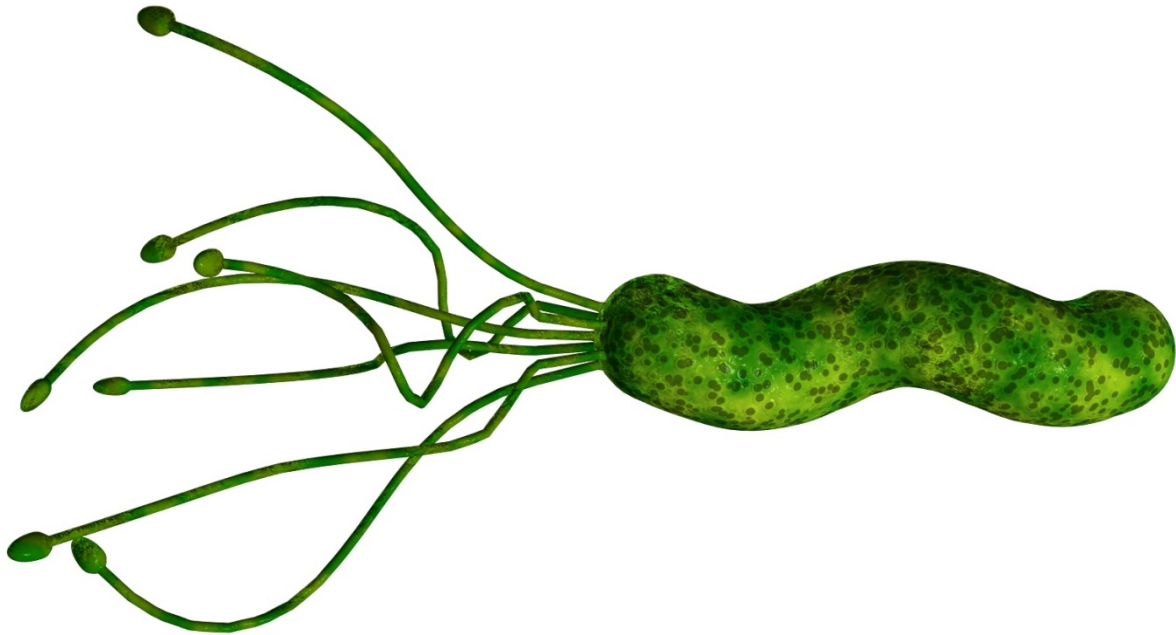




# IMPLICACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS INFECCIONES PROVOCADAS POR *Helicobacter pylori*



MARÍA ÁNGELES BALLESTA LÓPEZ

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

4 DE JULIO DE 2016





**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**GRADO EN FARMACIA**

*Departamento de Microbiología y Parasitología*

*Área de Microbiología*

**IMPLICACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS INFECCIONES  
PROVOCADAS POR *Helicobacter pylori***

Realizado por:

**MARÍA DE LOS ÁNGELES BALLESTA LÓPEZ**

Tutora:

**ISABEL MARÍA COMINO MONTILLA**

Revisión bibliográfica

Sevilla, 4 de julio de 2016. Sala de juntas.



**«El único *Helicobacter pylori* bueno,  
es un *Helicobacter pylori* muerto»**

***David Y. Graham, The Lancet, 1997***



## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi tutora de este Trabajo Fin de Grado, Isabel M<sup>a</sup> Comino Montilla, por sus conocimientos, consejos y correcciones, así como por su paciencia y su forma de motivarme.*

*A mis padres, José y M<sup>a</sup> José, a María, mi abuela y a ti, Alfonso, por creer y apostar por mí, siempre, incluso cuando ni yo misma lo hacía.*





## RESUMEN

*Helicobacter pylori* fue redescubierta en 1983 por los patólogos Warren y Marshall, tras demostrar su presencia en la mucosa gástrica inflamada, úlcera duodenal y gástrica. Es una bacteria Gram negativa, helicoidal y con flagelos en uno de sus extremos, lo que le confiere movilidad.

La infección por *H. pylori* constituye una de las infecciones bacterianas del tracto gastroduodenal más prevalentes, afectando a casi el 50% de la población mundial. La transmisión se produce fundamentalmente de persona a persona, por vía oral-oral y fecal-oral tras consumir alimentos o beber agua contaminada. Esta bacteria daña la capa de mucus gástrico cuando se une al epitelio y libera toxinas, desencadenando un proceso inflamatorio que puede permanecer así el resto de la vida del huésped, o puede desencadenar en el desarrollo de gastropatías tales como la úlcera péptica o el cáncer gástrico, entre otras.

Existen diversos métodos diagnósticos que permiten determinar la infección por *H. pylori* con alta sensibilidad y especificidad, convirtiéndolos en herramientas de gran utilidad en la práctica clínica. Entre los diferentes métodos diagnósticos utilizados se encuentran como métodos invasivos: el método histológico, cultivo y test rápido de la ureasa, y por otro lado se encuentran los métodos no invasivos que son: prueba del aliento con urea marcada con C<sup>13</sup> o C<sup>14</sup>, identificación de antígenos de *H. pylori* en heces, la serología y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El tratamiento erradicador óptimo frente *H. pylori* aún no ha sido establecido, ya que las tasas de éxito a nivel mundial varían en función de la opción terapéutica. Como mejores opciones, se encuentran las terapias triples y cuádruples que combinan antibióticos con inhibidores de la bomba de protones. La resistencia de *H. pylori* a los antibióticos es una de las grandes causas del fracaso de estos tratamientos, lo que limita su aplicación. Por ello, se estudian nuevas alternativas terapéuticas como Pylera®, la cual es una terapia cuádruple que combina una cápsula que contiene bismuto, metronidazol y tetraciclina con cápsulas de omeprazol. Así mismo, se están investigando alternativas coadyuvantes al tratamiento convencional como son los probióticos y la fitoterapia, o la prevención de la infección mediante el desarrollo de vacunas.

### **Palabras clave:**

*Helicobacter pylori*, úlcera péptica, gastritis, Pylera®



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Antecedentes históricos</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Características microbiológicas de <i>Helicobacter pylori</i></b>	<b>5</b>
<b>1.3. Epidemiología</b>	<b>6</b>
<b>1.4. Vías de transmisión</b>	<b>8</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b>	<b>10</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>12</b>
<b>4.1. Patogenicidad y factores de virulencia</b>	<b>12</b>
<b>4.2. Relación beneficio-riesgo sobre la infección provocada por <i>H. pylori</i></b>	<b>15</b>
<b>4.3. Manifestaciones clínicas producidas por <i>H. pylori</i></b>	<b>17</b>
<b>4.4. Métodos de diagnóstico</b>	<b>21</b>
<b>4.5. Tratamiento</b>	<b>26</b>
4.5.1. <i>Tratamiento convencional y causas del fracaso terapéutico</i>	<b>27</b>
4.5.2. <i>Coadyuvantes naturales al tratamiento y perspectivas futuras</i>	<b>30</b>
4.5.3. <i>Pylera®: último tratamiento lanzado al mercado</i>	<b>33</b>
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>35</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>36</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

*Helicobacter pylori* es una bacteria Gram negativa con forma de espiral, dotada de seis flagelos unilaterales que facilitan su rápido movimiento por el moco gástrico. Es considerada el agente causal de la gastritis crónica activa y uno de los factores que forman parte de la etiología de la úlcera péptica, el adenocarcinoma gástrico y el linfoma tipo MALT (Mucosal Atypical Lymphoid Tissue) de bajo grado de malignidad. Coloniza el estómago humano, concretamente la parte inferior del mismo, denominada antro pilórico y la infección puede permanecer de forma asintomática en el ser humano durante la mayor parte de la vida de éste. Constituye una de las infecciones bacterianas del tracto gastrointestinal con mayor prevalencia a nivel mundial (Murray, 2009).

### 1.1. Antecedentes históricos

La presencia de bacterias con forma espiral en el tubo digestivo del hombre es algo conocido desde hace casi 2 siglos. La mayoría de ellas eran consideradas saprófitas, e incluso constituían una relación estrecha y persistente con multitud de procesos orgánicos. Ya en 1881, Rappin observó bacterias espirales en el estómago de los perros y a mediados del siglo XX, Krienitz las localizó en el estómago de pacientes con cáncer gástrico. En 1975, Steer, propuso la presencia de estas bacterias en las inflamaciones gástricas pero la imposibilidad de no poder cultivarlas hacía que fuera una hipótesis no demostrable y esto hizo que esta teoría se olvidara durante ciertos años (Fochesatto y cols., 2004).

En 1979, el patólogo australiano Robin Warren fue quien, siguiendo las pistas aportadas por los anteriores investigadores, redescubrió a una bacteria que cumplía las características anteriormente descritas, y la observó en el epitelio gástrico inflamado y posteriormente en gastritis asociadas a úlceras pépticas. Estudió y siguió recogiendo casos en los que la bacteria siempre acompañaba a las lesiones de los tejidos en los casos de gastritis. Warren siempre luchó contra la teoría de que las bacterias no crecían en el medio ácido del estómago, teoría propuesta por la mayoría de médicos más convencionales de la época. Además, tenía claro que éstas eran agentes causales de dichas inflamaciones debido a su gran potencia lesiva. Hasta 1981, Warren investigó en solitario. Fue en este año, cuando el gastroenterólogo australiano Barry Marshall lo visitó y, tras hacer varias biopsias a pacientes en los que la endoscopia demostraba que la bacteria no aparecía en la mucosa gástrica que no estaba inflamada, se convenció y comenzó a colaborar con otros microbiólogos para intentar encontrar una técnica de cultivo adecuada para favorecer el crecimiento de la posible nueva bacteria (Pajares y Gisbert, 2006).

En 1982, tras las críticas realizadas por el Colegio de Médicos y el rechazo por parte de la Asociación Australiana de Gastroenterología hizo que ambos médicos contactaron con Martin Skirrow, microbiólogo experto en el género *Campylobacter*, el cual revisó los datos aportados Warren y Marshall, y repitió el cultivo en sus propios pacientes obteniendo así los mismos resultados. Además, Warren y Marshall consiguieron cultivar su bacteria siguiendo los pasos de incubación descritos por Skirrow con la salvedad de incubar las placas una semana en lugar de 48 horas (Pajares y Gisbert, 2006).

Al principio, Marshall pensó que la bacteria debía pertenecer al género *Campylobacter*, proponiendo finalmente el nombre oficial de *Campylobacter pyloridis*, por su ubicación en el píloro (Marshall y Goodwin, 1987). En 1983, Marshall y Warren dieron a conocer al mundo científico sus hallazgos en dos breves cartas, publicadas en Lancet, en las que se recogía un artículo completo con los datos obtenidos hasta entonces de *C. pyloridis* (Pajares y Gisbert, 2006). Posteriormente, en 1989, estudios de secuenciación de la región 16S del ARN ribosómico demostraron que la especie denominada *C. pyloridis*, posteriormente llamada *Campylobacter pylori* (al corregirse la gramática latina) era distinta de las especies de *Campylobacter* descritas hasta entonces, por lo que se sustituyó por el género *Helicobacter*, concretamente paso a llamarse, *Helicobacter pylori* (Goodwin y col., 1989). Esta nueva denominación pudo realizarse gracias a exhaustivos análisis con microscopía electrónica en los que se vieron que tanto *Campylobacter* como *Helicobacter* comparten características como: morfología espiral, microaerofilia y otras características bioquímicas, pero que sin embargo, se diferencian en dos rasgos sumamente importantes ya que en *H. pylori* presenta múltiples flagelos en uno de los extremos y un gran contenido en la enzima ureasa. A su vez, también se hicieron investigaciones mediante secuenciación de ARN ribosómico 16S y cromatografía líquida de gases que determinaron que la "nueva bacteria" presentaba características morfológicas y estructurales comunes al nuevo género *Helicobacter* (Pajares y Gisbert, 2006).

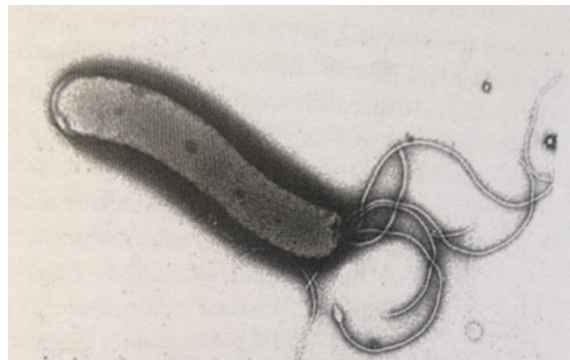
Cuando Warren y Marshall anunciaron sus resultados, los médicos más conservadores seguían mostrándose en favor de que el estrés y el estilo de vida eran las principales causas de la úlcera péptica. Warren y Marshall negaron esta afirmación, y es evidente que pronto se supo que *H. pylori* causaba más del 90% de las úlceras duodenales y hasta el 80% de las úlceras gástricas. De hecho, Marshall estaba tan convencido de su teoría que él mismo fue sometido a biopsia gástrica para demostrar que no presentaba la bacteria, y después decidió infectarse para demostrar que *H. pylori* causaba una enfermedad gástrica aguda. Este experimento, publicado por el Diario Médico de Australia, demostró el desarrollo de una enfermedad aguda leve que cursó durante 2 semanas tras la inoculación de *H. pylori* (Pérez Agustí, 2014).

