



Revisión

HELICOBACTER PYLORI COMO PATOGENO EMERGENTE EN EL SER HUMANO

Helicobacter pylori as an emerging pathogen in the human being

Geiner Jiménez Jiménez¹

- (1) Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Oncología Médica. Universidad de Costa Rica. Caja Costarricense de Seguro Social. geiner.jimenezjimenez@ucr.ac.cr, gejimeji@ccss.sa.cr

Recibido: 8 enero de 2018 | Aceptado: 14 junio de 2018

RESUMEN

Desde el descubrimiento de *Helicobacter pylori* como agente infeccioso patógeno en el ser humano se ha ligado con diferentes enfermedades gástricas en el ser humano (úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT). En los últimos años se ha encontrado además su potencial relación etiológica con enfermedades extradigestivas, tales como la anemia por deficiencia de hierro y la púrpura trombocitopénica inmune.

El entendimiento de los mecanismos de defensa del huésped así como los factores de virulencia y patogenicidad de la bacteria ha permitido establecer indicaciones en las que la erradicación mediante antibióticos brinda un beneficio clínico, principalmente para las enfermedades gástricas. Recientemente ha aparecido creciente evidencia del beneficio de esta terapia en otras condiciones digestivas y no digestivas e incluso se ha demostrado un potencial impacto con la estrategia de tamizaje y erradicación poblacional de la bacteria para enfermedades de alta morbimortalidad como el cáncer gástrico.

El aumento de la utilización de terapia antimicrobiana ha ido de la mano de la emergencia de la resistencia a los antibióticos empleados, lo cual acarrea un problema de salud pública.

Esta revisión temática pretende actualizar los conceptos biológicos y clínicos de la infección y demostrar que esta infección aun debe considerarse como emergente.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, historia natural, factores de virulencia, patogenicidad, úlcera péptica, neoplasias gástricas.

ABSTRACT

Since the discovery of *Helicobacter pylori* as a pathogenic infectious agent in humans, it has been linked to different gastric diseases in humans (peptic ulcer, gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma). In recent years, its potential etiological relationship with extradigestive diseases has also been found, such as iron deficiency anemia and immune thrombocytopenic purpura.

The understanding of the host defense mechanisms as well as the virulence and pathogenicity factors of the bacteria has allowed us to establish indications in which antibiotic eradication provides a clinical benefit, mainly for gastric diseases. Recently there has been growing evidence of the benefit of this therapy in other digestive and non-digestive conditions and has even shown a potential impact with the population's screening and eradication strategy of the bacteria for diseases of high morbidity and mortality such as gastric cancer.

The increase in the use of antimicrobial therapy has gone hand in hand with the emergence of resistance to the antibiotics used, which leads to a public health problem.

This thematic review aims to update the biological and clinical concepts of the infection and demonstrate that this infection should still be considered as emerging.

Keywords: *Helicobacter pylori*, natural history, virulence factors, pathogenicity, peptic ulcer, stomach neoplasms.



INTRODUCCIÓN

Una enfermedad infecciosa emergente es aquella que ha sido recientemente descubierta en una población, o bien que involucra a un patógeno ya conocido que afecta a un mayor número de personas, o tiene una mayor distribución geográfica.(1) Las bacterias corresponden al 10% de las etiologías de estas enfermedades en las últimas décadas y se consideran una amenaza microbiológica, no solo por las afecciones relacionadas sino también por la emergencia de microorganismos resistentes a las drogas antimicrobianas disponibles.(2-4) *Helicobacter pylori* es reconocido como un patógeno emergente desde su descubrimiento en el epitelio gástrico humano en el año 1983 por J. Robin Warren y Barry Marshall, lo que generó un cambio en el dogma de la época en que se consideraba imposible el crecimiento bacteriano en el medio ácido del estómago. (5-7) Desde entonces ha sido claramente reconocido como la causa de una serie de patologías gástricas benignas,(8) y posteriormente su relación con la patología maligna del estómago justificó su clasificación como un agente carcinogénico para el humano (Grupo 1 según la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer).(9) Mediante una revisión temática se pretende actualizar conceptos sobre la historia natural del *H. pylori*, los métodos diagnósticos, los conceptos terapéuticos y la emergencia de nuevas patologías extradigestivas relacionadas a esta bacteria.

