



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat d'Odontologia

Relación entre la Enfermedad Periodontal y la infección por *Helicobacter pylori*

Trabajo final de grado

JENNIFER CAÑAMERO ALBÚJAR

Universitat de Barcelona

Facultat d'Odontologia

Curso 2015-2016

Convocatoria: 8 de Julio 2016

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	9
DISEÑO	9
METODOLOGÍA.....	10
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXO	31

RESUMEN

Helicobacter pylori (*H. pylori* o Hp) es una bacteria Gram negativa que coloniza la mucosa gastrointestinal y se asocia a enfermedades frecuentes como la gastritis crónica, úlcera péptica, dispepsia y enfermedades gástricas malignas. Se ha sugerido que el estómago no es el único reservorio de este patógeno, existiendo localizaciones extragástricas como la cavidad oral. La presencia de este germen en la placa dental parece ser una fuente de reinfección gástrica y causa de enfermedad periodontal (EP). El objetivo de esta revisión narrativa es desarrollar y establecer la relación entre la EP y el *H. pylori*. Se ha observado una correlación positiva entre la higiene oral y el estado periodontal con esta bacteria. Además, la terapia periodontal reduce la carga de este microorganismo en la cavidad oral y mejora la tasa de recurrencia gástrica. Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer este vínculo.

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori* or Hp) is a Gram negative microorganism that is able to colonize the gastric mucosa and is associated with diseases such as chronic gastritis, peptic ulcer, dyspepsia and malignant gastric diseases. It has been suggested that the stomach is not the single reservoir of this microorganism and that extragastric locations, like the oral cavity, are important. The presence of these bacteria in dental plaque appears to be a source of gastric reinfection and periodontal disease (PD). The aim of this narrative review is to examine and assess the relationship between PD and *H. pylori*. Recent studies have shown a positive correlation between oral hygiene and periodontal status with the occurrence of this bacterium. Furthermore, periodontal therapy reduces the load of this microorganism in the oral cavity and improves the rate of gastric recurrence. However, more studies are needed to establish this link.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori* o Hp), inicialmente denominado *Campylobacter pyloridis*, es una bacteria micro-aeróbica Gram negativa en forma de espiral, descubierta por Warren y Marshall en el año 1982, que habita en la mucosa gastrointestinal humana [1-21]. Es considerado un patógeno relevante, causante de enfermedades gastrointestinales como gastritis crónica, úlcera péptica, dispepsia y otras de estirpe maligna, destacando el adenocarcinoma gástrico y el linfoma tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosa) [1-7,9-17,19,21-27].

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha designado el *H. pylori* como un carcinógeno del Grupo 1 [3,7,8,24,25,28]. Además de las enfermedades gastrointestinales, los datos recientes, parecen sugerir una posible asociación de este microorganismo con otras condiciones extradigestivas como anemia, alteración de los niveles séricos de lipoproteínas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y la aterosclerosis coronaria [3,6,7,13].

La infección por *H. pylori* se encuentra aproximadamente en la mitad de la población del mundo [1,3,4,7,14,15,24-26,28-30], aunque su prevalencia puede variar significativamente entre los diferentes países, de acuerdo con la situación geográfica, la etnia, la edad y los factores socioeconómicos. La prevalencia es mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados [8,13,14,19,25,26,31].

La habilidad de este germen para infectar y la relevancia adquirida en relación a la patología gástrica, ha motivado la investigación de sus características, genoma, mecanismo y fuentes de infección; así como su diagnóstico, prevalencia y distribución geográfica. Aunque fue aislado por primera vez hace muchos años, el proceso de infección, la reinfección o la transmisión humana siguen estando todavía poco claros [1,3,7,9,11,25].

Varias investigaciones han sugerido que el estómago no es el único reservorio de este microorganismo, existiendo localizaciones extragástricas como la cavidad oral,

observándose en saliva y en la placa dental. Krajden, en 1989 en Canadá, llevó a cabo por primera vez, el aislamiento de *H. pylori* en el biofilm, mediante cultivo en pacientes con patología gástrica [1-8,10,17,20,24,25,28,32-34]. La presencia de esta bacteria en la placa dental parece ser una fuente de reinfección, en individuos con higiene oral deficiente [10,17,32]; existiendo reservorios adicionales, entre los que se incluyen: la saliva, la mucosa, las bolsas periodontales, zonas ulceradas, la lengua y el cálculo dental [2,6,8,10,17,25,29]. Se ha sugerido que la transmisión ocurre de persona a persona tanto por vía oral-oral como fecal- oral [3,6-8,10,11,24,25,32].

Las patologías periodontales son enfermedades infecciosas causadas por diversos patógenos en los tejidos periodontales [4]. Se caracterizan por ser trastornos inflamatorios crónicos de las estructuras que rodean los dientes, lo que conlleva a la pérdida irreversible del ligamento periodontal y el hueso alveolar [12,35]. Las especies más comunes y patógenas son *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. En las lesiones periodontales, *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* se han encontrado frecuentemente asociadas a cepas de *H. pylori* [1,4,10,17]. En cambio, *Streptococcus mutans* y *Prevotella intermedia* poseen una fuerte actividad inhibitora de este patógeno [1,10].

Se han desarrollado varios métodos de diagnóstico para la detección de *H. pylori*, teniendo sus propias ventajas y limitaciones; la elección de uno u otro dependerá de la disponibilidad y accesibilidad, del laboratorio y de las condiciones clínicas propias de los pacientes [4,14,31]. Éstos se dividen generalmente en pruebas invasivas y no invasivas. Las invasivas incluyen la endoscopia, histología y el test rápido de la ureasa. Las no invasivas comprenden la prueba del aliento con urea, la búsqueda del antígeno en heces, exámenes moleculares y pruebas serológicas [14,31].

Para fines diagnósticos de rutina, la histología, la prueba de aliento con urea, y el cultivo son los más utilizados, mientras que el uso de serología es el más apropiado para grandes estudios epidemiológicos. En niños, la prueba de antígenos fecales ofrece la oportunidad de evaluar la bacteria sin necesidad de endoscopia o punción [19].

Relación entre la Enfermedad Periodontal y la infección por *Helicobacter pylori*

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

Tabla 1. Características básicas de métodos invasivos.

Relación entre la Enfermedad Periodontal y la infección por *Helicobacter pylori*

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

Tabla 2. Características básicas de métodos no invasivos. Abreviaturas; inhibidor de la bomba de protones (IBP), antibiótico (ATB).

En el tratamiento de la infección gástrica han sido valoradas diferentes pautas y combinaciones de fármacos, pero ninguna ha alcanzado niveles de erradicación de más del 90-95% ^[19]. Los antibióticos empleados habitualmente en el tratamiento de este tipo de infección son claritromicina, metronidazol, tinidazol y amoxicilina ^[13,19].

La terapia triple fue promovida por Bazzoli en 1990 ^[13]; ha sido ampliamente estudiada, y consiste en la administración de tres fármacos distintos: un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina ^[13]. En los últimos años, se ha observado una disminución en la eficacia de esta combinación de medicamentos, de forma que la tasa de erradicación no supera el 80%; la causa principal son las resistencias bacterianas. Se ha propuesto como opción de tratamiento en regiones con alta incidencia de resistencia a la claritromicina, la terapia cuádruple, en la que se emplea el bismuto (subcitrato de bismuto de potasio) junto con metronidazol, tetraciclina e IBP ^[13]. El modo exacto de acción de los compuestos de bismuto es desconocido, pero *H. pylori* es susceptible a éstos tanto in vivo como in vitro ^[19].

La terapia secuencial fue introducida por Zullo y cols. en Italia el año 2000. Ésta incluye IBP y amoxicilina durante 5 días, seguido por IBP, claritromicina y tinidazol otros 5 días. Varios estudios han indicado que la tasa de erradicación con este tipo de terapéutica, es significativamente mayor que la triple estándar (SST) ^[13]. El tratamiento concomitante, también conocido como terapia cuádruple sin bismuto, consiste en administrar IBP y tres antibióticos distintos (claritromicina, amoxicilina, metronidazol), para proporcionar un régimen más simple en comparación con la terapia secuencial ^[13].

Recientemente, algunos estudios señalan a los probióticos, las vacunas, y el uso de la micro y nano-tecnología como tratamiento prometedor ^[13,19].

