



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA  
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

Patogenia en la infección por *Helicobacter pylori*

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE QUÍMICA FARMACEUTA

AUTOR/A: Velecela Cordero, Ximena Alexandra

DIRECTOR/A: Buela Salazar, Lenys Margarita M.Sc.

CUENCA

2019

## DECLARACIÓN

Yo, Velecela Cordero Ximena Alexandra declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado la totalidad de las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento; y eximo expresamente a la UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales.

La UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, puede hacer uso de los derechos correspondientes de este trabajo, según lo establecido por la ley de propiedad intelectual, por su reglamento y normativa institucional vigente.

f)  .....

Autor/a: Velecela Cordero, Ximena Alexandra

C.I.: 0302407358

## CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

Lenys Margarita Buela Salazar, M.Sc.

**DOCENTE DE LA UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado "PATOGENIA EN LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*", realizado por VELECELA CORDERO XIMENA ALEXANDRA, ha sido revisado y orientado durante su ejecución, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Cuenca, 05 de Febrero del 2020

f).....

Tutor/a: Buela Salazar, Lenys Margarita M.Sc.

## DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a Dios, por haberme brindando una vida llena de salud, alegrías, sabiduría, experiencias, y por permitirme alcanzar una de mis metas más  
anheladas.

A mis padres quienes son un pilar fundamental en mi vida, porque con su amor y ejemplo me han guiado por un buen camino. A mi madre Hilda, quien es mi fuerza y mi motor, que me ha acompañado durante estos cinco años de carrera, brindándome su apoyo incondicional en cada momento difícil. A mi padre Rolando, por su esfuerzo y porque a pesar de la distancia ha estado para apoyarme.

A mis hermanas Adriana y Cristina, que siempre han estado para escucharme, ayudarme y darme su cariño incondicional.

## **EPÍGRAFE**

Sanar es una cuestión de tiempo, pero a veces también es cuestión de oportunidad.

Hipócrates (460 a.c.)

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco principalmente a Dios porque me ha bendecido, durante toda mi carrera profesional y me ha permitido alcanzar una meta importante en mi vida. A mis padres por su apoyo incondicional en este proceso educativo, porque sin ellos este logro no sería posible y a mis hermanas de quienes he recibido motivación y ánimo para lograr lo que me propuesto.

A mi directora de tesis Lenys Buela M.Sc., por su esfuerzo, dedicación y el tiempo brindado durante la elaboración de este trabajo; quien con sus conocimientos y experiencia me ha ayudado a la culminación del mismo.

A todos los docentes de la Carrera de Biofarmacia, quienes me compartieron sus conocimientos a lo largo de mi formación profesional.

Gracias infinitas a todos.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- BabA:** Adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo.
- C:** Citosina.
- CagA:** Proteína asociada a citotoxina.
- G:** Guanina.
- HP-NAP:** Proteína activadora de neutrófilos.
- IBP:** Inhibidores de la bomba de protones.
- IFN- $\gamma$ :** Interferón gamma.
- IFN- $\beta$ :** Interferón beta.
- Ig:** Inmunoglobulina.
- IL:** Interleucina.
- LSP:** Lipopolisacáridos.
- MALT:** Tejido linfoide asociado a las mucosas.
- OipA:** Proteína inflamatoria externa.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- PAI cag:** Isla de patogenicidad de genes asociada a citotoxina.
- pb:** Pares de bases.
- PME:** Proteínas de la membrana externa.
- PMN:** Leucocitos polimorfonucleares.
- SabA:** Adhesina de unión al ácido siálico.
- T4SS:** Sistema de secreción tipo IV.
- TLR:** Receptores tipo Toll.
- TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>SITUACIÓN PROBLEMÁTICA</b> .....	2
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	2
<b>OBJETIVOS</b> .....	3
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	3
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	3
<b>MARCO METODOLÓGICO</b> .....	3
<b>CAPÍTULO I</b> .....	4
<b>1. HELICOBACTER PYLORI</b> .....	5
1.1. HISTORIA.....	5
1.2. CARACTERÍSTICAS.....	5
1.3. TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN.....	6
1.3.1. Especies de <i>Helicobacter</i> gástrico.....	6
1.3.2. Especies de <i>Helicobacter</i> enterohepáticos.....	7
1.4. MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA.....	8
1.4.1. Membrana Interna.....	9
1.4.2. Membrana Externa.....	9
1.5. EPIDEMIOLOGÍA.....	9
1.6. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN.....	10
1.7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	10
1.8. DIAGNÓSTICO.....	10
1.8.1. Métodos Invasivos.....	11
1.8.2. Métodos No invasivos.....	12
1.9. TRATAMIENTO.....	13
<b>CAPÍTULO II</b> .....	15
<b>2. PATOGENIA</b> .....	16
2.1. COLONIZACIÓN.....	17
2.1.1. Penetración de moco gástrico.....	18
2.1.2. Interacción de <i>H. pylori</i> con el moco gástrico.....	19
2.2. INTERACCIÓN DE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> CON LAS CÉLULAS EPITELIALES.....	20
2.3. FACTORES DE VIRULENCIA.....	21
2.4. FACTORES DE PATOGENICIDAD.....	23
2.5. <i>HELICOBACTER PYLORI</i> Y EL SISTEMA INMUNE.....	24

