



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL *Helicobacter pylori* Y SU RELACIÓN CON LA CAVIDAD ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JUAN CARLOS BONILLA ROJAS

TUTORA: C.D. MARTHA CONCEPCIÓN CHIMAL SÁNCHEZ

ASESORA: C.D. PATRICIA ALQUICIRA VARGAS

MÉXICO, Cd. Mx.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco infinitamente a la vida, las oportunidades que me ha brindado para vivir y continuar disfrutando de este maravilloso mundo. Me honra destacar a las personas más importantes, pues son quienes me dieron la primera oportunidad de vivir, mis padres: María Rojas Cruz y Juan Bonilla Flores.

Agradezco las situaciones que en su momento me fueron difíciles y me hicieron pensar que jamás podría superarlas, pero que hoy me han hecho ser quien soy, un hombre con gran fortaleza y capaz de valorar y aceptar con humildad, todo lo que se me presenta.

Agradezco también a las personas que a lo largo de mi existencia se presentaron en mi vida para darme, lo que tenían por ofrecer; algunas de esas personas me brindaron momentos amargos y tristes, de lo cual aprendí y gracias a eso, hoy puedo decir que soy un hombre que he madurado, que tengo sentimientos y que estoy vivo!!!

Pero agradezco mucho más a todas aquellas personas que tuvieron para mi sus mejores sentimientos y pensamientos, para hacerme sentir amado, comprendido, cuidado, protegido y que me dieron o me siguen dando su tiempo, su espacio y su pensamiento.

Sé que muchas de esas personas con quien compartí mis mejores momentos, ya no se encuentran aquí, pero agradezco inmensamente el tiempo que las tuve junto a mí.

Mi Mary debo decirte que aunque fue mucho el esfuerzo que tuve que dar, nunca quite de mi mente el compromiso que hice contigo y hoy, al fin te presento el fruto de todos los sacrificios que tuviste para mí y debo decirte sin temor a equivocarme, que todo este trabajo es tuyo. No tuve la dicha de dártelo personalmente pero sé que donde quiera que te encuentres lo recibirás igual. Te extraño mamá!!!

Juan agradezco tu entrega y compromiso como el pilar que has sido para mí y tu entereza a pesar de las circunstancias que te ha tocado vivir. Muchas gracias papá, por ser mi ejemplo de lucha, de responsabilidad, de entereza y de solidaridad. Debo reiterarte que te admiro.

A mi familia Bonilla

A mi abuelo Juan Bonilla, aquel gran hombre de historias, que con sus sabias palabras pudo llenarme de consejos y experiencias, que día a día, me hacen enfrentarme sin temores a la vida. Aun cuando hayas partido, te hago partícipe de este triunfo.

A mi Abuelita Carmen, tía Consuelo Bonilla, les agradezco el apoyo incondicional y su compañía, pero sobretodo su cariño sincero y fraterno.

Tío Ricardo Bonilla, Tlatoani sin duda ocupas en mi vida un lugar primordial, cualquier palabra o expresión que te diga para agradecer todo lo que hiciste y sigues haciendo por mí, no describiría lo que eres y lo que me has dado. Pudiste tatuar mi vida con tu esencia, impulsándome a ser mejor cada día.

A mi familia Rojas:

Abuelo Elpidio, quien ha estado presente en momentos trascendentes de mi vida personal y profesional, sintiéndose orgulloso de mí.

Madrina Francis y padrino Pablito, siempre personas comprometidas con su familia sin excepciones, dando todo sin recibir nada a cambio. Les agradezco por estar presentes en todos los momentos difíciles y vulnerables de mi persona, pero también siendo partícipes de mis alegrías. Me siento honrado y agradecido por su disponibilidad y reconocimiento a mi persona.

A la familia en general, les agradezco pues de una u otra forma han contribuido para la conclusión de esta etapa importante de mi vida.

En todo momento, bueno o malo, ustedes siempre han estado presentes. De ustedes he aprendido el verdadero valor de la familia.

A mi tutora Dra. Marthita Chimal, con quien tuve la suerte de aprender los primeros conocimientos de la carrera y siempre me brindo todo su apoyo. Hoy me ha guiado para la parte final de todo este proceso.

Agradezco de manera muy especial a quien siempre ha confiado en mí y me ha brindado su mano de manera incondicional cuando más lo necesité y quise abandonarlo todo. También le doy las gracias por todas las experiencias de vida que me ha compartido, pero sobre todo por los conocimientos como profesionista que me ha regalado. Gracias a mi guía, amiga, mi apoyo, por sus consejos, regaños, dedicación y enseñanzas que me motivan y me impulsan a seguir, para obtener todo lo que me proponga, a superar mis caídas y obstáculos, levantándome cada vez con más fuerza, con ánimo, ganas y voluntad, teniendo siempre presente que nada es imposible de alcanzar. Gracias Dra. Patricia Alquicira Vargas, por tener las palabras exactas.

A mi querida Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Odontología, por abrirme las puertas y recibirme con los brazos abiertos.

JUAN CARLOS BONILLA ROJAS

**ORGULLOSAMENTE UNAM
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO.....	9
1. ANTECEDENTES.	10
2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	14
2.1. Incidencia y prevalencia en el mundo.....	14
2.2. Incidencia y prevalencia en México.....	18
2.3. Triada epidemiológica (ecológica).....	19
3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DEL <i>Helicobacter pylori</i> . 24	
3.1. Factores de virulencia.	28
3.2. Mecanismos de transmisión.	34
3.3. Reservorios.	37
4. ALTERACIONES GÁSTRICAS POR <i>Helicobacter pylori</i>	40
4.1. Clasificación de gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>	41
4.2. Historia natural de la enfermedad.	44
4.3. Patogenicidad.....	49

5. DIAGNÓSTICO.....	53
5.1. Métodos no invasivos.....	54
5.2. Métodos invasivos.....	60
6. TRATAMIENTO.....	68
7. IMPORTANCIA DE <i>Helicobacter pylori</i> EN ODONTOLOGÍA.....	78
8. ENFERMEDADES ORALES MÁS FRECUENTES EN PORTADORES DE <i>Helicobacter pylori</i>	82
8.1. Enfermedad periodontal.....	82
8.2. Liquen Plano.....	87
8.3. Estomatitis aftosa recidivante.....	90
CONCLUSIONES.	96
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	98

INTRODUCCIÓN

Una de las causas más frecuentes de infección bacteriana crónica en el ser humano, es una bacteria denominada *Helicobacter pylori*; la importancia de ésta radica, en que es el agente responsable de diversas patologías gástricas; afecta a toda la población mundial y a todas las edades.

En países desarrollados, la infección es excepcional en el primer año de vida, baja en la infancia y aumenta posteriormente con la edad. En países en vías de desarrollo como nuestro país México, la prevalencia ya es alta al final del primer año de vida y puede afectar a la mayor parte de la población al final de la adolescencia.

La existencia de agregación intrafamiliar, con una mayor frecuencia de infección en los niños cuyo padre o madre están infectados, sugiere la existencia de transmisión persona a persona como forma de contagio. Los modelos sociales y geográficos de la infección apoyan un modelo de transmisión fecal-oral y dado que *Helicobacter pylori*, ha sido detectado en la saliva y en la placa dentobacteriana, también es posible que la cavidad bucal sea un reservorio natural de la bacteria, lo que sugiere la posibilidad de transmisión oral-oral.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *Helicobacter pylori* se encuentra íntimamente ligado a úlcera gastroduodenal, gastritis crónica, adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico de células B. En México, la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* es una prioridad por la elevada seroprevalencia que hay y por los altos índices de morbimortalidad debido a las consecuencias que puede provocar.

El incremento en la resistencia a antibióticos constituye un problema mundial que dificulta el tratamiento de las infecciones por ésta bacteria. Es bien sabido, que la mayoría de las personas infectadas no presentan síntomas debido a que la patogénesis que desarrolla este microorganismo, depende de diferentes factores de virulencia, así como de las características del hospedero y el ambiente en que se desarrolla.

Los primeros síntomas de muchas enfermedades sistémicas, ocurren en la cavidad oral, siendo ésta última el primer componente del aparato gastrointestinal; por tanto, éste último guarda íntima relación con la boca. Por otro lado, esta bacteria es considerada un patógeno habitual en la placa dentobacteriana y el cálculo dental, por lo que se sugiere que pueda ser causa de enfermedad profesional en médicos, enfermeras, odontólogos y otro personal de salud.

La infección por *Helicobacter pylori* se propaga principalmente por el consumo de alimentos y bebidas contaminadas o se transmite por vía oral. Varios estudios han evaluado la cavidad oral y se ha detectado a ésta bacteria en la placa dentobacteriana y en la saliva y su presencia en la cavidad oral es una de las principales causas de la reinfección gástrica, dificultando efectividad del tratamiento para erradicar a este microorganismo.

Así pues es necesario destacar, que la infección con *Helicobacter pylori* se ha relacionado con ciertas patologías que con frecuencia aparecen en la cavidad oral, como enfermedad periodontal, estomatitis aftosa recidivante, liquen plano, entre otros; por lo cual muchos investigadores se han dado a la tarea de investigar si la presencia de esta bacteria sería causal de estas enfermedades o favorecen la agudización de la sintomatología.

PROPÓSITO

Por medio de la revisión de artículos actualizados, describir los aspectos epidemiológicos del *Helicobacter pylori* y su relación con la cavidad oral.

ANTECEDENTES

El *Helicobacter pylori* es una bacteria que habita en el estómago humano desde tiempos remotos; existen vestigios de su aparición en momias egipcias y peruanas, por lo que pudo haberse hospedado en el estómago humano desde hace diez millones de años.^{3,7}

Se ha encontrado asociación de *Helicobacter pylori* con la inflamación de la mucosa gástrica; esto fue observado por Warren en 1979, siendo esta bacteria cultivada hasta 1982, pero la historia del microorganismo tiene múltiples antecedentes que se remontan a la importante época de la caza de microbios de los finales del siglo XIX y principios del XX.

Dentro de los hechos que tienen gran trascendencia, podemos mencionar que Bottcher y Letulle, investigadores alemanes (1875), descubren una bacteria en la base y en los bordes de úlceras gástricas, sugiriendo como hipótesis, que la bacteria puede ser causa de la enfermedad ulcerosa, pero como no pudieron cultivar a la bacteria, la información no fue motivo de atención y fue olvidada.

No obstante, en 1899 Walery Jaworski en Cracovia, estudiando aspirados gástricos de humanos, describió bacterias alargadas de forma espiral, a las que denominó *Vibrio regula*, siendo el primer investigador en informar la posible participación de este microorganismo en las enfermedades gástricas, y aún cuando el estudio fue incluido en un libro de gastroenterología, no tuvo la difusión que merecía por que se publicó en polaco.

Por otro lado, Krienitz (1906), encuentra bacterias espirales en la mucosa de los estómagos de pacientes que tuvieron cáncer. Sin embargo, en 1938 la

Asociación entre espiroquetas e inflamación gástrica en monos macacos es descrita por Doenges; este autor reportó también la presencia de dichos microorganismos en el 43 por ciento de estómagos humanos estudiados en necropsias. Pero también en el mismo año Gorham, postuló la hipótesis de que una "bacteria acidófila" era la causa de úlceras gástricas.

Posteriormente en el año de 1979 Robin Warren, un patólogo de Perth, Australia, observó pequeñas bacterias curvadas que colonizaban la parte inferior del estómago, llamada antro, en alrededor del 50 por ciento, de los pacientes con gastritis crónica activa que habían donado muestras para biopsias gástricas. Realizó una observación crucial, de que siempre estaban presentes los signos de inflamación en la mucosa gástrica cercana al lugar en el que se encontraba la bacteria.

Warren observó la bacteria en el epitelio gástrico inflamado y posteriormente, en gastritis asociadas a úlcera péptica. Gracias a lo anterior, Warren identifica ésta bacteria e inicia en dicho año, la era del *Helicobacter pylori* aun cuando no habría sido denominada así; sin embargo, el patólogo Robin Warren, continua estudiando biopsias de pacientes con gastritis, describiendo bacterias en forma de espirales localizadas entre la capa mucosa y la superficie del epitelio. Así pues, su mérito es al asociar la presencia de la bacteria como posible factor etiológico de alteraciones inflamatorias de la mucosa gástrica del hombre.

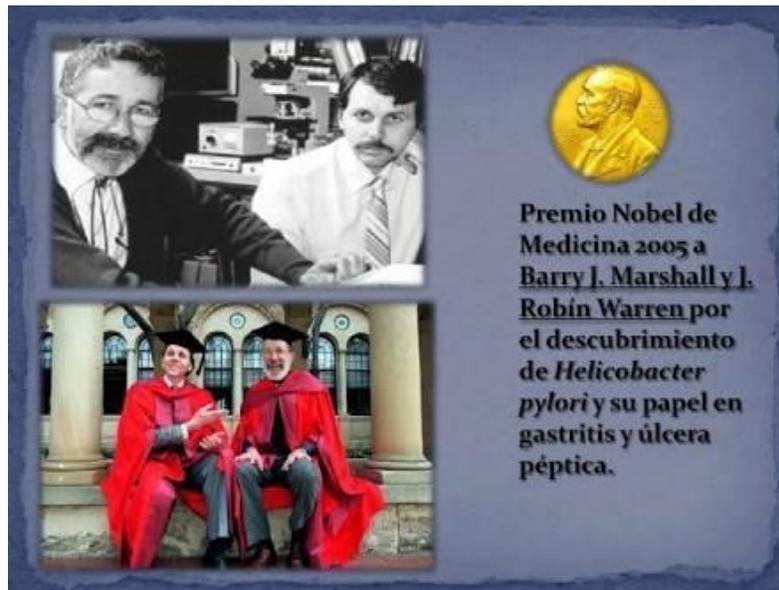
Más tarde Barry Marshall (1981), un joven becario clínico gastroenterólogo, confirma y apoya los descubrimientos del patólogo y para demostrar la patogenicidad de la bacteria, se autoinfecta ingiriendo una cepa de bacilos culti-

vada y obtenida de un paciente de 66 años con diagnóstico de dispepsia no ulcerosa, y a las dos semanas tiene la misma sintomatología manifestada por crisis de dolor en epigastrio, náuseas y vómitos, se le realiza endoscopia y en las biopsias de su propia mucosa gástrica se identifican los bacilos; en unas publicaciones se describe que curó espontáneamente y en otras que recibió tratamiento con sales de bismuto y metronidazol. Basándose en estos resultados, propusieron que ésta bacteria estaba implicada en la etiología de estas enfermedades.⁸

La Asociación Australiana de Gastroenterología rechaza el resumen con los datos preliminares. Lancet (1983) los publica en dos breves cartas, con el mismo título, firmadas separadamente por los dos investigadores. En colaboración con microbiólogos clasifican la nueva bacteria, dentro del género *Helicobacter*, como *pylori*.

En 1989 en la 2ª Reunión del Grupo Europeo para el estudio del *Campilobacter sp* en Ulm Alemania, y por estudios filogenéticos y del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano se concluyó que el género debería ser el de *Helicobacter*, reconociéndose además como la única bacteria relacionada con las gastropatías, y cuya diferencia principal con el *campilobacter sp* es que el *Helicobacter pylori* es una bacteria que tiene flagelos en uno de los extremos en número variable de cuatro a ocho.

Gracias a todos los descubrimientos y aportes a medicina, en noviembre de 2005, Robin Warren y Barry Marshall recibieron el Nobel de Medicina y Fisiología. Los miembros del Comité resumían su aportación a la ciencia con estas palabras: "extraordinario e inesperado descubrimiento de que la inflamación del estómago (gastritis), así como la úlcera de estómago y duodeno (enfermedad ulcerosa péptica), son el resultado de una infección del estómago causada por la bacteria *Helicobacter pylori*"^{8,9,10} Imagen 1



(a)



(b)

Imagen 1 a) Premio Nobel de Medicina; b) Barry J. Marshall y J. Robin Warren.^{44,45}

2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Helicobacter pylori produce la infección crónica más prevalente en el mundo, principalmente en países en vías de desarrollo, sin embargo también es un problema de salud en países desarrollados.

2.1. Incidencia y prevalencia en el mundo

Los aportes más importantes en la epidemiología de ésta infección han sido los estudios realizados sobre análisis de secuencia genética, que sugieren que los seres humanos habrían estado infectados por el *Helicobacter pylori* desde la época en la que el hombre migró de África, hace alrededor de 58 mil años.

La OMS ha recabado información, en la que determina que éste microorganismo se encuentra íntimamente ligado a enfermedades del aparato digestivo, particularmente del estómago, lo cual va desde la gastritis debida a ésta bacteria, hasta complicaciones derivadas de la misma, como es el cáncer gástrico. Debido a lo anterior, una de las preocupaciones, tanto en México, como a nivel mundial, es la erradicación de éste agente^{1,2}

En veinticinco años de haberse demostrado la colonización bacteriana de la mucosa gástrica humana por el *Helicobacter pylori*, se conoce por estudios de prevalencia, que la infección es de distribución mundial y se ha comprobado que se puede adquirir desde la infancia; en relación a dos factores fundamentales y de efecto inversamente proporcional: en primer lugar, el nivel de desarrollo y en segundo lugar, los niveles de sanidad del medio ambiente

de los diferentes países. De acuerdo a estadísticas, la infección por *Helicobacter pylori* se le califica como indicador de pobreza.^{3,9,11}

Por otro lado, la resistencia a antibióticos es un problema mundial que dificulta el tratamiento de las infecciones por ésta bacteria y su consecuente erradicación.

Adicionalmente debemos mencionar que la mayoría de las personas portadoras, cursan asintomáticos debido a la patogénesis de este microorganismo, ya que depende de las características del agente causal (factores de virulencia), hospedero y ambiente en que se desarrolla.^{3,4}

La edad, etnia, género, geografía y condición socioeconómica son todos factores que influyen en la incidencia y prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y se debe insistir que la prevalencia general, es alta en los países en desarrollo y más baja en los países desarrollados; además, dentro de un mismo país puede haber una variación igualmente amplia de la prevalencia entre las poblaciones urbanas de mayor nivel económico y las poblaciones rurales.^{8,11}

Las principales razones de estas variaciones tienen que ver con las diferencias socioeconómicas entre las poblaciones, ya que los factores que intervienen en la prevalencia general de la infección, son entre otros, la falta de una adecuada higiene, agua potable segura, higiene básica, dietas pobres, superpoblación, hacinamiento en las viviendas y camas compartidas; lo anterior retoma importancia, debido a que la transmisión de *Helicobacter pylori*, tiene lugar fundamentalmente por las vías oral-oral o fecal-oral.⁹

Se ha mencionado que esta bacteria se presenta aproximadamente en un 50 a 60 por ciento de la población mundial; sin embargo, el área geográfica y las condiciones socioeconómicas son condicionantes para la infección en eda-

des más tempranas, a pesar de que solo el 20 por ciento de estos pacientes desarrollaran enfermedad gastroduodenal. La prevalencia de *Helicobacter pylori* puede variar significativamente entre y dentro de los países; en general, las tasas de seropositividad de esta bacteria aumentan progresivamente con la edad.¹

En los países en desarrollo, la infección por éste microorganismo es marcadamente mayor la prevalencia en edades más jóvenes que en los países desarrollados. Apoyando los datos anteriores, según una revisión sistemática reciente, los últimos estudios europeos en adultos hablan de una prevalencia de aproximadamente un 30 por ciento. La prevalencia en los países en vías de desarrollo es bastante mayor que en los países industrializados (80-90 por ciento versus 10-50 por ciento).^{3,12} Imagen 3

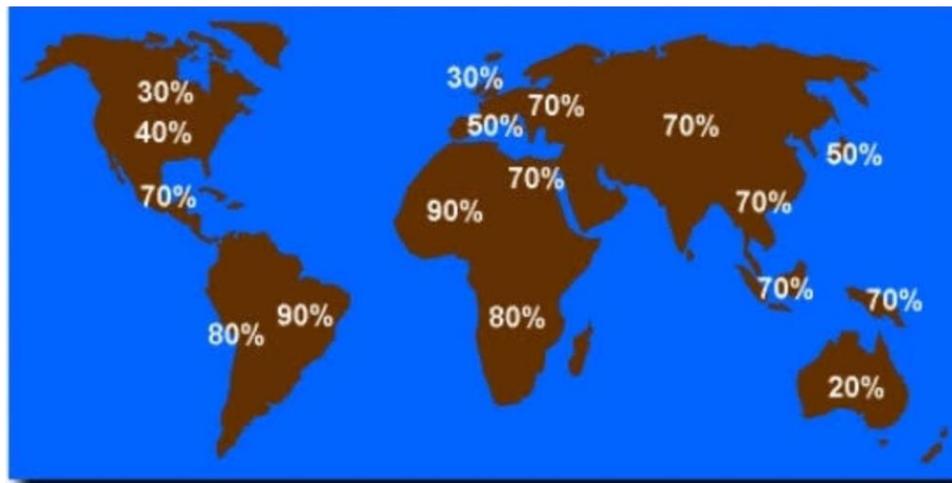


Imagen 3 *Helicobacter pylori* en el mundo⁴⁶

Aunque la susceptibilidad genética a la infección no ha sido demostrada satisfactoriamente, algunos estudios realizados en los Estados Unidos sugieren que la raza negra e hispana tiene mayor riesgo para adquirir la infección. Adicionalmente, investigaciones realizadas en gemelos confirman la interacción entre la genética y el riesgo de adquisición de esta infección.

