeno I caen tras la erradicación de *H. pylori*²⁸.

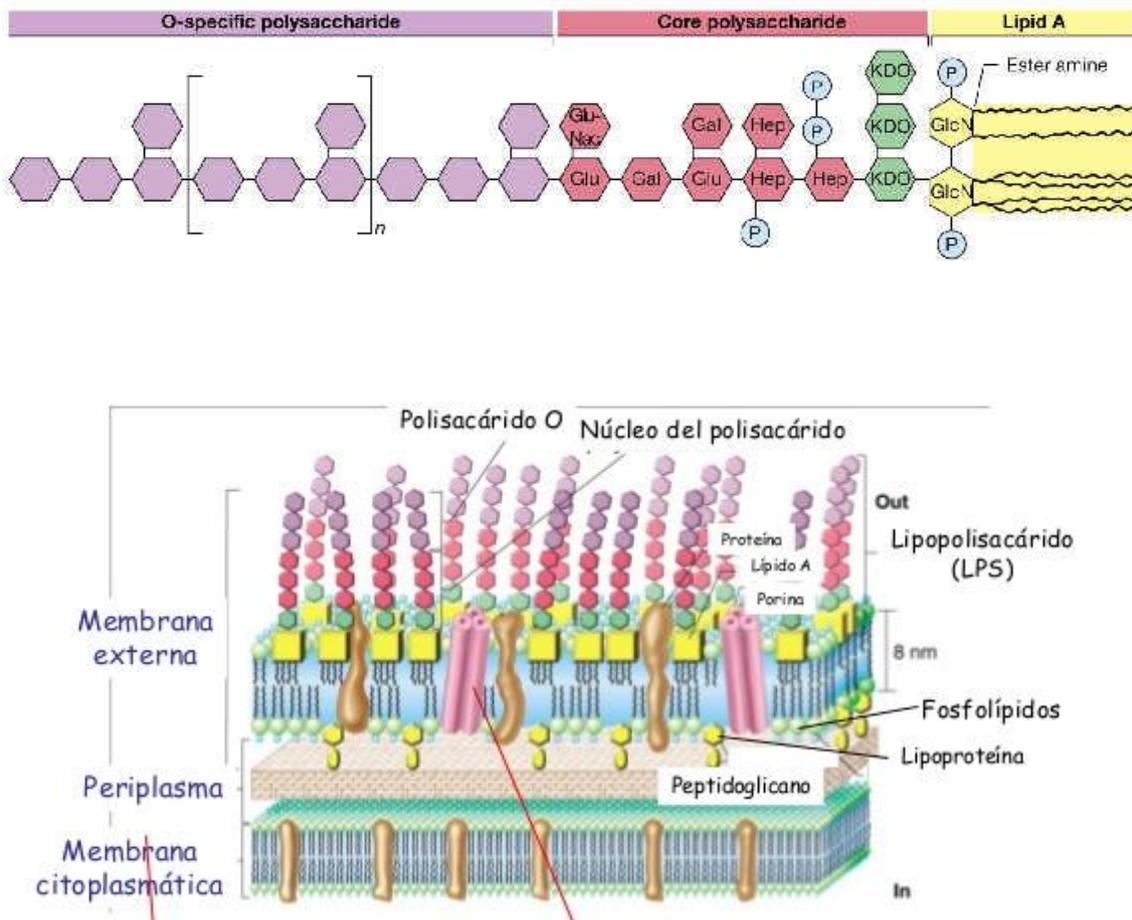


Figura 3: Estructura LPS bacteria gram negativa y estructura de la pared celular de *H. pylori*.

6.3. CUADROS CLINICOS.

Cuando el humano se infecta por *H. pylori*, suele darse un estado asintomático en la mayoría de los casos, lo que se llama “gastritis silenciosa”.

Sin embargo, en determinadas ocasiones (30%) puede causar los siguientes síntomas previos al diagnóstico²⁹:

- Irritación en el estómago.
- Sensación de acidez.
- Náuseas.
- Hinchazón abdominal.
- Sensación de plenitud: disminución del apetito habiendo comido poco o nada.
- Pérdida de peso.

Esta sintomatología es común en úlceras o gastritis, no obstante, patologías más severas también pueden comenzar de este modo.

6.3.1. Consecuencias.

Aunque esta bacteria no suele dar sintomatología, puede causar desde gastritis, hasta úlceras digestivas, duodenales y/o gástricas.

En raras ocasiones, deriva en carcinoma gástrico, destacando el linfoma gástrico MALT.

6.4. ENFERMEDADES RELACIONADAS.

Son muchas las patologías asociadas a *H. pylori*, la mayoría de ellas se dan a nivel gástrico; no obstante, también pueden darse de otro tipo.

De menor a mayor gravedad, destacan: úlceras, gastritis (crónicas en su mayoría), linfomas tipo MALT y adenocarcinomas gástricos³⁰.

Cabe destacar que todas las patologías mencionadas anteriormente pueden estar correlacionadas; cuando *H. pylori* coloniza la mucosa gástrica humana produce una

gastritis superficial, que si persiste, puede desarrollar una úlcera péptica o una gastritis atrófica, primer paso de la evolución a cáncer gástrico³¹.

Pese a la realización de numerosos estudios sobre el modo de actuación de esta bacteria, no se conoce claramente por qué actúa de forma asintomática en unos pacientes y sintomática en otros.

Parece que el desarrollo de la enfermedad puede estar relacionado con factores genéticos, ambientales o la patogenicidad de la propia bacteria³¹.