2.5.1.	Inmunidad Innata .....	24
2.5.2.	Generación de la respuesta inmune y <i>Helicobacter pylori</i> .....	25
2.5.3.	Respuesta Inespecífica.....	25
2.5.4.	Respuesta Reguladora de los Linfocitos TH.....	25
<b>CAPÍTULO III</b>	.....	<b>26</b>
<b>3. ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES</b>	.....	<b>27</b>
3.1.	GASTRITIS.....	27
3.1.1.	Epidemiología.....	28
3.1.2.	Fisiopatología .....	28
3.2.	ÚLCERAS PÉPTICAS .....	28
3.2.1.	Epidemiología.....	29
3.2.2.	Fisiopatología .....	29
3.3.	CÁNCER GÁSTRICO .....	29
3.3.1.	Epidemiología.....	30
3.3.2.	Fisiopatología .....	30
<b>4. ENFERMEDADES EXTRAINTESTINALES</b>	.....	<b>31</b>
4.1.	ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO .....	31
4.1.1.	Epidemiología.....	31
4.1.2.	Fisiopatología .....	31
4.2.	ENFERMEDAD CORONARIA ATEROSCLERÓTICA .....	32
4.2.1.	Epidemiología.....	32
4.2.2.	Fisiopatología .....	32
4.3.	ENFERMEDAD DE PARKINSON .....	32
4.3.1.	Epidemiología.....	32
4.3.2.	Fisiopatología .....	33
4.4.	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	33
4.4.1.	Epidemiología.....	33
4.4.2.	Fisiopatología .....	33
4.5.	MIGRAÑA .....	33
4.5.1.	Epidemiología.....	34
4.5.2.	Fisiopatología .....	34
<b>CONCLUSIONES</b>	.....	<b>35</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	.....	<b>36</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	.....	<b>37</b>
<b>ANEXOS</b>	.....	<b>43</b>

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), produce una infección muy frecuente a nivel mundial. Es una bacteria Gram negativa, que coloniza el estómago y el intestino, gracias a los factores de patogenicidad que le permiten a la bacteria adherirse a la mucosa gástrica, ocasionando daños en las células epiteliales, lo que produce un proceso inflamatorio que afecta al tejido gástrico. **OBJETIVO:** El objetivo de esta investigación fue analizar la patogénesis de la infección por *H. pylori*. **METODOLOGÍA:** Para el estudio se utilizó la técnica de revisión bibliográfica en buscadores académicos como PubMed, Revista de la Sociedad de Microbiología, Scielo, Elsevier, Redalyc, Google Académico; en la búsqueda de información se combinaron palabras claves, y se incluyeron artículos originales, de revisión, tesis de pregrado y postgrado. **DESARROLLO:** *H. pylori* coloniza el antro del estómago donde sobrevive a través de la síntesis de ureasa y sus flagelos envainados, que le permiten a la bacteria atravesar la capa de moco gástrico y lograr su colonización; gracias a las proteínas de membrana que intervienen en la adherencia con las células huésped y los genes de virulencia que provocan citotoxicidad a nivel de la mucosa gástrica. **CONCLUSIONES:** La patogénesis de la infección por *H. pylori*, se produce por diversos mecanismos ocasionados por la célula huésped, factores de virulencia y factores de patogenicidad, que ayudan a la bacteria a adaptarse al medio ácido del estómago ocasionando daños graves en la mucosa gástrica, con el propósito de sobrevivir en este medio y lograr su colonización.