En 2005, ambos médicos fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina por sus trabajos sobre *H. pylori* y su implicación en el desarrollo de la úlcera péptica y la gastritis (Pajares García, 2002).

La investigación realizada sobre *H. pylori* ha sido uno de los paradigmas más estudiados en microbiología y esto ha conducido a miles de publicaciones científicas hasta la fecha sobre este bacilo (Pérez Agustí, 2014).

### 1.2. Características microbiológicas de *H. pylori*

*H. pylori* es un bacilo Gram negativo, curvado y microaerófilo que habita en la mucosa del antro pilórico del ser humano, pero con el tiempo migra hacia zonas estomacales más centrales. Presenta un tamaño de 0,5 a 1,0 micras de ancho y de alrededor de 3 micras de largo. Tiene una morfología en espiral con forma de sacacorchos cuando se encuentra en la mucosa gástrica y una forma mucho más esférica cuando crece en medios artificiales, los cuales suelen presentar factores desfavorables para su crecimiento. Tiene de 2 a 6 flagelos monopolares, indispensables para su movilidad, y que están recubiertos por una vaina de estructura lipídica, al igual que la membrana externa, la cual parece tener la función de proteger a los flagelos de su degradación en medio ácido (Amieva 2008).



**Figura 1:** *H. pylori* obtenido mediante microscopía electrónica (Pérez Agustí, 2014).

Los flagelos que presenta están constituidos por unidades proteicas llamadas flagelinas, las cuales tienen un peso molecular que va desde los 50 a los 62 kDa. Dichas flagelinas están codificadas por los genes Fla A y Fla B. Estos flagelos son los que proporcionan a *H. pylori* la capacidad de desplazamiento, y son productores de gran cantidad de ureasa (Fochesatto, 2004).

Todas estas propiedades son importantes para la supervivencia en los ácidos gástricos y el movimiento rápido a través de la capa de moco viscoso hacia un entorno de pH neutro. La mayoría de las especies de *Helicobacter* son positivas para catalasa y oxidasa y no fermentan ni oxidan carbohidratos, aunque sí que pueden metabolizar los aminoácidos por vías de fermentación. La diferencia principal entre estas especies es que unas habitan en el estómago

y otras están presentes en el intestino. Concretamente, la especie *H. pylori* habita en el ambiente gástrico, siendo oxidasa y catalasa positiva, además de utilizar H<sub>2</sub> y metanogénesis como fuentes de energía (Fochesatto, 2004).

Su temperatura óptima de crecimiento se produce a 37°C, aunque puede prosperar su supervivencia en un rango de 35 a 39°C en condiciones de microaerofilia, una atmósfera con 5-10% O<sub>2</sub>, 5-10% de CO<sub>2</sub> y 80-90% de N<sub>2</sub> a 35-37°C, una humedad del 90-95% y una incubación de hasta 10 días antes de considerar negativo el cultivo (Murray, 2009).

*H. pylori* es un microorganismo capaz de crecer en distintos medios de cultivo aunque requiere diferentes factores de crecimiento. Los medios de cultivos sólidos más idóneos para el crecimiento de *H. pylori* son: Agar Mueller-Hinton y Agar Columbia, los cuales están enriquecidos con suero o sangre (entre el 5% y 10%). Además, estos medios pueden actuar como fuentes adicionales de nutrientes y protegerla de los efectos tóxicos que provocan los ácidos grasos de cadena larga. Los medios de cultivos líquidos apenas se utilizan por la gran dificultad que conlleva cultivar *H. pylori* en ellos, aunque es posible que se logre en medios como el caldo de Brucella, Infusión Cerebro-Corazón, Mueller-Hinton y Trypticase Soja, todos ellos suplementados con nutrientes (Mégraud, 1995).

### 1.3. Epidemiología

*H. pylori* presenta una distribución mundial de casi el 50%. Esto quiere decir que 1 de cada 2 personas padece infección (asintomática o sintomática) por *H. pylori*. La prevalencia va aumentando con la edad, y normalmente va disminuyendo con las condiciones higiénico-sanitarias del medio (Fochesatto, 2004). La prevalencia es mayor en países con un escaso desarrollo socioeconómico, por el contrario, los países más desarrollados (con algunas excepciones) presentan cifras de prevalencia más bajas. No obstante, puede observarse que en la mayor parte de las regiones del mundo las tasas de prevalencia son muy elevadas y superan, en general, el 50% (Tabla 1).

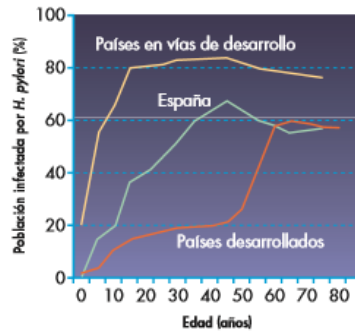
Según estudios realizados en España, y concretamente en la Comunidad de Madrid, se muestra que la prevalencia de la infección por *H. pylori* es alta, ya que se encuentra por encima del 60%, y que además va aumentando a medida que va avanzando la edad, siendo máxima entre los 60 y 69 años (Sánchez Ceballos y cols., 2007). En Andalucía, se muestra una prevalencia de infección ligeramente inferior con respecto a la Comunidad de Madrid, la cual se encuentra oscilando el 50% de la población andaluza (Martín de Argila, 2004).



**Tabla 1.** Prevalencia global de la infección provocada por *H. pylori* en los diferentes países o regiones (Martín de Argila, 2004).

País o Región	Porcentaje infectados (%)	País o Región	Porcentaje infectados (%)
Alemania	39	Israel	51
Arabia Saudí	72	Islandia	65
Argelia	79	Italia	88
Argentina	49	Japón	45
Australia	15	Italia	45
Canadá	51	Japón	50
Costa de Marfil	73	Malasia	55
China	44	Nepal	57
España		Nigeria	85
- Madrid	63		
- Barcelona	60		
Estonia	87	Nueva Guinea	56
EE.UU.	52	Nueva Zelanda	36
Finlandia	31	Polonia	73
Francia	25	República de San Marino	44
Grecia	70	Rusia	88
India	81	Suecia	54
Reino Unido	66	Sudáfrica	76
Irlanda	51	Tailandia	58
Israel	65	Taiwán	55
Islandia	88		

En los resultados acerca de la prevalencia global de *H. pylori* en España (Figura 2) se aprecia un incremento de la misma con respecto a la edad (Martín de Argila, 2004). Según la distribución por edades de la prevalencia de la infección, la población de nuestro país se encuentra casi en el epicentro entre los países desarrollados y los que están en vías de desarrollo (Sánchez Ceballos y cols., 2007).

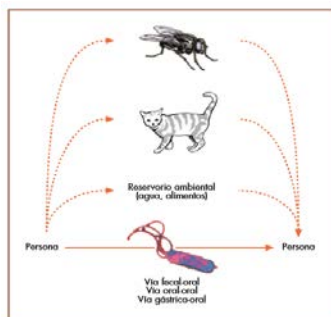


**Figura 2:** Curvas de prevalencia de la infección por *H. pylori* en relación con la edad en los países desarrollados, en vías de desarrollo y en España (Martín de Argila y Boixeda de Miquel, 2004).

En relación con la infección provocada por *H. pylori*, los distintos países del mundo se dividen en 2 amplios grupos. Por un lado están los países o las zonas donde la mayor parte de los niños se infectan por *H. pylori* durante la infancia y por consiguiente, donde la mayoría de las personas están infectadas cuando llegan a edades adultas. En estas personas persiste la enfermedad durante toda su vida y este modelo de infección se corresponde con el de los países en vías de desarrollo (Castillo y cols., 2016). Por otro lado, están las zonas en los que sólo una pequeña parte de la población infantil está infectada y la prevalencia de dicha infección aumenta muy lentamente en relación con la edad, manifestándose por lo general a partir de los 35 o 40 años. Este modelo de infección corresponde mejor al de los países desarrollados (Martín de Argila, 2004).

#### 1.4. Vías de transmisión

La transmisión de *H. pylori* se produce fundamentalmente por vía oral-oral, debido a la presencia de bacterias en la boca que se pueden transmitir por compartir utensilios. También se transmite por vía fecal-oral tras beber en fuentes de agua o tomar alimentos contaminados, los cuales actúan como reservorios temporales para la bacteria (Palomino y Tomé, 2012). Se está estudiando la posibilidad de que la infección se transmita a través de vectores animales como la mosca (diseminando a *H. pylori* a través de sus secreciones) o el gato (es portador de *H. pylori* en su estómago) (Figura 3) (Martín de Argila y Boixeda de Miquel, 2004).



**Figura 3:** Posibles reservorios y mecanismos de transmisión de la infección producida por *H. pylori* (Martín de Argila y Boixeda de Miquel, 2004).

## 2. OBJETIVOS

Diversos estudios demuestran que *H. pylori* es una bacteria que resulta perjudicial para la salud del huésped, ya que coloniza el epitelio gástrico humano y es considerada el agente causal de la gastritis y la úlcera péptica, además, es considerada agente carcinógeno tipo I por su asociación con algunos tipos de neoplasias. La infección por *H. pylori* afecta al 50% de la población mundial.

Por ello, el OBJETIVO GENERAL de este Trabajo Fin de Grado fue realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la patogenia de *H. pylori*, su relación en el desarrollo de enfermedades gastrointestinales, diagnóstico y tratamiento.

Para conseguir dicho OBJETIVO GENERAL se plantearon los siguientes OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Comprender el mecanismo de acción por el cual *H. pylori* causa lesiones gastroduodenales y qué factores de virulencia intervienen.
2. Estudiar las manifestaciones clínicas producidas por *H. pylori*.
3. Describir los diferentes métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *H. pylori*.
4. Analizar los distintos tratamientos y pautas terapéuticas destinadas a la erradicación de *H. pylori*, así como establecer las causas de resistencias presentadas en estas terapias.
5. Conocer y valorar las nuevas alternativas terapéuticas que complementen o mejoren a los tratamientos tradicionales.

### 3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este estudio se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la bacteria *H. pylori* mediante la consulta de distintas bases de datos, artículos, revistas científicas y libros de texto.

#### **Estrategia de búsqueda:**

Las fuentes en las que se ha basado el presente trabajo han sido tanto fuentes primarias (libros de texto) como fuentes secundarias (revisiones bibliográficas y bases de datos).

#### **Bases de datos utilizadas:**

- PubMed (National Center for Biotechnology, 2015): servicio de National Library of Medicine (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos), de libre acceso, que incluye citas y revistas científicas del campo de la biomedicina y ciencias de la vida. Esta ha sido la base de datos más utilizada.
- ScienceDirect: de acceso restringido, esta base aporta información sobre diferentes disciplinas a través de revistas científicas.
- MedlinePlus (U.S. National Library of Medicine, 2015): página web a través de la cual se obtiene información acerca de enfermedades y tratamientos. Perteneciente también a National Library of Medicine.
- Scopus (Scopus, 2015): base de datos multidisciplinar con información acerca de artículos científicos, libros y conferencias.
- Google Academic.
- OMS (OMS, 2015), página web de la Organización Mundial de la Salud, especializada en gestionar políticas de prevención, promoción e intervención en salud a nivel mundial. Perteneciente a la Organización de las Naciones Unidas (ONU).
- SciELO (SciELO, 2015): biblioteca electrónica que incluye una colección seleccionada de revistas científicas en todas las áreas del conocimiento.

#### **Libros de texto utilizados:**

- Campuzano Maya G. *Helicobacter pylori*: De la gastritis al cáncer gástrico. 7ª edición. Medellín, Colombia: Editora Médica Colombiana S.A., Edimeco S.A.; 2013.
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. Microbiología Médica. 6ª edición. Barcelona, España: Elsevier Mosby; 2009.
- Pérez Agustí A. Tratamiento natural de *Helicobacter pylori*. 1ª edición. Madrid, España: Ediciones Masters; 2014.

- Ramírez Ramos A. Tópicos Selectos en Medicina Interna. 1ª Edición. Perú: Sociedad Peruana de Medicina Interna; 2006.

Para delimitar el volumen de información existente sobre *H. pylori* se recurrió al uso de palabras claves, siendo éstas en su mayoría todas en inglés, para obtener así mejores resultados en nuestra búsqueda. Del mismo modo, se delimitó dicha búsqueda sólo a revisiones bibliográficas y artículos científicos publicados en los últimos 5-10 años, para obtener una mayor actualización de los datos, salvo algunas revisiones basadas en artículos más antiguos, que no se descartaron debido al interés que éstos presentaban.