Algunos autores han sugerido que la eliminación de las bacterias de la cavidad oral debe ser considerada como una parte importante del tratamiento de la infección por *H. pylori* y sería necesario un protocolo clínico multidisciplinar ^[1-4,7,8,10,12,13,24,25].

En esta revisión narrativa nos proponemos analizar toda la bibliografía actual sobre la relación entre el *H. pylori* y la periodontitis. Se evalúa la microbiología, mecanismos de detección, vías de transmisión, erradicación del microorganismo y el tratamiento de la enfermedad periodontal y gástrica, para establecer si la terapia periodontal debería formar parte del tratamiento global ante infecciones por *H. pylori*; si supondría una mejora clínica, microbiológica y si evitaría la recurrencia de la infección ^[10,32,34].

OBJETIVOS

Esta revisión bibliográfica pretende exponer los resultados de la investigación actual sobre la relación de la enfermedad periodontal (EP) con el *Helicobacter pylori* (Hp). Se trata de la bacteria patógena más importante del aparato digestivo, y su relación con la patología periodontal todavía no es clara. Por lo tanto, el objetivo es revisar las novedades sobre los conocimientos en este ámbito, estudiar a fondo la existencia de esta relación, así como los efectos de la terapia coadyuvante de la enfermedad periodontal y gástrica.

DISEÑO

Este trabajo es una revisión narrativa y tiene como objetivo permitir al lector, adquirir y actualizar el conocimiento sobre la relación entre la infección por Hp y la enfermedad periodontal.

METODOLOGÍA

Esta revisión se ha basado en la búsqueda de artículos actuales relacionados con la enfermedad periodontal y el *Helicobacter pylori*.

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo en las bases de datos electrónicas Medline/PubMed y Cochrane Library, de octubre a diciembre del 2015, con las palabras clave: “*Helicobacter*”, “*Helicobacter pylori*”, “periodontal disease”, “dental plaque”, “oral cavity”, “periodontitis”, “gastroduodenal diseases”, “diagnosis”, “transmission”, “eradication”, “treatment”, “endoscopic methods”, “periodontal therapy”. Teniendo en cuenta los descriptores anteriores, se obtuvo la bibliografía usando *AND* y *OR* como operadores booleanos.

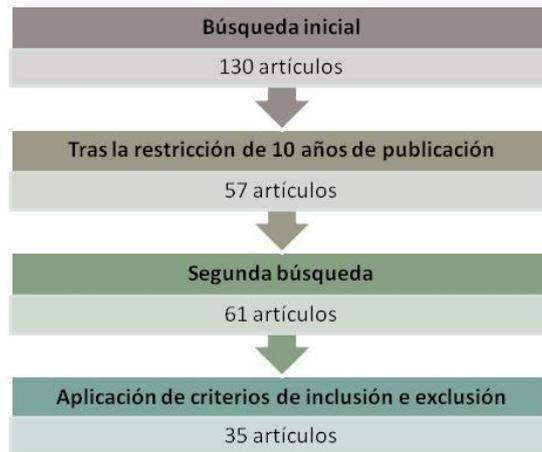
Para seleccionar los artículos adecuados, con información vigente y actual y hacer una búsqueda lo más aproximada posible, se utilizaron los siguientes criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
 - Artículos publicados en los últimos diez años.
 - Estudios realizados en humanos de cualquier grupo de edad.
 - Estar publicados en inglés o castellano.
 - Estudios de prevalencia, ensayos clínicos, casos y controles, cohortes y también fueron incluidas las revisiones y metaanálisis.
- Criterios de exclusión:
 - Artículos publicados hace más de diez años.
 - Artículos publicados en idiomas que no fueran castellano o inglés.
 - Artículos no referentes a la asociación de problemas periodontales con la infección por *Helicobacter pylori*.

En un principio se empezó buscando información sobre la enfermedad periodontal y la patología gástrica causada por *H. pylori*. Las palabras clave utilizadas fueron principalmente “*Helicobacter pylori*”, “periodontal disease”, “oral cavity”, “periodontitis” y “gastroduodenal diseases”, y se obtuvieron 130 artículos.

Tras aplicar el criterio de exclusión del año de publicación descartamos 73 artículos quedando 57 artículos. En búsquedas posteriores ampliamos las palabras clave, y nos centramos en erradicación del *H. pylori* y la enfermedad periodontal, seleccionando 61 artículos.

Tras aplicar todos los criterios de inclusión y exclusión definitivos y descartar aquellos artículos que no eran de interés para el trabajo finalmente se escogieron 35 artículos.



Esquema 1. Resumen de la metodología.

Se elaboraron cuatro tablas ordenando y clasificando los trabajos o publicaciones según la temática en:

- Detección del *Helicobacter pylori* en la cavidad oral.
- Identificación, transmisión y erradicación del *Helicobacter pylori*.
- Relación de la enfermedad periodontal y problemas gastrointestinales.
- Tratamiento periodontal.

El trabajo se ha realizado con 21 estudios observacionales y experimentales, 11 revisiones bibliográficas, 2 metaanálisis y 1 protocolo de la Cochrane Library.



Esquema 2. Clasificación de los estudios.

RESULTADOS

Microbiología

El género *Helicobacter* pertenece a la subdivisión de las Proteobacterias, de la familia Helicobacteraceae ^[19]. Consta de más de 20 especies reconocidas y sus miembros son todos organismos microaerófilos. Su característica bioquímica más importante es la ureasa, considerablemente más potente que la de otras bacterias. Asimismo, tiene otras dos enzimas muy útiles para su identificación cuando crece en medios de cultivo, siendo oxidasa y catalasa positivo ^[19].

Es un bacilo gramnegativo de crecimiento lento, no esporulado, en forma de "S" o de espiral que coloniza la mucosa gástrica humana, y cuya presencia a menudo está asociada con diversos desordenes gastrointestinales. Presenta unas dimensiones de 0,5 a 1,0 µm de ancho y 3 µm de largo y las características estructurales típicas de los bacilos gramnegativos. Tiene de 4 a 8 flagelos polares, fundamentales para su movilidad, y que están recubiertos por una vaina de estructura lipídica, que parece tener la misión de proteger a los flagelos de su degradación por el medio ácido ^[11,13-15,19].

Las cepas bacterianas de *H. pylori* distribuidas en la población varían según las diferentes regiones del mundo. Existen cepas más virulentas que producen una proteína citotóxica asociada al gen A (Cag A positiva y Vac A positiva); la infección por éstas se ha asociado con mayor producción de citocinas pro-inflamatorias y daño epitelial ^[15,19].

Vías de transmisión

Las formas de transmisión de la infección están siendo fuertemente estudiadas en los últimos tiempos, pero aún no han sido bien esclarecidas ^[11,19]. Las investigaciones realizadas hasta ahora establecen diversos tipos de contagio, aunque la infección directa de persona a persona sigue siendo la vía más probable. Los estudios epidemiológicos sobre grandes poblaciones parecen confirmar que existen principalmente dos rutas de transmisión: la fecal-oral y la oral-oral ^[11,19].

La transmisión fecal-oral en los países en desarrollo es más frecuente, en cambio la oral-oral lo es en los desarrollados, por lo que parece apropiado suponer que el depósito de *H. pylori* en la cavidad oral puede ser relevante durante todo el proceso de infección y de reinfección ^[11]. La evidencia sostiene que la vía de transmisión mayormente es la oral, de forma que la identificación de Hp se ha llevado a cabo básicamente en este medio; se ha incluido entonces, la placa dental, la saliva y el vómito como un posible reservorio gástrico adicional del microorganismo ^[19,29].

H. pylori se encuentra casi exclusivamente en los seres humanos ^[19,21], se ha demostrado que la transmisión de Hp es esencialmente interhumana y principalmente intrafamiliar. En general, la infección se produce en la primera infancia, antes de los 10 años y en ausencia de tratamiento con antibióticos, puede persistir de por vida ^[19,21,31].

Reservorio Gástrico

El estómago es el hábitat principal de *H. pylori* pudiéndose extender hacia el duodeno proximal o el esófago distal, pero esto sólo sucede en presencia de metaplasia gástrica ^[21].