CARACTERÍSTICAS

Taxonomía

Helicobacter pylori es una bacteria gram negativa que recibe su nombre debido a su forma de espiral o helicoidal, tiene un grosor de 0.6 μ m, adopta la forma de una espiral plana y presenta hasta 7 flagelos. Es una bacteria microaerofílica de crecimiento lento con una temperatura óptima de 37 $^{\circ}$ C.(10) Su clasificación taxonómica corresponde a: Bacteria _ Proteobacteria _ subdivisión epsilon _ grupo *Helicobacter* _ *Helicobacter pylori*.(11)

Sinonimia

Cuando fue descubierto fue originalmente clasificado como *Campylobacter* (primero *C. pyloridis* y luego *C. pylori*), pero luego de años de análisis se concluyó que las características morfológicas, estructurales y bioquímicas eran más parecidas a las de un nuevo género de *Helicobacter* y es ahí donde queda clasificado desde 1989. (5,12)

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de esta infección es variable en el mundo, donde se ha identificado África como el continente con una mayor prevalencia acumulada de hasta un 70%, mientras que Oceanía reporta la menor en un 24%.(13) Sin embargo, independiente de los grupos étnicos se ha encontrado una disminución en esta prevalencia a lo largo de los años que podría explicarse por las mejoras en los estándares de vida durante el siglo veinte, lo cual es más notable en países con un mayor desarrollo económico.(11,14)

Un estudio en 6 países de Latinoamérica, incluyendo la región de Guanacaste de Costa Rica, reveló una prevalencia de 79.4% (rango 70.1-84.7%), con valores similares



HELICOBACTER PYLORI COMO PATOGENO EMERGENTE EN EL SER HUMANO

entre hombres y mujeres; una menor probabilidad de ser positivo en el test de urea del aliento en aquellas personas con un periodo de educación formal de más de 12 años, así como una mayor posibilidad de infección cuando se encuentran algunas condiciones de vivienda durante la infancia: piso de tierra, ausencia de tubería interna, hacinamiento de personas dentro de la casa. (15) En Costa Rica se ha confirmado la presencia de la bacteria en el agua de consumo con una correlación entre una mayor prevalencia de la bacteria con regiones conocidas de mayor incidencia de cáncer gástrico. (16)

En la actualidad es reconocido que la infección es adquirida principalmente en la infancia, con una prevalencia que varía según la metodología, pero que globalmente se demuestra que una tercer parte de los niños en el mundo están o han sido infectados.(17)

Los análisis genómicos de la bacteria han sugerido que la bacteria ha estado con el ser humano desde las etapas tempranas del desarrollo del periodo del género Homo.(14,18) Su migración ha ido junto con la del humano moderno y las diferentes cepas en las áreas geográficas muestran claras características filogeográficas. Se reconocen en la actualidad seis poblaciones ancestrales, de las que derivan siete tipos de helicobacter: hpEurope, hpEastAsia, hpAfrica1, hpAfrica2, hpAsia2, hNEAfrica y hpSahul.(19)

Un análisis del perfil alélico de cepas aisladas en Costa Rica demostró que el origen de cepas europeas son las predominantes (hpEuropa) y con menor frecuencia aquellas de origen

africanas (hspWAfrica), lo cual podría tener relevancia debido a la mayor severidad de alteraciones histológicas y genéticas descritas para las cepas europeas. (20)

HISTORIA NATURAL

1. Colonización y supervivencia

El mecanismo exacto de transmisión es desconocido, y las dos opciones potenciales son la transmisión de persona a persona y del ambiente a la persona. Tomando en cuenta los sitios conocidos donde se aloja la bacteria en el humano (mucosa gástrica, saliva y placa dental) se ha propuesto tres vías de transmisión persona a persona: fecal-oral (la más importante), gástrica-oral (iatrogénica por endoscopios, tubos, sondas), oral-oral (a través de la saliva).(21) La ruta más probable es fecal-oral, ya que el organismo ha sido detectado y asociado con agua contaminada. (11,14,21) También existe evidencia indirecta de la supervivencia de la bacteria en alimentos tales como la leche, vegetales y carnes que sugiere un rol en la transmisión ambiental pero que requiere estudios confirmatorios.(22)

No se conoce tampoco con detalle el mecanismo molecular mediante el cual la bacteria navega, localiza y coloniza el epitelio gástrico. Se postula que quimiorreceptores atraídos por la urea que emana del epitelio es el mecanismo que le permite navegar hasta su destino mediante una motilidad mediada por los flagelos.(23,24) Se ha encontrado elevada expresión de proteínas de la membrana lo que sugiere algún proceso de adherencia de la bacteria a las células del huésped.(25)

Los mecanismos de colonización y defensa ante el medio ácido son mejor entendidos en el epitelio gástrico, un proceso en el cual su alta capacidad de expresar la enzima ureasa le permite hidrolizar la urea, liberar amonio y neutraliza el ambiente ácido en el ecosistema gástrico. (26) Recientes estudios han demostrado además su capacidad de represión de la enzima

H,K-ATPasa lo cual disminuye la secreción de ácido, aumenta las posibilidades de supervivencia y de generar una infección persistente en el ambiente gástrico.(25)

En la Figura 1 se grafica la historia natural de la bacteria en relación con el ser humano.