**PALABRAS CLAVE:** *Helicobacter pylori*, genes, patogénesis, factores de virulencia y cáncer gástrico.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), produces a most frequent infections around the world. It is a Gram negative bacterium, it colonizes the stomach and intestine, thanks to the pathogenicity factors that allow the bacteria adhere to the gastric mucosa causing damage to the epithelial cells, which produces an inflammatory process that affects to gastric tissue. **OBJECTIVE:** The objective of this research was to analyze the pathogenesis of *H. pylori* infection. **METHODOLOGY:** For the study the bibliographic review technique was used in search engines such as PubMed, Journal of the Society of Microbiology, Scielo, Elsevier, Redalyc, Google Scholar; in the search of information, keywords were combined, and original, review, undergraduate and postgraduate thesis were included. **DEVELOPMENT:** *H. pylori* colonizes the stomach antrum where it survives thorough the synthesis of urease and its sheathed flagella, which allow the bacteria cross though the gastric mucus layer and get it colonization; thanks to the membrane proteins involved in adhesion with host cells and virulence genes that cause cytotoxicity at the level of gastric mucosa. **CONCLUSIONS:** The pathogenesis of *H. pylori* infection is caused by many mechanisms for the host cell, virulence factors and pathogenicity factors, which help the bacteria adapt to the acidic environment of the stomach generating serious damage to the gastric mucosa, with the propose for survive in this environment and achieve its colonization.

**KEYWORDS:** *Helicobacter pylori*, genes, pathogenesis, virulence factors and gastric cáncer.

## INTRODUCCIÓN

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), produce una infección muy frecuente a nivel mundial que afecta a todas las personas sin importar su género, etnia y estrato social. Dentro del género *Helicobacter*, la especie más significativa es *H. pylori* que coloniza el estómago y el intestino; su presencia se relaciona con gastritis, úlceras pépticas, adenocarcinomas y linfomas asociados a la mucosa (MALT); razón por la cual se considera a la bacteria como un carcinógeno tipo 1 de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1, 2).

La infección por *H. pylori*, es alta en los países en vías de desarrollo donde afecta hasta un 90% de la población, por el contrario en los países desarrollados la infección alcanza aproximadamente un 20% (3).

*H. pylori* es una bacteria Gram negativa que crece en condiciones de microaerofilia, tiene una forma en espiral corta, que coloniza específicamente el epitelio gástrico y posee la capacidad para subsistir en el ambiente del estómago cuyo pH es ácido (3). La bacteria perdura en este entorno debido a la presencia de diversos factores de patogenicidad que le permiten a *H. pylori* adaptarse al mismo, originando sustancias que neutralizan los ácidos y forman una barrera protectora, que favorece la entrada de la bacteria al estómago hasta detectar el sitio para adherirse (4). Entre los factores de patogenicidad se distinguen los de virulencia que cumple un papel fundamental en la bacteria, ya que ocasionan daños a las células epiteliales directamente o estimulan la producción de citosinas, por lo que se produce un proceso inflamatorio que afecta al tejido gástrico. Entre los factores de virulencia más importantes se distingue a la proteína asociada al gen A, encargada de activar las señales de la célula del hospedero, provocando efectos negativos como ruptura de uniones intercelulares, estimulación de linfocitos y apoptosis celular (5).

La infección producida por la bacteria se adquiere generalmente durante la infancia donde puede permanecer asintomática, pero con el pasar de los años se desarrolla la sintomatología. Lo que favorece a la aparición de enfermedades gastrointestinales, siendo responsable la patogénesis de la bacteria que involucra la condición del huésped, la respuesta bacteriana, los factores de virulencia y los factores ambientales (6, 5). La transmisión del microorganismo ocurre a través de las siguientes vías: oral-oral, fecal-oral por el consumo de agua contaminada que contiene heces y gástrica-oral (iatrogénica) (6).