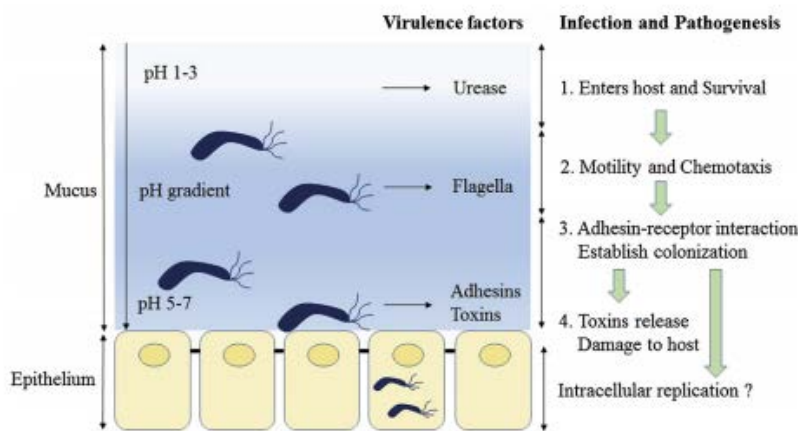
Para la introducción se emplearon palabras claves como: "*Helicobacter pylori*", "*Helicobacter pylori* history", "*Helicobacter pylori* microbiological characteristics", "*Helicobacter pylori* epidemiology", "*Helicobacter pylori* prevalence" y "*Helicobacter pylori* infection". Así mismo, para el apartado de resultados y discusión se emplearon las siguientes palabras claves: "*Helicobacter pylori* pathogenesis", "*Helicobacter pylori* diagnosis", "*Helicobacter pylori* treatment", "*Helicobacter pylori* natural treatment" y "Pylora".

Una vez recopilada toda la información se realizó un proceso de selección y análisis, estudiando la misma, contrastando las diferentes fuentes y seleccionando las partes más interesantes para la elaboración de este trabajo. Posteriormente, se organizó y se estructuró toda la información para poderla adaptar al esquema del trabajo y así, poder alcanzar todos los objetivos propuestos.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Patogenicidad y factores de virulencia

*H. pylori* es una bacteria conocida por su excelente capacidad de colonizar el estómago del ser humano (Murray, 2009). Es un microorganismo capaz de penetrar en el mucus estomacal y moverse a través del mismo mediante movimientos espiralares, adherirse a las células epiteliales, evitar y modular la respuesta del sistema inmune generada por el hospedador y mantener una colonización crónica. Todo esto hace ver que *H. pylori* está altamente adaptado a este nicho gástrico (Ramírez Ramos, 2006; Cheng-Yen y cols., 2016) (Figura 4).



**Figura 4:** Diagrama esquemático de la infección y patogénesis de *H. pylori* (Cheng-Yen y cols., 2016).

Así mismo, esta bacteria daña la capa de mucus a través de su unión al epitelio modificando la naturaleza de la secreción ácida y haciendo que la mucosa gástrica se vuelva más susceptible al pH ácido. También libera toxinas y enzimas, lo que desemboca en un proceso inflamatorio que provoca un cambio en el tejido (Ramírez y Sánchez, 2009).

Existen diferentes cepas bacterianas de *H. pylori*, presentando cada una de ellas factores de virulencia que le confieren una mayor o menor patogenicidad. Muchos de estos factores pueden coexistir en una misma cepa, haciendo difícil determinar qué factores son los que ejercen un papel más importante. Estos factores de virulencia se pueden clasificar en dos grandes grupos: los que colonizan la mucosa gástrica y los que dañan dicha mucosa.

#### A) Factores que colonizan la mucosa gástrica:

1. Producción de ureasa: *H. pylori* contiene un 5% de su peso en ureasa, siendo la enzima más abundante producida por la bacteria. Libera una serie de enzimas que pueden provocar daño celular mediante diferentes mecanismos (sean directos o indirectos) (Ramírez y Sánchez, 2009). El hábitat natural de *H. pylori* 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, se basa en acumular una gran cantidad de ureasa en el citoplasma, el espacio periplásmico y la superficie de la bacteria (Rivas-Traverso y Hernández, 2000). La ureasa hidroliza la urea, produciendo dióxido de carbono y compuestos de amonio. El amonio producido aumenta el pH, elevándolo hasta 6 ó 7 en su entorno. De este modo puede alcanzar la superficie de las células de la mucosa, donde el pH es prácticamente neutro. Esta enzima es también antigénica, y estimula el sistema inmunológico, produciendo un daño indirecto sobre las células del tejido gástrico mediante la inflamación. Su actividad enzimática está controlada por un canal de urea dependiente de pH (UreI) que se abre en medios con pH ácido y se cierra en medios con pH neutro (Cheng-Yen y cols., 2016).

2. Adhesinas: Las adhesinas son proteínas de la superficie celular bacteriana que permiten adherirse a las células del hospedador (Kalali y cols., 2014). La colonización a la mucosa lleva implícito dos pasos fundamentales de la bacteria que son: la capacidad de la misma para adherirse al epitelio gástrico, el cual es indispensable para lograr el segundo paso que es la inducción de citocinas proinflamatorias responsables de la gastritis (Olivares y Gisbert, 2006). Esta adhesión genera lesiones caracterizadas por la pérdida de las microvellosidades del epitelio gástrico justo en el sitio de adhesión, lo que conduce a la formación de una estructura pedregosa de unos 5 nm de diámetro (Rivas-Traverso y Hernández, 2000). Dentro de las adhesinas más importantes, encontramos:

- *babA* (*blood antigen binding adhesion*): *H. pylori* se une mediante la adhesina *babA* a las células epiteliales gástricas a través de los antígenos de Lewis. Está codificada por los genes *babA1* y *babA2*, aunque sólo el gen *babA2* es funcionalmente activo. La síntesis de *babA* puede ser regulada para adaptarse a las condiciones medioambientales. Se ha comprobado cómo la unión de *H. pylori* al receptor gástrico de Lewis promueve una respuesta inmune no específica y el desarrollo de autoanticuerpos frente a las células productoras de ácido, lo que contribuye al desarrollo de gastritis crónica y pérdida de células parietales. Además, la adherencia mediada por *babA* participa en la distribución de los factores de virulencia que dañan al tejido del hospedador, pudiendo llevar al desarrollo de úlcera y cáncer gástrico (Yamaoka, 2008; Suárez y cols., 2011).
- *sabA* (*sialic acid binding adhesion*): es una lipoproteína de 651 aminoácidos codificada por el gen *sabA*. La expresión de *sabA* está regulada por las condiciones del hospedador, ya que se expresa bajo condiciones ambientales especiales como son el aumento o reducción del de ácido. Su función consiste en unirse al ácido siálico que se encuentra presente en células gástricas y de los neutrófilos. Se acopla íntimamente con los antígenos de Lewis evadiendo así la respuesta inmunológica y causando una especie de mimetismo.

También puede unirse a hidratos de carbono y a residuos de azúcar, induciendo el estado oxidativo de las células del epitelio gástrico y la intervención del sistema inmune, lo que permite la penetración de *H. pylori* a la célula gástrica. Al mismo tiempo, actúa creando un estímulo de la respuesta innata (Barragán y cols., 2015). El gen *sabA* y su producto se han encontrado en cepas de *H. pylori* relacionadas con el desarrollo de metaplasia intestinal, atrofia gástrica y adenocarcinoma en el ser humano (Suárez y cols., 2011).

- *oipA* (*outer membrane inflammatory protein*): todas las cepas poseen el gen que codifica para esta adhesina, pero sólo algunas la expresan. Su expresión está asociada a una mayor producción de interleucina-8 (IL-8), aunque no se sabe cuál es su contribución real en la inflamación gástrica (Yamaoka, 2008).

3. Hemaglutininas: *H. pylori* también presenta una hemaglutinina que está codificada por el gen *hpaA*, la cual se une a los restos de N-acetilneuraminil- $\alpha$ -(2,3)-lactosa y a restos de ácido siálico de las células gástricas (Olivares y Gisbert, 2006).

4. Flagelos: la movilidad de *H. pylori* por el moco gástrico está facilitada por los flagelos que tiene situados en uno de sus extremos (Ramírez y Ramos, 2009). Estos flagelos están compuestos por dos flagelinas, FlaA y FlaB. La primera es la más abundante y se localiza en el exterior del flagelo y la segunda se localiza en la base del mismo. Además, estos flagelos presentan una vaina lipoproteica que ejerce una función protectora contra los ácidos gástricos (Olivares y Gisbert, 2006).

5. Radicales libres inducidos por *H. pylori*: los radicales de oxígeno, tales como el ión superóxido y el peróxido de hidrógeno, procedentes de la activación de los neutrófilos como consecuencia de la infección por *H. Pylori* y tienen efectos dañinos sobre la mucosa gástrica (Olivares y Gisbert, 2006). *H. pylori* cuenta con mecanismos para la detoxificación de estos metabolitos, así como para la reparación de los daños sufridos. Para ello, esta bacteria produce una gran cantidad de enzima catalasa (superior a la que produce la mayoría de las bacterias), glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, ya que éstas enzimas funcionan como antioxidantes, secuestrando las especies reactivas de oxígeno y protegiendo a la bacteria de dichos compuestos tóxicos, permitiendo así su supervivencia y proliferación (Ramírez y Sánchez, 2009).

Es probable que, a veces, los sistemas de detoxificación no sean suficientes y pueda seguir existiendo oxidación. Para ello, *H. pylori* cuenta con un mecanismo para reparar el ADN que ha sido dañado, mediante las proteínas RecA, UvrABC, endonucleasa III, MutS y RuvC (Satín y cols., 2000).



## **B) Factores que dañan la mucosa gástrica:**

1. Papel de vacA y cagA: Todas las cepas de *H. pylori* poseen el gen vacA, que codifica para una citotoxina que causa la inflamación de las células epiteliales dañadas del hospedador, aunque sólo el 50-65% de las cepas producen la proteína citotóxica. Se aprecia que las cepas de *H. pylori* que producen esta toxina son más frecuentes en pacientes con úlceras y cáncer gástrico que en pacientes que sólo presentan gastritis (Rivas-Traverso y Hernández, 2000).

Por otro lado, la presencia de vacA puede provocar la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) mediante la activación de las quinasas MAP e inducir así a la formación de procesos tumorales (Olivares y Gisbert, 2006).

Los productos del gen cagA intervienen en la estimulación de quimiocinas, en la activación de las quinasas MAP y en la inducción de los factores proinflamatorios. Además, favorecen la producción de IL-8 la cual estimula la respuesta inflamatoria en el epitelio gástrico (Olivares y Gisbert, 2006; Suárez y cols., 2011).

En base a ello, es importante la identificación de los genes vacA y cagA para poder conocer las cepas que presentan mayor virulencia y que por tanto son las responsables de los cuadros clínicos más severos (Rivas-Traverso y Hernández, 2000; Cheng-Yen y cols., 2016).

2. Lipopolisacárido (LPS): está compuesto por 3 partes:

- El lípido A hidrofóbico, responsable de la inmunidad y de las propiedades endotóxicas del LPS.
- La región antigénica-O polisacárida e hidrofílica.
- El núcleo polisacárido que conecta con las dos.

El LPS de *H. pylori* presenta baja toxicidad en comparación otras bacterias. Por ello, esta baja actividad podría contribuir a la propagación de la infección e inflamación crónica de la mucosa gástrica (Pérez Agustí, 2014). La estructura química del LPS de *H. pylori*, en concreto la cadena específica O, puede simular los antígenos del grupo sanguíneo de Lewis. Cuando esto sucede, se dice que son cepas que expresan los antígenos de Lewis, pero esto sólo ocurre en algunas patologías severas. Algunos estudios muestran que cepas de *H. pylori* cagA positivas (cagA+) los expresan más frecuentemente (Olivares y Gisbert, 2006).

### **4.2. Relación beneficio-riesgo sobre la infección provocada por *H. pylori***

La controversia se centra alrededor de la posibilidad de erradicar a *H. pylori* en todos los individuos infectados o sólo en aquellos que presenten los síntomas, excluyendo a los pacientes infectados asintomáticos. Algunos autores argumentan que la bacteria puede ser un microorganismo comensal y que beneficie a la persona asintomática infectada (Sachs y Scott, 2012).

Dentro de los posibles efectos beneficiosos provocados por la infección por *H. pylori*, hay que destacar la producción de amonio a partir de urea, la cual sirve como tampón para subir el pH del estómago, especialmente en la unión del esófago con el estómago. Este aumento del pH, también se ve favorecido por la modificación en la producción de gastrina, principalmente porque *H. pylori* secreta N-alfa-metilhistamina, y también estimula la producción de histamina, y cuyo resultado es una respuesta de retroalimentación negativa en la producción de ácido clorhídrico. En otras palabras, el cambio del pH estomacal puede prevenir el daño a la mucosa del esófago y con ello evitar la aparición de lesiones como el esófago de Barret, así como, el probable desarrollo de un adenocarcinoma gástrico (Sachs y Scott, 2012; Pérez Agustí, 2014).

Otros de los beneficios que produce la infección es que estimula la producción de ácido clorhídrico en otras zonas del estómago, generando un ambiente difícil para otras bacterias. Por ejemplo, se evitaría que agentes mucho más patógenos como *Salmonella typhi*, colonicen e infecten el epitelio estomacal ya sea por acceso oral o cólico (Pérez Agustí, 2014).