6.4.1. Manifestaciones gástricas.

- GASTRITIS CRÓNICA^{4,29}: Se origina tras la infección por *H. pylori*. Puede darse sin manifestaciones o bien originar clínica propia de gastritis aguda.

Se caracteriza por infiltración inflamatoria crónica mixta, con linfocitos y células plasmáticas; es un proceso dinámico que evoluciona hacia atrofia, afectando al antro y extendiéndose hacia el cuerpo.

Tras la administración de un tratamiento, se observan mejorías a nivel histológico, pero la desaparición no es completa hasta pasados 6-12 meses.

La sintomatología asociada a la gastritis por *H. pylori* es muy variable, puede darse dispepsia no ulcerosa, con síntomas como dolor epigástrico, sensación de plenitud, náuseas y vómitos.

-ÚLCERA PÉPTICA/DUODENAL^{4,29}: La asociación de *H. pylori* con la úlcera duodenal es alta: un 90% de los pacientes presentan el microorganismo y la mayoría se curan al erradicar la bacteria.

El número de pacientes afectados por úlcera gástrica es menor (70%), el porcentaje restante que las presenta está asociado a factores diversos, como el consumo de antiinflamatorios no esteroideos.

Se da mayormente en hombres en edad media, entre 35 y 65 años, y es menos común que la úlcera duodenal.

Los pacientes con úlceras pueden expresar sintomatología típica de la enfermedad ulcerosa péptica: epigastralgia, que aparece después de las comidas y disminuye con la ingesta de alimentos y antiácidos.

La sintomatología ulcerosa puede acompañarse de vómitos, pirosis, anorexia, adelgazamiento y, en casos aislados, hemorragia digestiva.

Desde 1994, *H. pylori* está incluido como agente biológico carcinogénico (Categoría 1) por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la OMS. La obtención de estos datos se ha basado en evidencias epidemiológicas que lo relacionan con dos tipos de cáncer gástrico: los linfomas tipo MALT y el adenocarcinoma gástrico³².

-LINFOMA GÁSTRICO TIPO MALT²⁹: Los pacientes que presentan este tipo de linfoma tienen una positividad del 90% a *H. pylori*. Su localización principal es el antro, lugar con más tejido linfoide de todo el estómago.

Varios estudios han destacado que, tras la erradicación de la bacteria, el linfoma persiste, incluso puede extenderse.

-CÁNCER GÁSTRICO³⁰: Tras la infección por *H. pylori* se origina una gastritis superficial, que si se cronifica, puede dar atrofia, condición precancerosa.

Se han descrito dos mecanismos relacionados con la capacidad carcinogénica del *H. pylori*:

1. Posibilidad de generar radicales libres asociada a una infección por la bacteria, dando una mutación en las células huésped.
2. "Ruta perigenética", mecanismo que implica la alteración de proteínas de adhesión dando transformaciones fenotípicas en la célula huésped.

De acuerdo con el mecanismo perigenético, se cree que *H. pylori* induce inflamación y niveles localmente altos de moléculas señalizadoras, TNF-alfa o interleucina 6, que podrían alterar la capacidad de adhesión de las células epiteliales del estómago y conducir a la dispersión y migración de células mutadas³³.

La incidencia de cáncer gástrico en Estados Unidos ha descendido un 80% desde el año 1900 hasta el 2000. Sin embargo, en este mismo periodo han aumentado mucho las enfermedades relacionadas con el reflujo gastroesofágico y el cáncer de esófago.

El estudio del genoma de *H. pylori* se centra en aspectos relacionados con la patogenicidad, la erradicación y el tratamiento de patologías surgidas a raíz de una infección por esta bacteria.

6.4.2. Otras patologías relacionadas.

Las patologías más comunes se dan a nivel gástrico (en ocasiones duodenal), pero ocasionalmente, se ha relacionado la infección por *H. pylori* con variedad de manifestaciones clínicas:

-DISLIPEMIA³⁴: La infección por *H. pylori* está asociada con niveles bajos de HDL y altos de LDL, triglicéridos y colesterol total. También, la apolipoproteína B está aumentada y la A disminuida.

La presencia de *H. pylori* en algunas personas es debida a condiciones socioeconómicas bajas. Así mismo, las alteraciones en la homeostasis lipídica también tienen relación directa con ese factor, así como con la edad, el peso y la presencia de diabetes.

Se ha comprobado que la erradicación de esta bacteria aumenta los niveles de HDL, y disminuye los restantes.

-ASMA³⁵: Varios estudios demuestran que *H. pylori* posee antígenos específicos que podrían mediar alteraciones en el sistema inmune para promover la tolerancia y reducir el asma.

No está clara esta hipótesis dado que la presencia de esta bacteria junto con el asma se correlaciona con la falta de higiene del hogar.

Los estudios experimentales realizados en animales han dado resultados poco concluyentes.

-OBESIDAD³⁵: Se ha propuesto que el aumento de peso podría estar relacionado con la ausencia de *H. pylori*. Existen pocos datos acerca de la obesidad con y sin la presencia de la bacteria.

H. pylori tiene como sintomatología pérdida de apetito y de peso, por lo que sí podría ser una hipótesis verídica ya que su ausencia provocaría el caso contrario, aumento del apetito.

-HIPER-HOMOCISTEINEMIA³⁴: *H. pylori* causa atrofia gástrica, la cual se asocia a malabsorción de vitamina B12 y ácido fólico, causando hiper-homocisteinemia.

Esta patología también es la causante de la reducción de la grelina y la inducción de la inflamación crónica a nivel gástrico.