Si bien, la mayoría de las infecciones se adquiere en edades tempranas de la vida, estas generalmente cursan asintomáticos. Cuando la infección es adquirida en la juventud, la sintomatología es aguda, con presencia de úlceras ya sea gástrica o duodenal o bien de gastritis superficial. La prevalencia en niños se encuentra entre 10 y 80 por ciento.¹³ Imagen 4



Imagen 4 Pobreza y enfermedad como padecimientos sociales⁴⁷

Se ha señalado que los individuos portadores del *Helicobacter pylori* se encuentran en mayor riesgo de desarrollar enfermedades gástricas, tal es el caso de gastritis aguda, gastritis crónica persistente, gastritis atrófica, úlceras duodenales y úlceras gástricas; además han sido la mayor preocupación, los adultos infectados y no tratados, ya que tienen de dos a seis posibilidades de riesgo para desarrollar neoplasias gástricas como adenocarcinoma y tumores parecidos a los linfomas, comparados con aquellos que no presentan el microorganismo. Con los años se ha demostrado su asociación con padecimientos extragástricos.

2.2. Incidencia y prevalencia en México

En México se determinó la seroprevalencia encontrando que 20 por ciento de los niños al año de edad ya habían desarrollado anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* y 50 por ciento es positivo a los 10 años de edad. La mayor prevalencia se alcanza entre los 25 y 30 años de edad. Sin embargo, Sánchez Cuen menciona que en nuestro país, la prevalencia alcanza el 79 por ciento en población abierta.³

La incidencia más alta de la infección tiene lugar durante la infancia, conociéndose la existencia de aclaramientos y desaparición de la infección en un gran porcentaje de niños infectados en los países desarrollados; en los países en vías de desarrollo, a esos aclaramientos suceden nuevas reinfecciones, lo que hace pensar que los niños están en contacto permanente con la fuente infectiva.^{1,9,11} Imagen 5

Parece ser necesaria la penetración de la bacteria en la mucosa del estómago (previsiblemente por vía oral), para que se desencadene la colonización que va a dar lugar a la infección.



Imagen 5 *Helicobacter pylori* se aferra a la mucosa del estómago⁴⁸

Por ello, es fundamental el conocimiento de las vías y vectores de transmisión y de los reservorios de la infección para que ésta pueda ser controlada e incluso llegue a ser erradicada de la superficie de la tierra.

2.3. Tríada epidemiológica (ecológica)

La llamada triada o triángulo epidemiológico es un tradicional modelo de las causas de las enfermedades. Se compone de tres partes: un agente etiológico, un hospedero susceptible y el medio ambiente que interactúa entre ambos, en especial en la vía de transmisión desde una fuente infecciosa hacia el hospedero. En la medida que se rompe el equilibrio entre estos tres factores, agente-hospedero (huesped) -ambiente, sobreviene la enfermedad. Por otra parte, el desequilibrio de alguno de ellos puede aumentar o disminuir la frecuencia de las patologías. Imagen 6

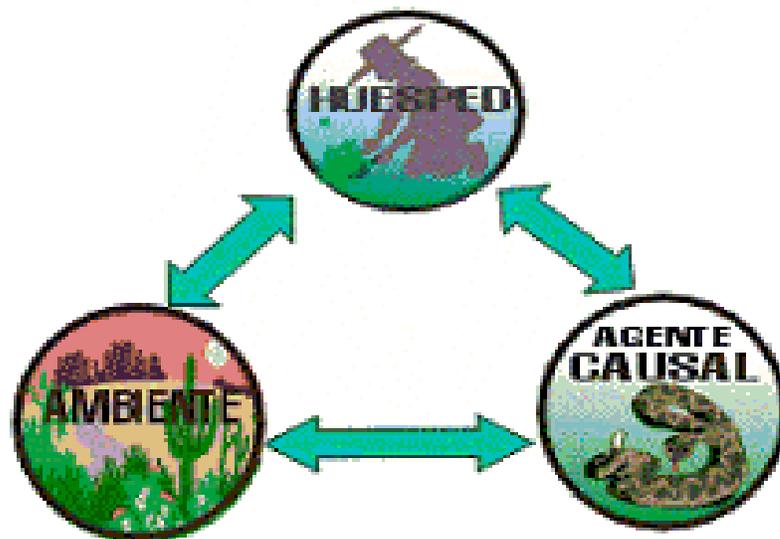


Imagen 6 Tríada epidemiológica (ecológica) ⁴⁹

El *Helicobacter pylori*, es la única bacteria que infecta a la mucosa gástrica, a pesar de ser más dominante entre las bacterias, no se comporta como un patógeno bacteriano clásico, debido a que el desarrollo de la enfermedad depende de una relación compleja entre agente causal o patógeno, hospedero y factores ambientales; la interacción que se da entre esos tres factores incluyendo todos aquellos elementos que coadyuvan a que aparezca la enfermedad, muchos autores la denominan cadena epidemiológica.¹⁵ Imagen

7

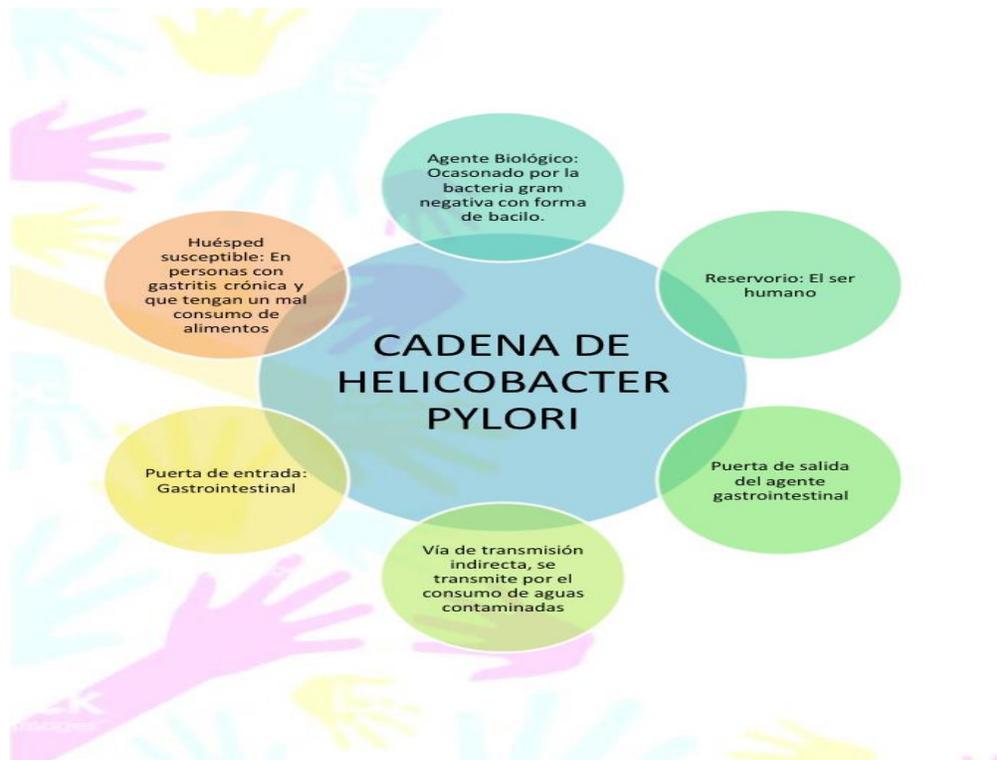


Imagen 7 Cadena epidemiológica del *Helicobacter pylori*⁵⁰

AGENTE CAUSAL

El *Helicobacter pylori* es un bacilo Gramnegativo, flagelado que es patógeno potencial para el ser humano y que es capaz de producir diversos grados de inflamación en todos los sujetos colonizados. El proceso inflamatorio gástrico (gastritis) es variable e independiente de la presencia de síntomas.⁹

En la actualidad se considera que el *Helicobacter pylori* es la principal causa de gastritis crónica. Este proceso inflamatorio crónico se asocia al desarrollo de úlceras, atrofia, metaplasia intestinal, displasia, adenocarcinoma gástrico (ACG) y linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT). Desde 1994, este microorganismo fue declarado como carcinógeno del grupo 1, por la agencia internacional para la investigación del cáncer y por la OMS. Sin embargo, para el desarrollo del cáncer, también intervienen otros factores tales como predisposición genética, genotipo bacteriano y factores ambientales ^{5,36} Imagen 8

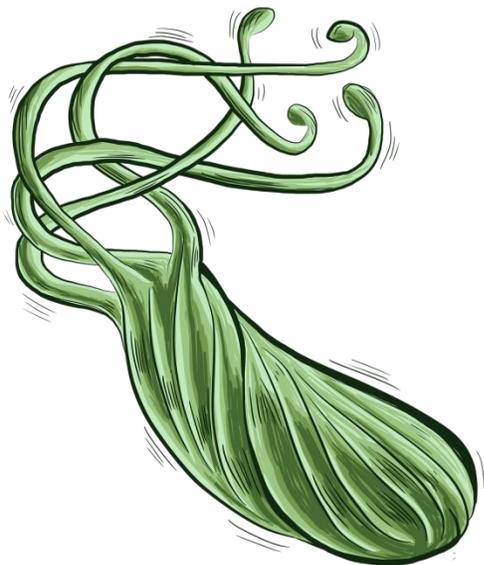


Imagen 8 *Helicobacter pylori* y flagelos⁵¹

HOSPEDERO

Las características del hospedero según diversos autores, coinciden con personas de nivel socioeconómico y educativo bajo. Un dato más es que vivan en situaciones precarias, de hacinamiento y promiscuidad, siendo más susceptibles de adquirir ésta bacteria; por tal motivo, los niños adquieren fácilmente este contagio; en la mayoría de los casos, el *Helicobacter pylori* se presenta antes de los 12 años a través de una ruta de transmisión intra-familiar.

Es importante mencionar, que en un porcentaje importante de pacientes, ésta infección puede permanecer asintomática y sin progresar a las complicaciones previamente descritas; este hecho es impredecible hasta ahora. Es probable que factores como el tipo de dieta, la susceptibilidad genética, el consumo de alcohol y tabaco, entre otros, actúen de forma sinérgica con la bacteria para promover el desarrollo de complicaciones.^{3,9}

Existen factores intrínsecos que influyen sobre la exposición, la susceptibilidad o la respuesta de los agentes y son a saber: los factores genéticos y la enfermedad autoinmunitaria gástrica; es decir, para que el *Helicobacter pylori* genere malignidades gástricas, se requiere de un factor genético.

Por otro lado, en estudios realizados por Mendoza en 2017 (México), se ha encontrado también que la seroprevalencia es mayor en sexo femenino y corresponde a un 74 por ciento, en comparación con mujeres americanas con un 56 por ciento.¹

Del mismo modo, se incrementa el porcentaje de malignidades, el tabaquismo y ciertos hábitos alimentarios, aunque éstos últimos se han englobado en la caracterización del problema según el medio ambiente.

AMBIENTE

Existen diversos factores ambientales que favorecen el desarrollo de la enfermedad por *Helicobacter pylori*. Entre estos se encuentran los países en vías de desarrollo, con las características que se presentan, tal es el caso de hacinamiento, bajo nivel socioeconómico, mala higiene, bajo nivel de escolaridad, padres infectados, familias numerosas, consumo de alimentos contaminados, convivencia con animales, falta de agua potable y elementos propios de un ambiente poco favorable.^{5,6,7,8}

Desde el punto de vista del medio ambiente, se centraría principalmente en los factores alimentarios. En los últimos años se ha prestado mucha atención al riesgo oncogénico en el estómago de la ingestión abusiva de alimentos salados (carnes curadas, salazones de pescado, vegetales conservados en salmuera y sal como condimento de mesa). En trabajos experimentales en ratones, la administración continuada de cloruro sódico provoca una gastritis que, por una parte, facilita la acción de carcinógenos gástricos (metilnitrosoguanidina) y por otra, parece potenciar la infección por *Helicobacter pylori*.

Por otra parte, como se ha comentado en la justificación de esta patología como problema epidemiológico se ha mencionado la distribución geográfica de la misma, lo cual de alguna manera obedece a factores que se engloban dentro del medio ambiente y que no necesariamente estarían relacionados únicamente con el patrón alimentario.

3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DEL *Helicobacter*

pylori

La clasificación aceptada:

Reino: Bacteria

Clase: Proteobacteria

Orden: Campilobacterales

Familia: Spirillaceae,

Género: Helicobacter

Especie: pylori

El género *Helicobacter sp*, junto con *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Sulfurospirillum* y *Wollinella* forma parte de la clase *Epsilobacteria* en la subdivisión *Thiobacteria* de la división *Proteobacteria* (Cavalier-Smith 2002).

El género fue propuesto por primera vez en 1989 e incluyó a las especies *Helicobacter pylori* y *Helicobacter mustelae*, primeras bacterias aisladas de la mucosa gástrica humana y de los hurones, respectivamente (Goodwin 1989).

Continuando con la descripción, *Helicobacter pylori* es una bacteria Gram-negativa, curva, espiriforme, muy móvil, no fermentadora, no oxidante que mide de 2.5 a 4 micrómetro de longitud por 0.5 a 1 micrómetro de ancho, con un mechón de flagelos en uno de sus extremos en número de 4 a 8 envainados y que le dan gran movilidad.

La forma espiral es más evidente cuando se le identifica en las biopsias, pero cuando se le identifica en los cultivos la morfología es más recta y se apre-

cian bacterias que han perdido sus flagelos; además de que se han descrito formas redondas como cocos, habiéndose postulado tres posibilidades: una que son formas de resistencia implicadas en la transmisión, que son formas viables pero no cultivables o que son formas de bacterias muertas.¹⁹

Como bacteria Gramnegativa, comparte características estructurales de ellas, como son la presencia de una membrana plasmática y una membrana externa; su composición interna se caracteriza por un complejo constituido por elementos fibrilares nucleares y ribosomas, que se entremezclan entre sí, pudiendo mostrar en ocasiones bacteriófagos; como hecho importante es que la vaina de sus flagelos tiene una estructura lipídica exactamente igual a la de la membrana externa, con la misión de proteger a los flagelos de la degradación del ácido. Imagen 9

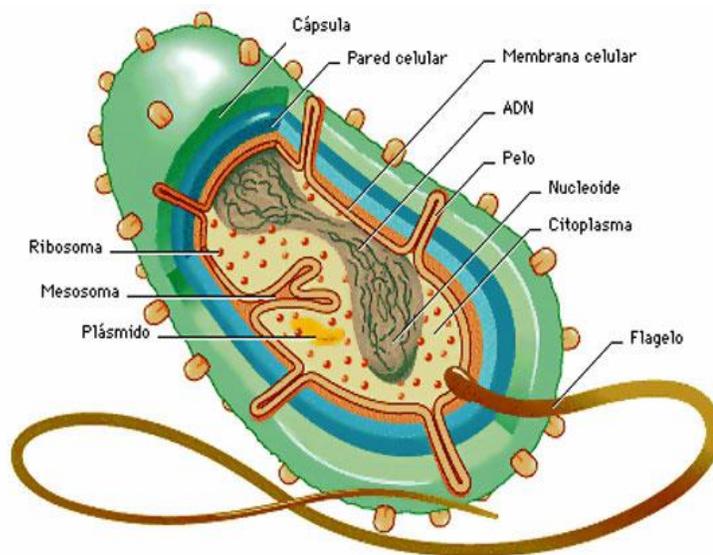


Imagen 9 Estructura de la bacteria⁵²

El *Helicobacter pylori* se cultiva en preparaciones de agar, es de crecimiento lento, necesitando un medio microaerófilo con concentraciones de oxígeno de 2-8 por ciento y de CO₂ de 7-10 por ciento, lo que muestra que requiere concentraciones de oxígeno menores a las atmosféricas, necesitando además hidrógeno y metanogénesis como fuente de energía. Debido a las características que presenta, esta bacteria puede lograr un hábitat natural en la mucosa gástrica humana, pues tiene una gran capacidad de adaptación a la acidez de la superficie gástrica con lo cual, crea un micronicho de colonización permanente. Imagen 10

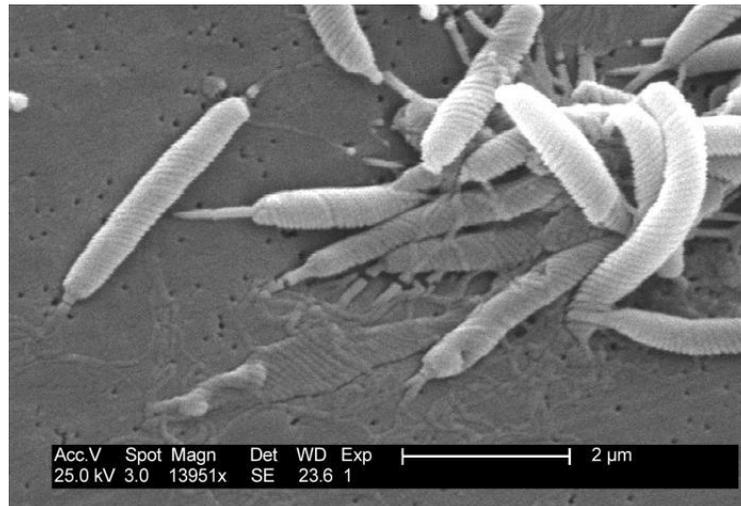


Imagen 10 *Helicobacter pylori* mediante microscopio electrónico de barrido⁵³

Esto se debe a que dentro de sus genes destaca el que permite la producción a gran escala de una enzima vital y que es la ureasa, enzima que se localiza en la superficie de la bacteria, que con el cofactor níquel catalizan la hidrólisis de urea en bióxido de carbono y en amonio que rodea a la bacteria, como un **halo nube** protectora que neutraliza el ácido gástrico, elevando el pH de 1.5 a 6 o 7 en el entorno bacteriano y situarse entre el espesor de la capa de moco y la superficie epitelial en donde el pH es neutro.

En la actualidad se conocen múltiples especies de *Helicobacter sp* asociados a la mucosa del tracto digestivo de otros hospederos, y actualmente las listas llegan por lo menos a 24 especies de *Helicobacter sp* descritas en forma válida, y existe otro número importante en espera de ser identificadas formalmente. Las especies más nombradas son: el *H acinonyx* aislado de la mucosa gástrica de chitas, *H. mustelae* de hurones, *H. nemestrinae* de monos macaco, *H. suis* de cerdos, *H. bizzozeronii* de perros, *H. felis* de gatos, etc. pero la única especie involucrada en patologías del estómago humano es el *Helicobacter pylori* y que tiene gran variedad de cepas.