Los principales factores que limitan la colonización bacteriana del estómago humano son la acidez, el peristaltismo, la disponibilidad de nutrientes, la inmunidad innata y adaptativa, y la flora ^[21]. Debido a estas características la mayoría de bacterias no pueden colonizar el estómago, en cambio, *H. pylori* resiste el ácido por su capacidad de hidrolizar la urea para producir amoniaco, y por su regulación de la expresión génica para responder a cambios en el pH. Expresa múltiples proteínas de membrana externa (OMP), las cuales parecen unirse a receptores de superficie de las células epiteliales gástricas, superando así el peristaltismo. Tiene numerosos mecanismos para obtener nutrientes, a través de la inflamación tisular y de los sistemas que facilitan el transporte y la absorción ^[21].

La respuesta inmune innata y adaptativa están limitadas por varias proteínas secretadas por Hp, también tiene la capacidad de producir péptidos antibacterianos que podrían reducir la competencia de otros microbios ^[21].

Reservorio Extra gástrico. Hp en la cavidad oral

La coexistencia de Hp en el estómago y en la cavidad oral es un tema de debate, por eso en los últimos años se han realizado varios estudios con el fin de valorar esta relación.

En 2006, Chitsazi y cols. ^[16] realizaron un estudio en 88 pacientes con dispepsia. Se detectó *H. pylori* en el 34,1% de muestras de placa dental y la prevalencia de infección fue del 31,8% y 36,4% en pacientes con y sin infección gástrica; no encontraron ninguna asociación significativa entre *H. pylori* en placa dental y en el estómago. Bürgers y cols. ^[30] en 2008, concluyeron de igual manera, que *H. pylori* puede estar en la cavidad oral de forma independiente a la colonización del estómago, por lo que no siempre la cavidad oral es un depósito extragástrico de la bacteria.

El objetivo de varios autores en 2010, fue la detección del microorganismo en la placa dental y establecer una posible asociación entre gastritis por *H. pylori* y su presencia en el biofilm. Eskandari y cols. ^[5] obtuvieron muestras supra y subgingivales de 67 pacientes con periodontitis crónica, 23 de los cuales tenían gastritis. Los resultados mostraron que a pesar que *H. pylori* era escaso en los pacientes con periodontitis (5,9%), puede ser una fuente de reinfección porque se observó una asociación significativa, entre su presencia en la placa dental y en el estómago (17, 39%).

En 2011 en un metaanálisis de 571 estudios ^[25], se observó que la frecuencia de infección por *H. pylori* en la cavidad oral es significativamente mayor en pacientes H.pylori-positivos gástricos (45,0%) que en pacientes H. pylori-negativos (23,9%). Hubo una prevalencia significativamente más alta de infección en la cavidad oral en pacientes con enfermedad gastroesofágica clínica y/o histológica en comparación con pacientes con dispepsia no ulcerosa o sanos (44,8% vs. 13,2%). En conclusión, para los autores, existe una estrecha relación entre la infección por *H. pylori* en la cavidad oral y el estómago ^[25].

En los estudios incluidos en la revisión sistemática llevada a cabo por Anand y cols. ^[7] se concluye que la presencia de *H. pylori* en la placa dental oscila entre 0% y 100%. Se puede localizar de manera fiable en muestras de placa, sobre todo cuando se emplean

técnicas de PCR. Cabe destacar que las tasas en saliva son menores que en placa dental, debido al flujo constante que puede contribuir a la reducción en la carga bacteriana; sólo unos pocos estudios informan de una incidencia alrededor del 50%.

La revisión sistemática de Al Sayed y cols. en 2014 ^[3], confirmó a *H. pylori* como factor etiológico importante en el desarrollo de gastritis y úlcera péptica. Observaron que el microorganismo puede ser transmitido por vía oral y está en placa dental y saliva, pudiendo actuar como un depósito extraintestinal, conllevando a la posible reinfección gástrica ^[3,7,10,18].

En 2006, Conde y cols. ^[28] a partir de una muestra de sarro dentario obtenida por raspado de la zona supragingival, establece una relación directa de la presencia de Hp y los casos de gastritis, de forma que la placa calcificada constituiría un reservorio de este germen.

Silva y cols. ^[1] en 2010 realizaron un estudio en el que 115 personas (47 hombres y 68 mujeres), fueron divididos en 4 grupos en base a si tenían o no enfermedad gástrica y periodontal. Obtuvieron muestras de placa supra y subgingival con puntas de papel estéril, y realizaron el análisis por PCR. *H. pylori* fue detectado en un porcentaje más elevado en los pacientes que presentaban enfermedad gástrica y periodontal a la vez. Los autores concluyeron que se puede detectar *H. pylori* en la placa supragingival, pero no en la subgingival de los individuos con enfermedad periodontal y enfermedades gástricas. Además, hubo una asociación positiva entre la colonización supragingival y parámetros de higiene oral tales como la presencia de placa y sangrado gingival ^[1].

Assumpção y cols. ^[9] en el mismo año estudian muestras de placa dental y biopsias gástricas para poder valorar si genes del factor de virulencia *cagA* y *vacA* del *Helicobacter pylori*, están presentes en la placa dental de pacientes con dispepsia y alteraciones de la mucosa gástrica. El ADN de *H. pylori* fue detectado en 96% de las muestras de mucosa gástrica y en el 72% de las de placa dental; 89% de las muestras de placa dental que eran *H. pylori* positivo también mostraron tener genotipos *vacA* y *cagA* en la mucosa gástrica. El genotipo más frecuente fue *vacAs1bm1* y *cagA* positivo, tanto en la placa dental como en la mucosa gástrica. Estos resultados sugieren que

éstas cepas patógenas se encuentran de forma simultánea en la placa dental y la mucosa gástrica, de forma que existe correlación entre la infección gástrica y la presencia de *H. pylori* en la boca ^[9].

Bharath y cols. ^[10] en 2014 detectan también *H. pylori* en la placa supragingival de individuos con enfermedades gástricas, utilizando la prueba rápida de la ureasa y el análisis por PCR. Se aisló la misma cepa de forma simultánea en la placa y la mucosa gástrica por lo que establecieron una correlación positiva entre la higiene oral, el estado de la enfermedad periodontal y la presencia de *H. pylori*.

Relación enfermedad periodontal y *Helicobacter pylori*

Anand y cols. ^[27] en 2006 tras analizar sus resultados, concluyen que la infección por *H.pylori* no se asocia con el estado periodontal; aunque sí hallaron una alta presencia en la placa dental, no pudieron establecer ninguna relación. En 2013, Salehi y cols. ^[4] tampoco encuentran asociación estadísticamente significativa entre la presencia de *H.pylori* en el líquido crevicular y la periodontitis crónica, ni con la severidad de la enfermedad periodontal. La bacteria se detecta con elevada frecuencia en la microbiota oral de los sujetos, por lo que la cavidad oral se considera un reservorio para Hp, aunque no hay diferencias en cuanto a la prevalencia en individuos sanos o con periodontitis ^[4].

Por el contrario, Al Asqah en 2009 ^[17] en su estudio de casos y controles, dividió 101 pacientes con dispepsia, en grupos con periodontitis y sin periodontitis; el 65% eran *H.pylori* positivo en la placa dental y más del 50% albergaba la bacteria en su estómago, de estos el 60% tenían enfermedad periodontal frente al 33% sin periodontitis. Los pacientes con patología periodontal tenían un porcentaje mayor en la placa dental y en el estómago, de los individuos de este grupo el 79% eran Hp positivos en la placa dental.

En 2014, Boylan y cols. ^[22] realizan un estudio de cohortes prospectivo en 49.120 hombres, con edades entre 40-75 años. Cada dos años, se evaluó la enfermedad periodontal, pérdida de dientes y otros factores de riesgo para la úlcera gástrica y duodenal. Se documentaron 138 casos de úlcera gástrica y 124 casos de úlcera

duodenal relacionados con *Helicobacter pylori* en más de 24 años de seguimiento. Tras ajustar los factores de riesgo como el tabaquismo, el uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, la enfermedad periodontal se asocia con un mayor riesgo de úlcera gástrica y duodenal. Esta relación puede ser mediada por alteraciones en la microbiota oral y gastrointestinal y por factores inflamatorios sistémicos ^[22].

Marbaix y cols. ^[12] mostraron que más del 40% de los pacientes con antecedentes de gastritis o úlceras pépticas tenían bolsas periodontales de > 4 mm y que profundidades de sondaje \geq 5 mm se asocian con mayor probabilidad de ser Hp positivo.