Es importante aclarar que no existen muchos estudios que relacionen estos beneficios con la presencia o la ausencia de *H. Pylori* y que sigue siendo, en la actualidad, un tema controvertido (Suárez Guerrero y cols., 2011). Por ello, a pesar de que *H. pylori* fuera capaz de producir los anteriores efectos beneficiosos, la bacteria puede actuar como patógeno cuando daña directamente el epitelio gástrico o cuando desarrolla procesos de inflamación crónica. Algunos efectos patológicos que provoca son (Pérez Agustí, 2014):

Cambios del epitelio gástrico: una vez se inicia la colonización por *H. pylori*, se puede observar a través de cortes microscópicos, los cambios estructurales que sufren las denominadas fositas o foveolas, las cuales son profundizaciones conformadas en el epitelio gástrico (Suárez Guerrero y cols., 2011). También favorece el aumento de la secreción en el estómago de grelina (la hormona que nos estimula el hambre) y la reducción de leptina, (hormona que proporciona sensación de saciedad). Por tanto, esto podría suponer una alteración del apetito favoreciendo la obesidad, aunque la relación causa-efecto no está bien definida (Sachs y Scott, 2012).

Infeción e inflamación: la producción de ácido gástrico se ve modificada en varios grados debido a las alteraciones en el equilibrio de la gastrina y somatostatina. Esto se traduce en un aumento del pH hasta valores casi neutros sobre la superficie de los enterocitos, lo que favorece el desarrollo de la respuesta inflamatoria, así como la disminución de la secreción gástrica, que en algunas condiciones, es un factor de riesgo para el desarrollo de patologías (Pérez Agustí, 2014). Por otra parte, el daño a la mucosa también puede darse indirectamente al combinarse el amonio liberado por la bacteria con el ion cloruro de los polimorfonucleares

formando monocloramina, un compuesto citotóxico para el epitelio que de igual manera favorece la respuesta inflamatoria en el tejido (Suárez Guerrero y cols., 2011).

Estos procesos inflamatorios, favorecen la infiltración del epitelio estomacal acompañados de la liberación de citotoxinas, enzimas y radicales libres, causando un daño en el ADN de las células de la mucosa, que conllevan hacia la apoptosis celular, provocando daños generalizados en el epitelio gástrico (Suárez Guerrero y cols., 2011).

Cuando el microorganismo no es debidamente erradicado o la respuesta aguda llega a ser tan severa que continua lesionando el epitelio, se desencadena un proceso inflamatorio crónico, que conlleva al desarrollo de las patologías gastroduodenales relacionadas, tales como gastritis crónica, úlcera péptica, cáncer gástrico, linfoma tipo MALT, entre otras (Suárez Guerrero y cols., 2011).

#### 4.3. Manifestaciones clínicas producidas por *H. pylori*

Las manifestaciones clínicas de la infección por *H. pylori* son el resultado de una compleja interacción entre el huésped y la bacteria. Este microorganismo daña la capa de moco mediante su adhesión al epitelio y altera la fisiología normal de la secreción ácida, volviendo a la mucosa gástrica más susceptible al pH ácido (Ramírez y Sánchez, 2009). Cuando *H. pylori* coloniza dicha mucosa gástrica produce una gastritis en la superficie que puede permanecer así durante el resto de la vida o bien, al cabo de años, desarrollar una úlcera péptica o una gastritis atrófica que podría resultar el paso inicial para la evolución a cáncer gástrico (Rivas-Traverso y Hernández, 2000).

Todavía se desconoce por qué en unos pacientes la enfermedad es prácticamente asintomática mientras que en otros se producen enfermedades digestivas y extradigestivas de diferente gravedad. Parece que algunos factores genéticos, ambientales o factores de patogenicidad de la propia bacteria pueden tener su efecto en el desarrollo de las manifestaciones clínicas (Bernaola Paredes, 2012). Desde el punto de vista práctico, estas manifestaciones, cuando aparecen, se dividen en dos grandes grupos: digestivas y extradigestivas.

##### A) Manifestaciones digestivas

Dispepsia: su término significa "mala digestión" y se define como el dolor o la molestia abdominal, persistente o recurrente, localizado en la parte superior del abdomen. No es una enfermedad como tal, sino un conjunto de síntomas de la zona alta del abdomen que pueden ser independientes a la causa principal (González-Carbajal y Concepción, 2002). La relación de dispepsia con *H. pylori* ha sido objeto de una interminable discusión que aún no se ha aclarado. La mayoría de los estudios muestran que en los pacientes con dispepsia hay mayor

prevalencia de infección por *H. Pylori*. Por ello, el primer paso a seguir frente a un paciente con dispepsia, sin signos de alarma como la pérdida de peso de más del 10%, hemorragia digestiva o masa abdominal, es descartar la presencia de *H. pylori* mediante una prueba de aliento y en caso de ser positiva, iniciar un tratamiento de erradicación (Campuzano Maya, 2013).

Gastritis: se origina después de la infección por *H. Pylori*. Puede desarrollarse sin manifestaciones o bien dar lugar a manifestaciones propias de la gastritis aguda caracterizada por presentar dolor epigástrico, náuseas y vómitos. La gastritis aguda por *H. pylori* es un diagnóstico poco frecuente y su duración es de 7 a 10 días pudiendo evolucionar a la eliminación espontánea de *H. pylori* o, más frecuentemente, a su cronicidad. Durante este período puede ocurrir un prolongado proceso pre-canceroso representado por una serie de eventos histopatológicamente secuenciales tales como gastritis crónica activa no atrófica, gastritis atrófica multifocal, metaplasia intestinal (completa y luego incompleta), displasia y carcinoma invasivo (Bernaola Paredes, 2012).

La gastritis crónica es una enfermedad inflamatoria permanente de la mucosa del estómago, que puede generar desde atrofia leve de la misma hasta el desarrollo de carcinomas en la zona antral (Figura 5A y 5B). Las causas de esta atrofia son debidas a la presencia de *H. pylori*, ya que la respuesta inflamatoria que se desarrolla induce la apoptosis del epitelio gástrico (Pérez Agustí, 2014).

Úlcera gástrica y duodenal: la primera es más frecuente que la segunda (Figura 5C y 5D) y además se da con mayor frecuencia en hombres entre 35 y 55 años que en mujeres (Alba y cols., 2006). La presencia de la bacteria en el duodeno favorece la formación de úlceras mediante la acción de las células dendríticas y la subsiguiente activación de la respuesta inmune (Pérez Agustí, 2014). Los síntomas más característicos de la úlcera duodenal son dolor epigástrico precedido por ardor o acidez, tiene periodicidad y ritmo, con la característica de que aparece el dolor por la madrugada y calma con la ingestión de alimentos o soluciones alcalinas, además aparecen vómitos y náuseas (Alba y cols., 2006). Después de la dispepsia, es la enfermedad con mayor relación con la infección por *H. pylori*: entre el 15% y el 20% de los individuos infectados desarrollarán una de estas úlceras en cualquier momento de su evolución. De hecho, hasta en el 95% de los pacientes con úlcera péptica duodenal se puede demostrar la presencia de *H. pylori* y la erradicación de la bacteria se relaciona con la curación definitiva de la úlcera (Campuzano Maya, 2013).

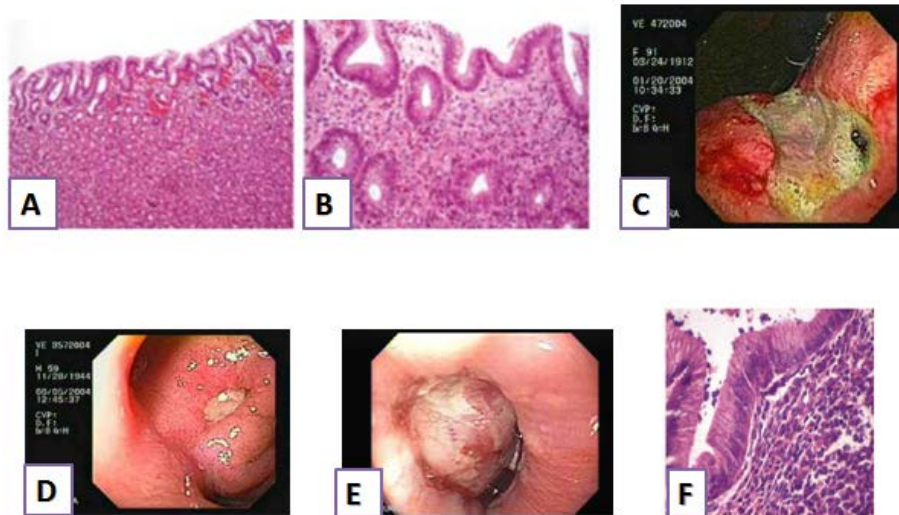
La úlcera gástrica es también más frecuente que aparezca entre los hombres de 35 y 64 años (Alba y cols., 2006). La presencia del bacilo en el antro favorece el aumento de la cantidad de ácido que llega al duodeno, lo que produce daño en el epitelio gástrico (Pérez Agustí, 2014). Los síntomas a destacar son: dolor epigástrico que aparece después de las

comidas y que suele ceder espontáneamente antes de una nueva ingestión de alimentos, pirosis, vómitos pituitosos o alimentarios (Alba y cols., 2006). Hasta el 80% de los pacientes con úlcera péptica gástrica tiene infección por *H. pylori* y la erradicación de la infección es el mejor tratamiento, ya que tan solo en el 4% de los individuos tratados puede aparecer nuevamente una úlcera péptica gástrica. Por el contrario, si sólo se trata la úlcera, pero no se erradica la infección, se producen recaídas hasta en un 59% de los casos (Campuzano Maya, 2013).

Cáncer gástrico: Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la infección por *H. pylori* aumenta significativamente el riesgo de adenocarcinoma gástrico (Figura 5E), aunque los mecanismos por los que esta bacteria induce la carcinogénesis gástrica no se conocen bien. El metaanálisis realizado por numerosos investigadores demuestra que la infección por cepas cagA positivas (cagA+) duplica el riesgo de padecer un adenocarcinoma gástrico distal, por encima del riesgo asociado a la infección por cualquier cepa de *H. pylori*. La magnitud de este efecto adicional en pacientes seropositivos para cagA sugiere que el riesgo de cáncer gástrico en pacientes portadores de cepas cagA+ es muy superior al de pacientes infectados por cepas cagA negativas (Quintero y Nicolás, 2006).

La relación entre la infección por *H. pylori* y el cáncer gástrico fue reconocida oficialmente por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC por International Agency for Research on Cancer) de la Organización Mundial de la Salud, en 1994, al calificar la bacteria como carcinógeno de tipo I, es decir, asociado con el desarrollo del cáncer gástrico, en el mismo grupo de la hepatitis viral para el cáncer de hígado. El cáncer de estómago es el cuarto cáncer más frecuente en hombres y el quinto en mujeres en todo el mundo, con una incidencia de 988.602 casos y una mortalidad de 737.419 individuos cada año (Campuzano Maya, 2013).

Linfoma tipo MALT: el Tejido Linfático Asociado a Mucosas o MALT (Figura 5F), es un cúmulo no encapsulado pero delimitado de linfocitos, fundamentalmente linfocitos B. Este tipo de linfoma se localiza preferentemente en el antro del estómago, dado que es la zona donde existe más tejido linfoide. Además, varios estudios apoyan la asociación de *H. pylori* con esta enfermedad puesto que tras la erradicación de la bacteria se ha observado la regresión del linfoma de bajo grado. El 90% de los pacientes con linfoma MALT son positivos para *H. pylori* (Pérez Agustí, 2014).



**Figura 5:** Manifestaciones clínicas provocadas por *H. pylori*. **A)** Gastritis crónica leve al microscopio óptico. Mucosa gástrica corporal con ligero aumento del infiltrado inflamatorio mononuclear de la porción superficial de la lámina propia. **B)** Gastritis crónica severa al microscopio óptico con severo infiltrado inflamatorio mononuclear de la porción superficial de la lámina propia. **C)** Imagen endoscópica de úlcera gástrica. **D)** Imagen endoscópica de úlcera duodenal. **E)** Imagen endoscópica de adenocarcinoma gástrico de tamaño grande. **F)** Imagen al microscopio óptico de linfoma gástrico tipo MALT de alto grado. Se observa un infiltrado linfocitario denso en la lámina propia constituido por linfocitos de gran tamaño (Cristián y Andrea, 2002; Emura y cols., 2010).

### **B) Manifestaciones extradigestivas**

**Anemia ferropénica:** la mayoría de los casos se han dado en población pediátrica o en adultos jóvenes. Se han barajado diversos mecanismos que pudieran explicar la posible asociación de la infección por *H. pylori* y la anemia ferropénica. La infección por este microorganismo podría ser la responsable de pérdidas de hierro a través del tracto gastrointestinal. Aunque la mayoría de las pérdidas de hierro atribuibles al segmento gastrointestinal superior se producen como consecuencia de erosiones gástricas por AINEs o hemorragias masivas de lesiones ulcerosas o carcinomas gástricos, se han descrito estudios con una alta prevalencia de gastritis hemorrágica erosiva asociada a la infección gástrica por *H. pylori* en algunos núcleos poblacionales (Martín de Argila y Boixeda, 2000).

**Trombocitopenia inmune:** La trombocitopenia inmune, antes conocida como púrpura trombocitopénica idiopática o púrpura trombocitopénica autoinmune, se refiere a una disminución de las plaquetas sin causa aparente. Se han registrado más de 1.500 pacientes en todo el mundo con diagnóstico de trombocitopenia inmune en los que la erradicación de la

infección, fue suficiente, hasta en el 53% de los pacientes infectados, para la recuperación definitiva del recuento de plaquetas y la curación definitiva de la enfermedad (Campuzano Maya, 2013).