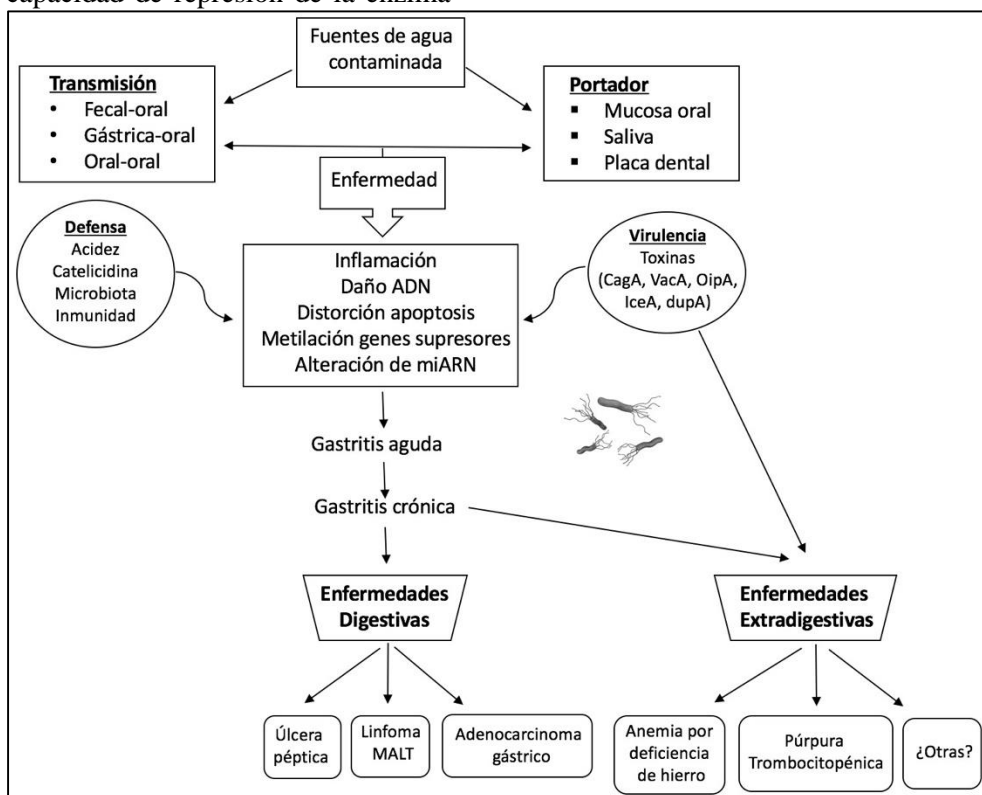


Figura 1. Historia Natural del Helicobacter pylori en el ser humano.

Fuente: Construcción propia basada en la bibliografía citada.

miARN: MicroARN; MALT: mucosa associates lymphoid tissue.

2. Patogénesis

a) Factores de defensa

Entre los mecanismos innatos de defensa del ser humano contra H.pylori se encuentra la catelicidina, un péptido con actividad antibiótica natural que ha demostrado inhibir su, destruir el biofilme, alterar la

membrana bacteriana y reducir el grado de inflamación.(25,27)

La interacción entre la microbiota y H. pylori parece ser también uno de los mecanismos de defensa, en el cual la comunidad microbiana gástrica podría tener un aparente rol en el buen funcionamiento del sistema inmune

de la mucosa del huésped.(28) Esta relación se ha documentado en pacientes con cáncer gástrico en los cuales la infección por H.pylori favorece una disbiosis que puede contribuir con la carcinogénesis. (29,30)

La respuesta inmune del humano parece ser un punto crítico en la patogénesis. Es conocida la capacidad de evasión de H.pylori a muchos receptores inmunes innatos, y aunque la infección provoca una vigorosa respuesta adquirida humoral y celular, es rara la eliminación del organismo de la mucosa gástrica.(31) Algunos polimorfismos en diversos genes del ser humano (por ej. genes PGC, PTPN11, IL-1) parecen modificar la susceptibilidad al daño tisular ocasionado por la bacteria. (25,32)

b) Factores de virulencia

Las principales alteraciones patológicas inducidas por H.pylori se deben a la actividad de la citoxina asociada al gen A (CagA), la primera proteína bacteriana conocida con actividad pro-oncogénica. El gen que codifica la CagA se encuentra en un segmento llamado isla de patogenicidad cag. Las cepas de H.pylori se clasifican en tres grupos principales según la presencia o no de esas islas: cepas cag+ (mantiene una copia intacta del gen), cepas cag- (poco probable que generen daño al no tener copia del gen), cepas intermedias (copia del gen parcial o con delección incapaz de expresar la proteína y con un compartamiento similar a las cag-).(33) A nivel del citoplasma celular la proteína CagA interactúa, mediante mecanismos dependientes e independientes de fosforilación de tirosinas, con

diversas proteínas y vías de señalización intracelular que estimulan la inflamación, dañan las uniones estrechas de las células epiteliales y promueven la transformación neoplásica de las células epiteliales gástricas. (34) Estos factores de virulencia pueden además interferir con las señales normales de apoptosis, promover eventos epigenéticos mediante la metilación de genes supresores tumorales,(25) así como alterar varios microARNs, todo ello relacionado con la oncogénesis.(35)