-ANEMIA FERROPÉNICA REFRACTARIA³⁶: Común en pacientes pediátricos con depósitos de hierro bajos ocasionando una gastritis.

Se duda si el origen es por pérdidas de hierro, por déficit en la absorción o por la competencia entre el *H. pylori* y el huésped infectado por la necesidad de hierro; no obstante, la erradicación de la bacteria normaliza las cifras de hierro en sangre.

-RETRASO EN EL CRECIMIENTO^{30,35}: Se estableció una relación con la infección por *H. pylori* en niños y adolescentes.

Sin embargo, años después, estudios prospectivos contradicen este hecho, y asocian el retraso en el crecimiento al nivel socioeconómico, ya que esta infección es común en países en desarrollo, con hiponutrición y diarreas.

Otro hecho podría ser que la aparición de gastritis afecte a hormonas del crecimiento, aumentando la leptina y disminuyendo la grelina, influyendo así en el apetito, y como consecuencia en la masa corporal.

-HIPERTENSIÓN³⁴: Diversos estudios han demostrado que la erradicación de *H. pylori* disminuye la presión en sangre. Destaca en población adulta y con sobrepeso.

-ARTERIOSCLEROSIS³⁴: La infección por *H. pylori* está asociada con la edad, por lo que la arteriosclerosis podría ser ocasionada por la misma y no por esta bacteria.

También, se puede ver influenciada por el nivel socioeconómico.

-INTOLERANCIA A LA GLUCOSA³⁴: Se ha comprobado la asociación entre la presencia de *H. pylori* y la resistencia a la insulina.

-OTRAS MANIFESTACIONES: Se ha asociado la infección por *H. pylori* con la aparición de urticarias, al encontrarse anticuerpos IgG frente a *H. pylori* elevados. También se han dado casos de enfermedad inflamatoria intestinal³⁵.

6.5. RELACIÓN CON LA NUTRICIÓN.

La relación entre *H. pylori* y nutrición está en constante estado de investigación dado que cada vez son más las patologías que se suceden a lo largo del tiempo que tienen relación directa con el estado nutricional y la bacteria.

Tanto macronutrientes como micronutrientes son esenciales en el desarrollo de las funciones vitales. *H. pylori* cambia la secreción y acidifica las funciones del estómago, de forma que esta situación afecta directamente a la digestión y absorción de nutrientes en general.

En el caso de los macronutrientes, como ya se ha referido en el puntos anteriores, destaca la dislipemia, un aumento de los niveles de LDL, colesterol total y triglicéridos como resultado de unas condiciones socioeconómicas desfavorables, así como alteraciones en la homeostasis lipídica³⁴.

En cuanto a la relación con el metabolismo de carbohidratos cabe destacar que numerosos estudios afirman que *H. pylori* interfiere creando una resistencia a la insulina, por lo que se tendería a crear picos de glucemia³⁴.

El papel de las proteínas relacionado con la infección por *H. pylori* es el menos claro en cuanto a los macronutrientes.

El papel de los micronutrientes está desarrollado en el estudio "*H. pylori* y micronutrientes"³⁷, que trata específicamente las vitaminas A, C, E, B12, hierro, folato, zinc y selenio.

-HIERRO³⁷: Muchas zonas del mundo tienen carencias de este mineral, pero su déficit aumenta si se padece una infección por *H. pylori*, demostrada en diferentes estudios epidemiológicos.

En este estudio, se ha observado en personas infectadas con esta bacteria, que tras su erradicación, los niveles de hierro en sangre habían aumentado. Cabe destacar que la suplementación de hierro en presencia de *H. pylori* es ineficaz.

No están claros los mecanismos por lo que no se absorbe el hierro, pero se cree que podrían ser varios:

1. La absorción de hierro podrían verse afectada por la gastritis provocada por *H. pylori*.
2. La bacteria podría competir con el organismo por la absorción de hierro.
3. La infección por *H. pylori* podría estar relacionada con la falta de vitamina C en el jugo gástrico, fundamental en la absorción del hierro.

-VITAMINA B12³⁷: La dificultad del organismo para extraer la cobalamina de los alimentos resulta de la imposibilidad de secretar ácido gástrico y pepsina por la infección por *H. pylori*.

Datos epidemiológicos revelan que las personas que presentan la bacteria tienen más deficiencias de B12 que las que no. Si no se trata la infección puede persistir a lo largo de la vida provocando una hiperhomocisteinemia en la población adulta-anciana, implicando un riesgo severo en enfermedades cardio y cerebrovasculares.

Los mecanismos de absorción de B12 no están claros en relación con una infección por *H. pylori*:

1. Disminución de la secreción de ácido en una gastritis provocada por *H. pylori*.
2. Disfunción secretora del factor intrínseco.
3. *H. pylori* provocaría una disminución en la secreción de ácido ascórbico y aumento del pH gástrico.

Se demostró que una tercera parte de los pacientes con anemia perniciosa carecían de *H. pylori*, y que aquellos con una infección activa tenían unas características funcionales e histológicas diferentes.

-VITAMINA C³⁷: Su forma reducida es el ácido ascórbico, que puede actuar como antioxidante, ejerciendo un papel anticarcinógeno.

Los metabolitos reactivos del oxígeno (ROS) disminuyen conforme desaparece la infección por *H. pylori*, que a su vez disminuye las concentraciones de vitamina C en el jugo gástrico.

Esta asociación podría ser importante a la hora de relacionar *H. pylori* con úlceras y cáncer gástrico.