La reciente identificación de la secuencia genómica completa del *Helicobacter pylori*, indudablemente brindará información muy relevante para el tratamiento, la prevención y el diagnóstico de las enfermedades relacionadas con esta bacteria. La comparación de la secuencia genética de otras cepas con las de "baja virulencia," proporcionará la identificación de las bases genéticas de la patogenicidad bacteriana. Imagen 11

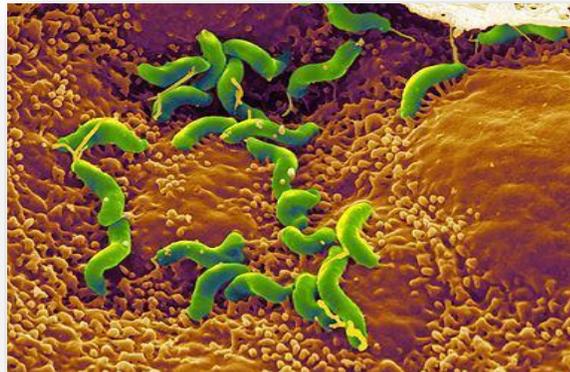


Imagen 11 *Helicobacter pylori*. Bacteria que habita en el estómago, causante de la mayor parte de las úlceras gástricas y de algunos cánceres⁵⁴

3.1. Factores de virulencia

Existen diferentes cepas bacterianas de *Helicobacter pylori*, cada una de ellas posee factores de virulencia que le confieren una mayor o menor patogenicidad. Muchos de estos factores pueden coexistir incluso en una misma cepa, haciendo difícil predecir cuál de los factores ejerce la mayor importancia.^{8,11} Imagen 12

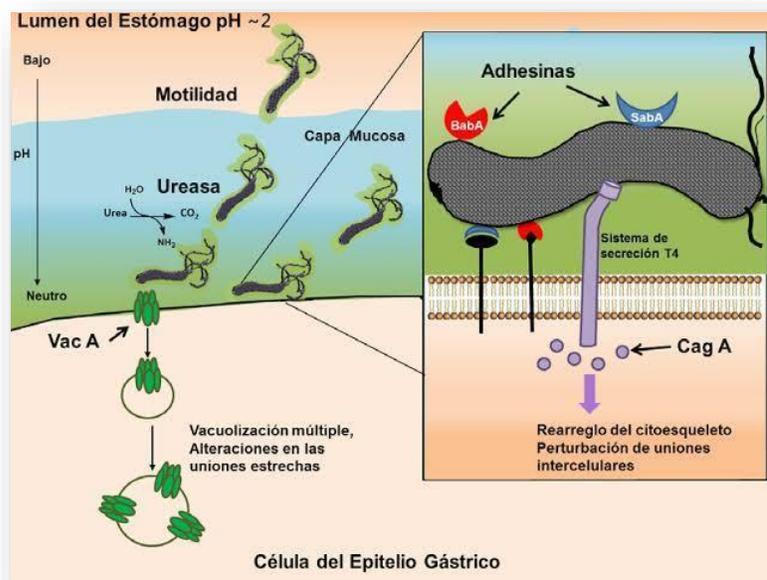


Imagen 12 Factores de virulencia de *Helicobacter pylori*⁵⁵

MOTILIDAD Y ADHESIÓN BACTERIANA.

El *Helicobacter pylori* cuenta con un flagelo adaptado al medio ácido que le permite navegar a través del moco gástrico, mecanismo que es esencial para el proceso de colonización. Además tiene la capacidad de reconocer receptores en las células del tejido gástrico y adherirse a ellos mediante una familia compleja de adhesinas bacterianas.

Este proceso de adhesión altera la morfología y fisiología de las células del epitelio gástrico, al mismo tiempo que activa ciertas funciones bacterianas; siendo bastante tóxica para el tejido epitelial.¹⁹ Imagen 13

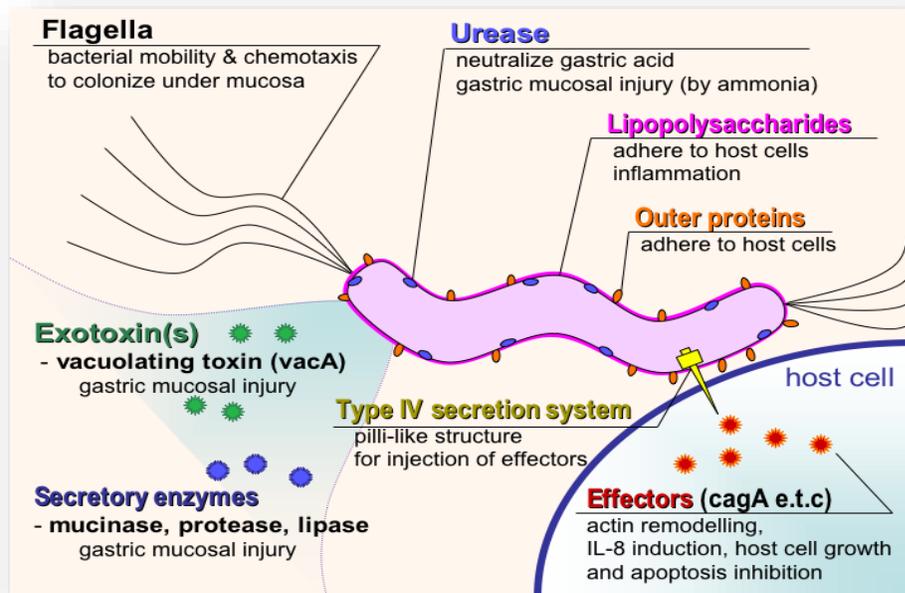


Imagen 13 Motilidad bacteriana⁵⁶

LIBERACIÓN DE ENZIMAS

El *Helicobacter pylori* libera varias enzimas que pueden causar daño celular mediante mecanismos directos o indirectos. La ureasa representa el cinco por ciento del peso de la bacteria. Hidroliza la urea, generando dióxido de carbono y compuestos de amonio, lo que permite a este microorganismo sobrevivir en un medio ácido. Adicionalmente los compuestos generados como el cloruro de amonio y la monocloramina ocasionan un daño directo sobre las células epiteliales. Esta enzima es también antigénica y activa el sistema inmunológico, produciendo un daño indirecto mediante el estímulo inflamatorio.

Imagen 14

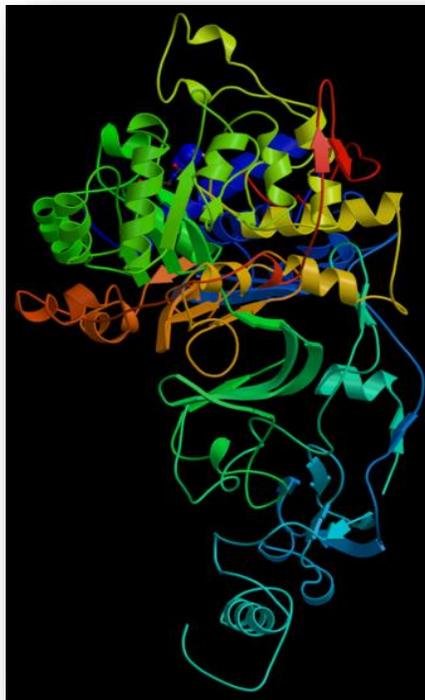


Imagen 14 molécula de la ureasa⁵⁷

Su actividad enzimática es regulada por un canal de urea dependiente de pH que se abre en medios con pH ácido y se cierra en medios con pH neutro. La acción de las fosfolipasas altera la estructura e integridad de la mucosa gástrica, originando un cambio en su tensión superficial, hidrofobicidad, y permeabilidad, produciendo injuria celular directa. Imagen 15

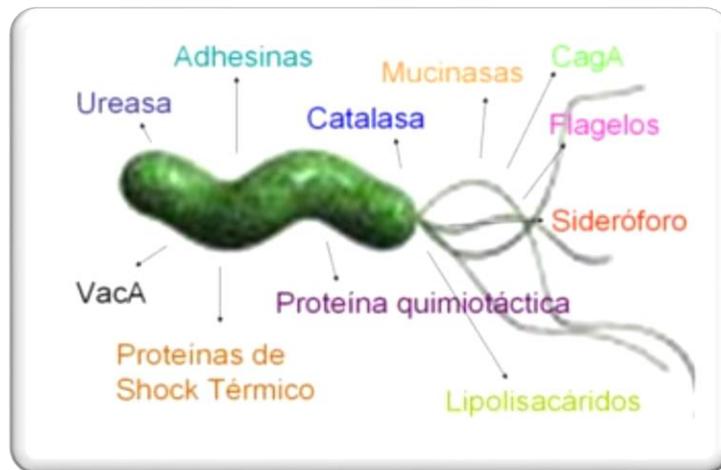


Imagen 15 *Helicobacter pylori* características y estructura de la bacteria⁵⁸

El *Helicobacter pylori* produce mayor cantidad de catalasa que la mayoría de bacterias. Esta enzima funciona como antioxidante y protege a la bacteria de los compuestos tóxicos de oxígeno liberados por la activación de neutrófilos, permitiendo su supervivencia y proliferación en una mucosa dañada por la inflamación. El *Helicobacter pylori* posee además actividad enzimática proteolítica capaz de degradar el moco de la mucosa gástrica.¹⁹

TOXINAS

Uno de los factores de patogenicidad de *Helicobacter pylori*, que lo caracterizan es la citotoxina vacuolizante VacA. A pesar de que no todas las cepas de éste microorganismo expresan actividad de ésta toxina in vitro, el gen vacA está presente en todas ellas.

Muchos estudio han demostrado que ésta toxina es capaz de causar daño celular gástrico in vitro e in vivo. Luego de ser secretada, se inserta en la membrana celular epitelial y forma canales dependientes de voltaje selectivos para aniones, capaces de incrementar la permeabilidad del epitelio gástrico a la urea, bicarbonato y otros aniones orgánicos.^{1,18}

Además, VacA permite al *Helicobacter pylori* adaptarse a su microambiente, puesto que aumenta la permeabilidad de las células del huésped a la urea creando en ellas canales transmembrana que permiten su difusión pasiva. De esa forma, la presencia de la toxina aumenta la disponibilidad de urea, lo que probablemente contribuye a justificar la mayor capacidad que presentan las cepas VacA positivas para colonizar a sus hospederos.

Aunque todas las cepas de *Helicobacter pylori* poseen el gen que codifica la toxina VacA, sólo la expresan aquellas cepas que contienen un gen asociado a la toxina A (CagA).

Otro de los factores de patogenicidad más estudiados de esta bacteria es la proteína CagA, la cual actúa como un factor de transcripción, excreción y regulador de la función de la toxina VacA.

Los estudios iniciales revelaron que ésta estaba presente en prácticamente la totalidad de las cepas aisladas en pacientes afectados de enfermedad ulcerosa, mientras que este porcentaje era muy inferior en individuos con gastritis crónica. Este hallazgo, asociado a que la expresión de CagA coincidía en la mayoría de casos con la existencia de actividad vacuolizante (VacA), promovió la clasificación de las cepas de esta bacteria en 2 tipos, I y II, en función de la presencia o ausencia de ambos factores de patogenicidad.

Las cepas que expresan el gen CagA han sido asociadas a un mayor grado de severidad de gastritis, daño epitelial superficial, úlcera duodenal, metaplasia intestinal y atrofia de la mucosa gástrica. La expresión del gen CagA también está asociada a una mayor frecuencia de lesiones precancerosas.

Los pasos críticos para que *Helicobacter pylori* pueda colonizar las células epiteliales gástricas y dé lugar a la enfermedad gastritis, úlcera péptica o cáncer son cuatro; dichos pasos son posibles gracias a sus factores de virulencia: la ureasa, que permite su supervivencia en el ambiente ácido del estómago, los flagelos con los que la bacteria se mueve a través del moco, las proteínas de membrana externa que interactúan con receptores de la superficie de las células del hospedero, el sistema de secreción tipo IV (T4SS) que va a permitir la translocación de la principal toxina de esta bacteria, CagA, que junto con VacA son las dos proteínas secretadas en mayor cantidad por el *Helicobacter pylori*, siendo CagA, en mayor medida, responsable del daño que pueden provocar en el hospedero. CagA es la principal toxina de esta bacteria y va a interferir en diversas cascadas de señales intracelulares, llegando a provocar la aparición de cáncer³⁶ Imagen 16

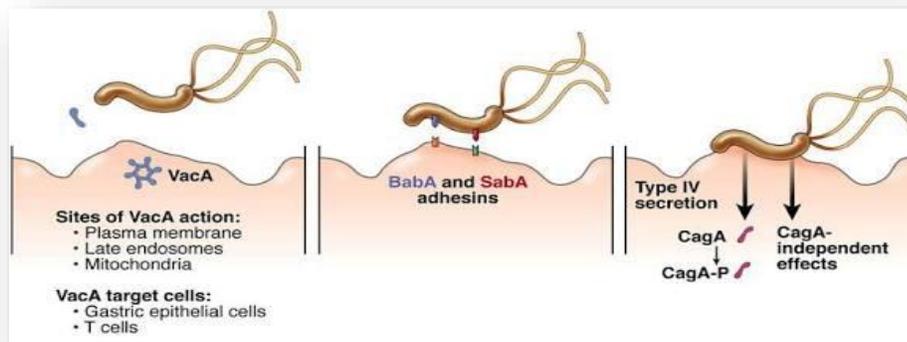


Imagen 16 Toxinas VacA y CagA⁵⁹

3.2. Mecanismos de transmisión del *Helicobacter pylori*

Se han propuesto por lo menos tres posibilidades de transmisión del *Helicobacter pylori* a saber: transmisión oro-oral, gastro-oral y feco-oral.¹⁷

TRANSMISIÓN ORO-ORAL

La base de tal propuesta ha sido el hallazgo de *Helicobacter pylori* en placa dentobacteriana, así como la identificación de su genoma en saliva; también se apoya en las reacciones positivas de ureasa en muestras de saliva; pero otras bacterias de la flora oral podrían dar esta prueba positiva, por lo que tal prueba no es muy aceptada.^{7,9,11}

Existen en la actualidad pocos estudios y por consiguiente, pobre acervo bibliográfico relacionado con el cultivo de la bacteria a partir de muestras orales. Este tipo de transmisión a través de la placa dental es aún controversial. La mayoría de personas adquieren el *Helicobacter* en el ambiente familiar durante la niñez, principalmente a través del contacto materno.^{1,7,11}

TRANSMISIÓN ORO-GÁSTRICA

Esta posibilidad se apoya en la ocurrencia de algunos brotes asociados con manejo y desinfección inadecuada de gastroscopios. Tal posibilidad llevaría también a relacionarla con el vómito, lo que en cierta medida podría explicar las altas tasas de infección en niños, ya que estos vomitan más frecuentemente que los adultos, además de que frecuentemente se llevan objetos a la boca.

Por otro lado, el aislamiento del microorganismo en el jugo gástrico y vómitos de personas infectadas hace que la ruta gastro-oral sea una posible fuente de transmisión; sobretodo durante períodos de enfermedad, a través del contacto con vómitos, y de manera iatrogénica a través de procedimientos como colocación de sondas orogástricas, endoscopías y accesorios.

Los gastroenterólogos, enfermeras y odontólogos, debido a su exposición a secreciones gástricas contaminadas, presentan mayores índices de infección. La buena esterilización de equipos así como un adecuado uso de medidas de bioseguridad podrían disminuir la frecuencia de contagio por esta ruta.^{7,8}

TRANSMISIÓN FECO-ORAL

Esta vía explica más fácilmente la marcada diferencia en la prevalencia de *Helicobacter pylori* en países en desarrollo comparada con países desarrollados, cuyo patrón guarda un cierto paralelismo con las tasas de enfermedades diarreicas en esos mismos países. A pesar de que hay informes espo-

rádicos sobre el aislamiento de la bacteria a partir de heces e incluso se ha descrito el método para tal aislamiento, esos hallazgos no son sistemáticos, lo que representa un escollo para la verificación de esta hipótesis. La dificultad de aislar *Helicobacter* a partir de heces se relaciona con su alta susceptibilidad in vitro a los antimicrobianos empleados en medios de cultivo selectivos.

Por otra parte, los métodos de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) han permitido su identificación en heces; no obstante, estas técnicas han enfrentado limitaciones debido a metabolitos como polisacáridos, ácidos que han llevado a resultados erráticos. Sin embargo, la identificación del genoma de esta bacteria en agua potable, tanto en países en desarrollo como en países industrializados, apoya la transmisión fecal de este agente.

La diseminación de la bacteria con las heces de los pacientes infectados lleva a la posibilidad de que las moscas puedan actuar como vectores mecánicos de la infección. En tal sentido se ha documentado la sobrevivencia de la bacteria en moscas domésticas infestadas experimentalmente, alimentándolas con cultivos de *Helicobacter pylori* e incluso se ha hallado el genoma de la bacteria en moscas infectadas naturalmente.

En la transmisión fecal-oral, la ingesta directa o indirecta de aguas contaminadas, sería un mecanismo importante de infección en países en vías desarrollo, cabe mencionar que el *Helicobacter pylori* es más resistente al cloro que las bacterias coliformes comunes y permanece viable en el agua por varios días, lo que favorece su transmisión.^{4,11}

Los seres humanos parecen ser el principal reservorio de la bacteria. Actualmente no existe evidencia de transmisión zoonótica de esta infección; sin

embargo el *Helicobacter pylori* ha sido aislado de animales como primates, gatos domésticos y otros.

En el caso de los gatos se ha aislado organismos viables en su saliva y jugo gástrico, lo que sugiere que la transmisión hacia humanos podría ocurrir. Lo mismo sucede con ovejas, donde la bacteria ha sido aislada en la leche y jugo gástrico. Imagen 17



Imagen 17 Mecanismos de transmisión por *Helicobacter pylori*⁶⁰

3.3. Reservorio

Está bien documentado un tipo de transmisión de persona a persona, con sus variantes: oral-oral y fecal-oral, se especula con la existencia de vectores de transmisión de tipo zoonótico (moscas, gatos, perros, etc) y de tipo ambiental (agua contaminada), que actuarían como reservorio de la infección.

Para que pueda desarrollarse la infección por esta bacteria, es necesaria la penetración de ésta en la mucosa gástrica y conseguir la colonización. Debido a lo anterior es muy importante el conocimiento de vías y vectores de transmisión, así como reservorio de la infección, con el fin de conseguir la erradicación de la superficie de la tierra.

*PLACA DENTOBACTERIANA (BIOFILM DENTAL) COMO RESERVORIO DE *Helicobacter pylori**

La función de la microbiota oral es impedir la implantación de microorganismos oportunistas, colaborando con los mecanismos de defensas del hospedero para controlar el crecimiento y reproducción de los microecosistemas que habitan en la boca. La comunidad bacteriana de la superficie dentaria, forma parte de la microflora residente o transitoria del cuerpo humano.

Se organiza formando una película (biofilm) a la que se agregan especies bacterianas que establecen relaciones entre ellas: mediante receptores, estructuras y compuestos adherentes e interrelaciones iónicas, hasta formar una capa densa, que trasciende de la colonización primaria de bacterias que conforman la placa dentobacteriana.^{1,16,17}

Las bacterias Gramnegativas pueden colonizar la placa dentobacteriana y competir por los nutrientes necesarios para la microflora local; también pueden aprovechar ciertas condiciones de menor tensión de oxígeno en las zonas dentales posteriores, dando lugar de manera transitoria, a un ecosistema dinámico. Por esa razón, se ha podido encontrar el *Helicobacter pylori* por Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y aislarlo a partir de cultivo bacteriológico de placa dentobacteriana.

Esto abre la posibilidad de considerar a la cavidad oral como reservorio para este microorganismo. Otros autores han considerado a la cavidad oral, como un segundo reservorio natural para el *Helicobacter pylori* y tratan de explicar las recaídas de la enfermedad úlcero-péptica, posteriores a tratamientos de erradicación, mediante un mecanismo de reinfección, proponiendo como reservorio la placa dentobacteriana.

Adicionalmente se ha propuesto, que la colonización de la placa dental no trasciende a enfermedad local, sin embargo, Umeda y cols. (2003), encontraron una alta prevalencia del *Helicobacter pylori* en placa dentobacteriana de pacientes con periodontitis.