Otros factores de virulencia conocidos son: la citotoxina vacuolizante (VacA), proteína capaz de inducir vacuolización celular y daño directo a las células humanas; la proteína inflamatoria de la membrana externa (OipA), capaz de inducir la expresión de interleucina 8 y estimular así la infiltración de neutrófilos; la proteína inducida por el contacto con el epitelio (IceA) y la proteína promotora de úlcera duodenal (dupA) que contribuyen también en estimular una respuesta inflamatoria aguda. (36)

3. Enfermedades asociadas al h. Pylori

a) Enfermedades Digestivas

El proceso inflamatorio favorecido por la bacteria rara vez produce un cuadro agudo que se pueda diagnosticar, y más bien en la mayoría de aquellos en que la colonización persista se van a producir patologías crónicas relacionadas a la inflamación crónica, de las cuales hasta el 90% permanecen asintomáticos. (37).

Como agente etiológico, H.pylori está claramente asociado con la úlcera péptica gástrica y duodenal, con el linfoma gástrico MALT (del inglés

mucosa associates lymphoid tissue) y con el adenocarcinoma gástrico. (12) Hoy en día se reconoce una correlación entre las regiones donde predomina el proceso de gastritis crónica y las manifestaciones de la enfermedad, de manera que si la gastritis predomina a nivel antral se desarrollará con mayor frecuencia la úlcera péptica duodenal, y si predomina una gastritis de tipo atrófica en el cuerpo del estómago se asociará con más frecuencia a la úlcera gástrica y al proceso de metaplasia, displasia y carcinoma gástrico. Por su lado la pangastritis sin atrofia es la que se relaciona con el desarrollo del linfoma MALT. (37)

Estas manifestaciones clínicas también están relacionadas con la edad de los pacientes, siendo la enfermedad péptica de aparición más temprana y las neoplasias con un tiempo mayor desde la colonización de la bacteria hasta la manifestación clínica.(12)

H. pylori se encuentra relacionado en un 80% o más de los adenocarcinomas gástricos, pero debe percatarse que de los pacientes conocidos infectados solamente el 1-3% progresa al cáncer, lo que sugiere que la bacteria por sí sola no es suficiente para explicar la carcinogénesis.(17,37,38) El rol causal de la bacteria en el desarrollo de cáncer gástrico se confirma en los meta-análisis en los cuales se demuestra que la erradicación disminuye el riesgo de cáncer gástrico en un 40% cuando se utiliza como prevención primaria (personas asintomáticas) y hasta un 54% cuando se prescribe como prevención terciaria (prevención de un segundo

tumor luego de resección endoscópica de un cáncer temprano) (39)

b) Enfermedades extradigestivas

En las últimas dos décadas se ha reportado en muchos estudios una relación entre *H.pylori* y una variedad de manifestaciones extragástricas, el conocimiento de este vínculo continua en constante investigación lo que implica un potencial impacto en las indicaciones para el diagnóstico y tratamiento de la bacteria.(40)

Alguno de estos trastornos incluyen la enfermedad arterial coronaria, el asma, problemas dermatológicos (rosacea, urticaria idiopática), patología autoinmune (tiroiditis y púrpura trombocitopénica), anemia por deficiencia de hierro, fenómeno de Raynaud, esclerodermia, migraña, síndrome de Guillain Barré, entre otros.(41,42) La anemia por deficiencia de hierro y la púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) son las dos que presentan una evidencia más sólida.(43)

En la anemia por deficiencia de hierro se sugiere como mecanismos la disminución de la absorción de hierro inducida por la bacteria, el aumento de la pérdida por hemorragia y un proceso de captura del hierro por la bacteria. (44)

En el caso de la PTI no hay un mecanismo fisiopatológico confirmado del rol de la bacteria, se ha propuesto aumento de la agregación plaquetaria mediante el factor von Willebrand, y un posible mimetismo molecular que involucra anticuerpo contra CagA y los antígenos plaquetarios. (44)

La respuesta inmune causada por la bacteria parece tener repercusiones sistémicas más allá del efecto local, y



HELICOBACTER PYLORI COMO PATOGENO EMERGENTE EN EL SER HUMANO

esta es la probable explicación de su influencia en el curso clínico de esas otras enfermedades extragástricas.(45)

METODOS DIAGNOSTICOS

Los métodos principales para el diagnóstico de la infección por

H.pylori son: pruebas endoscópicas, histología, cultivo, pruebas moleculares, pruebas de urea en el aliento, antígenos en heces y serología. En el Cuadro 1 se presenta de forma comparativa la utilidad de estas herramientas.