En el siguiente trabajo se describe brevemente las características de *H. pylori*, su patogenia y la relación de las enfermedades gastrointestinales con la infección.

## **SITUACIÓN PROBLEMÁTICA**

La infección por *H. pylori*, representa un problema importante de salud pública, a causa de las altas tasas de infección que varían de acuerdo a las zonas geográficas y condiciones socioeconómicas bajas, que son un factor de riesgo para el contagio de la bacteria.

*H. pylori* es una bacteria Gram negativa, que reside en el tracto gastrointestinal específicamente en el estómago, por su capacidad de movilidad, adherencia y supervivencia en medio ácido, que beneficia la colonización del mismo. En general, la infección por *H. pylori* se presenta de manera asintomática pero con el tiempo se vuelve sintomática, ocasionando enfermedades gastrointestinales y extraintestinales.

Las enfermedades son provocadas por los procesos inflamatorios que lesionan el epitelio gástrico y causan daños celulares en la mucosa gástrica; estos procesos se originan por la presencia de factores de virulencia que mejoran la patogenicidad de la bacteria. Por lo que se considera a este patógeno, como un riesgo para la salud de las personas.

## **JUSTIFICACIÓN**

*H. pylori* es considerado un patógeno, por su relación con diferentes enfermedades que afectan al estómago y a otros órganos que se encuentran fuera del él. En efecto, es importante detectar la infección por *H. pylori* a tiempo, ya que es el causante de iniciar un proceso infeccioso que origina la aparición de muchas afecciones relacionadas con el daño de la mucosa gástrica en adultos como en niños.

El presente estudio se enfocó en una investigación bibliográfica minuciosa sobre la patogenia de la infección por *H. pylori*, que brinda un aporte teórico sobre la colonización, la interacción de las células epiteliales con la bacteria; además de los factores de patogenicidad y virulencia que se relacionan con en el desarrollo de las enfermedades. Esta investigación recopiló distintas indagaciones sobre el tema mencionado realizados en diferentes países y en Ecuador, con el propósito de evidenciar que la infección por *H. pylori* es un problema de salud pública.

Los beneficios humanos que presentó el estudio es fomentar una adecuada promoción de la salud para evitar el desarrollo de enfermedades gastrointestinales y extraintestinales, que son una consecuencia de la infección. Además, de obtener el título de Química Farmaceuta.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Analizar la patogénesis de la infección por *H. pylori*.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar los factores asociados con la colonización de la mucosa gástrica.
- Explicar los mecanismos que favorecen a la patogénesis gástrica causada por la infección por *H. pylori*.
- Describir las enfermedades gastrointestinales y extraintestinales, relacionadas con la infección por *H. pylori*.

## **MARCO METODOLÓGICO**

Para la ejecución de este trabajo se utilizó una investigación no experimental, descriptiva y cualitativa, para obtener información acerca del tema mencionado a través de una revisión bibliográfica en diferentes libros de Microbiología y en buscadores académicos como PubMed, Revista de la Sociedad de Microbiología, Scielo, Elsevier, Redalyc, Google Académico. Además, se empleó artículos originales, de revisión, tesis de pregrado y postgrado; considerando los años de publicación desde 2015 hasta 2019. Sin embargo, se utilizó otros artículos de años anteriores debido a que contaban con información de interés para la investigación y se consideró artículos en español e inglés.

En el estudio realizado se empleó palabras claves como *Helicobacter pylori*, genes, patogénesis, factores de virulencia y cáncer gástrico.

# **CAPÍTULO I**

## 1. *HELICOBACTER PYLORI*

### 1.1. HISTORIA

El descubrimiento de *H. pylori* sucedió en 1983 gracias a los galenos australianos Robin Warren y Barry Marshall, quienes identificaron la bacteria en pacientes con gastritis, úlceras gástricas o duodenales. Mediante los resultados obtenidos propusieron que *H. pylori* estaba implicado en el desarrollo de estas enfermedades. Los médicos cultivaron de la mucosa gástrica un bacilo corto, microaerófilo y de forma espiral, que se relacionó con la inflamación del tracto gastrointestinal (7). Al principio, el microorganismo fue clasificado como *Campylobacter*, (primero *C. pyloridis* y luego *C. pylori*), sin embargo, luego de varios análisis se concluyó que las características morfológicas, estructurales y bioquímicas pertenecían al género *Helicobacter* (8).