Según Adler y cols. ^[8] existe una estrecha relación entre la infección por *H. pylori* en la cavidad oral y el estómago, ya que la boca es el primer depósito extragástrico de este microorganismo. Esta revisión describe la relación entre *H. pylori* y diferentes patologías orales, como la enfermedad periodontal, las aftas, ardor en la lengua y halitosis ^[8].

Zheng y cols. ^[2] en 2014 relacionan la prevalencia de infección por Hp con la edad, sexo, índice de masa corporal y tabaquismo. No hubo asociación aparente con otros factores, como el nivel de educación y estado civil, en cambio sí con el cálculo dental y la movilidad dental. El estudio sugiere que para prevenir o erradicar la infección por Hp, tenemos que centrarnos en la higiene oral y la prevención de las patologías orales ^[2].

Song y cols. ^[35] en 2014 realizan un estudio retrospectivo transversal en el cual apoyan la hipótesis de que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) puede ser un factor de riesgo para la periodontitis crónica. Observaron una fuerte correlación entre la presencia de ERGE y la periodontitis crónica, sin embargo, no hubo relación entre periodontitis crónica y dispepsia o síndrome de intestino irritable.

Un reciente estudio de 1.050 sujetos realizado por Ding y cols. ^[6] comprobó que las tasas de prevalencia de Hp oral en pacientes con enfermedades periodontales (63,42%) y caries (66.91%) fueron significativamente superiores frente a los pacientes sanos (54,07%). La enfermedad periodontal, la caries y los antecedentes de úlcera gástrica aumentaron el riesgo de infección por *H. pylori*.

Tratamiento periodontal

A partir del concepto que *H. pylori* se puede transmitir por vía oral, reconocido desde 1989, han surgido varias investigaciones para erradicar Hp desde esta perspectiva ^[24].

En 2013, Song y Li ^[24] realizan un estudio para evaluar el microorganismo en la cavidad oral, utilizando saliva y detección de antígeno. Los resultados mostraron que la eliminación de *H. pylori* en la cavidad bucal mediante el uso coadyuvante de enjuague bucal y tratamiento periodontal (profilaxis dos veces al mes) junto con terapia triple es eficaz y mejora la tasa de erradicación del microorganismo gástrico; y que incluso puede ser más efectivo que la antibioticoterapia sola ^[24].

Bouziane y cols. ^[32] en su metaanálisis muestra que la adición del tratamiento periodontal reduce la recurrencia gástrica de *H. pylori* ^[32]. En otros estudios se observa que el control de placa profesional a largo plazo se asocia con una menor reinfección gástrica ^[34].

Butt y cols. ^[7] compararon los efectos de la terapia triple y la periodontal y su combinación, en 82 pacientes que eran *H. pylori* positivos en placa. Informaron que la mayor reducción de *H. pylori* fue en el grupo de pacientes bajo sólo tratamiento periodontal, seguido de los que recibieron el tratamiento combinado, mientras que la bacteria persiste en la placa dental de todos los pacientes que recibieron sólo terapia antibiótica. Jia y cols. ^[7] evaluaron el efecto de la terapia periodontal en el estómago de pacientes dispépticos. Los resultados mostraron que tras 6 meses, la prevalencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica fue significativamente menor en los pacientes que recibieron tratamiento periodontal (fase higiénica) en comparación con los controles.

DISCUSIÓN

Hp en la cavidad oral

La infección por *H. pylori* es una de las infecciones bacterianas más comunes en el hombre. Es la causa más importante de gastritis y está fuertemente asociada con la úlcera péptica y el cáncer gástrico y su eliminación ha sido considerada el mejor tratamiento para las enfermedades infecciosas gástricas ^[1,5,8,10,25,33,34].

El estómago humano se consideró durante varios años como el único reservorio para *H. pylori* hasta que las bacterias fueron descubiertas en la placa dental, lengua, en las lesiones orales, úlceras y en la saliva ^[1,5,6,10]. Además, Haraszthy y cols. y Mendall y cols. ^[1] también describen la presencia de Hp en lesiones de ateroma de individuos con enfermedad cardiovascular.

El posible papel de la cavidad oral como reservorio para *H. pylori* es un tema controvertido, y la función de la saliva y la enfermedad periodontal todavía no está clara ^[1]. La tasa de detección de Hp varía desde 0 a 90% en diferentes estudios ^[5], e incluso de 0 a 100% según Bürgers y cols. ^[30], lo que puede explicar que existan resultados contradictorios en la literatura sobre la tasa de aislamiento de *H. pylori* a partir de placa dental. Las amplias variaciones probablemente se originan por las diferentes poblaciones de estudio, tipo y número de muestras, estado oral de los pacientes, clasificación de enfermedad periodontal utilizada y diferentes metodologías empleadas en la recopilación y procesamiento de muestras ^[4,5,12,16,20,30,34].

En este sentido, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha demostrado ser más eficaz y no invasiva para la detección de *H. pylori* en comparación con otros métodos ^[5,34], sustentado por varios estudios como el de Assumpção y cols. ^[9]. En contraste, otros autores emplean el test de la ureasa ^[4] y Conde y cols. ^[28] observan un 72,8% de sensibilidad de éste en comparación con la PCR. Este método es sencillo, pero hay que tener en cuenta que muchas bacterias de la cavidad oral también producen ureasa y pueden conducir a falsos positivos ^[4]. Existen organismos productores de urea en la cavidad oral como *Proteus*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia*, *Cryptococcus*, *Streptococcus salivarius*, etc. ^[10]

El cultivo microbiológico sería el método de referencia para detectar la presencia de *H. pylori*, pero algunas formas de los microorganismos son difíciles o imposibles de cultivar^[4] y el procedimiento no es específico. De forma que la PCR, con elevada sensibilidad y especificidad, actualmente es el de elección^[8,26].

Eskandari y cols.^[5] detectaron *H. pylori* en la placa dental del 5,97% de pacientes con periodontitis y concluyen que la prevalencia en pacientes con dispepsia es elevada, lo que indica que es un importante reservorio de infección. Del mismo modo, Bharath y cols.^[10] perciben *H. pylori* en la placa supragingival de individuos con enfermedades gástricas inducidas por la bacteria utilizando la prueba rápida de la ureasa y PCR. Estos resultados coinciden con los de Anand y cols.^[7] y Silva y cols.^[1].

Pese a esta concordancia, Silva y cols.^[1] demuestran que *H. pylori* puede ser detectado en la placa supragingival, pero no en la subgingival, lo que sugiere que la bolsa periodontal no es colonizada con frecuencia; aunque en otros estudios (De Souza y cols.^[33]) observan *H. pylori* en muestras subgingivales de individuos con periodontitis, por lo que algunos individuos sí pueden albergar Hp subgingivalmente.

Para varios autores la cavidad oral puede servir como un depósito temporal de este microorganismo^[1-8,10,17,20,24,25,27,28,32-34]. Con el fin de colonizar el tracto gastrointestinal la bacteria tiene que pasar a través de la cavidad oral y es cuando se expone a la saliva y sus componentes. Algunos de estos factores, tales como las mucinas, pueden influir en la colonización y servir de receptores específicos para la bacteria^[1].

Eskandari y cols.^[5] describen que es posible que el reflujo gástrico permita la colonización de la cavidad oral. Resultados similares han sido reportados por Assumpção y cols.^[9] que encontraron cepas patógenas de forma simultánea en la placa dental y la mucosa gástrica, lo que sugiere que la infección gástrica se correlaciona con la presencia de *H. pylori* en la boca. Se detectó 72% de sujetos con infección de estómago y presencia concomitante de *H. pylori* en la placa dental mediante PCR. La alta detección de ADN de Hp en placa hace pensar que la infección es por reflujo, y se propone que la reinfección digestiva es causada por la cavidad oral ya que se han encontrado las mismas cepas del patógeno^[9].

Varios estudios apoyan estos resultados, como el metaanálisis de Zou y cols. [25] y el estudio de Conde y cols. [28] en los que también se demuestra que existe una estrecha relación entre la infección de *H. pylori* en la cavidad oral y el estómago [25,28].