Se menciona que existen condiciones que pueden facilitar la colonización oral del *Helicobacter pylori*, tales como el reflujo gastroesofágico, los malos hábitos de higiene, entre otros, la infección intrafamiliar se ha cobrado posicionamiento en la transmisión de este microorganismo.

De acuerdo con los resultados antes mencionados y como lo señalan los estudios con enfoque epidemiológico, la adquisición de la infección en edades tempranas de la vida añadido a la relación directamente proporcional con la seroprevalencia, probablemente representa un fortalecimiento de las vías de transmisión de la bacteria. Imagen 18

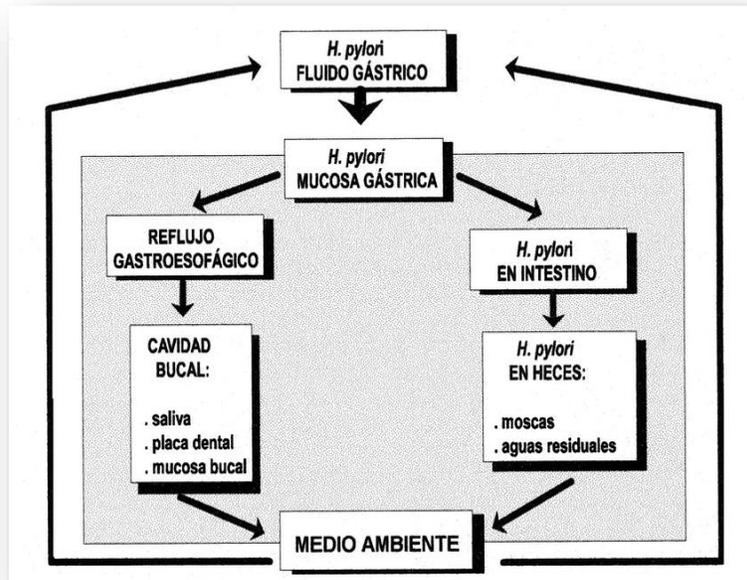


Imagen 18 Reservorio y vías de transmisión de la infección por *Helicobacter pylori*⁶¹

4. ALTERACIONES GÁSTRICAS POR *Helicobacter pylori*

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha clasificado al *Helicobacter pylori*, como Cancerígeno Biológico tipo I, concluyendo también que una quinta parte de las causas de cáncer en el mundo son causadas por infecciones crónicas, como la de *Helicobacter pylori* causante de cáncer de estómago.

Diversos estudios en el mundo han concluido que el *Helicobacter pylori* es la bacteria que más infecta al ser humano, siendo la infección crónica más común después de la caries dental.

Esta bacteria se desarrolla exclusivamente en el estómago humano, siendo el único organismo conocido que puede subsistir en el ácido clorhídrico que generamos para realizar la digestión.

Es una bacteria espiral (de esta característica morfológica deriva el nombre de *Helicobacter* y puede “atornillarse” literalmente por sí misma para colonizar el epitelio estomacal. Los países de mayor incidencia de cáncer gástrico actualmente son Japón, China, Europa del Este y algunas regiones de América y Sudamérica, como México, Chile, Colombia y Venezuela, entre otros.

Aunque desconocemos muchos aspectos de la epidemiología de la infección, entre ellos los mecanismos exactos de transmisión del germen y sus reservorios, se sabe que puede llegar a colonizar la mucosa gástrica durante décadas, y que su presencia está asociada con la gastritis crónica superficial de fundus y de antro. Asimismo, con otras manifestaciones clínicas de la patología gastroduodenal, la más severa de las cuales podría ser la patología tumoral del estómago.

4.1. Clasificación de gastritis por *Helicobacter pylori*

GASTRITIS AGUDA

Es la forma más habitual de gastritis, corresponde a una inflamación súbita que puede ser provocada por numerosos agentes externos o internos irritantes para la mucosa gástrica y que dan lugar a distintas variedades de la alteración. Las lesiones de la mucosa se caracterizan por presentar edema y congestión que se limita al epitelio. Las gastritis agudas están acompañadas por infiltrados inflamatorios compuestos, sobre todo por neutrófilos.

GASTRITIS AGUDA NO HEMORRÁGICA

Se caracteriza por una simple inflamación de la mucosa gástrica y puede ser debida a una gran variedad de factores nocivos como los excesos alimenticios, alimentos muy condimentados o en mal estado, el abuso del alcohol, intoxicaciones por productos corrosivos, fármacos (por ejemplo el ácido acetilsalicílico, la indometacina, el fenilbutazona, los corticoides, las tetraciclinas), situaciones de estrés que generan un incremento súbito y persistente de la secreción ácida, también se consideran como un factor nocivo las enfermedades infecciosas (por ejemplo: la hepatitis o fiebre tifoidea).

GASTRITIS AGUDA HEMORRÁGICA O EROSIVA

Esta se caracteriza por la inflamación de la mucosa acompañada por el desarrollo de múltiples erosiones (perdida de la sustancia que llega hasta la *muscularis mucosae*), lo cual da lugar a hemorragias de mayor o menor intensidad también puede ser consecuencia de factores irritantes, principalmente alcohol y fármacos lesivos para el estómago.

Los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* presentan signos de gastritis crónica que afecta principalmente la zona del antro, pudiendo extenderse incluso hacia el cuerpo gástrico en individuos de edad avanzada. Algunos autores consideran la existencia de dos formas de gastritis crónicas.

TIPO A

Que se localiza fundamentalmente a nivel del cuerpo gástrico y suele acompañar a la anemia perniciosa. Se le responsabiliza a mecanismos inmunológicos.

TIPO B

De localización antral (antritis), que suele asociarse a úlcera duodenal y presenta una fuerte asociación con la infección con *Helicobacter pylori*. Ahora bien, el proceso inflamatorio en la gastritis crónica por dicha bacteria se explica a continuación: el sistema inmunológico que es el encargado de erradicar el germen en cualquier proceso infeccioso, es incapaz en este caso en particular, lo que origina una inflamación crónica.

Para posteriormente evolucionar en una atrofia de la mucosa gástrica, seguida de una alteración en la secreción de ácido pepsinógeno y factor intrínseco.

Es de gran importancia hacer mención, que la incidencia de la enfermedad tiene mucho que ver en la forma de cómo afecta, de esta manera una persona que sea reincidente o que posea la enfermedad durante un largo periodo de tiempo, considerando un caso de semanas a meses será diagnosticado con gastritis superficial crónica.

Pero si esta persona reincide en el caso clínico o inclusive no asiste al médico y ella consigo esta enfermedad por años o décadas podrá presentar casos de enfermedad úlcero-péptica, gastritis superficial crónica, enfermedad

linfoproliferativa o gastritis crónica atrófica (la cual lleva al carcinoma gástrico) que puede provocar la muerte. Imagen 19

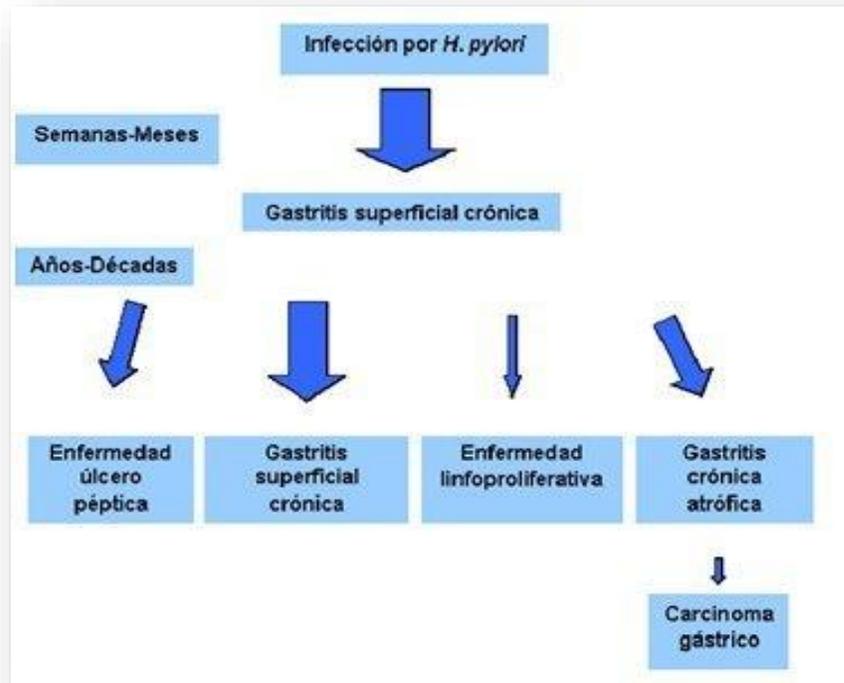


Imagen 19 Infección por *Helicobacter pylori*⁶²

4.2. Historia natural de la enfermedad por *Helicobacter pylori*

La historia natural de la enfermedad se refiere al proceso evolutivo que experimenta una patología sin que intervenga ningún profesional de la salud. En pocas palabras, es el curso de la enfermedad desde que inicia hasta su resolución, pero sin que haya intervención médica.

Cuando existe una alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus partes, se dice que se está en presencia de

una enfermedad. Toda enfermedad que se manifiesta en el ser humano aparece como resultado de un proceso dinámico en el que han intervenido varios factores.

La secuencia de acontecimientos que le ocurren a un cuerpo, desde que se producen las primeras acciones hasta que se desarrolla la enfermedad y ocurre el desenlace, se conoce como historia natural de la enfermedad.

La historia natural de la enfermedad se divide en dos periodos. El periodo de génesis, mejor conocido como prepatogénico y el periodo patogénico, llamado también evolución natural de la enfermedad.

PERIODO PREPATOGENICO

El periodo prepatogénico es la fase anterior a la enfermedad. En esta etapa la enfermedad aún no se ha desarrollado, lo que significa que la persona afectada no presenta síntomas clínicos, ni cambios a nivel celular, de tejidos u orgánicos. Pero aunque el cuerpo se encuentra en equilibrio, es en este momento cuando el ser humano empieza a interactuar con el ambiente que lo circunda y por ende, es cuando comienza el proceso de la enfermedad.

En esta fase ocurre lo que se conoce como triada ecológica. Esta no es más que la interacción entre tres componentes esenciales para el desarrollo de la enfermedad. Estos son el hospedero, el agente y el medio ambiente.

PERIODO PATOGENICO

El periodo patogénico es el que se da cuando todas las circunstancias y características del periodo prepatogénico coinciden en un huésped. De ser así se rompe entonces el equilibrio de la triada ecológica y es en ese momento cuando el hospedero es afectado por la enfermedad. En esta etapa comienzan a darse cambios celulares y tisulares.

Dependiendo del tipo de infección, estos cambios pueden darse de forma rápida como consecuencia de la multiplicación de los microorganismos, de su virulencia y de su capacidad de producir toxinas. El periodo patogénico se divide en dos etapas. Estas son el periodo subclínico, conocido también como periodo de incubación o de latencia y el periodo clínico.

Periodo sub clínico

Es la fase en la que un agente causal invade al hospedero. Esta etapa se caracteriza por la aparición de lesiones anatómicas o funcionales, aunque sin la presencia de signos o síntomas de la enfermedad. Es entonces el tiempo que transcurre entre el momento del estímulo de la enfermedad hasta el momento en el que ésta se hace evidente.

En las enfermedades transmisibles ésta fase se conoce como periodo de incubación y en las enfermedades crónicas (físicas o mentales) se conoce como periodo de latencia.

Periodo clínico

Esta fase se inicia con el primer síntoma o signo de la enfermedad. Ese momento lleva por nombre horizonte clínico. Con esa primera manifestación llega una serie de síntomas o signos, además de complicaciones y secuelas.

Cuando se habla de complicaciones es cuando la enfermedad involucra otras afecciones en el organismo que pueden ser insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o insuficiencia respiratoria. En lo que respecta a las secuelas, es la etapa en la que las personas suelen presentar algún tipo de invalidez o de alteración permanente en el organismo.

Como consecuencia de la enfermedad, también aparecen otros elementos que forman parte de esta etapa como son el daño, incapacidad, recuperación, cronicidad y muerte, la cual no necesariamente es inminente y en cualquiera de las fases anteriores a esta, el organismo puede recuperar el equilibrio, es decir, la salud.

El siguiente es el propio periodo clínico. Este es el momento en el que la enfermedad se manifiesta por síntomas y signos específicos. Y de esta manera se hace más fácil su diagnóstico y manejo.⁴

Podemos apreciar gráficamente, como se muestra en la imagen, la Historia Natural de la gastritis por *Helicobacter pylori*, tema que es motivo del estudio. En dicha imagen se pueden observar cada uno de los elementos que la integran y la interrelación que existe en la triada epidemiológica, haciendo notar que si se deja la enfermedad a su libre albedrío, puede llegar hasta la muerte del hospedero. Imagen 20

PERÍODO PREPATOGENICO PERÍODO PATOGENICO

Agente: *Helicobacter pylori*. Bacteria Gramnegativa. Crece mejor en un ambiente acido. Usa hidrogeno y metanogenesis como fuente de energía.

Puerta de entrada: La bacteria ha sido aislada de las heces, de la saliva y de la placa dental de los pacientes infectados, lo cual sugiere una ruta gastro-oral o fecal-oral como posible vía de transmisión. Otros medios de infección son ingerir agua y alimentos contaminados o incluso el trasvase de fluidos de forma oral con una persona contaminada.

ETAPA CLÍNICA

La bacteria penetra la capa mucosa del estomago y se adhiere a la superficie de la capa mucosa epitelial gástrica.

Periodo de Incubación: Este puede ser incluso por meses o años.

Huésped: Humano.

En países en vías de desarrollo la infección se adquiere en la niñez por lo que al llegar a la adultez el 90% de la población esta infectada.

Signos y síntomas inespecíficos: Puede manifestarse con

- anorexia
- nauseas y vomito,
- dolor abdominal
- lengua saburral
- halitosis
- eructos

Signos y síntomas específicos:

Medio ambiente:

Crece en un ambiente acido. Coloniza e infecta el epitelio gástrico.

Sangre oculta en heces.

Complicaciones:

- Hemorragia del tubo digestivo.
- Cancer gastrico .
- Linfoma tipo MALT (linfoma de la mucosa asociada al tejido linfoide).
- Reflujo acido y cancer de esófago.

ETAPA SUBCLÍNICA

Secuelas:

Gastrectomías.

Muerte.

Imagen 20 Historia Natural de la Gastritis por *Helicobacter pylori*⁶³

4.3. Patogenicidad

Se tienen evidencias de que existen diversas especies de *Helicobacter pylori*, que se comportan como flora nativa del estómago de diferentes mamífero, pero ésta especie es habitante exclusivo del estómago de los humanos, estando presente como infectante, por lo menos desde hace cien mil años o más, lo que hace suponer que agente y hospedero han evolucionado juntos con importante implicaciones que sólo se conocieron desde 1982. Imagen 21



Imagen 21 *Helicobacter pylori* la verdadera falla gástrica⁶⁴

La colonización bacteriana del hospedero, afecta el epitelio gástrico a través de lograr micronichos, utilizando recursos que se pueden considerar como señales para el huesped, el cual también produce señales para la bacteria en forma de temperatura, medio químico y por supuesto moléculas de defensa.¹

Se ha confirmado, gracias a diversas investigaciones, que el *Helicobacter pylori* se asocia con una gran variedad de enfermedades extradigestivas, entre las que se encuentran alteraciones de origen hematológicos, como la anemia por deficiencia de hierro, la anemia perniciosa y la deficiencia de vi-

tamina B12 entre otras; enfermedades de origen dermatológico, como la urticaria crónica, la rosácea, la psoriasis, el liquen plano.

A pesar de los millones de personas que están colonizadas por dicha bacteria, sólo una pequeña parte están infectadas y desarrollan síntomas clínicos. Esto implica una vía multifactorial en el desarrollo de la enfermedad, tiene diversos factores que le permiten colonizar el estómago y permanecer por largos periodos de tiempo. La infección por *Helicobacter pylori* se inicia con una gastritis crónica, que puede originar complicaciones como el desarrollo de úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma gástrico; estos dos últimos se desarrollan en una minoría de personas infectadas por la bacteria y predominan en hospederos adultos.

UREASA

La ureasa es la enzima más abundante producida por *Helicobacter pylori*; tiene un peso molecular de 550 kDa y está formada por dos subunidades, UreA y UreB; su actividad depende del pH alrededor de la bacteria. El hábitat natural de este microorganismo se encuentra por debajo de la capa mucosa, donde el pH se aproxima a la neutralidad.

El mecanismo que utiliza para protegerse de ese pH ácido durante la colonización se basa en acumular una gran cantidad de ureasa en el citoplasma, en el espacio periplásmico y en la superficie de la bacteria. La ureasa es una metaloenzima que hidroliza la urea presente en el estómago en amonio y dióxido de carbono.

El amonio producido aumenta el pH, elevándolo hasta 6 o 7 en su entorno y neutralizando el ácido clorhídrico del estómago, lo que ocasiona de manera transitoria aclorhidria, con un pH gástrico neutro; esto le propicia un microambiente que le permite sobrevivir mientras se mueve para llegar al epitelio gástrico.

La ureasa y el amonio tienen una función importante en la respuesta inmune del hospedero debido a que el amonio actúa de manera quimiotáctica activando los monocitos y linfocitos polimorfonucleares e induciendo la liberación de citosinas, lo que ocasiona una respuesta inflamatoria que contribuye al daño del epitelio gástrico. Imagen 22

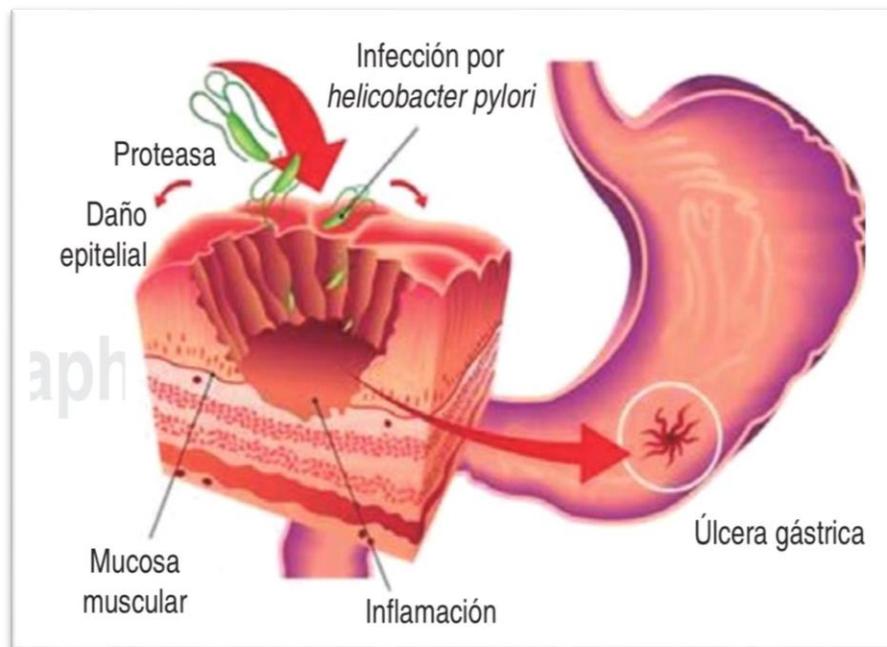


Imagen 22 Patogenicidad del *Helicobacter pylori*⁶⁵

FLAGELOS

La gran movilidad de estas bacterias es fundamental para colonizar la mucosa gástrica, contrarrestando el peristaltismo y penetrando la capa de mucina secretada por las células de la superficie de la mucosa, para alcanzar la superficie epitelial y escapar del ácido que la rodea a la bacteria posee entre dos y seis flagelos.