Cuadro 1. Comparación de la utilidad de las pruebas diagnósticas para Helicobacter pylori.

Método	Utilidad en el diagnóstico inicial de la infección	Utilidad en la valoración de erradicación posterior al tratamiento	Utilidad en diagnóstico de lesión de mucosa asociado	Utilidad en el diagnóstico de resistencia bacteriana	Comentario
Técnicas de endoscopia	✓	✗	✓	✗	Nuevas técnicas mejoran el diagnóstico en tiempo real
Histología	✓	✓	✓	✗	Con inflamación requiere tinciones e IHQ para aumentar el rendimiento
Cultivo	✓	✓	✗	✓	Reservado para el diagnóstico de la resistencia bacteriana
Técnicas moleculares	✓	✓	✗	✓	Valor en genotipo y en estudios epidemiológicos
Urea en el aliento	✓	✓	✗	✗	En investigación si la carga bacteriana tiene rol predictivo para selección de la terapia.
Antígenos en heces	✓	✓	✗	✗	Particularmente práctico en pediatría.
Serología	✓	✗	✗	✗	Costo-efectivo para tamizaje poblacional. En investigación su uso como factor predictivo de cáncer gástrico en el adulto.

Fuente: elaboración propia basada en la bibliografía citada.

IHQ: inmunohistoquímica

Los avances en las técnicas de las imágenes endoscópicas, tales como la magnificación y la cromoendoscopia digital, han demostrado una muy buena certeza en el diagnóstico de la infección por H.pylori utilizando clasificaciones de los hallazgos

morfológicos. A estas técnicas se agregan novedades en investigación tales como la evaluación en tiempo real del amonio presente en el jugo gástrico. La limitante es la no disponibilidad de esta tecnología de manera rutinaria.(46)

El hallazgo histológico de la bacteria (muestra tomada durante la endoscopia) se mantiene por ahora como método estándar del diagnóstico de la infección, utilizando las tinciones de hematoxilina y eosina. En algunos casos el uso de otras tinciones e inmunohistoquímica puede mejorar el diagnóstico de este método. Una ventaja que ofrece la histología es que permite además valorar el grado de inflamación gástrica, la existencia de metaplasia, atrofia o cáncer.(47)

Son amplios los requerimientos para lograr el crecimiento de la bacteria en un cultivo, lo que lo convierte en un método caro y tedioso. Su principal rol se mantiene en el análisis de la resistencia bacteriana en los casos de fallo a la terapia de erradicación. (48) Un reciente descubrimiento de la capacidad del *H. pylori* de formar un biofilme como método de supervivencia y de diseminación a través del agua, ha despertado el interés en utilizar sistemas de cultivo tal como el BACTEC FX como una medida de identificación más rápida y eficiente.(49,50)

Las técnicas moleculares basadas en la cadena de reacción de la polimerasa (PCR) para detectar el gen *ureaA* en jugo gástrico ha demostrado una alta certeza en el diagnóstico. Se han investigado variaciones de la PCR y del amplicón utilizado en otras muestras como las heces con el fin de mejorar la tasa de detección.(46) La metodología de PCR en tiempo real también ha demostrado ser una buena técnica para la detección de resistencia a algunos fármacos. (49)

La prueba del aliento es un método no invasivo, sencillo y seguro que da un muy buen rendimiento en el

diagnóstico inicial de la infección y en la confirmación de la erradicación después del tratamiento. Se basa en la actividad ureasa de la bacteria, la cual libera dióxido de carbono (CO₂) y produce amonio con el fin de disminuir el ambiente ácido. Se utiliza una cápsula con urea radiomarcada, ¹³C o ¹⁴C-urea, lo que permite detectar en el aliento el ¹³/₁₄CO₂ formado a partir de la hidrolización de la urea por la bacteria. (51) Podría utilizarse también como una prueba semi-cuantitativa de la carga bacteriana, pues algunos estudios han sugerido que altas cargas podrían funcionar como factor predictivo de falla a una terapia triple y éxito a una terapia cuádruple. (46)

La identificación de antígenos de la bacteria en heces se considera una alternativa a la prueba del aliento, con una certeza diagnóstica similar para el diagnóstico inicial y la evaluación posterior a la terapia de erradicación. (52) Existen varias técnicas validadas mediante ELISA (del inglés enzyme-linked immunosorbent assay) y más recientemente pruebas basadas en inmunocromatografía. Las pruebas usando anticuerpos monoclonales tienen mejor rendimiento que aquellas que usan anticuerpos policlonales. Tiene la ventaja de poder aplicarse adecuadamente en todas las edades, lo que lo hace una prueba útil particularmente en la población pediátrica.(49)