Aunque algunos investigadores insisten en el vínculo de *H. pylori* en la placa dental y el estómago, Chitsazi y cols. [16] no lo encuentran en su población estudiada y concluyen que no hay ninguna asociación significativa. Según sus investigaciones el microorganismo debe ser categorizado como parte de la microflora normal o temporal de la cavidad oral. Por su parte, Bürgers y cols. [30] encuentran *H. pylori* en el 17% de las cavidades orales de una cohorte de pacientes sometidos a biopsia gástrica. Aun así, sus resultados concuerdan con los de Chitsazi y cols. [16] y no son suficientemente significativos para apoyar la hipótesis de que *H. pylori* alcanza la cavidad oral por reflujo [30].

Existe una creciente evidencia que el medio bucal juega un papel en la transmisión de *H. pylori*, sin embargo, esta hipótesis requiere mucha más investigación [5], porque hasta el momento, los estudios realizados encuentran resultados contradictorios en la asociación entre las infecciones orales y gástricas.

Relación Enfermedad Periodontal y Hp

Varios estudios evalúan la correlación entre la prevalencia de Hp y las enfermedades periodontales. Existen resultados contradictorios al respecto, que son atribuidos principalmente a la diversidad de las poblaciones estudiadas, los técnicas de recogida de muestras, y la especificidad de los métodos utilizados para la detección del microorganismo [4,12,17,20]. Otra cuestión es que la periodontitis y las infecciones por *H. pylori* pueden verse influenciadas por diferentes factores, como la edad, etnia, género, fármacos y estatus socioeconómico, lo que también genera resultados ambiguos [4,22].

Además, hábitos tóxicos como fumar y beber alcohol pueden dañar la mucosa gástrica, incrementando las posibilidades de infección por Hp [2].

Existe gran variabilidad en los procedimientos utilizados para determinar el estado periodontal y la eficacia de la higiene bucal. Si bien algunos estudios valoran su

asociación con la infección gástrica por *H. pylori*, otros evalúan la relación de estas variables de salud oral con la presencia de *H. pylori* en el cálculo oral. Pocos estudios consideran la presencia concomitante de *H. pylori* en el estómago y la cavidad oral ^[7].

Aunque algunos autores ^[4,20,27] apuntan la cavidad oral como reservorio para *H. pylori*, Salehi y cols. ^[4] no demuestran que esté implicado en el desarrollo de la enfermedad periodontal. No obstante, en contraste con la mayoría de los estudios, ellos sólo evaluaron sujetos sin antecedentes de síntomas gástricos, lo cual explica sus conclusiones ^[4].

Del mismo modo, Czesnikiewicz-Guzik y cols. ^[20] comentan que es posible que *H. pylori* no contribuya directamente sobre la enfermedad periodontal, sino que únicamente acompañe a los patógenos que la causan. Esto podría explicar por qué a menudo se detecta *H. pylori* en pacientes con enfermedad periodontal ^[20]. Estos resultados indicarían que *H. pylori* es un microbio transitorio que viene a la cavidad oral con los alimentos y desaparece después de algún tiempo dependiendo de factores del huésped, así como sus interacciones con la microflora residual del biofilm oral ^[20]. De acuerdo con los datos de Salehi y cols. ^[4] no hay diferencias significativas en la presencia de *H. pylori* entre individuos sanos y pacientes periodontales, así que no se puede afirmar que Hp esté involucrado en la etiología de la enfermedad periodontal.

Por el contrario Ding y cols. ^[6] encuentran tasas de prevalencia significativamente superiores del microbio en la cavidad oral en pacientes con EP y caries a los del grupo de control. Estos resultados son consistentes con hallazgos anteriores; Zheng y cols. ^[2] observan mayor prevalencia de Hp en pacientes con periodontitis en comparación con sujetos periodontalmente sanos. Boylan y cols. ^[22] amplían significativamente estos resultados mediante el uso de evaluaciones prospectivas de la enfermedad periodontal antes del diagnóstico de úlcera, minimizando así el sesgo, y también establecen una asociación positiva entre la enfermedad periodontal y el riesgo de úlcera gástrica y duodenal por Hp.

Por lo general, el cálculo y la placa dental proporcionan un ambiente apropiado para la colonización de Hp. El tejido periodontal con periodontitis se convierte en un depósito de bacterias y mediadores inflamatorios ^[2]. *Fusobacterium* puede favorecer el establecimiento del patógeno en la bolsa periodontal y la biopelícula subgingival podría proporcionar una cantidad significativa de urea, siendo utilizada por las bacterias productoras de ureasa, tales como *H. pylori* ^[4].

Esta relación, también puede ser mediada por alteraciones en la flora oral y gastrointestinal y por factores inflamatorios sistémicos ^[22]. La enfermedad periodontal se ha vinculado con condiciones asociadas a la inflamación crónica, incluyendo enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular isquémico, y cáncer de pulmón, riñón, y páncreas. Por lo tanto, es posible que esté asociada con una respuesta inflamatoria sistémica que predispone al riesgo de úlcera ^[22]. También se sabe que la enfermedad está relacionada con cambios en la microbiota oral, y esto afectaría la integridad de la mucosa gastrointestinal. Por lo que, individuos con enfermedad periodontal han mostrado una mayor susceptibilidad a problemas orales y gástricos por *H. pylori* ^[22].

Aunque varios estudios investigaron la prevalencia de *H. pylori* en la placa dental de los pacientes con y sin periodontitis, la mayoría no investigó la coexistencia de la bacteria en el estómago. En cambio, Al Asqah y cols. ^[17] examina la presencia de *H. pylori* tanto en la placa dental como en la mucosa gástrica en pacientes sintomáticos. Encontró que los pacientes con periodontitis tenían un mayor porcentaje de Hp en muestras de placa subgingival en comparación a los controles periodontalmente sanos (79% versus 43% respectivamente). La cavidad oral proporciona una puerta de enlace entre el ambiente externo y el tracto gastrointestinal y por eso la mala higiene oral y la pérdida de dientes puede alterar la flora gastrointestinal, desarrollando patología ^[17].

En la misma dirección se encaminó la investigación de Marbaix y cols. ^[12] en la que observó que la carga bacteriana de Hp se incrementa con la enfermedad periodontal y la formación de bolsas periodontales. Encontró una relación positiva entre la infección gástrica por Hp y las patologías periodontales, lo que puede facilitar la transmisión del Hp oro-gástrica y la colonización de las bacterias en el tracto digestivo.

Pese a las grandes controversias existentes, los hallazgos actuales sugieren que la frecuencia de *H. pylori* en la cavidad oral está relacionada con la presencia de la enfermedad periodontal [2,6,17,22,32]. Sin embargo, se necesitan más estudios longitudinales con muestras más grandes y métodos más sensibles y específicos para evaluar mejor las variables que influyen en la presencia de *H. pylori* en la boca y cuáles son las implicaciones clínicas de esta infección [1,2,6,27].

Tratamiento

La erradicación de la infección por Hp puede llevarse a cabo con diferentes regímenes terapéuticos; el más común es la triple terapia que incluye un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y dos antibióticos, claritromicina y amoxicilina o metronidazol [13,26]. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de resistencia a la claritromicina, se utiliza como una estrategia alternativa la terapéutica cuádruple (IBP+ bismuto + metronidazol + tetraciclina) [26].

En los últimos años, la secuencial y la concomitante (terapia cuádruple sin bismuto) también se han reportado como alternativas eficaces [13,26].

La mayoría de los estudios informan que la terapia de erradicación sistémica del *H. pylori* por sí sola (es decir, en ausencia de cualquier forma de tratamiento periodontal), tiene éxito en el manejo de la infección gástrica, pero muy poco efecto sobre *H. pylori* oral [26,27]. Los microorganismos en la placa dental o biofilm poseen mayor protección frente a los agentes antimicrobianos administrados por vía sistémica, lo que lleva a que la terapia de erradicación por esta vía tenga poco impacto a nivel oral [7,27].

Las tasas de erradicación de la infección oral se han registrado por debajo del 40%, esto hace que el microorganismo actúe como un elemento causal en la reinfección [20,25,26]. La eficacia de los antimicrobianos es menor si el biofilm no se interrumpe o disgrega, ya que esta estructura proporciona una defensa inmunológica y una dificultad en la acción de los agentes antimicrobianos; esto explica la capacidad de *H. pylori* para evadirse del tratamiento sistémico y su persistencia en la cavidad oral [32]. En consecuencia, la terapia periodontal (instrucciones de higiene oral, desbridamiento

mecánico profesional) se ha considerado como un tratamiento adyuvante para la infección gástrica por *H. pylori* [25,26].