Cada flagelo está compuesto por dos flagelinas, FlaA y FlaB. FlaB se localiza en la base del flagelo; la más abundante, FlaA, se encuentra en el exterior. Además, la morfología espiral o helicoidal facilita la movilidad en la viscosidad del moco gástrico, ya que la bacteria produce una proteasa que digiere el moco, lo que facilita su avance.¹⁹

La adaptación del *Helicobacter pylori* al estómago humano por siglos, se ha logrado por su capacidad de desarrollar el mecanismo de neutralizar el ácido gástrico, y como se ha mencionado por la producción de la enzima ureasa, pero también por su capacidad de regular dicha producción e incluso incrementarla, lo que sugiere mecanismos reguladores del pH del micronicho de colonización de acuerdo a sus necesidades.

Debido a lo anterior, se ha mencionado que la infección gástrica por la bacteria podría representar una asociación benéfica, ya que ante la posibilidad de aumentar la producción de ácido y desde el punto de vista preventivo, se disminuiría la posibilidad de entrada de bacterias enteropatógenas al estómago y que no están preparadas para sobrevivir en el medio hostil gástrico.

Imagen 23

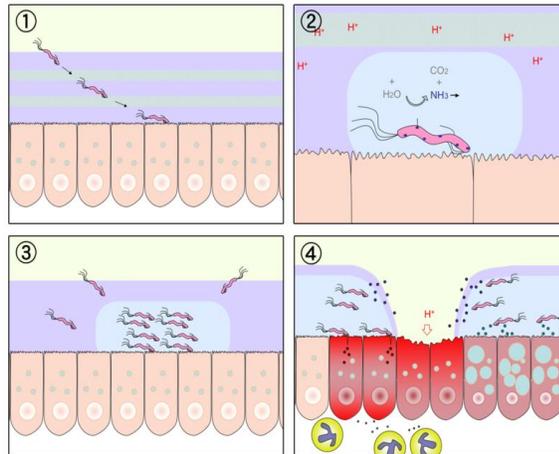


Imagen 23 *Helicobacter pylori*: la bacteria que descontrola el sistema digestivo⁶⁶

5. DIAGNÓSTICO

El *Helicobacter pylori* tiene gran participación en la etiología de diversos padecimientos clínicos, genera considerable morbimortalidad, causando impacto en la calidad de vida y en los sistemas de salud de la población, haciendo que su diagnóstico oportuno y tratamiento sean importantes tanto para atenuar la severidad de la enfermedad como para la prevención de cáncer gástrico.²¹

Actualmente existen varios métodos para diagnosticar la presencia del *Helicobacter pylori*; sin embargo, lo más importante que el diagnóstico es identificar a quién se debe investigar su presencia. En algunos lugares, hasta 90% de la población está colonizada por esta bacteria, y los exámenes serán positivos en casi todo mundo. Por lo tanto, no tiene sentido solicitar la investigación de *Helicobacter pylori* en personas que no presentan una sintomatología específica.^{22,23}

Según el IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori* (2017), la prueba no invasiva más sensible y específica para el diagnóstico de la infección de este microorganismo y confirmación de respuesta al tratamiento es la prueba de aliento con urea marcada; sin embargo, esta bacteria se puede diagnosticar a través de dos tipos de métodos:^{9,22}

a) Métodos no invasivos (que no requieren de endoscopia).

b) Métodos invasivos (que requieren de realizar una endoscopia con toma de biopsia gástrica).

Un método de diagnóstico ideal es aquel que no es invasivo ni costoso, es seguro, además de estar disponible en todos los centros de salud, y es capaz de diferenciar una infección activa de una pasada. Ninguno de los métodos que se utilizan en la actualidad cumple con estas características, y se puede mencionar, que todos los métodos presentan ventajas y desventajas; al momento de elegir alguno se debe tener en cuenta el fin epidemiológico de diagnóstico o seguimiento el centro de salud donde se realiza, así como las características del paciente.

5.1. Métodos no invasivos

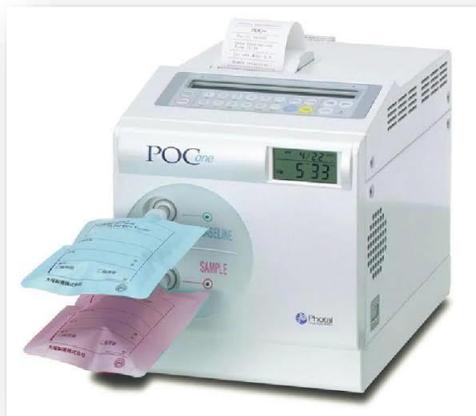
El método ideal para diagnosticar la infección sería uno no invasivo, capaz de diferenciar una infección activa de una infección pasada. Los métodos desarrollados hasta ahora pueden tener utilidad en determinadas circunstancias, como la evaluación del seguimiento del tratamiento o estudios epidemiológicos, poseen buena sensibilidad, pero es la especificidad la que resulta

en ocasiones comprometida, en algunas de ellas se obtienen falsos positivos. Dentro de los métodos invasivos se encuentran los siguientes: ^{15,24}

PRUEBA DEL ALIENTO (UREA BREATH TEST: UBT)

Es la prueba no invasiva más sensible y específica para diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* y confirmación de respuesta al tratamiento. Esta prueba se basa en la actividad de la ureasa del microorganismo con urea marcada.^{9,22}

La prueba de aliento marcada, es un procedimiento innovador, sencillo, rápido, no invasivo, sin dolor y no tóxico, que permite un diagnóstico efectivo y nos indica con precisión, la presencia del *Helicobacter pylori*, de manera activa; sin embargo, una de sus desventajas es su alto costo. Imagen 24



(a)



(b)

Imagen 24 (a) Espectrofotómetro por colorimetría
(b) Test de aliento de *Helicobacter pylori*

SEROLOGÍA

Las pruebas serológicas para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* se basan en la detección de anticuerpos séricos de clase IgG o IgA contra antígenos específicos del microorganismo.

La serología es útil en los estudios de poblaciones seleccionadas; sin embargo, su principal problema radica en que no puede diferenciar la infección activa de la exposición previa al microorganismo, provoca una respuesta inmune, tanto local como sistémica.

La principal respuesta sistémica es de tipo IgG, por lo que la detección de estos anticuerpos es la más utilizada para el diagnóstico. La detección de anticuerpos específicos contra algunas proteínas del microorganismo, como CagA y VacA, puede tener especial interés en estudios sobre virulencia.

PRUEBA DE SANGRE COMPLETA

Es un inmunoensayo indirecto realizado en fase sólida. Existen tiras comercializadas de fácil uso (Pyoriset®, AccuStat.) Se detectan anticuerpos IgG frente a *Helicobacter pylori* presentes en la sangre. En la misma consulta se puede obtener una gota de sangre del paciente. Se ha visto que al aumentar el tiempo de lectura de 10 minutos a seis horas aumenta la sensibilidad de la prueba. Esta prueba no se recomienda actualmente.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS EN ORINA

Cuando ocurre la infección por *Helicobacter pylori*, se eliminan anticuerpos de clase IgG en orina. Basadas en este principio, se desarrollaron en Japón dos pruebas comerciales: un ELISA estándar, denominado Urinelisa (Otsuka Diagnostic), y uno basado en inmunocromatografía, denominado Rapirum (Otsuka Diagnostic).

Estas pruebas se han empleado en diversos estudios y han demostrado tener buena sensibilidad, pero la especificidad ha sido muy variada y no siempre aceptable.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS EN SALIVA

Varios estudios han evaluado la saliva y la placa dentobacteriana, como posibles muestras no invasivas para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*, empleando diversas técnicas. Existen pruebas comerciales basadas en la detección de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* en saliva; sin embargo, los valores de sensibilidad y especificidad han sido inferiores al 90 por ciento.

Por otra parte, el cultivo de la bacteria a partir de la cavidad oral pocas veces ha sido positivo. Con la técnica de PCR se han reportado buenos resultados cuando se han empleado muestras de saliva y placa dentobacteriana. No obstante, dado el número de especies bacterianas que habitan en la cavidad oral, muchas de ellas no identificadas aún, no se consideran confiables los resultados que se obtienen al emplear un solo juego de cebadores en el diagnóstico por PCR.

ANTÍGENO EN HECES

La detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en heces fecales mediante técnicas inmunoenzimáticas, se ha empleado para el diagnóstico inicial de la bacteria y para confirmar la erradicación de la misma después del tratamiento. La primera desarrollada comercialmente fue el Premier Platinum HpSATM (Meridian Diagnostics), que contenía una mezcla de anticuerpos policlonales para el reconocimiento de los antígenos; aunque su sensibilidad era buena, la especificidad no era suficiente.

Esta técnica tiene la ventaja de no ser invasiva, y por tanto, es muy útil para el diagnóstico de la infección en individuos de cualquier edad, sobre todo en niños. Se ha descrito como válida para establecer el diagnóstico inicial, verificar la eficacia del tratamiento en las cuatro o seis semanas posteriores a su realización y comprobar la reaparición de una infección.^{22,24}

PRUEBA DE INMUNOCROMATOGRAFÍA

Detecta a la enzima catalasa en su estado nativo en heces fecales; fue desarrollada y empleada en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en niños asintomáticos y personas de edad avanzada. Aunque con esta prueba se obtuvieron buenos resultados, es necesario realizar otros estudios para corroborare su eficacia en el diagnóstico.

Las técnicas serológicas son simples, reproducibles y económicas, pero además, son las únicas que permiten realizar estudios epidemiológicos y determinar la prevalencia y edad de adquisición de la infección del microorganismo en diferentes poblaciones.

La limitación principal de la serología es su incapacidad para distinguir entre la infección activa y una infección previa con *Helicobacter pylori*, ya que los niveles de anticuerpos persisten alrededor de seis meses en sangre y esto puede determinar la obtención de falsos positivos.²³ Imagen 26

Métodos no invasivos			
Prueba	Características	Ventajas	Inconvenientes
Prueba del aliento con urea (UBT)	Consiste en tomar una dosis determinada de urea en forma de cápsula y medir la exhalada con el aliento. La cantidad depende directamente de <i>H. pylori</i> en el estómago	<ul style="list-style-type: none"> - Muy precisa - Reproducible - Sensibilidad de 96% - Especificidad de 93% - Útil en estudios epidemiológicos - Útil en evaluación de la eficacia de la terapia de erradicación 	<ul style="list-style-type: none"> - Proporciona falsos negativos por IBP y ATB
Antígeno de prueba en heces (SAT)	Detecta la presencia del antígeno de <i>H. pylori</i> en muestras de heces	<ul style="list-style-type: none"> - Buena sensibilidad (94%) y especificidad (97%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Su precisión está influenciada por varios factores, como los ATB, IBP, movimiento intestinal y hemorragia digestiva alta
Pruebas serológicas	Basadas en la detección de anticuerpo anti-IgG del <i>H. pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Rápida - Económica - Aceptable - Útil en niños - No se ve alterada por hemorragia, el uso de IBP o ATB 	<ul style="list-style-type: none"> - No es fiable para evaluar la eficacia de la terapia de erradicación ya que los niveles de anticuerpos pueden persistir en sangre durante largos periodos de tiempo

Imagen 26 Métodos de diagnóstico no invasivos para *Helicobacter pylori*⁶⁹

5.2. MÉTODOS INVASIVOS

Los métodos invasivos son muy útiles porque permiten detectar directamente la bacteria y, por tanto, son altamente específicas, pero su sensibilidad está muchas veces comprometida por la heterogénea distribución de la bacteria en el estómago, lo que conlleva obtener falsos negativos.

ENDOSCOPIA

El examen endoscópico convencional generalmente se realiza para diagnosticar enfermedades asociadas con *Helicobacter pylori*, como las úlceras pépticas, la gastritis atrófica, el linfoma MALT y el cáncer gástrico.

La endoscopia también es un instrumento que se usa habitualmente para obtener muestras, generalmente mucosa gástrica a partir de una biopsia, para estudios adicionales en otras pruebas invasivas, como pruebas rápidas de ureasa, histología, cultivo y métodos moleculares.

El antro es un sitio de biopsia preferencial para detectar la infección por *Helicobacter pylori* en la mayoría de las circunstancias, pero se sugiere una biopsia de cuerpo con una curva mayor en pacientes con atrofia antral o metaplasia intestinal para evitar resultados falsos negativos.

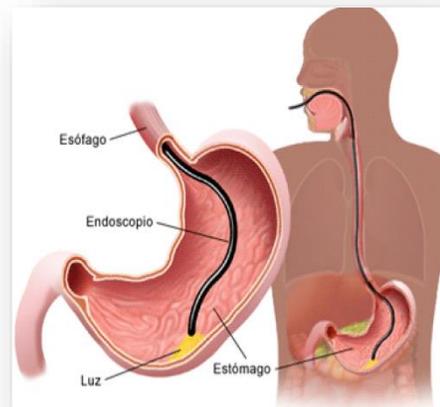
La distribución desigual de ésta bacteria en el estómago, en diferentes contextos clínicos, inevitablemente se producen errores de muestreo en los exámenes basados en biopsias y se han realizado varios intentos para el diagnóstico en tiempo real de la infección por *Helicobacter pylori* durante el examen endoscópico.

La decisión de realizar una endoscopia debe basarse en la evaluación integral de cada paciente. Las indicaciones incluyen: pacientes con síntomas de dispepsia, mayores de cincuenta años, con signos de alarma (anemia, pérdida de peso, disfagia, hemorragia digestiva) o cuando no responde a tratamientos empíricos.²³

Cabe mencionar, que la búsqueda por sí sola del *Helicobacter pylori* no es una indicación válida para realizar una endoscopia; sin embargo, si se realiza una endoscopia por otra indicación se tiene una sospecha de infección por *Helicobacter pylori*, debe tomarse muestra de tejido gástrico para prueba rápida de ureasa (PRU) y análisis histopatológico de acuerdo al protocolo de Sídney.^{9,22} Imagen 27



(a)



(b)

Imagen 27 a) *H.pylori* gastritis⁷¹; b) endoscopia.⁷⁰

HISTOLOGÍA

Es un método que sirve para diagnosticar la infección por *Helicobacter pylori*; el examen histológico nos proporciona datos sobre inflamación, metaplasia intestinal, atrofia glandular, displasia y neoplasia. Este análisis es fundamental para el diagnóstico de la gastritis y su clasificación. El estudio histológico de la biopsia es un método sencillo que permite conocer las lesiones presentes en la mucosa, además de detectar la densidad de colonización en infecciones por estos microorganismos.²⁴

El análisis histológico es importante tanto para el diagnóstico como para determinar el daño del tejido durante la infección por *Helicobacter pylori*. Estos estudios brindan información sobre la presencia de polimorfonucleares, además de dar un diagnóstico sobre la gravedad de la gastritis, metaplasia y/o atrofia en el tejido analizado. La técnica de tinción es fácil, rápida, de bajo costo y de gran utilidad. La tinción que más se utiliza es hematoxilina-eosina.

Existen otras técnicas complementarias para el estudio histológico, como la inmunohistoquímica y la técnica de FISH (fluorescent in situ hybridization), que se han empleado para la detección con una sensibilidad de 98 y 100 por ciento, de especificidad. A pesar de los buenos resultados que se reportan con la técnica de FISH, se necesita un microscopio de fluorescencia, oligonucleótidos fluorescentes específicos y varios reactivos que hacen que esta técnica sea costosa. Imagen 28

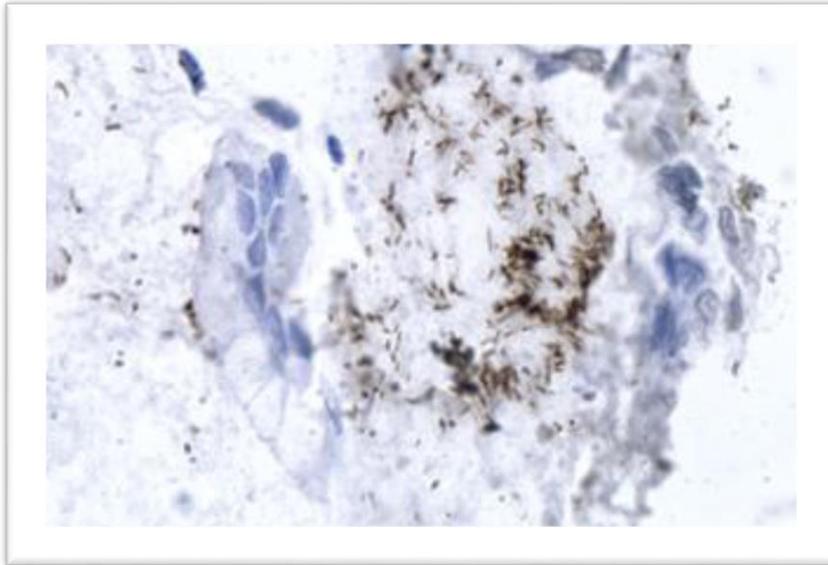


Imagen 28 Estómago humano infectado por *Helicobacter pylori*: tinción inmunohistoquímica para *Helicobacter pylori* usando NCL-L-Hpylori. Corte de parafina ⁷²

Es necesario realizar una endoscopia para la toma de biopsia para el estudio histológico, lo que permitirá diagnosticar la infección mediante el cultivo de la misma; además, el cultivo es imprescindible para conocer la sensibilidad a los antimicrobianos, con el fin de dar un tratamiento efectivo a cada paciente.

Se han visto más de una vez pacientes con diagnóstico histológico y mediante prueba de ureasa de la infección por *Helicobacter pylori*, con una histología gástrica normal; es decir, presencia de esta bacteria en una mucosa gástrica que permanece indemne. Este hecho se ha analizado cuidadosamente con un patólogo que ha considerado que ello no solo es factible sino un hecho real.

Un trabajo realizado en el Instituto Cubano de Gastroenterología puso en evidencia que de un grupo de 92 pacientes alcohólicos, la tercera parte tenía una histología normal, no solo con ausencia de atrofia glandular por muy lige-

ra que fuere, sino también con ausencia de infiltrado inflamatorio, agudo o crónico, y de ellos, el 80,6 por ciento, eran *Helicobacter pylori* negativos; pero el 19,4 por ciento, eran pacientes *Helicobacter pylori* positivos que mostraban una histología completamente normal.

No parece suficiente como explicación al hallazgo anterior, la posibilidad de una adquisición reciente de la infección, porque precisamente en ese momento los pacientes suelen desarrollar una forma aguda de la infección en un importante número de casos que cursa al menos con algún tipo de infiltrado inflamatorio, como es en el caso de la ingesta de bebidas alcohólicas (Instituto Cubano de Gastroenterología).

CULTIVO

El cultivo es considerado el estándar de oro para el diagnóstico de infecciones por *Helicobacter pylori*. La principal ventaja que posee éste método es que se puede estudiar la sensibilidad antimicrobiana. Además, el cultivo es el único medio para obtener y conservar cepas para conocer los factores de virulencia, la purificación de antígenos específicos y realizar estudios posteriores de genómica y proteómica. La desventaja del cultivo es que se trata de un método lento de diagnóstico que puede demorarse varios días, así como su baja sensibilidad en condiciones óptimas, por los requerimientos exigentes para el cultivo y lo costoso que es.²⁴ Imagen 30



Imagen 30. Cultivo de *Helicobacter pylori*⁷³

PRUEBA DE LA UREASA

Es una técnica cualitativa que determina la actividad de la enzima ureasa en una pequeña muestra de mucosa gástrica; dicha prueba es universalmente empleada para detectar la presencia de este microorganismo. Se realiza colocando una pequeña muestra de biopsia en un tubo con urea que contiene un indicador de pH.

Si la muestra presenta actividad ureasa, se hidroliza la urea en anhídrido carbónico y amoníaco; se observa mediante el cambio de color en el medio (amarillo a rosa). Entre las primeras pruebas comerciales utilizadas que se desarrollaron basadas en esta técnica se encuentran la CLO test y PyloriTek, con las que se han obtenido muy buenos resultados en el diagnóstico.

También, existen otras pruebas comerciales como la GUT test y la MIU test (motility indole urease test).

La especificidad de la prueba de la ureasa es alta debido a que el número de bacterias diferentes al *Helicobacter pylori* en la cavidad gástrica, es escaso y los análisis se realizan a temperatura ambiente, lo cual limita la posible proliferación de otras bacterias durante la realización de la prueba.