Otras manifestaciones extradigestivas: entre las que encontramos enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial o migraña, hiperémesis gravídica, baja talla en niños y enfermedades dermatológicas entre las que destacan urticaria, rosácea, púrpura de Henoch-Schönlein, el síndrome de Sjögren y el fenómeno de Raynaud. Todas estas enfermedades tienen la particularidad que mejoran o desaparecen una vez se haya erradicado la infección por *H. pylori* (Campuzano Maya, 2013).

#### 4.4. Métodos de diagnóstico

Existen distintos métodos para diagnosticar la infección producida por *H. pylori*. Estos métodos pueden clasificarse en función de si requiere biopsia o no, es decir, si son o no agresivos (invasivos y no invasivos) y también pueden clasificarse por la forma de detectar la bacteria, directa o indirectamente (Tabla 2) (Fochesatto y cols., 2004).

**Tabla 2:** Principales métodos de diagnóstico para la infección por *H. pylori* (Fochesatto y cols., 2004).

	Agresivos (requieren biopsia gástrica)	No agresivos
Directos	Cultivo	Técnicas moleculares: jugo gástrico, saliva o heces.
	Histología	
	Técnicas moleculares	
Indirectos	Ureasa rápida	Prueba del aliento con urea (UBT)
		Serología
		Anticuerpos en saliva

A pesar de existir muchos métodos diagnósticos, ninguno es considerado como estándar, y por lo general, el diagnóstico se realiza con la combinación de tests invasivos, para fines clínicos, y de tests no invasivos, para fines epidemiológicos. Además, es importante recordar que aunque todos los métodos pueden servir para diagnosticar la infección por *H. pylori*, el estudio histológico de la biopsia es el que permite conocer las lesiones reales que padece la mucosa gástrica, además de diagnosticar la infección (Kumar y cols., 2014).



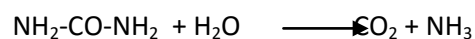
**A) Métodos invasivos:**

Método histológico: Para realizarlo, deben extraerse 4 biopsias: dos del antro y dos del cuerpo e inmediatamente deben introducirse en una solución de formol o de Bouin para su fijación. La tinción se puede realizar con hematoxilina-eosina, violeta cresil, Warthin-Starry y Giemsa (Pajares García, 2002), destacando ésta última por su simplicidad, su alta sensibilidad para reconocer a la bacteria, la nitidez que produce y porque resulta menos costosa. Por todo ello, esta tinción se ha convertido en el método de elección de la mayoría de los centros sanitarios donde se realizan histologías (Kumar y cols., 2014).

La sensibilidad de esta metodología está en torno al 85-90%, mientras que la especificidad es de casi el 100%, aunque ambas variables dependen de varios factores como son la experiencia del patólogo, el tamaño de las biopsias, así como la fijación y la tinción seleccionadas. Raramente, pueden darse falsos negativos como consecuencia de errores producidos durante el muestreo, toma de antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (IBP), entre otros (Pajares García, 2002).

Cultivo: es el de mayor especificidad, menor sensibilidad y pero el más difícil de obtener, ya que el microorganismo requiere un ambiente microaerófilo y medios de cultivo complejos (Kumar y cols., 2014), los cuáles deben ser selectivos (siendo el de Skirrow muy usado), y no selectivos enriquecidos con sangre como el de Agar-Chocolate y Agar Infusión Cerebro-Corazón, entre otros (Ramírez y Sánchez, 2009). Para optimizar resultados, es aconsejable realizar dos biopsias al comenzar el cultivo o al utilizar un medio de cultivo, denominado Partagem-pylori, conservando estas biopsias a una temperatura entre los 4-10°C (Pajares García, 2002). Este cultivo suele ser lento, pudiendo ver las primeras colonias a los 3-4 días, aunque suele ser frecuente que tarden hasta 10 días en aparecer. No es un método de elección recomendable. Sin embargo, si el tratamiento erradicador fracasa, es importante realizar este cultivo para hallar las sensibilidades y las resistencias que presenta *H. pylori* a los antibióticos que constituyen dicho tratamiento (Pajares García, 2002; Ramírez y Sánchez, 2009).

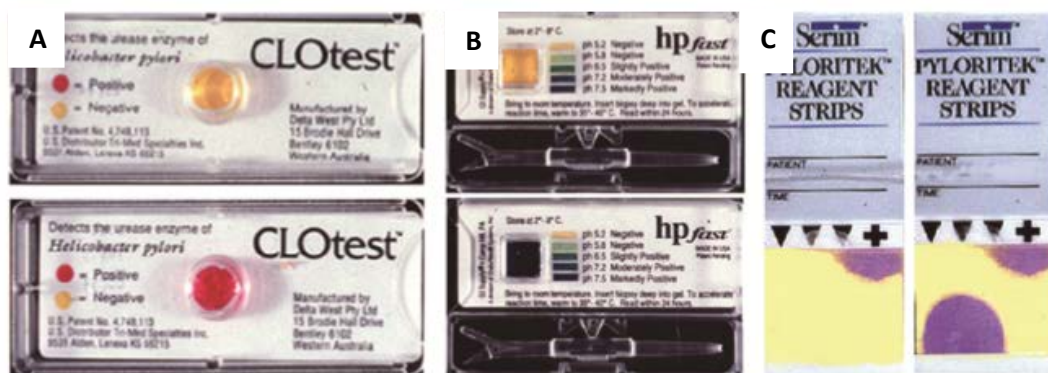
Test rápido de la ureasa (RUT): se trata de un método sencillo, barato y rápido. De hecho, permite conocer el resultado positivo o negativo de la infección en menos de una hora. El fundamento de la RUT consiste en detectar la presencia de la enzima de la siguiente forma: *H. pylori* descompone la urea en anhídrido carbónico y amoníaco, lo cual produce un pH básico que va a manifestarse mediante el cambio de color del medio de naranja-amarillo a rosa fuerte debido a la acción del indicador de pH. La reacción que se produce es la siguiente (Pajares García, 2002):





Consiste en poner en contacto una muestra de la mucosa con un medio líquido que contiene urea y un indicador de pH. Si hay actividad ureasa, el pH vira de color (de amarillo a rojo) (Pajares García, 2002).

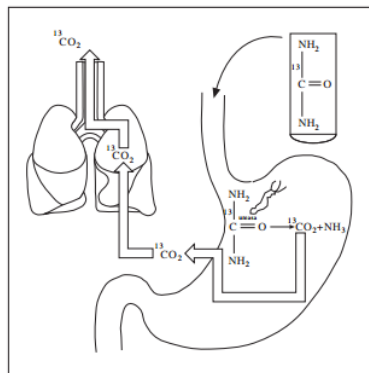
Existen diferentes reactivos comerciales dirigidos a detectar la enzima a partir de biopsia. Todos ellos contienen urea a diferentes concentraciones (estimándose hasta un máximo del 6%, ya que concentraciones superiores pueden inhibir la enzima) y un indicador de pH. Dentro de estos reactivos comerciales existen: test de agar como CLOtest® (Figura 6A), HUTtest® y Hpfast® (Figura 6C) en los que la muestra se introduce en un medio semisólido que contiene los reactivos, y contienen un indicador de rojo fenol, la solución de urea y una sustancia antibacteriana; test de membrana, en los que los reactivos están contenidos en una tira de papel, como Pyloritek® (Figura 6B), siendo la prueba que mide la inmunoglobulina G humana (IgG) contra *H. pylori* en orina, usando el principio de la inmunocromatografía, siendo la prueba que proporciona los resultados con mayor rapidez; y test en medio líquido, como Helicochek®. En general, son sistemas comerciales muy sencillos de utilizar y los resultados se interpretan en un intervalo corto de tiempo (media hora), observando el cambio en el color del reactivo. En las pruebas como el HPfast se incluyen diferentes indicadores, cada uno con una ventaja a destacar, como puede ser la capacidad de iniciar la reacción a pH inferior a 5.4 y que por tanto, reduce la actividad de las bacterias contaminantes de la boca que también presentan gran cantidad de ureasa (Uotani y Graham, 2015). La sensibilidad de este método se encuentra en torno al 90-95% y la especificidad entre el 95-100% (Kiru, 2012).



**Figura 6:** Ejemplos de 3 preparados comerciales para la RUT: A) CLOtest, B) HPfast y C) Pyloritek. Estos dos últimos son preparados comerciales de segunda generación; HPfast contiene un gel que controla el pH y Pyloritek presenta una membrana saturada de urea. Los 3 preparados muestran el modelo control y el modelo en el que el pH ha cambiado (Uotani y Graham, 2015).

**B) Métodos no invasivos:**

Prueba del aliento con urea marcada con  $C^{13}$  o  $C^{14}$ : se fundamenta en la capacidad de la ureasa producida por *H. pylori* para hidrolizar una solución de urea que ha sido previamente marcada con  $C^{13}$  o  $C^{14}$ . Si la bacteria está presente, la actividad de la ureasa va a romper el enlace  $C^{13}$ -urea, aumentando así la cantidad del isótopo de carbono espirado (Figura 7). Para reducir costes y tiempo se toman únicamente dos muestras: una basal y otra a los 30 minutos de la primera. Para la correcta realización de la prueba, se recomienda administrar una solución estandarizada de ácido cítrico antes de realizar el test, ya que esta solución aumenta la sensibilidad de la prueba, estimulando la actividad ureasa de *H. pylori* y retrasando el vaciamiento gástrico, optimizando la absorción de la urea. La utilización del  $C^{13}$  aporta muchas ventajas, ya que se trata de un isótopo estable y no radioactivo, que puede ser utilizado tantas veces como sea necesario, y por niños e incluso, embarazadas (ventaja que no presenta el  $C^{14}$ ) (Gisbert y Pajares, 2004).



**Figura 7:** Fundamento de la prueba del aliento con urea marcada con  $C^{13}$  (Pajares García, 2002).

Identificación de antígenos de *H. pylori* en heces: una de las vías de transmisión de la infección por *H. pylori* es oro-fecal, por tanto la bacteria se excreta por las heces y la existencia de una prueba que detecte los antígenos de *H. pylori* en las mismas resulta muy interesante. Sin embargo, aislar a la bacteria en este tipo de muestras es bastante complicado ya que *H. pylori* es susceptible a las sales biliares y además compite con un gran número de bacterias presentes en las muestras fecales. A pesar de estas dificultades, numerosas evidencias confirman la posibilidad de desarrollar una prueba de diagnóstico no invasivo basado en la detección de antígenos bacterianos en las heces (Gisbert y Pajares, 2004). Existen dos tipos de pruebas de antígeno de heces utilizados para la detección de la infección producida por *H. pylori*: métodos basados en inmunoensayos enzimáticos (EIA) y ensayos de inmunocromatografía (ICA), utilizando anticuerpos policlonales o anticuerpos monoclonales (Lopes y cols., 2014). En general, las pruebas basadas en anticuerpos monoclonales son más

precisas que las basadas en anticuerpos policlonales, tanto para el diagnóstico primario de la infección como para la evaluación de la terapia erradicadora (Wang y cols., 2015).

Aunque ambos tipos de ensayos presentan niveles altos de sensibilidad y especificidad, un reciente estudio mostró que las pruebas basadas en EIA proporcionan resultados más fiables que las pruebas basadas en ICA. No obstante, las pruebas basadas en ICA son fáciles de realizar y son útiles en diagnósticos rápidos de la infección por *H. pylori*. Además, las pruebas basadas en ICA no requieren equipo especializado; por lo tanto, serían útiles en los países en desarrollo (Shimoyama, 2013; Miftahussurur y Yamaoka, 2016).

La sensibilidad y especificidad de esta prueba se encuentra alrededor del 94% y el 89%, respectivamente (Ramírez y Sánchez, 2009).

Serología: es una prueba sencilla, barata, basada en la detección de anticuerpos específicos frente a antígenos de *H. pylori*, como consecuencia de la reacción inmunológica local y/o sistémica que tiene lugar en el hombre (Fochesatto y cols., 2004). La infección por *H. pylori* es una condición crónica y predomina la respuesta de IgG. Aunque, la respuesta de IgG se produce principalmente en las superficies mucosas, se pueden detectar niveles elevados en sangre en la mayoría de los pacientes (Kumar y cols., 2014).

Numerosos estudios han demostrado que la sensibilidad y la especificidad de los métodos serológicos para la detección de la infección por *H. pylori* oscilan entre el 80-90%, siendo variables en función de la respuesta inmune del hombre, y de la duración a la exposición (Kumar y cols., 2014). Los métodos serológicos desarrollados permiten la evaluación del número de anticuerpos en sangre total, saliva y en orina.

Las pruebas realizadas en muestras de suero y orina muestran una eficacia similar a las realizadas en sangre, sin embargo, las realizadas en saliva presentan una sensibilidad y especificidad bastante inferior, ya que la IgG se excreta en muy baja concentración (Ramírez y Sánchez, 2009).