La literatura científica, de momento, incluye pocos estudios que evalúen el efecto directo de la terapia periodontal en la erradicación de *H. pylori* gástrico [32]. Algunos autores proponen que la eliminación de las bacterias de la cavidad oral debe ser considerada como una parte importante del tratamiento de las enfermedades asociadas a *H. pylori* [1,2,10]. La adición del tratamiento periodontal y el enjuague bucal al tratamiento antibiótico estándar, aumenta la eficacia de la erradicación de la bacteria en pacientes con enfermedad gástrica crónica [6,22,34].

Del mismo modo, un estudio reciente de Bharath y cols. [10] reportó una tasa de eliminación superior para *H. pylori* cuando se utilizó la triple terapia sistémica en combinación con el tratamiento periodontal (77,3%) frente a terapia triple sola (46,7%) [10]. Apoyando estos resultados, Song y Li [24] en 2013 demuestran que el enjuague bucal sólo con clorhexidina o combinado con tratamiento periodontal, puede reducir la prevalencia de *H. pylori* por vía oral. La hipótesis podría ser, que el colutorio reduce la cantidad de placa dental con mejora en la higiene oral, favoreciendo así la disminución de *H. pylori* [24].

Varios autores, por lo tanto, han recomendado la terapia periodontal como una parte importante del tratamiento integral de *H. pylori*, con el objetivo de controlar o evitar la recurrencia oral y gástrica [5].

CONCLUSIONES

- 1- La cavidad oral es un reservorio extragástrico de *Helicobacter pylori*.
The oral cavity is an extragastric reservoir for Helicobacter pylori.

- 2- Existe una correlación positiva entre higiene oral y estado periodontal con la presencia de esta bacteria.
There is a positive correlation between oral hygiene and periodontal status with the presence of this bacterium.

- 3- Hp de la placa dental es resistente al tratamiento de erradicación sistémico, por lo que, la cavidad oral puede ser una fuente de reinfección gástrica.
Hp in dental plaque is resistant to systemic treatment eradication; hence the oral cavity can be a source of gastric reinfection.

- 4- La terapia periodontal reduce la prevalencia de la bacteria en la cavidad oral y mejora la tasa de recurrencia gástrica. Es imperativo adaptar un protocolo de gestión clínica multidisciplinar, fusionando la triple terapia, el tratamiento mecánico periodontal y la desinfección antiséptica.
Periodontal therapy reduces the prevalence of these bacteria in the oral cavity and improves the rate of gastric recurrence. It is imperative to enforce a multidisciplinary clinical management protocol assembling triple therapy, periodontal mechanical treatment and antiseptic disinfection.

- 5- Se necesitan más estudios para evaluar mejor la relación de la enfermedad periodontal con la infección por Hp para obtener conclusiones más sólidas.
In order to get stronger evidence, more studies are needed to further assess the relationship of periodontal disease with Hp infection.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Silva DG, Stevens RH, MacEdo JMB, Albano RM, Falabella ME V, Fischer RG, et al. Presence of *Helicobacter pylori* in supragingival dental plaque of individuals with periodontal disease and upper gastric diseases. *Arch Oral Biol.* 2010;55:896–901.
- [2] Zheng Y, Liu M, Shu H, Chen Z, Liu G, Zhang Y. Relationship between oral problems and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Oral Biol.* 2014;59:938–43.
- [3] Al Sayed A, Anand PS, Kamath KP, Patil S, Preethanath RS, Anil S. Oral Cavity as an Extragastric Reservoir of *Helicobacter pylori*. *ISRN Gastroenterol.* 2014;2014:261369.
- [4] Salehi MR, Aboei MS, Naghsh N, Hajisadeghi S, Ajami E. A Comparison in Prevalence of *Helicobacter pylori* in the Gengival Crevicular Fluid from Subjects with Periodontitis and Healthy Individuals using Polymerase Chain Reaction. *Dent Res Dent Clin Dent Prospect.* 2013;7:238–43.
- [5] Eskandari A, Mahmoudpour A, Abolfazli N, Lafzi A. Detection of *Helicobacter pylori* using PCR in dental plaque of patients with and without gastritis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15 (1): e28-31.
- [6] Ding Y-J, Yan T-L, Hu X-L, Liu J-H, Yu C-H, Li Y-M, et al. Association of Salivary *Helicobacter pylori* Infection with Oral Diseases: a Cross-sectional Study in a Chinese Population. *Int J Med Sci.* 2015;12:742–7.
- [7] Anand PS, Kamath KP, Anil S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20:5639–53.
- [8] Adler I, Muiño A, Aguas S, Harada L, Diaz M, Lence A, et al. *Helicobacter pylori* and oral pathology: Relationship with the gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9922–35.

- [9] Assumpção MB, Martins LC, Barbosa HPM, dos Santos Barile KA, de Almeida SS, Assumpção PP, et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque and stomach of patients from Northern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2010;16:3033–9.
- [10] Bharath TS, Reddy MS, Dhanapal R, Raj Kumar NG, Neeladri Raju P, Saraswathi T. Molecular detection and corelation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsies of dyspeptic patients. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18:19–24.
- [11] Duś I, Dobosz T, Manzin A, Loi G, Serra C, Radwan-oczko M. Role of PCR in *Helicobacter pylori* diagnostics and research – new approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. *Postep Hig I Med Dosw*. 2013;67:261-8.
- [12] Marbaix S, Soueidan A, Romani M, Campard G, Amador G. *Helicobacter Pylori* and Periodontal diseases: An update and proposal of a multidisciplinary clinical protocol. *OJST*. 2013;3:318–22.
- [13] Kim SY, Choi DJ, Chung J-W. Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6:183–98.
- [14] Wang Y-K. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11221-35.
- [15] Hagymási K, Tulassay Z. *Helicobacter pylori* infection: New pathogenetic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6386–99.
- [16] Chitsazi MT, Fattahi E, Farahani RMZ, Fattahi S. *Helicobacter pylori* in the dental plaque: is it of diagnostic value for gastric infection? *Med Oral, Patol Oral Y Cirugía Bucal*. 2006;11:325–8.
- [17] Al Asqah M, Al Hamoudi N, Anil S, Al Jebreen A, Al-Hamoudi WK. Is the presence of *Helicobacter pylori* in dental plaque of patients with chronic periodontitis a risk factor for gastric infection? *Can J Gastroenterol*. 2009;23:177–9.
- [18] Silva DG, Stevens RH, Macedo JMB, Albano RM, Falabella ME V, Veerman ECI, et al. Detection of cytotoxin genotypes of *Helicobacter pylori* in stomach, saliva and dental plaque. *Arch Oral Biol*. 2009;54:684–8.

- [19] Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:449–90.
- [20] Czesnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, Guzik TJ, Loster B, Konturek SJ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and its implications in gastric infection, periodontal health, immunology and dyspepsia. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56:77–89.
- [21] Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in Health and Disease. *Gastroenterology.* 2009;136:1863–73.
- [22] Boylan MR, Khalili H, Huang ES, Michaud DS, Izard J, Joshipura KJ, et al. A prospective study of periodontal disease and risk of gastric and duodenal ulcer in male health professionals. *Clin Transl Gastroenterol.* 2014;5:e49.
- [23] Yee KC, Wei MH, Yee HC, Everett KDE, Yee HP, Hazeki-Talor N. A screening trial of *Helicobacter pylori*-specific antigen tests in saliva to identify an oral infection. *Digestion.* 2013;87:163–9.
- [24] Song HY, Li Y. Can eradication rate of gastric *Helicobacter pylori* be improved by killing oral *Helicobacter pylori*? *World J Gastroenterol.* 2013;19:6645–50.
- [25] Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: A meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2011;40:317–24.
- [26] Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li WX. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011.
- [27] Anand PS, Nandakumar K, Shenoy KT. Are Dental Plaque, Poor Oral Hygiene, and Periodontal Disease Associated With *Helicobacter pylori* Infection? *J Periodontol.* 2006;77:692–8.
- [28] Conde JC, Manay JG, Acosta RC, Medina MS. Aislamiento de *Helicobacter pylori* en Sarro Dental de pacientes con Gastritis del Policlínico “Angamos”. *Rev Gastroenterol Perú.* 2006;26:373–6.