Se afirma que la vitamina C puede tener un papel importante en la iniciación y progresión de la infección, pero no está claro el papel de los suplementos vitamínicos en estos casos. Lo que sí se sabe es que la colonización de la mucosa por *H. pylori* reduce la concentración de vitamina C del jugo gástrico.

-VITAMINA A³⁷: La infección por *H. pylori* baja los niveles de β -caroteno en plasma, contribuyendo al aumento de atrofia gástrica y metaplasia intestinal.

Sin embargo, no hay estudios concluyentes que afirmen una clara relación entre *H. pylori* y vitamina A, ya que al erradicar la bacteria, los niveles de β -caroteno no cambian.

-VITAMINA E³⁷: El α -tocoferol es la forma activa de la vitamina E presente en el 95% del cuerpo, siendo la vitamina liposoluble más importante con un papel protector de la mucosa.

Se observó que esta vitamina es mayor en el cuerpo del estómago, lugar con más probabilidad de infección. Esto refleja la movilización de las reservas antioxidantes con el fin de erradicar la bacteria.

Al igual que la vitamina A, una menor presencia de vitamina E contribuye al aumento de atrofia gástrica y metaplasia intestinal.

-SELENIO³⁷: Micronutriente esencial que protege a las membranas del daño oxidativo, por lo que su déficit provocaría daños en los tejidos.

Estudios demuestran altas concentraciones de selenio en pacientes con *H. pylori*, relacionadas con el aumento del estrés oxidativo.

-FOLATO³⁷: No hay relación significativa entre la presencia de *H. pylori* y los niveles de folato.

No obstante, los niveles de absorción de folato pueden verse disminuidos como consecuencia de una menor concentración de vitamina C o por aumento de pH en el jugo gástrico, situación de pacientes con *H. pylori*.

-ZINC³⁷: No se encontró relación significativa entre la presencia de *H. pylori* y los niveles de zinc.

Por tanto, la presencia de *H. pylori* puede afectar los niveles de hierro y vitaminas B12, C y E; en el resto de micronutrientes estudiados no se han obtenido resultados concluyentes.

7. DIAGNÓSTICO.

Existen gran variedad de métodos para diagnosticar una infección por *H. pylori*. Sin embargo, lo primero que hay que conocer es si realmente la gastritis está producida por esta bacteria.

7.1. MÉTODOS INVASIVOS.

La muestra de mucosa gástrica se obtiene mediante métodos invasivos, en los cuales se realizan maniobras específicas para llegar al foco de infección.

Destaca la endoscopia gástrica, método en el cual se introduce una cámara y se observa si existe inflamación en las paredes del estómago; en casos de sospecha, se toman muestras de la mucosa para su posterior estudio.

Una vez obtenida la biopsia, se analiza mediante determinados procedimientos para que el resultado sea lo más preciso y rápido posible³⁸. Con las muestras biopsicas se procede a:

-ANÁLISIS HISTOLÓGICO: Examen de las muestras de tejido obtenidas mediante las técnicas de tinción de Gram o de Warthin-Starry, que permiten diagnosticar si el

paciente presenta o no infección por *H. pylori*; también se pueden realizar técnicas inmunohistoquímicas.

Es el método más efectivo, rápido y exacto a la hora de aportar un diagnóstico. Permite definir con precisión el patrón de gastritis.

-CULTIVOS: Imprescindible para poder conocer la sensibilidad a los antimicrobianos. Ayuda a conocer los factores de virulencia y a tipificar las cepas para posteriores estudios epidemiológicos³⁸.

Para visualizar correctamente el crecimiento de esta bacteria, se requiere alrededor de una semana de incubación en una atmósfera de microaerobiosis humidificada a 35-37°C¹⁰.

-PCR (Reacción en Cadena Polimerasa)^{25,38}: Prueba más sensible y costosa en la que se identifican genes específicos de *H. pylori*. Tiene como ventajas la gran sensibilidad y la posibilidad de estudiar los genes asociados a la virulencia (CagA y VacA), genes asociados a la adhesión (BabA) y genes de resistencia a antibióticos (Clarithromicina).

-“TEST RÁPIDO DE UREASA”³⁸: Mide la ureasa activa en biopsias. Se visualiza la presencia de *H. pylori* mediante un cambio en los indicadores de pH, resultante de la descomposición de la urea. Esta prueba es sensible a la toma de medicamentos que pueden originar falsos positivos.

7.2. MÉTODOS NO INVASIVOS.

Métodos más recomendados para diagnosticar la presencia de *H. pylori*, aunque menos precisos y fiables. Son usados comúnmente es para observar la evolución de la infección tras la administración de un tratamiento³⁸.

-SEROLOGÍA: La aparición de una respuesta inmunitaria a una infección provoca el aumento de anticuerpos IgG e IgA. La detección de anticuerpos específicos, como CagA y VacA, puede tener especial interés en estudios sobre virulencia²⁵.

- TEST DE SANGRE COMPLETA³⁸: Inmunoensayo indirecto realizado en fase sólida. Existen tiras comercializadas de fácil uso (como Pyoriset®), que pueden detectar la

presencia de la bacteria en una gota de sangre cuando el paciente acude a consulta. No obstante, es poco recomendado.

-ANÁLISIS DE SANGRE y ANÁLISIS DE HECES³⁸: Son los métodos principales y más usados para saber si existen antígenos de *H. pylori*. Tienen una fiabilidad entorno al 80%.

Así mismo, los análisis de sangre permiten el recuento de glóbulos rojos; el déficit en forma de anemia podría sugerir una infección por *H. pylori*.