Por su sencillez, rapidez y bajo costo, se considera como una técnica de elección para el diagnóstico inicial de la infección en pacientes que son sometidos a endoscopia. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba puede verse afectada en individuos que han recibido tratamiento con antibióticos y en aquellos tratados con fármacos inhibidores de la bomba de protones.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERAZA (PCR)

Esta técnica permite utilizar el DNA para distintos estudios aparte del diagnóstico de la infección, en concentraciones mínimas, a partir de biopsias gástricas. Actualmente se está utilizando la PCR en tiempo real, que permite la detección de cepas resistentes a los antibióticos. Para la técnica se utilizan diferentes iniciadores de secuencias (cebadores) para amplificar varios genes de virulencia específicos de *Helicobacter pylori* como CagA y VacA y secuencias altamente conservadas del gen que codifica para el ácido ribonucleico de la subunidad 16S del ribosoma (ARNr 16S).

La mayoría de los métodos basados en esta técnica tienen una sensibilidad de 100 por ciento; varios estudios sugieren que la PCR es tan válida como el cultivo para confirmar la erradicación del microorganismo y detectar las fallas de las terapias empleadas para erradicar esta bacteria.

La PCR es un método rápido y aplicable a diferentes tipos de muestras. Su principal inconveniente lo constituye la presencia en la muestra de restos de tejido gástrico, lípidos u otros componentes que inhiben la reacción de la PCR y por tanto, favorecen la obtención de falsos negativos. Al igual que en el cultivo y la histología, la sensibilidad de la PCR se ve afectada por la heterogénea colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*. Imagen

31

Métodos invasivos			
Prueba	Características	Ventajas	Inconvenientes
Endoscopia	Diagnostica enfermedades asociadas con <i>H. pylori</i>	- Imprescindible para obtener muestras	- No específica - Conduce a errores de muestreo - Implica mucho tiempo
Histología	"Gold standard" en detección directa de la infección por <i>H. pylori</i>	- Para biopsias del antro y del cuerpo	- Varios factores influyen en su precisión (biopsia, métodos de tinción, fármacos, etc.)
Test rápido de la ureasa (RUT)	Se basa en el cambio de pH (alcalino) inducido por el amonio producido por la hidrólisis de la urea	- Económica - Rápida y fácil - Específica (95-100%) - Sensible (85-95%)	- Necesarios un mínimo de 10.000 organismos para un resultado positivo - Fármacos afectan su precisión
Cultivo	Recomendada en sensibilidad a antibióticos, resistencia primaria a la claritromicina >20% o tras el fracaso del tratamiento	- Muy específico (100%)	- Costosa - Laboriosa - Requiere tiempo
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Actúa en genes diana como GLMM, ureC, 16S rRNA, 23S rRNA, HSP60 y genes VacA	- Sensibilidad y especificidad de >95% - Precisión en pacientes con hemorragia	- Tasas de detección bacteriana muy variables (de 0 a 90%)

Imagen 31 métodos de diagnóstico invasivos para *Helicobacter pylori*⁷⁴

Los antibióticos y compuestos con bismuto tienen actividad antibacteriana, y es necesario suspenderlos 4 semanas antes de la prueba de aliento o antígeno fecal, con el fin de permitir una carga bacteriana detectable mediante estas pruebas, en caso de estar presente.

El uso de IBP disminuye la sensibilidad a la prueba de aliento y heces, ya que al aumentar el pH intragástrico disminuye la carga bacteriana principalmente a nivel del antro gástrico conduciendo a falsos negativos de hasta el 30 por ciento, con la prueba de aliento con urea marcada y con antígeno fecal.^{22,23,24}

6. PLAN DE TRATAMIENTO

El *Helicobacter pylori* reside habitualmente dentro del moco presente en la cámara gástrica, anclado a las células epiteliales superficiales. La gran mayoría de los microorganismos permanecen en un estado no replicativo (pero viable), que convierte a la bacteria en fenotípicamente resistente, dado que se reduce ostensiblemente la capacidad de los antibióticos, especialmente Amoxicilina y Claritromicina, para destruir la bacteria.^{9,25}

Helicobacter pylori tiene muchos nichos de crecimiento, que dificultan la llegada de los antibióticos. Esos sitios incluyen el moco gástrico, la superficie del epitelio, la base de las criptas y el interior de células epiteliales. Los que están adheridos a la superficie epitelial, producen "biofilm", una cubierta de exopolisacáridos, que protege al microorganismo de situaciones adversas u hostiles incluyendo los antibióticos. Los que están en las capas más profundas del "biofilm", no tienen replicación activa.

Lo anterior impone una mayor concentración mínima inhibitoria (CIM) de los antibióticos. Cuando penetra las células epiteliales hay mayor dificultad para erradicarlo. Recientemente Wang et al., encontraron que en los pacientes con más microorganismos intracelulares el tratamiento fue menos eficaz, aunque *Helicobacter pylori* era sensible a furazolidona y amoxicilina y el cumplimiento fue del 95-100%. Para llegar a los diferentes nichos, el tratamiento se da por 14 días.¹⁴

No hay medicamentos exclusivos para erradicar *Helicobacter pylori*. Desde hace décadas se dispone de los mismos antibióticos: bismuto, amoxicilina, tetraciclina, claritromicina, metronidazol furazolidona. Más recientemente quinolonas (levofloxacin (500 mg 1v/día), sitafloxacin (100 mg 2v/día), gatifloxacin, moxifloxacin (400 mg 1v/día) y rifabutina (150 mg 2v/día). Las fluoroquinolonas, macrólidos e imidazoles, tienen resistencia cruzada con los de la misma clase.

Los esquemas para erradicar *Helicobacter pylori*, se construyen con los antibióticos clásicos, en diferentes combinaciones y dosis asociados a altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Cuando al microorganismo se expone a antibióticos que no lo erradican, desarrolla resistencia secundaria a los mismos.⁹

Cabe destacar que *Helicobacter pylori* es resistente a claritromicina, ha sido incluido en la reciente lista de la OMS de los 16 microorganismos considerados una amenaza para la humanidad y que exigen todos los esfuerzos para erradicarlos. *Helicobacter pylori*, rara vez es resistente a amoxicilina, tetraciclina, furazolidona y rifabutina; sin embargo, se encuentra alta resistencia a metronidazol y Claritromicina.

Entre las diferentes terapias para el tratamiento del *Helicobacter pylori* están la terapia triple estándar, constituida por un inhibidor de bomba de protones (IBP) y 2 de 3 antibióticos (amoxicilina o claritromicina o metronidazol/tinidazol), la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), la triple con levofloxacino (IBP, levofloxacino y amoxicilina), la terapia secuencial (IBP más amoxicilina seguido de IBP, claritromicina y metronidazol o tinidazol) y la terapia concomitante o cuádruple sin bismuto, constituida por IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol.

Hace dos décadas, autores alemanes demostraron que la combinación de altas dosis de IBP (omeprazol, 40 mg 3 veces al día) y de amoxicilina (750 mg tres veces al día), tenía éxito en 90 por ciento. Este esquema dual, ha sido reconsiderado y estudios recientes han demostrado su eficacia. Como tratamiento inicial o de rescate, la combinación de rabeprazol 20 mg cuatro veces al día con amoxicilina 750 mg cuatro veces al día por 14 días, fue eficaz en 95 por ciento.

La resistencia in vitro a metronidazol puede "vencerse" utilizando dosis mínima de 1,5 gramos o adicionando bismuto. Cuando hay resistencia a claritromicina y a levofloxacina, la adición de bismuto aumenta la eficacia en 30-40 por ciento, cuando se da por 14 días. Imagen 32

Variable	Optimización	Objetivo
Amoxicilina	Dosificación 3-4 veces al día 500 mg cada seis horas u 850 mg tres veces al día	Mantener niveles del antibiótico durante 24 horas.
IBP	Esomeprazol 40 mg dos o tres veces al día Vonoprazan	Elevar el pH por encima de 6-7 para que se aumente la replicación de <i>H. pylori</i> .
Bismuto	Adicionarlo a terapias triples	Aumentar eficacia 30-40% cuando hay resistencia a claritromicina y levofloxacina y también en terapias de rescate con rifabutina.
Metronidazol	Dosificación mínima de 1500 mg/día	"Vencer la resistencia" encontrada <i>in vitro</i> .
Duración	14 días	Atacar las diferentes poblaciones de <i>H. pylori</i> , en sus diferentes nichos.

Imagen 32 Estrategias para optimizar la eficacia de los tratamientos⁷⁵

Se desconocen los mecanismos del bismuto para aumentarla eficacia de los esquemas anteriores. Aunque recientemente se demostró que impide el ingreso de protones al citoplasma de *Helicobacter pylori*, aumentando su pH interior y por tanto favoreciendo su replicación, que a su vez mejora la actividad antibiótica. La elevación del pH intra-bacteriano complementaría el efecto de los IBP.

Los consensos más recientes coinciden en que el tratamiento debe durar 14 días excepto los que contienen rifabutina, que pueden ser de 10 días. La eficacia mínima exigida es 90% por ITT (intención de tratar). Ningún esquema es 100% eficaz, por lo cual se debe disponer de tratamientos de segunda,

tercera línea, y de rescate o salvamento. En la actualidad ya no se recomienda la terapia secuencial.

TERAPIA CUÁDRUPLE CLÁSICA

Este es el esquema más antiguo con buena eficacia. Se da por 14 días y consta de IBP dos veces al día + bismuto subsalicilato (550 mg 4v/día) + metronidazol (500 mg 3v/día) + Tetraciclina HCl (500 mg 4v/día). La principal dificultad es la cantidad de tabletas. Tratamientos de 7-10 días y resistencia a metronidazol mayor a 30%, disminuyen la eficacia a menos de 90%. El bismuto dos veces al día es similar a cuatro veces al día. Otras terapias cuádruples con bismuto se pueden construir adicionado bismuto a las terapias triples tradicionales de IBP más dos antibióticos (Amoxicilina más Claritromicina o Levofloxacina o Metronidazol).

TERAPIA HÍBRIDA

Consta de dos fases consecutivas de 7 días. En los primeros 7 días: IBP + amoxicilina en dosis estándar u optimizadas (3 o 4 veces al día) mas IBP dos veces al día y en la última semana los medicamentos de la primera semana más dos antibióticos adicionales, usualmente claritomicina (500 mg) + Metronidazol/Tinidazol (500 mg), ambos dos veces al día. Su eficacia es de 97%. Cuando hay resistencia combinada a claritromicina y a metronidazol superior al 9% (resistencia dual), la eficacia es menor al 90%.

Existen otros autores que sugieren que tratamientos pueden ser de primera línea, de segunda, tercera línea y de rescate, esto es de acuerdo al inicio del tratamiento o bien al fracaso de alguna terapia que fue llevada previamente.

TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA

Es el tratamiento que se da por primera vez. Idealmente debería basarse en pruebas de susceptibilidad, por cultivo o por pruebas moleculares; sin embargo, estas pruebas no están disponibles en todas partes y por lo tanto, lo usual es dar tratamientos empíricos. La elección de una terapia empírica, debería tener en cuenta el patrón de resistencia local a los antibióticos.

TRATAMIENTOS DE SEGUNDA Y DE TERCERA LÍNEA

Cuando fracasa el tratamiento de primera línea, el de segunda línea, se elige con cualquiera de los esquemas que no tengan los antibióticos utilizados en el inicial. Así mismo, también se eligen los tratamientos de tercera línea. Otras terapias alternas pueden ser la cuádruple clásica, concomitantes o híbridas.

TRATAMIENTOS DE RESCATE "SALVAMENTO"

Estos tratamientos son de cuarta línea, cuando tres tratamientos previos han fallado. Los antibióticos para estos esquemas son furazolidona o rifabutina. La furazolidona es un inhibidor de la mono aminooxidada, altamente eficaz contra diversos microorganismos, es económico, pero disponible en muy pocos países.

No obstante, su eficacia, la furazolidona, es subutilizada, posiblemente por el temor a efectos adversos. Además, se ha especulado que podría tener efectos oncogénicos, sin embargo, no hay evidencias de posibilidad y la IARC la tiene incluida en la categoría 3, esto es, "No clasificable como carcinógeno para los humanos". Estudios más recientes han ratificado su seguridad.

La rifabutin es un derivado de la rifamicina-S, frecuentemente utilizado para tratar el "complejo *Micobacterium avium* intracelular" en pacientes con infección por VIH. Tiene excelente actividad in vitro contra *Helicobacter pylori*. Es un medicamento costoso, no disponible en todas partes. Produce efectos adversos en el 22% de los pacientes tratados, siendo el más temido, la mielotoxicidad (leucopenia y trombocitopenia), por lo cual es necesario un cuadro hemático al final del tratamiento. ¹⁴

ALERGIA A PENICILINA

En esos pacientes se recomienda terapia cuádruple clásica con bismuto. Si la resistencia a claritromicina es baja (<15%), se podría utilizar ese antibiótico en triple terapia de 14 días con metronidazol más IBP. Imagen 33

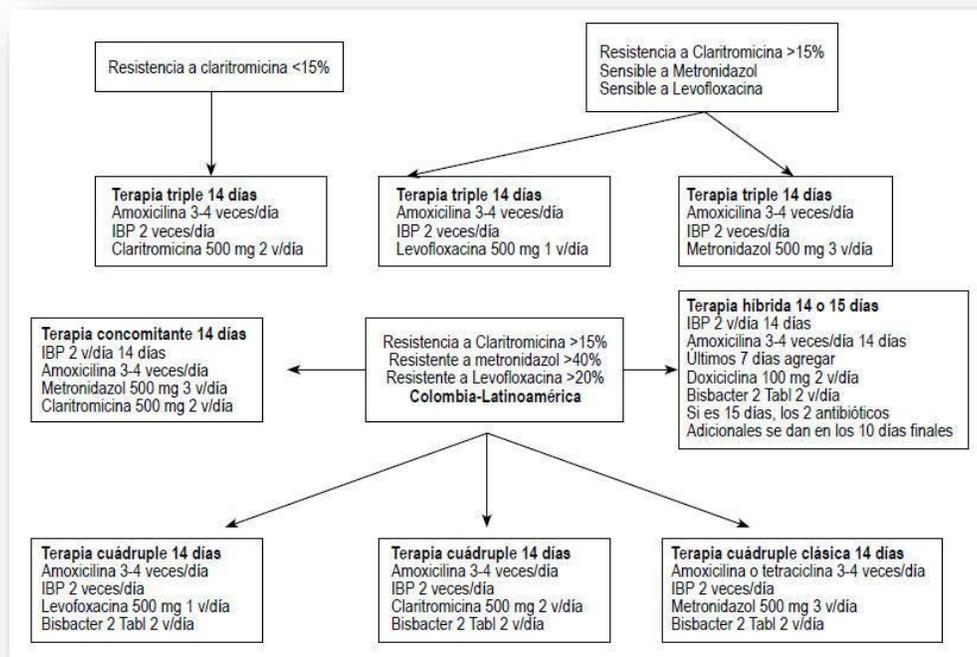


Imagen 33 Esquema de tratamiento de *Helicobacter pylori*

PROBIÓTICOS

Según la OMS los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en dosis adecuadas, producen efectos benéficos. En erradicación de *Helicobacter pylori*, la adición de probióticos tiene la finalidad de disminuir efectos adversos y mejorar la eficacia, sin embargo, hay controversia sobre su utilidad. La mayoría de autores han evaluado los probióticos en la terapia triple clásica, con eficacia inferior al 80 por ciento. En esos estudios probióticos "multi cepas" mejoraron las tasas de erradicación y disminuyen los eventos adversos. No todas las cepas son eficaces como tampoco las dosis y duración de su administración. Ninguno de los consensos recientes recomienda utilizar probióticos.^{14,27}

ERRADICACIÓN

La historia natural de la infección por *Helicobacter pylori* ha demostrado que cuando se alcanza un desarrollo socioeconómico continuo, la infección por esta bacteria, disminuye su frecuencia. Pero mientras esta tendencia es predecible que se sostenga en los países de occidente, es muy poco probable su sustentación en los países del tercer mundo, si en el planeta no se logra detener el desarrollo desigual de la economía, basado en una globalización de tipo neoliberal.

Por ello, no parece confiable la adopción de una política sanitaria basada en la espera de una disminución progresiva de las tasas de prevalencia del *Helicobacter pylori*, según se vaya produciendo una mejoría sustancial de las condiciones socioeconómicas, ya que en muchos países lo que se perfila es una evolución hacia un empobrecimiento creciente.

La vigilancia estrecha de las tasas de colonización bacteriana y de las enfermedades gastroduodenales en diferentes poblaciones podría ser una buena guía para determinar la conducta a seguir en cada país.

Algunos autores han señalado que la vacunación, dirigida a prevenir enfermedades particulares relacionadas con el *Helicobacter pylori*, más que a prevenir la infección por la bacteria per se, pudiera ser un camino razonable a seguir.

Con los años se ha conocido que los tratamientos de erradicación del *Helicobacter pylori* ha dado grandes beneficios, han disminuido las úlceras pépticas, pero se ha manifestado una situación que amerita ser aclarada, y es la del aumento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el diagnóstico frecuente de epitelio de Barret y del aumento del adenocarcinoma de la unión esofagogástrica.¹

La muestra contundente de que el *Helicobacter pylori* es un factor etiológico en las gastritis, las úlceras gástricas y duodenales, es de que se curan con esquemas de erradicación bacteriana a base de antibióticos y de que las recidivas de las úlceras pépticas han disminuido notablemente, como también han disminuido las indicaciones de cirugía.

Con el objetivo de erradicar al *Helicobacter pylori* gástrico, la primera opción en la actualidad es una cuádruple terapia compuesta por un inhibidor de la bomba de protones, y tres antibióticos, pudiendo ser claritromicina, amoxicilina y metronidazol.

La terapia variará en función de las resistencias antibióticas. Otro abordaje incluiría en la terapia la administración de bismuto, o la utilización de otros antibióticos.

Cabe mencionar que en Hong Kong, Ka Shing Cheung y cols. (2017), realizó estudios con inhibidores de la bomba de protones, los cuales son usados para el tratamiento de la infección con *Helicobacter pylori*, encontrándose que estos fármacos se asocian con el empeoramiento de la atrofia gástrica y mayores posibilidades de presentar cáncer gástrico, cuando su uso fue por tiempo prolongado.²⁸

Hasta el momento no se dispone del esquema ideal para erradicar *Helicobacter pylori*. La dificultad para erradicarlo está relacionado con varias circunstancias, tales como múltiples sitios de crecimiento, resistencia a los antibióticos y sub-dosificación, falta de adherencia al tratamiento, e inadecuada supresión de ácido. Imagen 34



Imagen 34. Erradicación de *Helicobacter pylori*⁷⁷

En México es recomendable realizar evaluaciones que indiquen susceptibilidad antimicrobiana, con el fin de comprobar la eficacia de los esquemas de tratamiento recomendados por las guías internacionales.

Existe evidencia global de resistencia a los antimicrobianos, la cual marca una línea creciente para el *Helicobacter pylori*. Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió en febrero de 2017 una lista de 16 bacterias con resistencia antimicrobiana importante, que amenazan la salud de la población, una de estas bacterias es justamente el *Helicobacter pylori*, siendo esta última motivo de nuestro estudio.⁹

7. IMPORTANCIA DEL *Helicobacter pylori* EN ODONTOLOGÍA

ANTECEDENTES DIRECTOS

En 1993 N.P. Mapstone y cols. Realizaron un estudio para determinar la prevalencia de *Helicobacter pylori* en cavidad bucal de 30 pacientes con confirmación histológica de la bacteria asociada a gastritis. Utilizaron la técnica de PCR con el oligonucleótido del gen 16S rRNA y tomaron muestras de placa dentobacteriana y saliva.