- [29] Mesquita B, Gonçalves MJ, Pacheco P, Lopes J, Salazar F, Relvas M, et al. *Helicobacter pylori* identification: A diagnostic/confirmatory method for evaluation. *Curr Microbiol*. 2014;69:245–51.
- [30] Bürgers R, Schneider-Brachert W, Reischi U, Behr A, Hiller K, Lehn N, et al. *Helicobacter pylori* in human oral cavity and stomach. *Eur J Oral Sci*. 2008;116:297–304.
- [31] Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015;20:1–7.
- [32] Bouziane A, Ahid S, Abouqal R, Ennibi O. Effect of periodontal therapy on prevention of gastric *Helicobacter pylori* recurrence: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2012;39:1166–73.
- [33] De Souza Gonçalves L, Souto R, Colombo AP V. Detection of *helicobacter pylori*, *enterococcus faecalis*, and *pseudomonas aeruginosa* in the subgingival biofilm of hiv-infected subjects undergoing HAART with chronic periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1335–42.
- [34] Jia C-L, Jiang G-S, Li C-H, Li C-R. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. *J Periodontol*. 2009;80:1606–9.
- [35] Song JY, Kim HH, Cho EJ, Kim TY. The relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic periodontitis. *Gut Liver*. 2014;8:35–40.

ANEXO

Detección del <i>Helicobacter Pylori</i> en la cavidad oral					
Observacionales analíticos					
Autor	Año	Tipo de estudio	Materiales y métodos	Conclusiones	
Conde JC, Manay JG, Acosta RC, Medina MS. ²⁸	2006	Observacional analítico	Fueron estudiados 115 pacientes de edades entre 20 y 70 años, habiendo un predominio en >50 años y sexo femenino. La muestra se procesó para el diagnóstico histológico de gastritis y la búsqueda de <i>Helicobacter pylori</i> .	Relación directa con los casos de gastritis y la positividad en el sarro dentario de <i>Helicobacter pylori</i> lo cual indica los pacientes de estos casos como reservorio de dicha bacteria.	
Silva DG, Stevens RH, MacEdo JMB y cols. ¹	2010	Observacional analítico	115 personas (47 hombres y 68 mujeres) fueron divididos en 4 grupos según si tenían enfermedades gástricas y periodontitis o no	<i>H. pylori</i> fue detectado en la placa supragingival, pero no en la placa subgingival, de los individuos con enfermedad periodontal y enfermedades gástricas superiores.	
EskandariA, Mahmoudpour A, Abolfazli N, Lafzi A ⁵	2010	Observacional analítico	Se cogió muestras supra y subgingivales de 67 pacientes con periodontitis crónica, 23 de los cuales también sufrían de gastritis. Se utilizó el método basado en la reacción en cadena de la polimerasa.	La placa dental infectada puede ser una fuente para la reinfección por <i>H. pylori</i> . Se sugiere la eliminación de placa junto con el tratamiento antibiótico para su erradicación.	
Assumpção MB, Martins LC, Barbosa HPM y cols. ⁹	2010	Observacional analítico	Se estudió la presencia de Hp en el estómago y en la placa dental de 99 pacientes adultos (69 mujeres y 30 hombres; de media 37 años) que se habían sometido a endoscopia gastrointestinal debido a problemas gástricos.	Detección de Hp en la placa fue más fiable por PCR que por test ureasa e histología. Se encontraron cepas patógenas de forma simultánea en la placa dental y la mucosa gástrica. La alta detección de DNA de Hp en placa, propone la hipótesis de infección por reflujo.	
Bharath TS, Reddy MS, Dhanapal R y cols. ¹⁰	2014	Observacional analítico	Se realizaron biopsias antrales y muestras de placa supragingival a 56 pacientes adultos dispepticos (46 varones y 10 mujeres).	Hp se detectó en la placa supragingival de individuos con enfermedades gástricas.	

Transversales			
Bürgers R, Schneider-Brachert W, Reischl U y cols. ³⁰	2008	Transversal	Se analizaron un total de 94 pacientes (48 mujeres, 46 hombres, con una media de edad 53 años), con endoscopia digestiva alta.
Casos y controles			
Chitsazi MT, Fattahi E, Farahani RMZ, Fattahi S. ¹⁶	2006	Casos y controles	88 pacientes con síntomas de dispepsia fueron asignados en dos grupos: infectados y no infectados con <i>Helicobacter pylori</i> .
De Souza Gonçalves L, Souto R, Colombo AP V ³³	2009	Casos y controles	Se seleccionaron entre 2003 y 2005 54 sujetos. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos según si eran VIH seropositivos o negativos, y si tenían periodontitis o no.
Silva DG, Stevens RH, Macedo JMB y cols. ¹⁸	2009	Casos y controles	62 individuos se dividieron en dos grupos: - Individuos sin enfermedad gástrica y <i>H. pylori</i> positivo (n = 32) - Individuos con enfermedad gástrica y <i>H. pylori</i> positivo (n = 30).
Revisiones sistemáticas			
Al Sayed A, Anand PS, Kamath KP, Patil S, Preetanath RS, Anil S. ³	2014	Revisión sistemática	Dos autores buscaron de forma independiente en las bases de datos: Medline, EMBASE, Biblioteca Cochrane, Web of Science, Google Scholar y Scopus.
Metátesis			
Zou QH, Li RQ. ²⁵	2011	Metátesis	Existe una estrecha relación entre la infección de <i>H. pylori</i> en la cavidad oral y el estómago. Hp es más difícil de erradicar en la cavidad oral que en el estómago y puede ser una fuente de reinfección.

Anexo 1. Tabla 1. Estudios que investigan la detección del *Helicobacter Pylori* en la cavidad oral.

Ensayo multicéntrico				
Yee KC, Wei MH, Yee HC, Everett KDE, Yee HP, Hazeki-Talor N. ²³	2013	Ensayo multicéntrico	Se evalúan 2 pruebas orales del antígeno inmunocromatográfico pylori en 201 participantes.	La importancia clínica del antígeno de <i>H.pylori</i> en la saliva sigue siendo incierta. La saliva puede ser un depósito desde donde la bacteria se transmite al estómago.

Anexo 1. Tabla 1. Estudios que investigan la detección del *Helicobacter Pylori* en la cavidad oral.

Identificación, transmisión y erradicación del <i>Helicobacter Pylori</i>			
Observacional analítico			
Autor	Año	Tipo de estudio	Materiales y métodos
Mesquita B, Gonçalves MJ, Pacheco P, Lopes J, Salazar F, Relvas M y cols. ²⁹	2014	Observacional analítico	Se estudiaron un total de 61 personas que fueron divididas en dos grupos: 31 pacientes con periodontitis y 30 pacientes sin.
Revisión sistemática			
Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. ¹⁹	2006	Revisión	Esta revisión se centra en los aspectos microbiológicos, clínicos, inmunológicos, y los bioquímicos de la patogénesis de <i>H. pylori</i> .
Cover TL, Blaser MJ. ²¹	2009	Revisión	En esta revisión, se discuten los factores biológicos que permiten al <i>H. pylori</i> colonizar el estómago humano.
Duś I, Dobosz T, Manzin A, Loi G, Serra C, Radwan-oczko M. ¹¹	2013	Revisión	Se incluyen estudios comprendidos entre los años 1984 y 2012 que estudian el uso de técnicas para la detección de diversas formas cocoides y espirales de <i>H. pylori</i> y la aplicación de PCR.
Hagyási K, Tulassay Z. ¹⁵	2014	Revisión	Esta revisión resume nuevos aspectos patogénicos y clínicos que surgen de la investigación del <i>Helicobacter Pylori</i> .
			<i>Helicobacter pylori</i> es el primer carcinógeno bacteriano reconocido oficialmente y es uno de los patógenos humanos más frecuentes. Su infección es un factor clave en la etiología de diversas enfermedades gastrointestinales.
			<i>H. pylori</i> es un patógeno humano que aumenta el riesgo de adenocarcinoma gástrico. Las prácticas médicas modernas pueden tener consecuencias que pueden incluir un riesgo aumentado de enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus secuelas, asma infantil, y los trastornos metabólicos.
			Las técnicas moleculares han demostrado su utilidad en el examen de la virulencia potencial de las formas cocoides de bacteria.
			La evolución clínica de la infección por <i>H. pylori</i> se determina por predisposición genética, factores de la cepa bacteriana, y factores ambientales.