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y ADN polimórfico amplificado al azar (RAPD): PCR es una técnica biotecnológica, que tiene como finalidad amplificar *in vitro* un número de copias de una región específica de ADN con la finalidad de reproducir una cantidad suficiente de dicha región para llevar a cabo su estudio (Premoli y cols., 2004; Rojas-Lara y cols., 2015). La especificidad de esta técnica viene determinada por el uso de oligonucleótidos sintéticos o también llamados "primers" o cebadores, los cuales son específicos para un determinado gen y que facilitan la amplificación de una secuencia nucleotídica, que a su vez, es específica para *H. pylori* (Rocha y cols., 2014). Por eso, desde hace años se ha centrado la investigación en el diseño de cebadores que sean provenientes (Premoli y cols., 2004):

- Del gen de la ureasa A (ureA).

- De los genes que codifican el ARN ribosómico 16S (ARNr 16S).
- De secuencias al azar.
- De los genes codificadores de los antígenos de *H. pylori* específicos (SSA y cagA).
- De variantes alélicas del gen vacA.

Por ello, para mejorar los resultados diagnósticos y poder identificar diferentes cepas de *H. pylori*, se ha combinado la técnica de PCR con la amplificación aleatoria de ADN polimórfico (RAPD), la cual es una técnica muy versátil, rápida, cómoda y requiere muy poco ADN purificado. RAPD es una técnica que consiste en la amplificación de segmentos de ADN con oligonucleótidos pequeños (Rocha y cols., 2014). Dentro de las ventajas que presenta la prueba RAPD cabe destacar que permite diferenciar entre re-infección y recurrencia, siendo de gran utilidad para determinar el índice de fracaso en la terapia antibiótica erradicadora. Además, permite conocer mejor las vías posibles de transmisión y la epidemiología de la infección, pero la complejidad de esta prueba y su elevado coste no la hacen recomendable en el diagnóstico rutinario (Ramírez y Sánchez, 2009).

#### 4.5. Tratamiento

Teniendo en cuenta la prevalencia y las importantes consecuencias clínicas de la infección crónica provocada por *H. pylori*, es muy importante identificar los tratamientos óptimos que logren importantes porcentajes de erradicación. Sin embargo, las tasas de éxito del tratamiento varían muy significativamente a nivel mundial y no existe ningún acuerdo sobre su eficacia (Sierra y cols., 2014).

El tratamiento ideal de *H. pylori* debe ser eficaz, de bajo coste, con los mínimos efectos adversos, de fácil administración y combinado con agentes de acción sistémica y local (Ramírez y Sánchez, 2009). Hoy día, sólo se aceptan pautas que cumplan una serie de criterios como son (Boixeda de Miquel y Martín de Argila, 2000):

- Que logren índices de erradicación superiores al 90%.
- Que los efectos secundarios sean inferiores al 5%.
- Que sean de fácil cumplimiento para el paciente.
- Que apenas presenten tasas de resistencia antibiótica.
- Que sean de duración limitada: entre los 7-10 días.
- Que sean de bajo coste.

Hasta el momento, no se ha logrado un esquema de tratamiento estándar, puesto que las terapias actuales presentan índices de fracaso que rondan el 20-30%. Los principales factores determinantes del fracaso a la terapia se basan en la duración del tratamiento, la

falta de adherencia de los pacientes y la resistencia bacteriana a los antibióticos empleados (O'Connor y cols., 2015).

#### 4.5.1. Tratamiento convencional y causas del fracaso terapéutico

Dentro del tratamiento convencional, hay 3 grupos de fármacos que resultan ser eficaces, cuando se utilizan en combinación, frente a *H. pylori* (Tabla 3). Los IBP están dirigidos a combatir la acidez del estómago y los antibióticos están destinados a destruirla bacteria, mientras que los compuestos de bismuto poseen efecto bactericida, ya que forman complejos de bismuto con la pared bacteriana e inhiben las enzimas de la misma (como la ureasa, catalasa, lipasa) (Boixeda de Miquel y Martín de Argila, 2000). Es muy habitual la combinación de estos fármacos porque se comprobó que las pautas terapéuticas duales utilizadas inicialmente que combinaban un IBP con un antibiótico, a pesar de ser bien toleradas, presentaban baja efectividad erradicadora de la infección (Yang y cols., 2014).

**Tabla 3:** Grupos de fármacos implicados en el tratamiento erradicador de *H. pylori* (Boixeda de Miquel y Martín de Argila, 2000).

FÁRMACOS EFICACES EN LA ERRADICACIÓN DE <i>H. PYLORI</i>
<p><b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Omeprazol</li> <li>• Lansoprazol</li> <li>• Pantoprazol</li> </ul>
<p><b>ANTIBIÓTICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicilina</li> <li>• Macrólidos: Claritromicina</li> <li>• Nitroimidazoles: Metronidazol y Tinidazol</li> <li>• Tetraciclinas</li> <li>• Levofloxacino</li> </ul>
<p><b>COMPUESTOS DE BISMUTO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subsalicilato de bismuto</li> <li>• Ranitidina- citrato de bismuto</li> </ul>

Existe un conceso general entre los médicos sobre cómo deben ser tratados los pacientes que están infectados por *H. pylori* y que además, padecen úlceras. Los objetivos principales de este conceso son: la erradicación de la bacteria, curar las úlceras y evitar el regreso de las mismas (Pajares García, 2002; Safavi y cols., 2016).

Los pacientes infectados por *H. pylori* que están dentro de este consenso y que, por tanto, deben recibir tratamiento, son los que tienen úlceras pépticas en cualquier brote, los que padecen linfoma de MALT de bajo grado de penetración y los pacientes que han sufrido cirugía reciente por cáncer gástrico. En cuanto a los pacientes con dispepsia hay opiniones encontradas entre los expertos: algunos recomiendan tratamientos y otros no. En pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y en aquellos que consumen AINEs se aconseja el tratamiento cuando se demuestra la presencia de la bacteria (Pajares García, 2002; Ramírez Ramos, 2006; Ramírez y Sánchez, 2009; Pérez Agustí, 2014).

Actualmente, las estrategias terapéuticas para eliminar esta infección son:

- **TERAPIA TRIPLE CLÁSICA (TTC)**: basadas en la combinación de dos antibióticos, concretamente metronidazol y tetraciclina, y un compuesto de bismuto, como puede ser el subsalicilato de bismuto (Boixeda de Miquel y Martín de Argila, 2000). Consiste en administrar subsalicilato de bismuto, 500 miligramos (mg) de tetraciclina y 500 mg de metronidazol 3 veces al día (Otero y cols., 2009).

La tetraciclina puede ser sustituida por amoxicilina cuando sea necesario. La eficacia de erradicación que se obtiene con esta pauta es muy alta cuando las cepas de *H. pylori* son sensibles a metronidazol, casi alcanzando el 90% de erradicación. Sin embargo, cuando las cepas son resistentes a metronidazol las tasas erradicadoras son muy bajas. Un gran inconveniente es que la duración del tratamiento puede ser de hasta 14 días. Por ello, a pesar de ser una terapia de bajo coste no debe emplearse como terapia inicial debido a la existencia de altas tasas de cepas resistentes de *H. pylori* al metronidazol (Boixeda de Miquel y Martín de Argila, 2000).

- **TERAPIA TRIPLE ESTÁNDAR (TTE)**: combina un IBP dos veces al día, normalmente omeprazol y dos antibióticos, 1 g de amoxicilina dos veces al día y 500 mg de claritromicina o 500 mg de metronidazol tres veces al día (Otero y cols., 2009). Ha sido la terapia más utilizada en España, siendo múltiples los datos que confirman su eficacia, lo que explica que haya sido utilizada como terapia de primera elección para el tratamiento erradicador contra *H. pylori*. Este tratamiento tiene una duración de 7 días y apenas se han detectado efectos secundarios (Boixeda de Miquel y Martín de Argila, 2000).

El objetivo de esta pauta es elevar el pH en el que se encuentra *H. pylori*, ya que al elevarlo disminuye la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ambos antibióticos, mejorando la estabilidad de estas moléculas a pH ácido. Al elevar dicho pH con IBP, la población de *H. pylori* que hasta el momento no se replicaba comienza a hacerlo, permitiendo de ese modo que se produzcan efectos bactericidas provocados por la amoxicilina y efectos bacteriostáticos producidos por la claritromicina. Si el pH continua subiendo hasta llegar a la

neutralidad, el propio IBP será el que destruya a muchas de estas bacterias, ya que inhiben el sistema enzimático de la ureasa (Otero y cols., 2009). Sin embargo, a medida que han ido pasando los años, la eficacia de esta terapia ha disminuido, hasta oscilar una tasas erradicadoras entre el 50 y el 70%, debido a las altas resistencias a los antibióticos, los efectos secundarios provocados por dichos antibióticos y a la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente (Safavi y cols., 2016). Por tanto, no se recomienda el empleo de esta terapia en poblaciones con tasas de resistencia a claritromicina por encima del 15-20%, ni en poblaciones que superen el 40% de resistencia al metronidazol (Ramírez y Sánchez, 2009).

Ante el fracaso de las terapias triples, han aparecido otras alternativas terapéuticas, denominadas terapias de rescate o de segunda elección. En estas terapias no se debe repetir el antibiótico que ha causado la resistencia (Otero y cols., 2009).

- **TERAPIA CUÁDRUPLE:** consiste en adicionar un IBP (también dos veces al día) a la terapia triple clásica durante un periodo de 7-10 días. Con esta pauta se logran tasas de erradicación por encima del 86% (Safavi y cols., 2016). El inconveniente principal de esta pauta es la complejidad en su administración, que requiere tomas cada 6 y 12 horas, y por tanto esto provoca una falta de adherencia del paciente al tratamiento, además de que no en todas las áreas geográficas hay disponibilidad de compuestos de bismuto (Aizpurua, 2012).

- **TERAPIA SECUENCIAL:** es una pauta desarrollada por estudios italianos que consiste en administrar un IBP cada 12 horas durante 10 días, acompañado de 1 g de amoxicilina durante los primeros 5 días, administrándolos cada 12 horas; a partir del sexto día, la amoxicilina se sustituye por 500 mg de claritromicina y 500 mg de tinidazol, administrándolos también cada 12 horas (O'Connor y cols., 2015). La desventaja de este esquema es que incluye amoxicilina y que por tanto, no puede administrarse a pacientes alérgicos a la penicilina, y del mismo modo, a los que presentan alta resistencia a la claritromicina y al metronidazol. Sin embargo, la razón por la que esta terapia secuencial tiene una tasa erradicadora más alta que la TTE es porque la amoxicilina y el IBP se administran durante los primeros 5 días, disminuyendo así la carga bacteriana de *H. pylori* en el estómago, por lo que aumenta la eficacia a claritromicina y metronidazol (Kim y cols., 2015).

- **TERAPIA CONCOMITANTE:** es una terapia cuádruple pero sin bismuto. Contiene 3 antibióticos: 1 g de amoxicilina dos veces al día, 500 mg de claritromicina y 500 mg de metronidazol o tinidazol también cada 12 horas; otra combinación antibiótica posible es: amoxicilina, metronidazol y roxitromicina, en las mismas dosis que la anterior combinación (Sierra y cols., 2014). Según múltiples estudios, la terapia concomitante puede resultar una alternativa a la terapia secuencial, ya que presenta tasas de erradicación similares, pero en periodos más cortos de tiempos y con menor complejidad. Sin embargo, también presenta un



rendimiento bajo ante resistencias a metronidazol y claritromicina (Otero y cols., 2009; O'Connor y cols., 2015).

- **TRIPLE TERAPIA CON LEVOFLOXACINO:** Esta terapia contiene 500 mg de levofloxacino de una a dos veces al día, asociado a 1 g de amoxicilina y un IBP dos veces al día (Sierra y cols., 2014). Es una terapia que se utiliza como una alternativa a la claritromicina en la TTE o la terapia secuencial. De acuerdo con numerosos estudios en Europa, la triple terapia con levofloxacino resultó ser más eficaz que la terapia cuádruple basada en bismuto alcanzando resultados erradicadores por encima del 85% y además, otros estudios obtuvieron datos que demostraban que dicha terapia era también más eficaz que la TTE, aunque sin haber grandes diferencias en los efectos secundarios. Por el contrario, estudios en Asia informaron que las pautas que contienen levofloxacino no presentan tasas de erradicación superiores en comparación con otros tratamientos. Estas diferencias en los resultados pueden deberse a que las resistencias que presentan los pacientes a los antibióticos erradicadores de *H. pylori* varían de unas regiones a otras (Kim y cols., 2015).

- **OTRAS TERAPIAS:** combinaciones que incluyen rifabutina o furazolidona asociadas a tetraciclina y subcitrate de bismuto coloidal, en esquemas ultracortos de erradicación han conseguido tasas erradicadoras superiores al 88% en tan sólo 4 días (Araujo y cols., 2005).

En general, aquellos pacientes que presenten alergia a la penicilina, presentan opciones terapéuticas muy reducidas, ya que la amoxicilina juega un papel fundamental en la erradicación de *H. pylori*. Como opción, sería tratarlos con una terapia triple con 500 mg de levofloxacino, más 500 mg de claritromicina y el IBP, durante 7 días cada 12 horas. Y en los sitios en los que esté disponible el bismuto, otra opción puede ser la terapia cuádruple: IBP dos veces al día, 500 mg de metronidazol, 500 mg de tetraciclina y el compuesto de bismuto (Otero y cols., 2009).