Las pruebas con anticuerpos contra el *H.pylori*, además de no invasivas y relativamente económicas, han demostrado sensibilidad y especificidad muy similar comparado a la histología cuando se utilizan para el diagnóstico de la infección. Existen



HELICOBACTER PYLORI COMO PATOGENO EMERGENTE EN EL SER HUMANO

diversas metodologías, siendo el ELISA el más ampliamente usado.(49) Todas las pruebas serológicas carecen de especificidad si se utilizan en pacientes que han recibido terapia de erradicación pues no diferencia infección previa con una infección activa, por lo que no se recomiendan para ese monitoreo. (46) En estudios epidemiológicos en los que se ha valorado el beneficio de tamizar la población con el fin de erradicar masivamente la bacteria se ha encontrado que las pruebas serológicas son las que logran una mejor relación costo-efectividad como prueba diagnóstica. (53)

INDICACIONES Y CONTROVERSIAS DE LA TERAPIA DE ERRADICACION

A lo largo de la historia del manejo de esta patología, se ha evolucionado desde una monoterapia, terapia doble, terapia triple hasta una terapia cuádruple, todo con la intención de aumentar las tasas de erradicación y vencer la emergencia de la resistencia bacteriana.(12)

La elección de la primera línea de tratamiento con el fin de erradicar la bacteria depende de los patrones de resistencia regionales y tasas de erradicación conocidas.(54) En regiones donde la resistencia a la claritromicina es <15% se recomienda una triple terapia que consiste en un inhibidor de bomba de protones (IBP), claritromicina y amoxicilina (o metronidazole) durante 14 días. (55) En América Latina la terapia estándar de tres fármacos por 14 días es una recomendación con alto nivel de evidencia.(56,57)

A partir de 1990 se empieza a demostrar la resistencia al

metronidazol, uno de los componentes de la terapia triple estándar. En la última década se reportaron con más frecuencia la resistencia a los esquemas basados en claritromicina, lo que llevó a la sustitución de esta última por un macrólido (para formar el esquema IBP, levofloxacina, amoxicilina por 10-14 días), y posteriormente modificaciones que dieron lugar a una terapia con cuatro drogas. (12) Una alternativa de primera línea utilizando cuatro drogas es la combinación de IBP, sales de bismuto, tetraciclina y metronidazol por 10-14 días.(55).

Existen indicaciones claras de prescripción de una terapia antibiótica, siendo la enfermedad úlcero-péptica la que tienen la mayor evidencia del beneficio de hacer diagnóstico y tratamiento de erradicación. El diagnóstico de un linfoma MALT también es mandatorio complementarlo con el diagnóstico de la bacteria, debido a que la erradicación de la misma ha demostrado una alta tasa de remisión de la enfermedad. Como tercera indicación, pero con un nivel bajo de evidencia, es la terapia de erradicación en los casos de diagnóstico de un cáncer gástrico temprano, esto se basa en meta-análisis que han demostrado que dicha intervención reduce la probabilidad de un carcinoma metacrónico.(55)

Cada vez existe más evidencia del efecto beneficioso del tratamiento de H.pylori cuando se demuestra su infección asociado a otras patologías: dispepsia, reflujo gastroesofágico, pacientes con uso crónico de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos, anemia por deficiencia de hierro sin

causa clara, adultos con púrpura trombocitopénia idiopática.(55)

Además, dada la conocida relación entre la prevalencia de la infección y la incidencia de cáncer gástrico, algunos estudios económicos sugieren que la erradicación poblacional de la bacteria como medida de control de esta neoplasia es una estrategia costo-efectiva en las poblaciones de alto riesgo de esta neoplasia.(53) Las revisiones sistemáticas y meta-análisis al respecto han demostrado un riesgo relativo de 0.66 al tratar la población de pacientes asintomáticos que están infectados.(58)

Sin embargo, la estrategia de erradicación poblacional junto con el aumento en las indicaciones de tratamiento para las patologías digestivas y extradigestivas conlleva un riesgo en el aumento de la resistencia bacteriana a las terapias empleadas. Se han reportado globalmente tasas de resistencia al metronidazol (47.22%), claritromicina (19.74%), levofloxacina (18.94%), amoxicilina (14.67%) y tetraciclina (11.7%).(59) No puede olvidarse tampoco el alto porcentaje de efectos adversos en quienes reciben estas terapias, reportado hasta un 53.3% con el uso de la triple terapia, así como los efectos que podría tener en la evolución de las manifestaciones de otros padecimientos que más bien tienen una relación inversa con esta infección.(53)

Con el fin de lograr una terapia con un adecuado balance en el riesgo-beneficio se han buscado nuevas alternativas, tales como las vacunas preventivas o terapéuticas contra *H.pylori*. Esto podría disminuir el uso

diseminado de antibióticos con la subsecuente perturbación de la microbiota y la generación de bacterias resistentes.(39) Los esfuerzos por crear una vacuna para humanos utilizando diversos antígenos de *H.pylori* aún no logran demostrar efectividad.(31)

La constante investigación de las bases patogénicas de la bacteria y las inmunológicas del huésped en respuesta a la infección podrán generar en el futuro vías de desarrollo de potenciales nuevas terapias.(12)

CONCLUSIONES

La infección por *H.pylori* debe considerarse una infección emergente por dos principales razones: el aumento de nuevas enfermedades gástricas y extragástricas asociadas a esta bacteria, y la aparición mundial ascendente de resistencia bacteriana.