-PRUEBA DEL ALIENTO CON UREA³⁸: El paciente bebe urea marcada isótopos no radioactivos, produciéndose posteriormente dióxido de carbono marcado, detectado en la respiración. Muy fiable, puede detectar la persistencia de la bacteria de 4-6 meses post tratamiento.

-DETECCIÓN DE ANTICUERPOS EN ORINA³⁸: Inmunocromatografía que en fase sólida detecta IgG frente a *H. pylori*. Buena sensibilidad y especificidad. No está recomendado.

- DETECCIÓN DE ANTICUERPOS EN SALIVA³⁸: Prueba de fácil realización y obtención, pero poco fiable.

Tabla 6: Resumen métodos diagnóstico *H. pylori*.

| | Ventajas | Inconvenientes |
|-----------------------------------|---|---|
| Pruebas endoscópicas | | |
| <i>Histología</i> | Excelente sensibilidad y especificidad. | Costoso. Requiere tinciones especiales. |
| <i>Cultivo</i> | Muy específico. | Costoso y complicado. |
| <i>PCR</i> | Alta sensibilidad y especificidad. | Complicado. Metodología no estandarizada. |
| <i>Test rápido ureasa</i> | Alta especificidad, barato y rápido. | No útil post-tratamiento. |
| Pruebas no endoscópicas | | |
| <i>Serología</i> | Fácil obtención. Estudios sobre virulencia. | - |
| <i>Sangre completa</i> | Fácil obtención. | Tiras de análisis caras. |
| <i>Análisis en sangre y heces</i> | Fiabes. Fácil obtención. | - |
| <i>Prueba aliento con urea</i> | Fiable y análisis a largo plazo | Presencia de isótopos radioactivos. |
| <i>Ac orina</i> | Sensible y alta especificidad | No recomendada. |
| <i>Ac saliva</i> | Fácil obtención y realización. | Poco fiable. |

Elaboración propia.

8. TRATAMIENTO.

Generalmente, el tratamiento de este tipo de gastritis incluye medicamentos que ayudan tanto a la disminución de la acidez estomacal, como a la curación del revestimiento del estómago. Por todo ello se utiliza una combinación de fármacos²⁹:

- ANTIÁCIDOS: Alivian los síntomas. Hay que tener en cuenta que el ácido irrita el tejido inflamado, por lo que son de gran utilidad.
- ANTIBIÓTICOS: Erradican la infección por *H. pylori*
- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP): Más eficaces que los bloqueantes de histamina.

Marshall y Warren descubrieron que los antibióticos eran efectivos para el tratamiento de la gastritis. En 1994, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos informaron que las úlceras gástricas más comunes eran causadas por *H. pylori*, y recomendaron el uso de antibióticos^{3,6}.

La medicación tradicional antes de conocer la implicación del *H. pylori* en las patologías gástricas, era tratada con medicamentos para neutralizar la acidez, por lo que reaparecían cuando cesaba el tratamiento.

Antes, el tratamiento consistía en sales de bismuto, efectivo a corto plazo; posteriormente, cuando la infección era sintomática se usaba amoxicilina, tetraciclina o claritromicina.

La terapia triple, recomendada por el consenso de Maastrich³⁹, se aplica actualmente y consiste en:

- Un inhibidor de la bomba de protones (IBP): Destacando el omeprazol
- Dos antibióticos: Amoxicilina y claritromicina. Si el paciente presenta alergia a la penicilina se sustituye la amoxicilina por metronidazol.

Este triple tratamiento consigue su erradicación en el 80% de los casos y la curación de las úlceras gástricas ocasionadas³⁹.

La epidemiología de *H. pylori* muestra datos preocupantes acerca de la infección y evolución de la enfermedad, por lo que en los últimos años se han llevado a cabo muchas reuniones de consenso.

La primera, fue la del Instituto Nacional de Salud de EE.UU., pionero en recomendar un tratamiento erradicador en pacientes infectados por *H. pylori* y con presencia de úlcera duodenal.

El Consenso de Maastrich (2005), uno de los más importantes, consideró una indicación clara de tratamiento en caso de³⁹:

- Enfermedad ulcerosa péptica (activa o no activa incluyendo la complicada).
- Linfoma de linfoma MALT de bajo grado.
- Gastritis atrófica.
- Tras una resección por cáncer gástrico.
- Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico.
- Deseo del paciente (después de consultar con su médico).

Se usan fármacos antagonistas de los receptores de:

-HISTAMINA: Cimetidina, nizatidina, ranitidina y ranitidina. Actúan como antagonistas competitivos de la histidina sobre los receptores de histamina.

Reducen la secreción ácida, tanto basal como la estimulada por gastrina, histidina y agonistas muscarínicos.

-INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, etc. Actúan en las células parietales e inhiben de forma reversible la enzima H-K ATPasa, bloqueando la secreción de ácido²⁹.

8.1. ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS PARA ERRADICAR *H. PYLORI*.

-AMOXICILINA²⁹: Único betalactámico ensayado útil en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Se utiliza en diferentes pautas de tratamiento asociado a metronidazol, tetraciclina o claritromicina. Es el fármaco más estable en el medio ácido y el que alcanza mayores concentraciones en tejidos después de una dosis oral.

En Europa, la resistencia a amoxicilina es muy baja, menor del 1%, pero en otros países, como en un estudio realizado en Irán, la resistencia fue del 56%⁴⁰.

-CLARITROMICINA: Macrólido más utilizado que presenta una excelente actividad frente a *H. pylori*, siendo muy estable en medio ácido. Inhibe la síntesis de proteínas mediante su acción a nivel de los ribosomas bacterianos.