Con base en el resultado, que mostró una proporción baja, pero considerada como sustancial, concluyeron que la bacteria presente en placa puede jugar un papel importante en la reinfección después de su erradicación en estómago.⁵

En el 2002 Alejandra Berroterán y cols., basados en la hipótesis controversial de que la placa dental es un reservorio permanente de la bacteria, realizaron un estudio en el que determinaron la presencia por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) utilizando oligonucleótidos del gen ureasa A del DNA de la bacteria en el antro gástrico y placa dentobacteriana.¹

Simultáneamente Goosen y cols., al observar la gran variedad de resultados en otros estudios con la técnica por PCR, propusieron el uso de un oligonucleótido basado en el gen de la fosfoglucosamina mutasa en muestras de placa dentobacteriana, líquido crevicular y saliva de 58 pacientes de la Unidad de Gastroenterología del Hospital Académico de Pretoria de Sudáfrica, en el cual encontraron una baja prevalencia de la bacteria obtenidos de la cavidad bucal.^{29,30}

La terapia utilizada para la erradicación de la infección gástrica por *Helicobacter pylori* parece tener poco efecto en la infección oral, probablemente por la protección de la placa como biofilm. La placa albergaría a la bacteria, pudiendo actuar como reservorio, provocando reinfecciones y problemas de halitosis.³⁰

Se han detectado peores resultados con respecto a la erradicación gástrica del *Helicobacter pylori* en relación a un flujo salival disminuido. La escasez de saliva puede disminuir la presencia de los fármacos en boca y causando con mayor frecuencia reinfecciones gástricas.

Muchos autores apoyan con sus estudios el hecho de que la cavidad oral, principalmente la placa dentobacteriana, puede ser una fuente importante de reinfección gástrica por *Helicobacter pylori* en pacientes en los que se intenta la erradicación del microorganismo.

Cellini, realizó un estudio para analizar la presencia de esta bacteria en diferentes localizaciones, comprobando que en todos los pacientes con infección gástrica, se detectaba a su vez ADN viral en el esófago y en la saliva. Comprobó también que existían respuestas muy diferentes a los diferentes antibióticos, siendo algunos poco efectivos en la erradicación.

Según Jia y cols., el control de placa dentobacteriana en los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* parece ser relevante en la prevención y tratamiento de dicha infección, ya que observaron que el control profesional de placa a largo plazo se asociaba a menor incidencia de reinfecciones.

Tras seleccionar pacientes en los que se había realizado previamente la erradicación gástrica, a 56 pacientes se realizó un control exhaustivo y periódico de placa dentobacteriana, mientras que a los demás (51 controles) no se modificó su higiene oral. Al analizar la prevalencia de *Helicobacter pylori* gástrico detectaron una prevalencia muy baja en el grupo con control de placa dentobacteriana por el dentista (19.64%) frente a una prevalencia muy alta en el grupo control. (84.31%).

Estos resultados nos vuelven a orientar hacia la placa dentobacteriana como un reservorio de la bacteria y fuente de reinfecciones, incluso en pacientes en los que se ha realizado con éxito la terapia sistémica de erradicación.

La infección oral por *Helicobacter pylori* se ha estudiado en relación a la enfermedad periodontal. Riggio y cols., fueron los primeros en estudiar y comprobaron la presencia de infección por este microorganismo en la placa subgingival en pacientes con periodontitis crónica, planteando su posible actividad como reservorio de esta bacteria.

Dye y cols., estudiaron la enfermedad periodontal en relación a la infección por *Helicobacter pylori* en la población americana, tras eliminar los factores sociodemográficos. Pudieron concluir que la infección por dicha bacteria se relacionaba con un problema periodontal presentando bolsas importantes, de manera independiente a la situación económica de los pacientes. De manera específica, las bolsas de 5mm o más de profundidad se asociaron a la detección del microorganismo en suero.

Por otra parte, en el grupo de pacientes con presencia de *Helicobacter pylori* en estómago/duodeno detectaron un porcentaje de infección oral mayor en los diagnosticados de enfermedad periodontal frente a los pacientes periodontalmente sanos (41,2% frente a 9,1%), al igual que una relación entre la presencia de *B. Forsythus* y *Helicobacter pylori* en la bolsa periodontal, aunque todas estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Gebara y cols, encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la situación periodontal y la presencia de la bacteria en la cavidad oral.

Gebara y cols., en un estudio posterior evaluaron a 30 pacientes con problemas gingivales (15 periodontitis crónica y 15 gingivitis) 3 meses después de la eliminación gástrica del *Helicobacter pylori*, comprobando que el 60% presentaba infección oral, tras tomar diferentes muestras en la cavidad oral; saliva, placa del dorso de la lengua, supragingival y subgingival.

La efectividad de erradicación gástrica fue muy alta, mientras que la erradicación oral fue muy deficiente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Nos podríamos plantear que ya que la bacteria se puede aislar en la cavidad oral, ésta podría ser una fuente de la infección gástrica, pero se ha observado que no existe correlación entre la detección en el estómago y en la placa dentobacteriana; sin embargo, estos estudios no son concluyentes pues como hemos insistido, existen algunas otras investigaciones en donde se han obtenido resultados que se contraponen.

8. ENFERMEDADES ORALES MÁS FRECUENTES EN PORTADORES DE *Helicobacter pylori*

Existen enfermedades en la cavidad oral que se han relacionado con la presencia de *Helicobacter pylori*, y se ha estudiado la posibilidad que presenten interacción entre ellas y el mencionado agente patógeno. Por tal motivo es motivo de este estudio, realizar la revisión bibliográfica. A continuación presento las patologías orales que asocian con mayor frecuencia.

8.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL y *Helicobacter pylori*

Las patologías periodontales son enfermedades infecciosas causadas por diversos patógenos en los tejidos periodontales. Se caracterizan por ser trastornos inflamatorios crónicos de las estructuras que rodean los dientes, lo que conlleva a la pérdida irreversible del ligamento periodontal y el hueso alveolar. Las especies más comunes y patógenas en las lesiones periodontales son *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*, las cuales se han encontrado frecuentemente asociadas a cepas de *Helicobacter pylori*. En cambio, *Streptococcus mutans* y *Prevotella intermedia* poseen una fuerte actividad inhibidora de este patógeno.

RELACIÓN ENFERMEDAD PERIODONTAL Y Helicobacter pylori

Anand y cols., observaron tras analizar muestras de placa dentobacteriana, que la prevalencia de infección oral por *Helicobacter pylori* era muy alta tanto en los pacientes con infección gástrica (89,2%), como en los pacientes control (71%), aunque los valores del primer grupo eran significativamente mayores.

Por otra parte, a pesar de no ver relación con la higiene oral, sí comprobaron que la prevalencia de enfermedad periodontal era significativamente mayor en los pacientes con infección gástrica por *Helicobacter pylori*.

Souto y Colombo vieron en su estudio que la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* era significativamente mayor en los pacientes con periodontitis frente a los controles sanos y que además la detección de la bacteria en la cavidad oral era mayor en las muestras tomadas de la placa subgingival, frente a las muestras salivales. Imagen 35



Imagen 35 Enfermedad periodontal asociada a Helicobacter pylori⁷⁸

Anand y cols., tras analizar sus resultados, concluyen que la infección por *Helicobacter pylori* no se asocia con el estado periodontal; aunque sí hallaron una alta presencia en la placa dentobacteriana, no pudieron establecer ninguna relación. En 2013, Salehi y cols. tampoco encuentran asociación estadísticamente significativa entre la presencia de *Helicobacter pylori* en el líquido crevicular y la periodontitis crónica, ni con la severidad de la enfermedad periodontal.

La bacteria se detecta con elevada frecuencia en la microbiota oral de los sujetos, por lo que la cavidad oral se considera un reservorio para *Helicobacter pylori*, aunque no hay diferencias en cuanto a la prevalencia en individuos sanos o con periodontitis.

Por el contrario, Al Asqah en 2009 en su estudio de casos y controles, dividió 101 pacientes con dispepsia, en grupos con periodontitis y sin periodontitis; el 65% eran *Helicobacter pylori* positivo en la placa dentobacteriana y más del 50% albergaba la bacteria en su estómago, de estos el 60% tenían enfermedad periodontal frente al 33% sin periodontitis. Los pacientes con patología periodontal tenían un porcentaje mayor en la placa dentobacteriana y en el estómago, de los individuos de este grupo el 79% eran *Helicobacter pylori* positivos en la placa dental.

Marbaix y cols. mostraron que más del 40% de los pacientes con antecedentes de gastritis o úlceras pépticas tenían bolsas periodontales de > 4 mm y que profundidades de sondaje ≥ 5 mm se asocian con mayor probabilidad de ser *Helicobacter pylori* positivo.

Según Adler y cols. existe una estrecha relación entre la infección está bacteria en la cavidad oral y el estómago, ya que la boca es el primer depósito

extragástrico de este microorganismo. Esta revisión describe la relación entre el microorganismo y diferentes patologías orales, como la enfermedad periodontal, las aftas, ardor en la lengua y halitosis.

Zheng y cols en 2014 relacionan la prevalencia de infección por esta bacteria con la edad, sexo, índice de masa corporal y tabaquismo. No hubo asociación aparente con otros factores, como el nivel de educación y estado civil, en cambio sí con el cálculo dental y la movilidad dental.

El estudio sugiere que para prevenir o erradicar la infección por *Helicobacter pylori*, tenemos que centrarnos en la higiene oral y la prevención de las patologías orales.

Un reciente estudio de 1.050 sujetos realizado por Ding y cols. comprobó que las tasas de prevalencia de *Helicobacter pylori* en la calidad oral en pacientes con enfermedades periodontales (63,42%) y caries (66.91%) fueron significativamente superiores frente a los pacientes sanos (54,07%). La enfermedad periodontal, la caries y los antecedentes de úlcera gástrica aumentaron el riesgo de infección por *Helicobacter pylori*.

En el 2006 Sosa A., en un estudio realizado en 23 pacientes de nacionalidad mexicana, encontró una marcada disminución en la prevalencia de *Helicobacter pylori* después de la aplicación de una terapia mixta compuesta por terapia periodontal (Fase I y terapia antibiótica).

Terapia causal (Fase I)

El tratamiento global de pacientes con enfermedad periodontal y caries, incluyendo las enfermedades relacionadas con ella (pulpitis, lesiones periapi-

cales, migraciones dentarias, pérdidas de dientes, etc.), por razones didácticas, puede ser en tres fases diferentes.

- Fase I. Terapia causal, cuyo objetivo es controlar o eliminar la caries, PDB y la gingivitis, así como detener el proceso de destrucción de los tejidos periodontales.
- Fase II. Terapia correctora, cuyo objetivo principal es restaurar la función y la estética.
- Fase III. Terapia de mantenimiento (de apoyo), cuyo objetivo es prevenir la recidiva de la enfermedad periodontal.

Las medidas utilizadas en la fase I (causal) para tratar la enfermedad periodontal están dirigidas a la eliminación y a la prevención de la recurrencia de los depósitos bacterianos supragingivales y subgingivales de las superficies dentarias, lo cual se logra por medio de los siguientes recursos:

- Motivación al paciente para que combata la enfermedad (motivación).
- Proporcionar al paciente información sobre las técnicas de higiene bucal apropiadas a su situación (métodos personales de control de PDB).
- Realizar tartrectomía y alisado radicular.
- Eliminación de los factores de retención de PDB (restauraciones mal contorneadas, coronas mal adaptadas etc.).

8.2 LIQUEN PLANO BUCAL Y *Helicobacter pylori*

El liquen plano (LP), del griego leichen, musgo de árbol, y del latín planus, plano, es una dermatosis inflamatoria de la piel y membranas mucosas, de origen desconocido, patogenia autoinmunitaria, caracterizada clínicamente por pápulas poligonales aplanadas, superficie brillante, con estrías y puntillado; presenta diversas variantes clínicas; en adultos de mediana edad es de curso crónico, autolimitado y se resuelve en un periodo de meses a años. También se le conoce como liquen rojo plano, (liquen ruber plano). Imagen 36



Imagen 36 Liquen plano oral⁷⁹

Por otra parte, el liquen plano oral o bucal (LPO), es una enfermedad inflamatoria crónica, con fisiopatología autoinmune y etiología desconocida, que afecta la mucosa oral.

Al agrupar diversas características clínicas e histopatológicas se puede clasificar como: reticular, papular, en placa, erosivo, atrófico y bulloso. Su tratamiento está orientado al alivio de la sintomatología, a la eliminación de factores locales traumáticos y a la administración de diversos agentes como: esteroides tópicos y sistémicos, retinoides e incluso sustancias naturales como la cúrcuma.³⁹

Hay que destacar que esta enfermedad, puede durar toda la vida y se alterna con periodos de exacerbación y remisión. Como toda enfermedad inmunológica, involucra en su fisiopatología, procesos relacionados con las células efectoras del sistema inmune. En la piel, se presenta como pápulas aplanadas, violáceas, pruriginosas, que confluyen focalmente dando lugar a placas que pueden tener puntos o líneas blanquecinas denominadas estrías de Wickhan.

En la cavidad oral se presenta como lesiones blancas, rojas o mixtas. Las lesiones pueden afectar la superficie cutánea y oral en un 40 por ciento de los casos, exclusivamente la superficie cutánea o tan solo la mucosa.

En cavidad oral el sitio predilecto para la aparición de las lesiones es la mucosa bucal, seguido por la encía/reborde alveolar y la lengua. En la actualidad no se ha identificado el agente etiológico específico del Liquen Plano.

También se ha relacionado a varios agentes infecciosos, tales como virus herpes simple 1, virus herpes simple 6, citomegalovirus, virus papiloma humano, virus Epstein-Barr y *Helicobacter pylori* con el Liquen Plano Bucal.³⁴

Después de la revisión de diversos artículos relacionados con liquen plano y *Helicobacter pylori*, es notable la controversia que existe entre ambas entida-

des, ya que algunos investigadores aseguran que guardan íntima relación, otros apoyan la idea de que no se encuentran asociadas. Imagen 37



Imagen 37 Estomatitis aftosa recidivante⁸⁰

Si bien, no podemos confirmar que existe relación importante entre el liquen plano y *el Helicobacter pylori*, lo que es un hecho es que con la presencia de esta bacteria en la mucosa gástrica, la boca se convierte en un reservorio, lo cual impide la erradicación de las alteraciones gástricas. Asimismo cuando se controla a esta bacteria a nivel gástrico, la dermatosis inflamatoria de la mucosa bucal, reduce su aparición.

8.3. ESTOMATITIS AFTOSA RECIDIVANTE (EAR)

La Estomatitis Aftosa Recurrente (EAR) es una enfermedad ulcerativa, dolorosa y muy común de la cavidad bucal, cuya etiología es desconocida. Algunos reportes han señalado que los pacientes afectados con esta condición presentan una respuesta inmunológica defectuosa.

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) continúa siendo la enfermedad ulcerosa más común de la mucosa bucal. Se caracteriza por la aparición de una o varias úlceras (aftas) dolorosas, inicialmente necróticas, cubiertas por una pseudomembrana blancas o grisáceas y rodeadas por un halo eritematoso bien definido. Las lesiones suelen afectar a la mucosa bucal no queratinizada, pueden persistir durante días o semanas y recurren después de periodos muy variables. Imagen 38

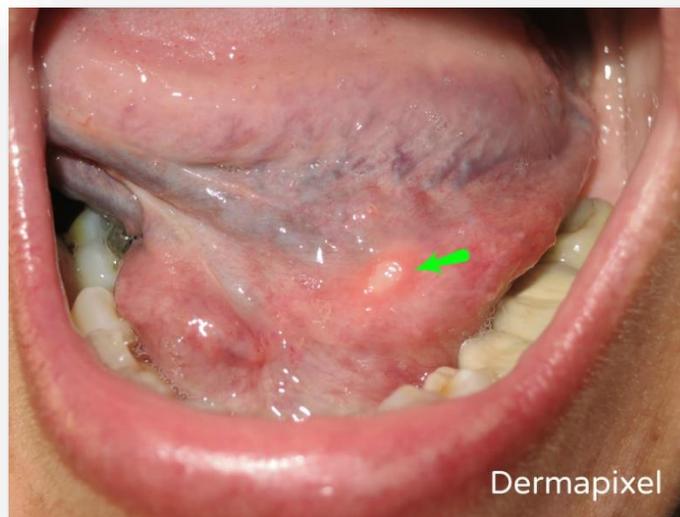


Imagen 38 Estomatitis aftosa recidivante⁸¹

La EAR afecta aproximadamente a 20 % de la población en general, aunque algunos estudios indican de 5 a 60 %, dependiendo del grupo étnico y socioeconómico. Son lesiones comunes en pacientes entre los 10 y 40 años de edad; tienen predilección por el sexo femenino y por individuos de nivel socioeconómico alto.

La EAR es considerada un proceso multifactorial en el que se unen diversos factores desencadenantes y una alteración inmunológica de base. En el momento actual, la etiopatogenia de la EAR no es completamente conocida, aunque su aparición ha sido relacionada con diversos factores, destacando los factores genéticos con antecedentes familiares asociados con esta enfermedad, reacción inmune al epitelio oral, pequeños traumas, deficiencias nutricionales, transitorios gastrointestinales, alergias medicamentosas y alimentarias y estrés.

Se observa también una relación marcada con diferentes patologías como herpes labial y con la presencia de *Helicobacter pylori*. Las aftas son menos frecuentes en los individuos fumadores, lo que sugiere que el tabaco desempeña un posible papel protector.

Algunos estudios demuestran que el *Helicobacter pylori*, podría tener relación con la etiología de la estomatitis aftosa recidivante, puesto que es sabido que el agente causal de la úlcera gástrica presenta gran similitud histológica con la EAR, siendo éste microorganismo el responsable de la inflamación de la mucosa gástrica.⁴⁰

Ahora bien, la estomatitis aftosa recidivante (EAR) es la patología de la cavidad oral que se presenta con mayor frecuencia en los países desarrollados (Millan, 2010), en dicha entidad aparecen úlceras ovoides o redondas,

recurrentes, con un halo eritematoso. Es una de las condiciones inflamatorias ulcerativas y no traumáticas más dolorosas de la mucosa oral que pueden dificultar o incapacitar la alimentación.

Es importante enfatizar que el término de EAR se reserva para las úlceras recurrentes en la boca que se presentan sin que ocurran enfermedades sistémicas subyacentes (Scully, 2006). A las úlceras que aparecen de forma recurrente pero no tienen un inicio en la infancia, ni cumplen con todas las manifestaciones clínicas de EAR y además están asociadas a alteraciones sistémicas, se les deberá dar el término de “úlceras de tipo aftoso” (Scully, 2006).³¹

La etiología de la EAR es desconocida, son distintos factores los que predisponen a las lesiones y por ello tampoco se ha definido un tratamiento claro específico ni preventivo (Tilliss 2002, Femiano 2007).

Algunos estudios han relacionado la recurrencia de la EAR con la reactivación del virus herpes varicela-zoster y citomegalovirus. Se discute la posible relación de determinadas bacterias con la EAR. Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), Birek et al demostraron la presencia de *Helicobacter pylori* en las aftas del 71,8% de los pacientes con EAR. Sin embargo, otros estudios posteriores no han podido demostrar una relación estadísticamente significativa entre la presencia de esta bacteria y la EAR.^{6,31}

Aunque la erradicación de la infección puede afectar al curso clínico de las lesiones orales por mecanismos indeterminados, la EAR no está asociada con la presencia de las bacterias en la cavidad oral y no hay evidencia de que la infección por *Helicobacter pylori* impulse el desarrollo de EAR. Se propuso que dicha bacteria, causante de úlceras duodenales y estomacales,

podría tener alguna relación con la etiología de la EAR. Sin embargo, los estudios no demostraron esta asociación.⁴⁰ Imagen 39



Imagen 39 Estomatitis aftosa recidivante⁸²

Por otro lado, un estudio demostró que en pacientes con EAR, la erradicación del *Helicobacter pylori* provocaba un aumento de la vitamina B12 y una disminución de las úlceras orales.³⁷

Se cree que existe una relación entre el ADN del *Helicobacter pylori* y la Estomatitis aftosa recidivante; según estudios realizados en Egipto en 2005, el cual consistió en determinar la presencia del ADN de esta bacteria y al ser detectada determinar si potenciaba la prevalencia de la estomatitis aftosa recidivante, en la mucosa asociada al tejido linfoide de la faringe. Los resultados obtenidos apoyan un posible rol causal de *Helicobacter pylori* en la estomatitis aftosa recidivante, con afinidad por tejido linfoide.