Anexo 1. Tabla 2. Estudios que investigan la identificación, transmisión y erradicación del *Helicobacter Pylori*.

Kim SY, Choi DJ, Chung J-W. ¹³	2015	Revisión	Este artículo revisa la literatura reciente que describe la resistencia a los antibióticos y las tendencias en tratamiento del <i>H. pylori</i> .	El bismuto, y las terapias concomitantes se recomiendan como tratamiento de primera línea. Nuevas orientaciones terapéuticas incluyen los probióticos, nuevos agentes, y la nanotecnología.
Wang Y-K. ¹⁴	2015	Revisión	Esta revisión, se centra en la utilidad y las limitaciones de los métodos diagnósticos actuales. También hace hincapié en la detección de <i>H. pylori</i> en muestras orales.	La evolución de los métodos de diagnóstico actuales permiten tener un diagnóstico más preciso del <i>H. pylori</i> . Combinar los resultados de dos o más pruebas podría ser una estrategia razonable en la práctica clínica de rutina.
Mentis A, Lehours P, Mégraud F. ³¹	2015	Revisión	Se miraron estudios de prevalencia en los países económicamente menos avanzados.	El estudio mostró claramente la existencia de una transmisión familiar. La mayor parte de los métodos utilizados para el diagnóstico de la infección por <i>H. pylori</i> tienen un rendimiento eficiente.

Anexo 1. Tabla 2. Estudios que investigan la identificación, transmisión y erradicación del *Helicobacter Pylori*.

Relación enfermedad periodontal y problemas gastrointestinales				
Transversal				
Autor	Año	Tipo de estudio	Materiales y métodos	Conclusiones
Zheng Y, Liu M, Shu H, Chen Z, Liu G, Zhang Y. ²	2014	Transversal	68 pacientes se sometieron a un examen clínico oral y a la detección de la infección con Hp.	La prevalencia de la infección por Hp está relacionada con varios problemas sociales.
Song JY, Kim HH, Cho EJ, Kim TY. ³⁵	2014	Transversal retrospectivo	Se analizaron un total de 280 pacientes con periodontitis crónica y 280 sin entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de abril de 2012.	La enfermedad por reflujo gastroesofágico puede ser un factor de riesgo para la periodontitis crónica.
Ding Y-J, Yan T-L, Hu X-L, Liu J-H, Yu C-H, Li Y-M y cols. ⁶	2015	Transversal	Un total de 1050 se inscribieron en el estudio, 525 hombres y 525 mujeres del marzo 2013 a junio 2013.	La infección por <i>H. pylori</i> oral es común en la población china adulta, que se asocia de forma significativa con las enfermedades orales.
Casos y controles				
Anand PS, Nandakumar K, Shenoy KT. ²⁷	2006	Casos y controles	Se escogieron 134 pacientes de los cuales 65 pacientes tenían una serología de <i>H. pylori</i> , la prueba rápida de ureasa e histología positiva. Los 69 pacientes restantes fueron negativos para la serología de <i>H. pylori</i> , eran los controles.	La erradicación de <i>H. pylori</i> en la placa dental debe ser una parte importante de la gestión integral de las enfermedades gástricas asociadas con <i>H. pylori</i> .
Al Asqah M, Al Hamoudi N, Anil S, Al Jebreen A, Al-Hamoudi WK. ¹⁷	2009	Casos y controles	Un total de 101 pacientes con dispepsia se incluyeron en el estudio. Los sujetos fueron divididos dos grupos: periodontitis y no periodontitis	Los pacientes con mala higiene oral tienen una mayor prevalencia de <i>H. pylori</i> en la placa dental y en el estómago.
Salehi MR, Aboei MS, Naghsh N, Hajisadeghi S, Ajami E. ⁴	2013	Casos y controles	Se estudio una población de 100 pacientes, 42 sujetos eran varones y 58 eran mujeres y la media de edad de ellos fue 35,3 ± 10,6.	Los resultados no muestran que <i>H. pylori</i> esté implicado en la enfermedad periodontal.

Anexo 1. Tabla 3. Estudios que investigan la relación enfermedad periodontal y problemas gastrointestinales.

Cohortes			
Boylan MR, Khalili H, Huang ES, Michaud DS, Izard J, Joshipura KJ y cols. ²²	2014	Cohortes prospectivo	Se estudiaron 49.120 hombres con edades entre 40-75. Cada dos años, se evaluó la enfermedad periodontal, pérdida de dientes, y otros factores de riesgo para la úlcera gástrica y duodenal. La enfermedad periodontal se asocia a riesgo de incidente gástrico y úlcera duodenal.
Observacional analítico			
Czesnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, Guzik TJ, Loster B, Konturek SJ. ²⁰	2005	Observacional analítico	Fueron incluidos en el estudio un centenar de sujetos de 20-52 años a los que se les realizó un examen clínico bucal detallado, recogida de saliva (2 ml) y muestras de placa dental supragingival, así como UBT y extracción de sangre. Los resultados de este estudio revelaron que <i>H. pylori</i> es común en la cavidad oral, aunque el carácter de esta colonización oral sigue siendo poco clara.
Revisión sistemática			
Marbaix S, Soueidan A, Romani M, Campard G, Amador G. ¹²	2013	Revisión	Este trabajo revisa la actual evidencia sobre la relación de la enfermedad periodontal y el Hp. La carga bacteriana del Hp se incrementa con la enfermedad periodontal y la formación de bolsas periodontales. Se propone un protocolo de manejo clínico.
Anand PS, Kamath KP, Anil S. ⁷	2014	Revisión	Este trabajo revisa la actual evidencia sobre el papel de la placa dental, la saliva y la enfermedad periodontal en la infección por <i>H. pylori</i> . Hp puede ser detectado en la placa dental y saliva lo que sugiere que la cavidad oral puede ser un depósito extra-gástrico de <i>H. pylori</i> y jugar un papel importante en su transmisión y recurrencia.
Adler I, Muiño A, Aguas S, Harada L, Diaz M, Lence A y cols. ⁸	2014	Revisión	Se seleccionaron 48 artículos que informaban sobre la asociación entre la saliva, la placa y el <i>H. pylori</i> . Existe una estrecha relación entre la infección por <i>H. pylori</i> en la cavidad oral y el estómago.

Anexo 1. Tabla 3. Estudios que investigan la relación enfermedad periodontal y problemas gastrointestinales.

Tratamiento periodontal				
Cohortes				
Autor	Año	Tipo de estudio	Materiales y métodos	Conclusiones
Jia C-L, Jiang G-S, Li C-H, Li C-R. ³⁴	2009	Cohortes	A un total de 110 sujetos se les realizó la prueba de aliento de urea. Se dividió dos grupos; en 56 sujetos que recibieron control de la placa dental y 51 sujetos que no lo hicieron.	A largo plazo el control de la placa profesional se asoció con menor reinfección gástrica por <i>H. pylori</i> .
Protocolo (librería Cochrane)				
Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li WX. ²⁶	2011	Protocolo (librería Cochrane)	Se incluyeron ensayos controlados aleatorios que comparaban la terapia periodontal más la terapia triple con solo la terapia triple.	La terapia periodontal es un tratamiento coadyuvante útil para la infección por <i>H. pylori</i> gástrico.
Metanálisis				
Bouziane A, Ahid S, Abouqal R, Ennibi O. ³²	2012	Metanálisis	Se realizó búsquedas de ensayos controlados que comparaban la erradicación de Hp con el tratamiento de erradicación y la terapia periodontal con el tratamiento de erradicación solo.	La adición del tratamiento periodontal para el tratamiento de erradicación parece reducir la recurrencia gástrica por <i>H. pylori</i> .
Casos y controles				
Song HY, Li Y. ²⁴	2013	Casos y controles	Se examinó un total de 391 pacientes con dispepsia por Hp. Otros 40 voluntarios sin molestias fueron sometidos los mismos métodos.	El tratamiento con únicamente enjuague bucal o combinado con tratamiento periodontal puede reducir la prevalencia de <i>H. pylori</i> por vía oral y mejorar la tasa de erradicación del Hp gástrico.

Anexo 1. Tabla 4. Estudios que investigan el Tratamiento Periodontal.