En los últimos años se ha observado un incremento de resistencia a claritromicina en países europeos, no obstante, en los países nórdicos no, diferencia que se debe principalmente al consumo de macrólidos. Claritromicina fue comercializada en España a principio de los años 90 y ha sido muy utilizado para tratar enfermedades del tracto respiratorio superior⁴⁰.

-COMPUESTOS DE BISMUTO²⁹: Actúan como citoprotectores, aumentan la producción de moco y prostaglandinas, evitan la unión de *H. pylori* a la mucosa gástrica y destruyen la integridad de la pared bacteriana.

-METRONIDAZOL⁴⁰: Antimicrobiano muy utilizado en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, que junto con amoxicilina y sales de bismuto, ha obtenido tasas muy altas de erradicación. Reducido, produce pérdida de la estructura helicoidal del DNA, rotura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular⁷.

La resistencia al metronidazol está aumentando en los últimos años, más en países subdesarrollados por el alto consumo de este antibiótico para tratar enfermedades parasitarias e infecciones ginecológicas.

-TETRACICLINA²⁹: Usada en la práctica clínica, aunque no puede utilizarse en enfermos pediátricos.

-FURAZOLIDONA²⁹: Fármaco, del grupo de los nitrofuranos, más eficaz en la curación de la úlcera duodenal y en erradicar *H. pylori* de la mucosa gástrica. El mecanismo de acción es similar al del metronidazol.

-LEVOFLOXACINO²⁹: Utilizado con éxito en la erradicación de la bacteria. Las quinolonas inhiben la replicación del DNA bacteriano, uniéndose a las topoisomerasas e inhibiendo su acción.

-RIFABUTINA²⁹: Antibiótico derivado de la rifampicina, utilizado para el tratamiento de infecciones por micobacterias o *Legionella* spp. Alta eficacia contra *H. pylori*, cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición del inicio de la síntesis de RNA.

8.2. CAUSAS DE FRACASO DEL TRATAMIENTO.

Son diversas las causas por las que puede fracasar un tratamiento; desde problemas con el propio tratamiento, como dosis inadecuadas y duración incorrecta, a factores del paciente, como la falta de adherencia al tratamiento^{29,40}.

Entre los factores dependientes del microorganismo, la adquisición de resistencia a los antibióticos, que quizá esté asociada a las características particulares de cepa bacteriana.

Métodos de detección de resistencia.

La resistencia a antimicrobianos se puede detectar mediante diferentes métodos⁴⁰:

- MÉTODOS FENOTÍPICOS: Basados en la apariencia macroscópica tras el cultivo de la bacteria: halos de resistencia, turbidez, etc.
- MÉTODOS GENOTÍPICOS: Detección de los genes y las mutaciones implicadas en la resistencia.

-DILUCIÓN EN AGAR⁴⁰: Método fenotípico de referencia, pero poco útil de forma rutinaria, aunque válido para confirmar los resultados obtenidos por otros métodos.

-DILUCIÓN EN CALDO: Permite determinar la concentración mínima inhibitoria y la concentración mínima bactericida del antibiótico. Presenta ciertas dificultades por las características microaerófilas de *H. pylori*. Además, el método de dilución en caldo para *H. pylori* presenta problemas ya que se contamina con facilidad.

-DIFUSIÓN CON DISCO⁴⁰: Método fenotípico más fácil y barato, pero los resultados no siempre se correlacionan bien con los obtenidos por otros métodos.

-MÉTODOS MOLECULARES⁴⁰: Permiten detectar una o varias de las mutaciones relacionadas con la resistencia.

Antes de iniciar una pauta de tratamiento se debe considerar el porcentaje de resistencia a los antimicrobianos de las cepas de *H. pylori* aisladas en esa población o área geográfica, con el fin de seleccionar el antimicrobiano que menos resistencia haya generado frente a *H. pylori*.

A pesar de la eficacia del tratamiento, los fracasos terapéuticos han dado origen a que se requieran tratamientos adicionales. En los últimos años, se ha incrementado el número de infecciones individuales con cepas resistentes a la terapia triple, por lo que se usa la cuádruple terapia, incorporándose el bismuto a la terapia con IBP y antibióticos⁴⁰.

En la población anciana, cuya mucosa estomacal se vuelve más atrófica, es posible que la infección pueda desaparecer conforme avanza la edad sin necesidad de tratamiento.

9. PROFILAXIS.

Las medidas preventivas tomadas para no contraer la infección por *H. pylori* son muy sencillas: la higiene es el factor principal a tener en cuenta a la hora de evitar el contagio. No obstante, muchas personas se infectan de forma inconsciente.

En los países subdesarrollados, evitar el contagio es algo muy difícil; las condiciones socioeconómicas son muy desfavorables, así como las infraestructuras y la higiene, por lo que los infectados pueden contagiar a otros. Así mismo, el agua y los alimentos son un bien escaso en un lugar con condiciones extremas de insalubridad.

En los países desarrollados, el contagio por alimentos o agua está mucho más controlado, por lo que las personas infectadas pueden contraer la bacteria por el contacto directo persona a persona, muy frecuente en el núcleo familiar.

Estudios experimentales desarrollados sobre la profilaxis de *H. pylori* aportan unos resultados, poco concluyentes, sobre medidas preventivas a la hora de contraer la infección.

Enuncian que existen medidas dietéticas e inmunológicas para prevenir el contagio, y en caso de portar ya la bacteria, métodos para eliminarla⁵.