#### 4.5.2. Coadyuvantes naturales al tratamiento convencional

Mientras que los antibióticos son los principales agentes utilizados en la terapia contra la infección provocada por *H. pylori*, el desarrollo de resistencias ha limitado su aplicación. Además, la administración continuada de antibióticos perturba la microbiota intestinal humana, y por tanto, produce efectos secundarios tales como la diarrea, náuseas, dolor epigástrico, sabor metálico, etc. Debido a esto, surgieron las terapias alternativas, incluyendo el uso de fitofármacos y probióticos (Medeiros y Pereira, 2013; Yang y cols. 2014).

**PROBIOTICOS:** Uno de los coadyuvantes de mayor importancia para estos tratamientos son los probióticos. Éstos son microorganismos vivos no patógenos que se encuentran en productos alimenticios como el yogurt o el kéfir, o en suplementos, cuya interacción con el huésped puede mejorar el estado de salud, sobre todo a través del re-



equilibrio de la microbiota intestinal a los niveles previos al tratamiento (Medeiros y Pereira, 2013). En su mayoría son bacterias ácido-lácticas, pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Pérez Agustí, 2014).

Estos microorganismos son capaces de sobrevivir al ambiente del tracto gastrointestinal a pesar de la administración de antibióticos erradicadores. Los probióticos también han demostrado que ejercen efectos inhibidores directos sobre *H. pylori* tanto *in vitro* como *in vivo* en animales y humanos (Pérez Agustí, 2014).

Algunos estudios informaron de la capacidad de *Lactobacillus casei* (*L. casei*) para inhibir la ureasa de *H. pylori*. Este efecto específico sobre la ureasa fue sugerido por el hecho de que dicha inhibición se observó en condiciones experimentales que no influyen en el crecimiento bacteriano (Bezmín Abadi, 2016). Esta actividad puede ser debida a la actividad del ácido láctico ya que las bacterias del ácido láctico producen ácidos orgánicos. Recientemente, se ha informado de algunas cepas de *Lactobacillus* (*L. gasseri* Chen y *L. plantarum*) capaces de inhibir la adhesión de *H. pylori* a las células epiteliales gástricas. Además, se describieron resultados similares para algunas cepas de *Lactobacillus* (incluyendo *L. acidophilus*, *L. johnsonii*, y *L. salivarius subsp. salicinius*.) que eran capaces de reducir la adhesión de *H. pylori* a la línea celular de adenocarcinoma gástrico humano, y también su crecimiento intracelular (Ruggiero, 2014; Yang y cols., 2014).

A pesar de la base teórica expuesta acerca del uso de los probióticos como coadyuvante en la erradicación de la terapia, existen muchos ensayos clínicos cuyos resultados son muy discordantes, pudiendo deberse a la falta de protocolo de normalización, dificultad en la interpretación de los resultados o debido a estudios y ensayos experimentales con tamaños de muestra pequeños. Por consiguiente, el uso o no uso de los probióticos sigue siendo actualmente un tema controvertido (Medeiros y Pereira, 2013).

Además, hay que decir que los probióticos pueden presentar una baja probabilidad de actuar de forma directa y masivamente con *H. pylori*, ya que el bacilo se encuentra bajo la capa de moco de la mucosa gástrica, por lo que es poco probable que lleguen cantidades significativas de probióticos a esa zona. Por ello, es más probable que los probióticos ejerzan una actividad indirecta contra *H. pylori* en lugar de una actividad específica-directa (Ruggiero, 2014).

Teniendo en cuenta que la relación riesgo-beneficio es positiva, la decisión final para añadir un probiótico en el tratamiento de erradicación debe sopesar entre los resultados de los ensayos clínicos contra los aspectos específicos del paciente. Esto quiere decir que la utilidad de la terapia adjunta con un probiótico es particularmente relevante en los pacientes con una historia de intolerancia gastrointestinal al tratamiento con antibióticos, pero existen

otros factores a tener en cuenta, como es la preferencia del paciente (incluyendo el gusto por el yogur, kéfir, u otro producto fermentado lácteo) y la probabilidad de que la administración de estos suplementos en forma de cápsula podría conducir a una disminución del cumplimiento terapéutico, debido a la mayor cantidad de cápsulas diarias para ingerir que hacen sentir que es un tratamiento engorroso incompatible con el estilo de vida del paciente. El costo adicional para la terapia también se debe discutir con el paciente. Además, seguir realizando investigaciones sobre los efectos directos e indirectos podría ayudar a comprender mejor aspectos fundamentales de la patogénesis de *H. pylori* (Medeiros y Pereira, 2013).

**FITOTERAPIA:** En los últimos años, numerosos estudios han sugerido que la fitoterapia también tiene una función complementaria al tratamiento erradicador de *H. Pylori*. Algunos compuestos bioactivos frente a *H. Pylory* a partir de plantas medicinales son: carvacrol, catequinas, polifenoles, taninos, eugenol y el lentisco, entre otros. Esto puede resultar beneficioso si las plantas medicinales en combinación con las actuales terapias antibióticas se utilizan para desarrollar pautas de erradicación más eficaces. Sin embargo, el modo de acción, el potencial de la citotoxicidad y beneficios de la medicina a base de hierbas son complejos, incompletos y confusos y por ello, también constituye un área que aún sigue en fase experimental (Yang y cols., 2014; Safavi y cols., 2016).

**VACUNAS:** La inmunización, como en conocidas enfermedades infecciosas, vislumbra nuevos horizontes en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Varias vías han sido utilizadas para administrar la vacuna contra *H. pylori*. Las rutas oral, intranasal, rectal e incluso intravaginal, se han empleado en modelos animales con el uso de vacunas recombinantes con adyuvantes mucosos. Sin embargo, todavía no se ha hallado ninguna que sea del todo eficaz (Safavi y cols., 2016). Los problemas aún sin resolver en la producción de vacunas son: en primer lugar, la complicada respuesta inmune del huésped hacia el patógeno; y en segundo lugar, la alta diversidad genética existente en *H. pylori* (Pérez Agustí, 2014). Desgraciadamente, no está claro qué tipo de respuesta inmune es capaz de eliminar a la bacteria. Este sería el paso más importante para definir si la vacuna ideal debería ser terapéutica o profiláctica (Hérmendez y cols., 2009).

El desarrollo de una vacuna profiláctica sería útil para aplicarla en niños en los cuales se establece tempranamente la infección. Además, desarrollar una vacuna terapéutica cobra validez al considerar el alto nivel de infección, suponiendo de ese modo una alternativa frente a la falta de tratamientos 100% óptimos y ayudaría a evitar reinfecciones. Se han desarrollado prototipos de vacunas orales vivas contra *H. pylori* utilizando como vector *Salmonella* atenuada recombinante o utilizando bacterias inocuas de tipo probiótico como vector, pero

aún se encuentran en fase experimental. Otro prototipo sería la administración por vía mucosa de subunidades proteicas recombinantes, junto con adyuvantes mucosos, constituyendo una estrategia moderna de tratamiento que previene y cura la infección en modelos animales, y muestra actividad terapéutica parcial en humanos. En la búsqueda por lograr una vacuna eficaz al 100 %, se ha aislado el genoma de la bacteria para obtener nuevos antígenos (Hernández y cols., 2009). El aislamiento de nuevos antígenos, en combinación con adyuvantes mucosos seguros (de baja toxicidad), podrían ser usados en forma de vacuna oral para ser administrados en niños antes de la exposición al microorganismo (Bezmín Abadi, 2016).

Sin lugar a dudas, las investigaciones recientes se acercan hacia la posibilidad de combatir la infección por *H. pylori* mediante la inmunización. El conocimiento obtenido hasta la fecha sugiere que debido a la alta prevalencia y la temprana edad en la que se adquiere la infección, las pruebas deben continuar siendo llevadas a cabo para la alternativa profiláctica como terapéutica. Por lo tanto, es probable que con un mayor número de estudios en esta dirección, que finalmente será posible controlar la infección y reducir las manifestaciones clínicas asociadas a *H. pylori* mediante la vacunación. Desafortunadamente los fracasos obtenidos hasta el momento en el desarrollo de vacunas para erradicar *H. pylori* son numerosos (Bezmín Abadi, 2016).

#### 4.5.3. Pylera: último tratamiento lanzado al mercado contra *H. pylori*

Tal y como hemos descrito anteriormente, en el tratamiento erradicador de *H. pylori* existen dos retos fundamentales: uno es el progresivo incremento de las resistencias de *H. pylori* a los antibióticos empleados habitualmente en su erradicación, y el segundo reto es la falta de adherencia del paciente a dichos tratamientos (Mégraud, 2012).

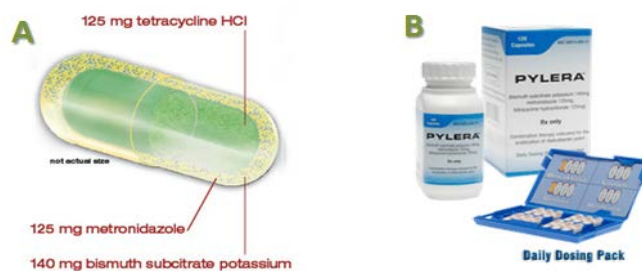
En el 2001, en Holanda, se publicaron los primeros resultados con una triple terapia en una sola cápsula que contenía 65 mg de bismuto coloidal, 125 mg de tetraciclina y 125 mg de metronidazol asociada a un inhibidor de bomba de protones (Corti y cols., 2008). Más adelante, en 2004, se presentaron dos ensayos clínicos multicéntricos con este tratamiento: uno en Australia con 130 pacientes, lográndose tasas de erradicación superiores al 90% y otro en Estados Unidos y Canadá con 386 pacientes con tasas superiores al 85% (Corti y cols., 2008). En todos los casos no se observaron efectos adversos de importancia (Corti y cols., 2008). Posteriormente a esta terapia triple en una sola cápsula surgió en 2011 una terapia cuádruple en la que se modificó la concentración de bismuto. Es un tratamiento alternativo muy atractivo, especialmente en su más reciente formulación galénica (Figura 8): Pylera®, la cual es una cápsula "3 en 1" que contiene 140 mg de subcitrato de bismuto, 125 mg de metronidazol y 125 mg de tetraciclina (BMT, que se vende bajo licencia como Pylera®) en combinación con

cápsulas de omeprazol. Cada dosis de Pylera® consta de 3 cápsulas duras idénticas (Muller y cols., 2016). En España, Pylera® ha sido comercializada en febrero de 2016 a través de Allergan, Plc (Dublin, Irlanda). El uso de Pylera®, en combinación con omeprazol durante 10 días, está indicado para la erradicación de *H. pylori* y la prevención de recidivas de úlceras pépticas en pacientes con úlceras activas o antecedentes de úlceras (Mégraud, 2012).

La resistencia a metronidazol, junto con la rara resistencia a tetraciclina son las únicas posibles resistencias que pueden llegar a afectar a la eficacia de Pylera®. Sin embargo, hay estudios que demuestran que las tasas de erradicación son superiores al 86% en pacientes infectados con cepas de *H. pylori* resistentes a metronidazol. Un factor al que podría deberse la superación de esta resistencia es al sinergismo existente entre metronidazol y bismuto (Muller y cols., 2016).

No obstante, esta terapia también presenta una serie de requisitos y efectos adversos tales como la susceptibilidad de esta bacteria a los antibióticos y la adherencia al tratamiento terapéutico por parte del paciente afectando, en gran medida, a los resultados de la terapia erradicadora si no se cumplen. La falta de cumplimiento al tratamiento es debido al complejo esquema de dosificación, ya que requiere una dosis de 12 cápsulas al día de Pylera®, repartidas en 4 veces, 3 cápsulas después de las comidas principales y 3 más antes de acostarse y además, añadir 2 cápsulas de omeprazol al día; y a la alta frecuencia a experimentar efectos adversos (Mégraud, 2012; Muller y cols., 2016). El 55% de los efectos adversos ocurridos en estos pacientes fueron síntomas gastrointestinales. El 21% fueron efectos del sistema nervioso tales como mareos o dolor de cabeza. Todos estos efectos adversos, excepto los trastornos de la memoria, fueron remitidos una vez suspendido el tratamiento con Pylera® (Muller y cols., 2016).

Por tanto, Pylera® puede ser empleada como tratamiento de primera elección en pacientes infectados por *H. pylori* y también puede ser empleada como tratamiento de rescate tras un primer fracaso con otra terapia (Mégraud, 2012).



**Figura 8:** A) Composición de una cápsula de Pylera® B) Forma de presentación de Pylera® al mercado farmacéutico (Tomada de [www.allergan.es](http://www.allergan.es)).