El progreso en el desarrollo humano, la mejora en las medidas de higiene y las políticas de salud pública son las medidas actuales de prevención primaria disponibles para esta infección. La eventual creación de una vacuna podría disminuir la alta prevalencia que existe en las áreas con un bajo nivel socio-económico.

El tratamiento de erradicación de la bacteria ha demostrado un claro beneficio en enfermedades digestivas y extradigestivas relacionadas, e incluso es eficaz como medida de reducción de riesgo poblacional de cáncer gástrico. La emergencia de la resistencia bacteriana asociada a una mayor utilización de antibióticos es la principal preocupación de las nuevas indicaciones y recomendaciones terapéuticas, por lo que apremia un uso racional de dicha terapéutica.



HELICOBACTER PYLORI COMO PATOGENO EMERGENTE EN EL SER HUMANO

Es imperioso descubrir nuevas formas de controlar esta infección y el mayor desafío es el entendimiento de las vías moleculares implicadas en la historia natural de este microorganismo.

Referencias

1. Morse, S. Factors and determinants of disease emergence. *Rev Sci Tech*. 2004;23(2):443–51.
2. Berdasquera, D S L. Enfermedades emergentes y reemergentes: factores causales y vigilancia. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2000;16(6):593–7.
3. Vouga M, Greub G. Emerging bacterial pathogens: the past and beyond. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jan;22(1):12–21.
4. Cano, M C J. El reto de las enfermedades emergentes. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2008;25(2):125–8.
5. Gisbert, J P J. Helicobacter pylori: su descubrimiento e importancia en la medicina. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98(10):770–85.
6. Robinwarren J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet*. 1983 Jun;321(8336):1273–5.
7. Suzuki H, Warren R, Marshall B, editors. *Helicobacter pylori* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 2016 [cited 2017 Aug 23]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-55705-0>
8. Sjomina O, Heluwaert F, Moussata D, Leja M. Helicobacter pylori infection and nonmalignant diseases. *Helicobacter*. 2017 Sep;22:e12408.
9. International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans*. 2017.
10. Windsor HM, O'Rourke J. Bacteriology and taxonomy of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Sep;29(3):633–48.
11. Marshall, B. Helicobacter pylori: 20 years on. *Clin Med JRCPL*. 2002;2:147–52.
12. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. Helicobacter pylori: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Jul 8 [cited 2017 Sep 6]; Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrgastro.2014.99>
13. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420–9.
14. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2016 Sep;21:3–7.
15. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control*. 2013 Feb;24(2):209–15.
16. Santamaría, Fernando M Virginia. Hallazgo de la bacteria Helicobacter pylori en agua de consumo humano y su relación con la incidencia de cáncer gástrico en Costa Rica. *Tecnol En Marcha*. 2011;24(3):3–14.
17. Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzano A, George S, Torres JP, et al. Review: Prevalence and dynamics of Helicobacter pylori infection during childhood. *Helicobacter*. 2017 Oct;22(5):e12399.
18. Mégraud F, Lehours P, Vale FF. The history of Helicobacter pylori : from