9.1. DIETA.

“Prevención dietética con *kimchi* asociada a la gastritis por *H. pylori*” es un estudio realizado por investigadores coreanos, que reveló que el *kimchi*, plato coreano a base

de verdura fermentada, contiene un tipo de cepa bacteriana con gran actividad antagonista frente a la infección por *H. pylori*. Concretamente, la variedad *Lb. plantarum NO1* reduce la actividad ureasa producida por la bacteria a la mitad y la proliferación de células cancerígenas una tercera parte⁴¹.

Un estudio publicado en 2009 desveló que componentes que se encuentran en el té verde pueden inhibir el crecimiento bacteriano y prevenir la inflamación producida por la *H. pylori*⁴².

En otra publicación, investigadores de la Universidad de Kyoto, Japón, comprobaron que el crecimiento de *H. pylori* era inhibido por el aceite de *Cymbopogon citratus* en medios de cultivo. Sin embargo, su eficacia en humanos no está probada⁴³.

En términos dietéticos generales, se aconseja realizar una serie de cambios en el estilo de vida:

- DIETA: Evitar los alimentos muy picantes, las especias picantes y las bebidas alcohólicas.
- FUMAR: Reducir o eliminar el tabaco por completo.
- MEDICAMENTOS: Determinados tipos pueden aumentar la irritación de las paredes del estómago.

9.2. EFECTOS INMUNIZACIÓN.

Las células inmunitarias se encargan de reconocer y atacar a los agentes infecciosos que entran en el organismo, no obstante, en el caso de la infección por *H. pylori*, son incapaces de llegar al revestimiento gástrico.

Dicha bacteria, ha creado medios para interferir en las reacciones inmunitarias locales de modo que el mecanismo inmune es inefectivo a la hora de eliminarla.

H. pylori ha coexistido con el ser humano durante miles de años y la infección por esta bacteria es común. Sin embargo, mientras no haya conocimientos sobre el reservorio y la vía de transmisión, no podrán establecerse medidas de control razonables y específicas⁹.

10. CONCLUSIONES.

1. *H. pylori* sigue siendo la bacteria más importante conocida que habita en el estómago humano.
2. Es una bacteria que afecta a gran porcentaje de la población, siendo más común en países subdesarrollados y en condiciones de insalubridad.
3. A nivel mundial *H. pylori* presenta una gran variedad genética, sus cepas difieren en su virulencia, el alto grado de mutación y la recombinación genética.
4. Es una patología en la que, si la infección persiste, puede derivar en gastritis crónicas e incluso carcinomas a largo plazo.
5. Su modo de transmisión es variable: puede darse por agua y alimentos contaminados o por contacto directo.
6. La gastroscopia es el método diagnóstico, que aunque invasivo, es el más eficaz y seguro a la hora de determinar la infección.
7. La triple toma, IBP y dos antibióticos, es el tratamiento más eficaz y usado a la hora de combatir la infección.
8. Los factores de virulencia asociados a las infecciones por *H. pylori*, han sido estudiados y destacan tres: *cagA*, *vacA* y *babA*.
9. La presencia de *H. pylori* puede afectar los niveles de hierro, B12 y vitaminas C y E.
10. La infección está asociada, entre otras, a anemia ferropénica, hiperhomocisteinemia, intolerancia a la glucosa, retraso en el crecimiento y dislipemia.
11. Muchos estudios demuestran que en ausencia de tratamiento, el *H. pylori* persistirá de por vida, estableciendo su nicho gástrico en la mucosa.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Blaser, MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J. Clin. Investig.* 1997. 100:759–762
2. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *H. pylori* infection. *Gastroenterology.* 2008; 134(1):306-23. doi: 1053/j.gastro.2007.11.009. Review. PubMed PMID: 18166359.
3. Danon SJ, Lee A. Other Gastric Helicobacters and Spiral Organisms. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics.* Washington (DC): ASM Press; 2001. Chapter 44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2466/>
4. Konturek JW. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54 Suppl 3:23-41. PubMed PMID: 15075463.
5. Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2013;10(8):495-500. doi:10.1038/nrgastro.
6. Ciortescu I, Stan M. [*Helicobacter pylori*--friend or foe?]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2010;114(3):619-24. Romanian. PubMed PMID: 21243784.
7. Lopez - Brea M., Alarcón T., Baquero M., Lopez- Brea D. y Royo G.. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia17.pdf>
8. W. John Spicer. *Microbiología clínica y enfermedades infecciosas.* 2º Edicion. Melbourne (Australia). Elsevier. 2009. ISBN: 978-84-8086-425-1.
9. Yamaoka Y. Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2008, 21;14:4265-72.
10. Bayona Rojas MA. Condiciones microbiológicas para el cultivo de *H. pylori*. *Revista colombiana de gastroenterología.* Scielo. 2013. vol.28, nº2
11. Hunt RH., Xiao SD., Megraud F., Leon-Barua R., Bazzoli F., van der Merwe S. et al. Guías prácticas de la organización mundial de gastroenterología. *Helicobacter Pylori en los países en desarrollo.* 2010. Volumen 21, Nº 2. 2010

12. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2010. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-spanish-2010.pdf>
13. Sánchez Ceballos F., Taxonera Samsó C., García Alonso M., Alba López C., Sainz de los Terreros Soler S., Díaz-Rubio M. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en población sana en la Comunidad de Madrid. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Revista Española de Enfermedades Digestivas. SciELO 2007. v.99 n.9.
14. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. Science. 1999; 284(5418):1328-33. Review. PubMed PMID: 10334982.
15. Bodo Linz et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. 2007. Nature 445, 915-918. doi:10.1038/nature05562;
16. Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, Corbel C, Lascols C, Deforges L. et al. Evaluation of a New Test, GenoType(R) HelicoDR, for Molecular Detection of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol. 2009. 47(11): 3600–3607. doi: 10.1128/JCM.00744-09. PMID: PMC2772597
17. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? Scand J Infect Dis. 2006; 38(6-7):407-17. Review. PubMed PMID: 16798686.
18. Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales <http://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/h-pylori-y-ulceras-pepticas/Pages/facts.aspx>
19. Instituto Nacional del Cáncer. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Revision 2013.
20. W. H. Peña Jiménez “Factores de riesgo y diagnóstico de infección por *H. pylori* mediante la determinación de antígenos en heces fecales en niños de 6 a 10 años de la escuela fiscal mixta vespertina zoila maría astudillo celi durante el periodo mayo a octubre del 2011.” Universidad de Loja, Ecuador. 2011
21. Lee A, Dixon MF, Danon SJ, Kuipers E, Mégraud F, Larsson H, Mellgård B. Local acid production and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995; 7(5) 461-465. PMID: 7614109
22. Wen S., Sicheng, Moss SF. “*Helicobacter Pylori* Virulence Factors in Gastric Carcinogenesis.” Cancer letters 282.1 (2009): 1–8. PMC.

23. Rivas-Traverso F., Hernández F. H. *pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica. *Rev Biomed* 2000; 11:187-205.
24. Unemo M., Aspholm-Hurtig M., Ilver D., Bergström J., Borén T., Danielsson D. et al. The sialic acid binding SabA adhesin of *H. pylori* is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. *J Biol Chem.* 2005; 280(15):15390-7. PubMed PMID: 15689619.
25. Suriani R., Colozza M., Cardesi E., Mazzucco D., Marino M., Grosso S. et al. CagA and VacA *H. pylori* antibodies in gastric cancer. *Canadian Journal of Gastroenterology.* NCBI 2008. 22(3), 255–258.
26. Ahn HJ, Lee DS. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *World J Gastrointest Oncol.* 2015;7(12):455-65. doi: 10.4251/wjgo.v7.i12.455. Review. PubMed PMID: 26690981; PubMed Central PMCID: PMC4678392.
27. Forbes, Sahm, Weissfeld. Bailey & Scott: Diagnóstico microbiológico. 12^o Edición. Buenos Aires. Editorial Panamericana. 2009. ISBN: 978-950-06-8243-5.
28. Salaün L. and Saunders NJ. "Population-Associated Differences between the Phase Variable LPS Biosynthetic Genes of *Helicobacter Pylori*." *BMC Microbiology* 6 2006: 79. PMC.
29. Alba Posse RS., Toledo RA, Viana Cabral ML. *H. pylori*: Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. *Revista Postgrado de la VI Cátedra de Medicina*, 2006. N^o 158: Pág. 9-12.
30. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con *H. pylori*: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico. Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Elsevier. *Gastroenterología y Hepatología.* 2011.
31. Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Infection.* 2005;10 Suppl 1:14-20. Review. PubMed PMID: 16178966.
32. International Agency for Research on Cancer. OMS. <http://www.iarc.fr/>
33. Annibale B. et al. Distintos factores asociados con la infección por *H. pylori*. Universidad de "La Sapienze" Roma. *Ann Intern Med.* 1999.
34. Vijayvergiya R., Vadivelu R. Role of *H. pylori* infection in pathogenesis of arterosclerosis. *World Journal of Cardiology (WJC).* 2015. ISSN 1949-8462.
35. Tsuji S, Kawai N, Tsujii M, Kawano S, Hori M. Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis--a perigenetic pathway. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 Suppl 1:82-9. Review. PubMed PMID: 12925144.

36. Camorlinga-Ponce M, Romo C, González-Valencia G, Muñoz O, Torres J. Topographical localisation of cagA positive and cagA negative *Helicobacter pylori* strains in the gastric mucosa; an in situ hybridisation study. *J Clin Pathol*. 2004; 57(8):822-8. PubMed PMID: 15280402; PubMed Central PMCID: PMC1770390.
37. M. Akçam. *H. pylori* y micronutrientes. Medical School of Suleyman Demirel, Turkey. 2010. Volume 47.
38. Exámenes para *H. pylori*. MedLine.
<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007501.htm>
39. Gisbert JP, Calvet X., Bermejo F., Boixeda D., Bory F., Bujanda L., Castro-Fernández M. et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Gastroenterología y Hepatología*. Elsevier. Volumen 36, nº 5 de Mayo de 2013.
40. Hernández M., Reyes O., Rodríguez B.. La resistencia a antibióticos en *Helicobacter pylori*. Departamento de microbiología e inmunología, Cuba. Elsevier. 2008.
41. Jeong M, Park JM, Han YM, Park KY, Lee DH, Yoo JH et al. Dietary prevention of *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer with kimchi. *Oncotarget*. 2015; 6(30):29513-26. doi: 10.18632/oncotarget.4897. PubMed. PMID: 26317548..
42. Stoicov C., Reza S., Houghton JM. "Green Tea Inhibits *Helicobacter* Growth in Vivo and in Vitro." *International journal of antimicrobial agents*. 2009. PMC. Volumen 33, 473-478. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.10.032>
43. Ohno T, Kita M, Yamaoka Y, Imamura S, Yamamoto T, Mitsufuji S, Kodama T, Kashima K, Imanishi J. Antimicrobial activity of essential oils against *Helicobacter pylori*. 2003, 8(3):207-15. PubMed PMID: 12752733.