## 5. CONCLUSIONES

1. *H. pylori* es un patógeno con capacidad de provocar úlcera péptica, gastritis crónica, o incluso cáncer gástrico.
2. Los factores de virulencia de *H. pylori* más importantes son *cagA* y *vacA*. Estos factores de virulencia están presentes en las cepas de *H. pylori* más virulentas, facilitan su adaptación al ser humano y dificultan el pronóstico clínico de los pacientes infectados.
3. El diagnóstico de *H. pylori* es clasificado de acuerdo a la invasividad de la muestra requerida. Por ello, se encuentran dos grupos de métodos: los invasivos, los cuales requieren de una biopsia tomada por endoscopia y los métodos no invasivos, los cuales prescinden.
4. En la actualidad, no existe una estrategia terapéutica ideal que consiga erradicar la infección por *H. pylori* en el 100% de los casos. Los principales fármacos que conforman estas terapias son: antibióticos tales como amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclinas o levofloxacino; IBP, tales como omeprazol, lansoprazol y pantoprazol; y compuestos de bismuto.
5. Los tratamientos convencionales, además de costosos, podrían ser inefectivos, generar reacciones adversas en los pacientes o cepas resistentes a los antibióticos, por lo que los estudios de búsqueda de una vacuna para prevención la infección por *H. pylori* centran la atención de las investigaciones actuales.
6. El uso de probióticos como coadyuvantes en las terapias erradicadoras *contra H. pylori* permiten mejorar los efectos secundarios gastrointestinales que experimentan los pacientes tras la administración continuada de antibióticos, restableciendo así la microbiota de los mismos hasta niveles previos al tratamiento. Sin embargo, su uso sigue siendo un tema controvertido.
7. Pylera® puede ser utilizada como tratamiento de primera elección en pacientes infectados por *H. pylori* y también puede ser empleada como tratamiento de rescate tras un primer fracaso con otra terapia convencional.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar Canela A.** El polimorfismo en CYP2C19 y el tratamiento contra *Helicobacter pylori*. InFÁRMate. 2008; 18(3): 1-4.
- Alba Posse R.S., Toledo R. A., Viana Cabral M.L.** *Helicobacter pylori*. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. Rev. Posgr. Vía Cátedra de Med. 2006; 158: 9-12.
- Amieva M.R., El-Omar E.M.** Host bacterial interactions infection. Gastroenterol. 2008; 134(1): 306-323.
- Aizpurua I.** *Helicobacter pylori* (hp): Puesta al día. Infac. 2012; 20(4): 19-25.
- Araujo Castillo R., Pinto Valdivia J.L., Ramírez D., Cok García J., Bussalleu Rivera A.** Nuevo esquema ultracorto para erradicar la infección por *Helicobacter pylori* utilizando tetraciclina, furazolidona y subcitrate de bismuto coloidal en pacientes dispépticos con o sin úlcera péptica en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Rev. Gastroenterol. Perú. 2005; 25(1): 23-41.
- Barragán Vidal C.E., Gutiérrez-Escobar A.J., Castiblanco Robayo L.P.** Membrana externa de *Helicobacter pylori* y su papel en la adhesión al epitelio gástrico. Univ. Méd Bogotá (Colombia). 2015; 56(1): 44-62.
- Bernaola Paredes E.** *Helicobacter pylori* 29 años después (1983-2012): epidemiología, patogenia, diagnóstico y relación con la enfermedad periodontal. Kiru. 2012; 9(1): 83-90.
- Bezmin Abadi A. T.** Vaccine against *Helicobacter pylori*: Inevitable approach. World J. Gastroenterol. 2016; 22(11): 3150-3157
- Boixeda de Miquel D., Martín de Argila C.** Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Inf. Ter. Sist. Nac. Salud. 2000; 24(6): 141-146.
- Campuzano Maya G.** *Helicobacter pylori*: De la gastritis al cáncer gástrico. 7ª ed. Medellín, Colombia: Editora Médica Colombiana S.A., Edimeco S.A; 2013.
- Castillo Contreras O., Maguiña Quispe J., Benites Goñi H., Chacaltana Mendoza A., Guzmán Calderón E., Dávalos Moscol C., Frisancho Velarde O.** Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010 - 2013. Soc. Gastroenterol. Perú. 2016; 36(1): 49-55
- Chao-Hung K., Chien-Yu L., Hsiang-Yao S., Chung-Jung L., Meng-Chieh W., Huang-Ming H. et al.** CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. World J. Gastroenterol. 2014; 20(43): 1629-1636.
- Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K.** Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. Indian J. Med. Res. 2008; 127: 521-530.
- Cheng-Yen K., Bor-Shyang S., Jiunn-Jong Wu.** *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed. J. 2016; 39(1): 14-23.

- Corti R.E., Doweck J., Schenone L., I Améndola R.,Giordano Romano A.** Terapéutica de la infección por *Helicobacter pylori* en el 2008. Rev. Gastroenterol. Mex. 2008; 73(2): 93-105.
- Cristián Carrasco L., Andrea Hernández T.** Patología de los linfomas gástricos. *Cuad. cir.* 2002; 16(1): 87-91.
- Devi S., Ahmed I., Francalacci P., Hussain M., Akhter Y., Alvi A., et al.** Ancestral European roots of *Helicobacter pylori* in India. BMC Genomics. 2007; 8: 2164-2168.
- Emura F., Mejía J., Mejía M., Osorio C., Hernández C., González I., et al.** Utilidad de la cromoscopia sistemática en el diagnóstico del cáncer temprano y lesiones gástricas premalignas. Resultado de dos campañas masivas consecutivas de tamización en Colombia (2006-2007). Rev. Col. Gastroenterol. 2010; 25(1): 19-30.
- Fochesatto N. A., Ariel Guayán V., Isabel Morán E.L., Andrés Vizcaíno A.** *Helicobacter pylori* y enfermedad gastroduodenal. Bases para el diagnóstico y tratamiento. Rev. posgr. Vía Cátedra de Med. 2004; 138: 11-17.
- Gisbert J.P., Pajares J.M.** Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection : a critical review. 2004; 20: 1001–1017.
- Gisbert J.P., Pajares J.M.** Stool Antigen Test for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection: a Systematic Review. Blackw. Publis. Ltd, Helicobacter. 2004; 9(4): 347-368.
- González-Carbajal Pascual M., Concepción Izaguirre L.** *Helicobacter pylori* y dispepsia, un problema de salud comunitario. Rev. Cub. Med. Gen. Integr. 2002; 18(3): 207-212.
- Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T., Peters M., Collins M.D., Sly L., et al.** Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb.180 Nov. and *Helicobacter mustelae* com. Noc., respectively. Ins. Syst. Bacteriol. 1989; 39 (1): 397.
- Hernández Hernández L., Lazcano-Ponce E.C., López Vidal Y., Aguilar Gutiérrez R.** Relevance of *Helicobacter pylori* virulence factors for vaccine development. Salud Pub. México. 2009; 51(3): 447-454.
- Kalali B., Mejías-Luque R., Javaheri A., Gerhard M.** *H. pylori* Virulence Factors: Influence on Immune System and Pathology. Mediat. Inflammat. 2014; 2014: 1-9.
- Kim S.Y., Choi D.J., Chung J.W.** Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? World. J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2015; 6(4):183-98.
- Kumar Patel S., Bhan Pratap C., Kumar Jain A., Kumar Gulati A., Nath G.** Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? World J. Gastroenterol. 2014; 20(36): 12847-12859.
- Lopes A.I., Vale F., Oleastro M.** *Helicobacter pylori* infection: recent developments in diagnosis. World J. Gastroenterol. 2014; 20(28): 9299-9313.



- Marshall B., Goodwin C.** Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. Inf. J Syst. Bacteriol. 1987; 37(1): 68.
- Martín de Argila C., Boixeda de Miquel D.** *Helicobacter pylori* y enfermedades relacionadas. Epidemiología y factores de riesgo. Gh. continuada. 2004; 3(6): 251-255.
- Martín de Argila C., Boixeda M.** Manifestaciones extradigestivas de la infección por *Helicobacter pylori*. ¿Ciencia o ficción? Med. Clin. Barc. 2000; 114(8): 308-317.
- Medeiros J.A., Pereira I.** El uso de probióticos en el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*. Journ. Clin. Gastroenterol. 2013; 47(1): 1-5.
- Mégraud F.** Diagnosis of *Helicobacter pylori*. Clin. Gastroenterol. 1995; 9: 507-518.
- Mégraud F.** The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. Ther. Adv. Gastroenterol. 2012; 5(2): 103-109.
- Mentis A., Lehours P., Megraud F.** Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2015; 20(1): 1-7.
- Miftahussurur M., Yamaoka Y.** Diagnostic Methods of *Helicobacter pylori* Infection for Epidemiological Studies: Critical Importance of Indirect Test Validation. BioMed. Research. Internationa. 2016; 1-14.
- Muller N., Amiot A., Le Thuaut A., Bastuji-Garin S., Deforges L. Delchier J.C.** Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2016; 1-8.
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A.** Microbiología Médica. 6ª edición. Barcelona, España: Elsevier Mosby; 2009.
- O'Connor A., Gisbert J.P., O'Morain C., Ladas S.** Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2015. Helicobacter. 2015; 20(1): 54-61.
- Olivares D., Gisbert J.P.** Factores implicados en la patogenia de la infección por *Helicobacter pylori*. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2006; 98(5):374-386.
- Otero Regino W., Trespalacios A., Otero E.** *Helicobacter pylori*: Tratamiento actual. Un importante reto en gastroenterología. Rev. Col. Gastroenterol. 2009; 24(3): 279-292.
- Pajares García J.M.** Infección por *Helicobacter pylori*. Rev. Clin. Esp. 2002; 202(2):99-110.
- Pajares J.M., Gisbert J.P.** *Helicobacter pylori*: su descubrimiento e importancia en la medicina. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2006; 98(10):770-785.
- Palomino Camargo C., Tomé Boschian E.** *Helicobacter pylori*: Rol del agua y los alimentos en su transmisión. An. Venez. Nutr. 2012; 25(2): 85 - 93
- Pérez Agustí A.** Tratamiento natural de *Helicobacter pylori*. 1ª edición. Madrid, España: Ediciones Masters; 2014.



- Premoli G., González A.J., Millán-Mendoza B., Percoco T., Vielma A.** Diagnóstico de *Helicobacter pylori* mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Rev. Cub. Med. Trop. 2004; 56(2): 85-90.
- Pina Dore M., Lu H., Graham D.** Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. Rec. Adv. Clinic. Pract.. 2016; 65(1): 870–878.
- Quintero E., Nicolás D.** *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. GH continuada. 2006; 5(1): 31-32.
- Ramírez Ramos A.** Capítulo 12. En: Tópicos Selectos en Medicina Interna. Primera Edición. Sociedad Peruana de Medicina Interna. 2006. p.177-195.
- Ramírez Ramos A., Sánchez Sanchez R.** *Helicobacter pylori* 25 años después (1983 -2008): Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. Rev. Gastroenterol. Perú. 2009; 29(2): 158-170.
- Rivas-Traverso F., Hernández F.** *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. Rev. Biomed. 2000; 11(3): 187-205.
- Rocha Munive M.G., González González A., Aguirre Dugua X.** ADN polimórfico amplificado al azar (RAPD) y regiones intermedias entre secuencias simples repetidas. En: Cornejo Romero A., Serrato Díaz A., Rendón Aguilar B., Rocha Munive M.G., editoras. Herramientas Moleculares Aplicadas en Ecología: Aspectos teóricos y prácticos. 1ª ed. México: Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales e Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático; 2014. p.101-125.
- Rojas-Lara S., Barragán C.E., Bayona-Rojas M.A., Oliveros R., Gutiérrez-Escobar A.J.** Detección de *Helicobacter pylori* por PCR del gen 16S en biopsias gástricas colectadas en la ciudad de bogotá: estudio preliminar. M.E.D. 2015; 37 (3): 215-222.
- Ruggiero P.** Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. World J. Gastrointest. Pathophysiol. 2014; 5(4): 384-391.
- Safavi M., Sabourian R., Foroumadi A.** Treatment of *Helicobacter pylori*: Current and future insights. World J. Clin. Cases. 2016; 4(1): 5-19.
- Sachs G., Scott D.R.** *Helicobacter pylori*: Eradication or Preservation. Med. Rep. 2012; 4(7): 1-5.
- Sánchez Ceballos F., Taxonera Samsó C., García Alonso M., Alba López C., Sainz de los Terreros Soler L., Díaz-Rubio M.** Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en población sana en la Comunidad de Madrid. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2007; 99(9): 497-501.
- Satín B., Del Giudice G., Della Bianca V., Dusi S., Laudanna C., Tonello F., et al.** The Neutrophil-activating Protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* Is a Protective Antigen and a Major Virulence Factor. J. Exp. Med. 2000; 191(9): 1467-1476.

- Shimoyama T.** Pruebas de antígeno de heces para la gestión de *Helicobacter pylori* infección. J. Gastroenterol. Mundial. 2013; 19(45): 8188-8191.
- Sierra F., Forero J.D., Rey M.** Tratamiento ideal del *Helicobacter pylori*: una revisión sistemática. Rev. Gastroenterol. De México. 2014; 79(1): 28-49.
- Suárez Guerrero J.L., Reyes Vera G.C., Herrero Rosas L.** *Helicobacter pylori*: revisión de los aspectos fisiológicos y patológicos. Med. UIS. 2011; 24(3): 287-296.
- Uotani T., Graham D.Y.** Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. Ann. Transl. Med. 2015; 3(1): 1-7.
- Wang Y.K., Kuo F.C., Liu C.J., Wu M.C., Shih H.Y., Wang S. et al.** Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. World J. Gastroenterol. 2015; 21(40): 11221-11235.
- Yamaoka Y.** Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis. World J. Gastroenterol. 2008; 14(27): 4265-4272.
- Yang J.C., Lu C.W., Lin C.J.** Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. World J Gastroenterol. 2014; 20(18): 5283-5293.