De acuerdo a la revisión bibliografía, la relación que existe entre la estomatitis aftosa recidivante y el *Helicobacter pylori* como agente causal, no es tan contundente, debido a que no, ha sido bien establecido, si la cavidad oral es un refugio viable permanente de este microorganismo o simplemente sirve como la vía de transmisión para otros sitios.

Considerando la similitud de las características histológicas entre las úlceras gástricas y las úlceras aftosas bucales, y en vista del hecho que la EAR a menudo responde al tratamiento con un amplio espectro de antibióticos, tales como la tetraciclina, es razonable asumir que *Helicobacter pylori* puede también estar involucrado en el desarrollo de la EAR. Sin embargo, hay limitada evidencia en lo concerniente a la colonización o el posible papel de esta bacteria en la EAR.⁴²

Los estudios sobre la prevalencia de este microorganismo en la cavidad oral varían dependiendo de la técnica de detección empleada. De esta forma se ha reportado, basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), una tasa de prevalencia del 97% en la cavidad bucal, independientemente del estado de la infección gástrica, sugiriendo que *Helicobacter pylori* puede ser parte de la flora bucal normal. Otros hallazgos sustentan este reporte.

Helicobacter pylori ha sido detectado en el tejido lesionado de úlceras bucales indefinidas y empleando la técnica de PCR se ha observado el microorganismo hasta en el 72 por ciento de las úlceras EAR examinadas, pero en ninguna de las muestras de saliva o placa de los mismos pacientes.

Esto sugiere que *Helicobacter pylori* puede tener un papel etiológico en la EAR y que su presencia en las úlceras no es probablemente debida a su contaminación de otras fuentes. Sin embargo, este hallazgo no está apoyado por otros estudios, aunque las diferencias metodológicas pueden explicar tal

disparidad de resultados, por lo tanto, el papel de este microorganismo en la patogénesis de la EAR todavía no está claro.

CONCLUSIONES

Es indispensable el conocimiento de los aspectos epidemiológicos, incluyendo la ruta de transmisión de las enfermedades infectocontagiosas, así como la identificación de las poblaciones de alto riesgo, sobretodo de aquellas que se relacionan con la cavidad bucal, a fin de prevenir la propagación. Tal es el caso de la infección por *Helicobacter pylori*, el cual puede provocar como consecuencia, la muerte del paciente debido a carcinomas. Por lo que el odontólogo, quien forma parte del personal de salud, juega un papel importante para conseguir un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

Los métodos de diagnóstico actuales permiten identificar de manera precisa, la presencia del *Helicobacter pylori*, con lo cual se puede proporcionar un plan de tratamiento adecuado. Algunos de estos métodos son de fácil aplicación incluso para el cirujano dentista.

La cavidad oral es un reservorio importante de *Helicobacter pylori* y la mala higiene oral puede ser motivo de reinfección una vez que ha sido tratada esta bacteria. Por lo tanto, una buena higiene bucal, es una contribución muy importante para la erradicación de este microorganismo.

Al encontrarse en la boca en un alto porcentaje de la población, además que el *Helicobacter pylori* es reservorio, las secreciones orales pueden ser una importante forma de transmisión de este microorganismo y por lo tanto, que la placa dentobacteriana puede representar un factor de riesgo en la reinfección gastrointestinal después de la terapia con antibióticos.

Por todo lo anterior, tiene gran importancia el control odontológico, en pacientes portadores de *Helicobacter pylori*; manteniendo higiene oral extrema que incluye eliminación de cálculo dental y control personal de placa dentobacteriana a fin de disminuir la concentración microbiana, favoreciendo así mismo la erradicación del *Helicobacter pylori*. Se debe insistir en revisiones estomatológicas periódicas con el objeto de prevenir reinfecciones y posible proliferación microbiana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Mendoza-Cantú Alejandra, Urrutia-Vaca, Víctor Hugo, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vaca Genotypes and caga Gene in Dental Plaque of Asymptomatic Mexican Children. *Biomed Research International*. 2017; Article ID 4923640, 10 pages.
- 2- Morales-Fuentes G.A., Zárate-Osorno, A., Quiñones- Urrego, E.E., et al. P53 expresado en la mucosa gástrica de pacientes infectados por *Helicobacter pylori*. *Rev. gastroenterología de México*, 2013; 78(1): 12-20.
- 3- Sánchez- Cuén J.A., Irineo Cabrales, A. B., Bernal Magaña, G. y Peraza Garay, F.J. Infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con el consumo de alcohol. Estudio de casos y controles. *Rev. gastroenterología de México*, 2013; 78(3): 144-150.
4. Goh L, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2011;16 Suppl
- 5- Dane A. y Gurbuz T. Clinical comparative study of the effects of *Helicobacter pylori* colonization on oral health in children. *Pakistán Journal of medical sciences*, 2016; 32(4): 969-973.
- 6- Eguía L A, Saldón R, Aguirre J M. La Estomatitis Aftosa Recurrente (I): Epidemiología, etiopatogenia y aspectos clínicopatológicos. Recurrent aphthous stomatitis (I): epidemiologic, ethiologic and clinical features. *Medicina Bucal*. Departamento de Estomatología Universidad del País Vasco / EHU. Leioa
- 7- Bayona-Rojas M.A. y Gutiérrez-Escobar A. J. *Helicobacter pylori*: vías de transmisión. *Revista Medicina*, 2017; 39(3): 210-220.
- 8- Romo-Gonzalez, C. y Coria-Jiménez, V.R. *Helicobacter pylori*, un modelo de bacteria carcinogénica. *Rev. Especialidades médico-quirúrgicas*, 2010; 15(4): 242-251.

- 9- Bosques-Padilla F.J., Remes- Troche J.M., González-Huezo M.S. et Alejandra. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. Rev. Gastroenterología de México, 2018; 83(3): 325-341.
- 10- Pajares J M y Gisbert J. *Helicobacter pylori*: su descubrimiento e importancia en la medicina. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa.
- 11- Rivas-Traverso F. y Hernández F. *Helicobacter pylori*: factores de virulencia, patología y diagnóstico. Rev. biomédica, 2010; 11(3) 187-205.
- 12- Hunt L.H. et al. *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. Organización mundial de gastroenterología. 2010: 14 páginas.
- 13- Calva-Rodríguez R. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en tres poblaciones de niños de la Ciudad de Puebla, México, y sus factores de riesgo. Rev. Gastroenterología México, 2006; 71(4):440-445.
- 14- Otero Regino W, Gomez- Z M. et al. *Helicobacter pylori*: ¿como se trata en el 2018?. Rev. Gastroenterol, Peru, 2017; 38(1)
- 15- Frías-Ordóñez J. S. y Otero Regino W. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa. Rev. Gastroenterol Peru, 2017; 37(3):246-253.
- 16- Guerra-Cuyutupac I. Detección de *Helicobacter pylori* en la placa dental (biofilm) en pacientes con gastritis del hospital Maria Auxiliadora. Exégesis, 2013: 17-21.
- 17- Pradeep-S A, Kavitha K. y Sukumaran A. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. World Journal of Gastroenterology, 2014; 20(19): 5639-5653.
- 18- Medina M. L., Medina M.G. y Merino L.A. Correlation between virulencia markers of *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric biopsies. Acta Gastroenterology, 2017; 54(3):217-221.
- 19- Cervantes-García Estrella. *Helicobacter pylori*: mecanismos de patogenicidad. Rev. Latinoamericana de patología clínica, 2016; 63(2): 100-109.

- 20- Arturo Frías-Jaimes y col. Terapia periodontal como coadyuvante en el tratamiento para la erradicación del *Helicobacter pylori*. REV SANID MILIT MEX 2013; 67(5): 198-204 200
- 21- Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa
- 22- Yao-Kuang Wang, Fu-Chen Kuo, Chung-Yung Liu, et al. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*: opciones actuales y desarrollos. World J. Gastroenterology, 2015; 21(40): 11221-11235.
- 23- Cervantes-García Estrella. Diagnóstico y tratamiento de infecciones causadas por *Helicobacter pylori*. Rev. Latinoamericana de patología clínica, 2016; 63(4): 179-189.
- 24- Fischbach W. Y Malfertheiner P. Infección por *Helicobacter pylori*: cuando erradicar, cómo diagnosticar y tratar. Deutsches Ärzteblatt International, 2018; 115(25): 429-436.
- 25- Molina-Infante J, Gisbert J. P. et al. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Acta Gastroenterol latinoam, 2017; 47(1): 75-85.
- 26- Ansari S. y Yamaoka Y. Current understanding and management of *Helicobacter pylori* infection: an updated appraisal. F 1000 research, 2018; 721: 10 pages.
- 27- Molina-Infante J. y Gisbert J. P. Probióticos en el tratamiento erradicado era de *Helicobacter pylori*: sin evidencia para su uso generalizado. Rev. Española de enfermedades digestivas, 2013; 105(8): 441-444.
- 28- Cheung K.S. Chan E. W. et al. Long term proton inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. Stomach, 2018; 67: 28-35.
- 29- C.D.Frías-Jaimes Arturo,* Subtite. Q.B.M.C. Altamirano-Díaz Inés.** Terapia periodontal como coadyuvante en el tratamiento para la erradicación del *Helicobacter pylori*. Mex 2013; 67(5): 198-204.

- 30- Anbari F, Ashouri-Moghaddam A. et al. Halitosis: Helicobacter pylori or oral factors. Wiley Journal, 2018; 5 pages.
- 31- Cavalieri- Gomes C. et al. Estomatitis aftosa recurrente y Helicobacter pylori. Med oral patol oral cir bucal, 2016; 21(2): 187-191
- 32- Kazanowska-Dygdala M. et al. Presencia de Helicobacter pylori en cavidad oral de pacientes con leucoplasia y liquen plano oral. J Appl Oral Sci, 2016; 24(1) 18-23.
- 33- Prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 para el diagnóstico de Helicobacter pylori. Código SCPC (Sociedad Colombiana de Patología Clínica): 69235 [2]. Código CUPS (Codificación Única de Procedimientos en Salud): 903043 [3]. Sección: microbiología especial. Nivel de complejidad: alta. Metodología: espectrometría de masa de relación isotópica. Sinónimos: PAU-Hp13C® [4], UBT (por Urea Breath Test).
- 34- Evaluación de las moléculas de fibrinogeno, del complemento C3, C4, C1Q y anticuerpos IGG, IGM e IGA por inmunofluorescencia directa, en pacientes con Liquen plano oral Arreaza, correnti, et al
- 35- http://www.facmed.unam.mx/eventos/seam2k1/2008/ene_01_ponencia.html
- 36- <http://www.madrimasd.org/blogs/microbiologia/2009/02/21/113252>. Imagen verde sin nombre
- 37- <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/101406/1/101406.pdf> ENF periodontal
- 38- <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-tratamiento-ideal-del-helicobacter-pylori-articulo-S0375090613000517>. Tratamiento
- 39.- Pereda Rojas M.E, González Cardona Y. y Torres Herrera L. W. Actualización sobre líquen plano bucal. Correo Científico Médico de Holguín 2016: 3
- 40.- Correnti M, Gutierrez R, Perrone M. Factores inmunológicos y microbiológicos asociados con la etiología de La Estomatitis Aftosa Recurrente. Acta odontológica venezolana. v.46 n.4 Caracas 2008

- 41.- Virguez Ma. De los Ángeles. Historia natural de la enfermedad: períodos y niveles de prevención. © Todos los derechos reservados por lifeder.com. Obtenida de <https://www.lifeder.com/historia-natural-enfermedad/> el día 2 de abril de 2019
- 42.- Cavalieri Gomez C, Rezende Amaral F. Estomatitis aftosa recidivante y Helicobacter pylori. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5637110>
- 43.- correnti M , Gutierrez R. factores inmunológicos y microbiológicos asociados con la etiología de la estomatitis aftosa recidivante. <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/art-24/>
- 44.-Manejo actual de la infección por Helicobacter pylori. Todos los derechos reservados por <https://www.elmundo.es/elmundosalud/2005/10/03/medicina/1128324437.html> obtenida de <https://goo.gl/images/R8KeZ5> el día 30 de marzo de 2019
- 45.- Barry J. Marshall, MD, y J Robin Warren, MD, recibieron el premio Nobel en Medicina por el descubrimiento de la relación entre H. pylori y las enfermedades gastroduodenales. Este descubrimiento mejoró el manejo de la enfermedad ulcerosa péptica. CC Algunos derechos reservados CCBY-NC-ND 4.0 obtenida de <https://images.app.goo.gl/hKpq3UyP9DBEFnYt7> el día 30 marzo 2019
- 46.-Helicobacter en el mundo. obtenida de <https://cancerdoctor.wordpress.com/2009/06/12/el-microbio-del-cancer-helicobacter-pylori-parte-1/prevalence-2/>
- 47.- pobreza y enfermedad como padecimientos sociales. © Todos los derechos reservados por el intransigente. Obtenida de <https://images.app.goo.gl/pxB1wHqvDnBmdeZTA> el 3 abril de 2019.
- 48.- Helicobacter pylori. Este microorganismo se aferra a la mucosa del estómago. © Todos los derechos por Cinfasalud. Obtenido de <https://goo.gl/images/JLz7k1>. El día 1 abril 2019.

- 49.-Triada ecológica. © Todos los derechos reservados por Villa educación. Obtenida de <http://www.villaeducacion.mx/?mod=categorias&idtema=4034> el 31 marzo 2019
- 50.-Enfermedades © todos los derechos reservados por Afry Zúñiga obtenido de <https://es.scribd.com/document/400192297/enfermedades> el 31 de marzo de 2019
- 51.-.Helicobacter pylori. Derechos de autor: Dominio público. Obtenida en <https://pixabay.com/es/illustrations/bacterias-bacteria-1455818/>
- 52.- Estructura de la bacteria © Todos los derechos reservados a biografías y vidas. Obtenido de <https://images.app.goo.gl/fZSYZ1GjrwS3ytAX6> el 2 de abril de 2019.
- 53.- Helicobacter pylori: mediante microscopio electrónico de barrido. CC0 1.0 Universal (CC0 1.0) Disponible en internet. Derechos de autor: Dominio público. Obtenido de <https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Hpylori.jpg>
- 54.- Helicobacter pylori. La bacteria que habita en el estómago y que es la causante de la mayor parte de las úlceras gástricas y de algunos cánceres. Obtenido de <http://www.madrimasd.org/blogs/microbiologia/2009/02/21/113252> el 2 abril de 2019.
- 55.- Factores de virulencia. © los derechos reservados. Obtenido de https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Mecanismos-de-colonizacion-y-factores-de-virulencia-de-H-pylori-Respuesta-del_fig1_303314454 el 3 de abril de 2019.
56. Motilidad bacteriana. Factores de virulencia. Derechos de autor: Attribution-ShareAlike 3.0 Unported (CC BY-SA 3.0). Obtenido de <https://images.app.goo.gl/N9QkGz95gVHU5TkWA> el día 3 abril 2019.
- 57.-Estructura molecular de la ureasa. Derecho de autor: dominio público. Obtenida de https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Helicobacter_Pylori_Urease.png#mw-jump-to-license.

58.- Helicobacter pylori características y estructuras de la bacteria. CC Algunos derechos reservados CCBY-NC-ND 3.0. Obtenido de <http://helicobacpylori.blogspot.com/2010/10/caracteristicas-y-estructura-de-la.html> el día 1 abril 2019.

59.-Toxinas VacA y CagA. Derechos por my.vanderbilt.edu. Obtenido de <https://images.app.goo.gl/RUBNgMR3T9LG3HTWA> el 3 de abril de 2019.

60.- Mecanismos de transmisión y reservorio . Helicobacter pylori. Vías de transmisión. © Todos los derechos reservados por revista medicina.obtenida de <https://goo.gl/images/wbSZpi>. el 31 de marzo 2019

61.- Reservorio y vías de transmisión de la infección por Helicobacter pylori. © Todos los derechos reservados por Fernando Carballo. Obtenida de <https://goo.gl/images/T1yFTB> el 3 Abril 2019.

62.- Infección por Helicobacter pylori. © Todos los derechos reservados por Webscolar. Obtenido de <https://goo.gl/images/DwPj5U> el día 2 de marzo de 2019.

63.- Historia Natural de la gastritis por Helicobacter pylori © Todos los derechos reservados por Webscolar. Obtenido de <https://goo.gl/images/DwPj5U> el día 2 de marzo de 2019.

64.- Helicobacter pylori, la verdadera falla gástrica. CC Algunos derechos reservados por Harvard medical. Obtenido de <https://goo.gl/images/w98uEu> el 4 abril 2019 .

65.-Patogenicidad del Helicobacter pylori. El contenido está disponible bajo la licencia [CC BY-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/), salvo que se indique lo contrario. Obtenido de <https://images.app.goo.gl/DeGFQR6nfZnwJP66A> el 4 abril del 2019.

66.-Helicobacter pylori: la bacteria que descontrola el sistema digestivo. Obtenido de <https://images.app.goo.gl/vApF5i9s9fP2zMEu6> el 4 abril 2019.

67.-Test de aliento para Helicobacter pylori. Obtenido de <https://funcionales.es/exploraciones-y-pruebas/test-de-aliento-helicobacter-pylori/>

68.-Prueba de aliento para Helicobacter pylori. Obtenido de <https://gutmedica.com/servicio/prueba-de-aliento-para-el-diagnostico-de-helicobacter-pylori/>

69.-Características básicas de métodos no invasivos de diagnóstico para Helicobacter pylori. Obtenido de <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/101406/1/101406.pdf> el 4 abril 2019

70.- Endoscopia. CC Algunos derechos reservados por Cancerdctor. Obtenido de <https://images.app.goo.gl/AGG7aTSZFBqz2zP58> el 4 abril 2019.

71.- Endoscopia. Gastritis por Helicobacter pylori. Derechos de autor: Dominio público. Obtenida en https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8c/Helicobacter_gastritis_2.jpg.

72.- Estómago humano infectado por la H. pylori: tinción inmunohistoquímica para la H. pylori usando NCL-L-Hpylori. Corte de parafina. © Todos los derechos reservados . Obtenido de <https://www.leicabiosystems.com/es/ihc-ish/reactivos-novocastra/anticuerpos-primarios/detalles/product/helicobacter-pylori/> el día 4 de abril de 2019

73.-Cultivo de Helicobacter pylori. Todos la derechos para Unidad y vida. Obtenido de <http://unidadyvida.blogspot.com/2017/03/caracteristicas-microbiologicas-de.html>

74.- Características básicas de métodos invasivos Obtenido de <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/101406/1/101406.pdf> el 4 de abril de 2019.

75.-Estrategias para optimizar la eficacia de los tratamientos: Licencia Creative Commons Obtenido de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100009

76.-Esquema de primera línea de tratamiento. Licencia Creative Commons Obtenido de

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100009

77.- Tratamiento natural para Helicobacter pylori. © todos los derechos reservados por ozolife. Obtenido <https://ozolifecosmetics.com/blog/tag/tratamiento-para-erradicar-helicobacter-pylori/> . El 31 de marzo de 2019.

78.- Enfermedad periodontal © Todos los derechos reservados por centredal Obtenida de <https://images.app.goo.gl/qUcMhL5La6ecvASG9> el 7 de abril de 2019.

79.- Liquen plano © Todos los derechos reservado por Merck Sharp & Dhome Corp. obtenida de <https://images.app.goo.gl/zUqaZ1An83q3FLYE9> El día 8 de abril 2019.

80.- Liquen plano erosivo. Algunos derechos por Escuela Dental de la Universidad del Sur de California. U.S.A. Obtenida de <https://images.app.goo.gl/uJnBiWrf9rjQRYE6> el día 8 de abril de 2019.

81.- Estomatitis aftosa. CC creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es. Obtenida de <https://images.app.goo.gl/GKfUiWsASoadLLJA6> el 8 abril de 2019.

82.- Estomatitis aftosa. © Todos los derechos reservados. Obtenido de <http://www.consejosdetufarmaceutico.com/6-factores-aumentan-la-aparicion-aftas-bucales/> El 8 de abril de 2019.