- phylogeography to paleomicrobiology. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Nov;22(11):922–7.
19. Yamaoka, Y M M. Human Migration. In: *Helicobacter pylori*. Japan: Springer Japan; 2016. p. 19–32.
 20. Molina-Castro SE, Herrera D, Malespín-Bendaña W, Ramírez V, Une C. The geographic origin of *Helicobacter pylori* isolated from Costa Rican patients. *Gut Microbes.* 2014 Jul;5(4):517–21.
 21. Papone, V M G. *Helicobacter pylori*: un patógeno emergente. Su relación con la placa dental. *Actas Odontológicas.* 2004;1:6–13.
 22. Zamani M, Vahedi A, Maghdouri Z, shokri-shirvani J. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. *Casp J Intern Med* [Internet]. 2017 Jun [cited 2017 Nov 25];(3). Available from: <http://caspjim.com/article-1-973-en.html>
 23. Kao C-Y, Sheu B-S, Wu J-J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J.* 2016 Feb;39(1):14–23.
 24. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol.* 2017 Jul;74(7):863–9.
 25. Backert S, Neddermann M, Maubach G, Naumann M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2016 Sep;21:19–25.
 26. Rivera, PHF. Historia natural de la infección por *Helicobacter pylori*, su tratamiento antimicrobiano y el empleo de plantas medicinales. *Rev Costarric Cienc Méd.* 2003;24(3–4):149–1165.
 27. Zhang L, Wu WKK, Gallo RL, Fang EF, Hu W, Ling TKW, et al. Critical Role of Antimicrobial Peptide Cathelicidin for Controlling *Helicobacter pylori* Survival and Infection. *J Immunol.* 2016 Feb 15;196(4):1799–809.
 28. Kim, N. Immunological Reactions on *H. pylori* Infection. In: *Helicobacter pylori*. Springer; 2016. p. 35–52.
 29. Schulz C, Koch N, Schütte K, Pieper DH, Malfertheiner P. *H. pylori* and its modulation of gastrointestinal microbiota: *H. pylori* and other microbiota. *J Dig Dis.* 2015 Mar;16(3):109–17.
 30. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut.* 2017 Nov 4;gutjnl-2017-314205.
 31. Robinson K, Kaneko K, Andersen LP. *Helicobacter* : Inflammation, immunology and vaccines. *Helicobacter.* 2017 Sep;22:e12406.
 32. Berthenet E, Sheppard S, Vale FF. Recent “omics” advances in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2016 Sep;21:14–8.
 33. Tohidpour A. CagA-mediated pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Microb Pathog.* 2016 Apr;93:44–55.
 34. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B.* 2017;93(4):196–219.
 35. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017 Sep;22:e12405.
 36. Mogg, Jung. *H. pylori* Virulence Factors: Toxins 5 (CagA, VacA, DupA, OipA, IceA). In: *Helicobacter pylori*. Singapore: Springer; 2016. p. 77–88.
 37. Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Ingravallo G, Dammacco F. *H. pylori* infection and



HELICOBACTER PYLORI COMO PATOGENO EMERGENTE EN EL SER HUMANO

- gastric cancer: State of the art. *Int J Oncol*. 2013 Jan;42(1):5–18.
38. Jemilohun AC, Otegbayo JA. *Helicobacter pylori* infection: past, present and future. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 25];23. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/216/full/>
39. Moss SF. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;3(2):183–91.
40. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. *Helicobacters and Extragastric Diseases*. *Helicobacter*. 2009 Sep;14:58–68.
41. Kim, Nayoung. Synopsis of *H. pylori*-Associated Diseases. In: *Helicobacter pylori*. Springer Science+Business Media Singapore; 2016. p. 175–85.
42. Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007 Apr;21(2):325–34.
43. de Korwin J-D. Existe-t-il des manifestations extradiigestives de l'infection à *Helicobacter pylori*? *Presse Médicale*. 2008 Mar;37(3):525–34.
44. Wong F. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: A concise review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):11950.
45. Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection: *H. pylori* and Extragastric Diseases. *Helicobacter*. 2010 Sep;15:60–8.
46. Bessède E, Arantes V, Mégraud F, Coelho LG. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017 Sep;22:e12404.
47. Seung, Hye. Histopathologic Diagnosis of *H. pylori* Infection and Associated Gastric Diseases. In: *Helicobacter pylori*. Springer Science+Business Media Singapore; 2016.
48. Kim, Jaeyeon. Culture. In: *Helicobacter pylori*. Springer Science+Business Media Singapore; 2016. p. 129–33.
49. Tongtawee T, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Dechsukhum C, Leeansaksiri W, Loyd RA, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016 Jun 1;17(4):1631–5.
50. Peretz A, On A, Koiefman H, Brodsky D, Isakovitch N, Glyatman T, et al. BACTECTM FX system as a tool for culturing gastric biopsies and *Helicobacter pylori* diagnosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Dec;32(12):1541–3.
51. Hwan, Y. Urea Breath Test. In: *Helicobacter pylori*. Springer Science+Business Media Singapore; 2016. p. 135–43.
52. Ran, Hye. *H. pylori* Stool Antigen Test. In: *Helicobacter pylori*. Springer Science+Business Media Singapore; 2016. p. 145–8.
53. O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan 5;14(4):230–40.
54. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):51–69.e14.
55. Chey WD, Leontiadis GI,

Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):212–39.

56. Rollan A. Management of Helicobacter pylori infection in Latin America: A Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10969.

57. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for Helicobacter pylori infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *The Lancet*. 2011 Aug;378(9790):507–14.

58. Suzuki H, Mori H. World trends for H. pylori eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by H. pylori test-and-treat. *J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Nov 14 [cited 2017 Nov 25]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-017-1407-1>

59. Ghotaslou R. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A recent literature review. *World J Methodol*. 2015;5(3):164.