A partir del año 2001, la OMS consideró al *H. pylori* como un carcinógeno gástrico tipo 1 por su relación con el cáncer gástrico y luego de cuatro años los galenos australianos fueron reconocidos con el Premio Nobel de Medicina, por su contribución en el avance de las enfermedades relacionadas con el estómago (9).

### 1.2. CARACTERÍSTICAS

*H. pylori* es un bacilo Gram negativo, curvilíneo, microaerófilo, posee una forma característica de espiral; que coloniza específicamente el epitelio gástrico. Es la única bacteria que infecta la mucosa gástrica, debido a su capacidad para resistir en el entorno ácido del estómago mediante la síntesis de ureasa que beneficia la colonización en el epitelio gastrointestinal. *H. pylori* se encuentra en la región anatómica del antro, donde se produce la mayor colonización bacteriana a través de sus flagelos polares que se desplazan hasta entrar en contacto con el epitelio gástrico y es importante mencionar que la bacteria da positiva a las pruebas bioquímicas de catalasa, oxidasa y ureasa (10, 2, 7).

Para su crecimiento *H. pylori*, necesita de medios complejos suplementados con sangre, suero, carbón, almidón o yema de huevo y para que la bacteria se desarrolle requiere de niveles de oxígeno entre 2 a 5% con una necesidad adicional de dióxido de carbono en un 5 a 10% y a una temperatura óptima de 30 a 37°C; sin embargo el bacilo puede desarrollarse en microaerofilia a una temperatura de 35 a 39°C (2, 11).

Cabe recalcar, que la bacteria crece a un pH de 6 a 7 y no a un pH de 2 dentro de la luz gástrica. Por lo tanto, el microorganismo habita en las partes profundas de la mucosa cerca de la superficie epitelial donde existe un pH fisiológico (12).

### 1.3. TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

La bacteria *H. pylori* está implicada en la aparición de enfermedades gastrointestinales, pertenece a la subdivisión de las Proteobacterias, orden *Campylobacter* y familia *Helicobacteraceae* (11).

Tabla 1: Clasificación taxonómica de *Helicobacter pylori*

Reino	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Clase	Epsilonproteobacteria
Orden	<i>Campylobacter</i>
Familia	Helicobacteraceae
Género	<i>Helicobacter</i>
Especie	<i>Helicobacter pylori</i>

Fuente: (8).

El género *Helicobacter* se subdivide en 24 especies entre las más importantes se mencionan: *Helicobacter* gástrico que coloniza el estómago y *Helicobacter* enterohepáticos colonizan el intestino y el hígado. Dentro de las especies de *Helicobacter* gástrico el más destacado es *H. pylori*, ya que es el más conocido y tiene un gran impacto sobre la salud humana. Es importante mencionar que *H. pylori* coloniza el estómago además de estar asociado a gastritis, úlceras pépticas, MALT y adenocarcinomas (13, 2, 14).

#### 1.3.1. Especies de *Helicobacter* gástrico

Estas especies se han adaptado a las condiciones inhóspitas de la mucosa gástrica, además de ser ureasa positiva y altamente móviles por medio de sus flagelos. Se incluyen las siguientes:

- *Helicobacter felis*: esta especie fue aislada por primera vez en el estómago de un gato y después se encontró en perros. Posee una morfología helicoidal con fibras periplásmicas típicas y necesita de alta humedad para su desarrollo.
- *Helicobacter mustelae*: se encuentra en el estómago del hurón y fue aislado luego de *H. pylori*, se presenta en forma de una varilla pequeña con múltiples flagelos polares y laterales. Se considera que el estómago del hurón es similar al estómago del ser humano a nivel anatómico como fisiológico, por ende se asocia con úlceras gástricas, MALT, adenocarcinoma y gastritis.

- *Helicobacter acinonychis*: se considera un patógeno de guepardos y otros felinos, además es el pariente más cercano a *H. pylori* y comparte varios factores de virulencia del mismo. Se debe mencionar que la presencia de esta especie se asocia con gastritis crónica y ulceración (11).
- *Helicobacter heilmannii*: se ha aislado de diferentes animales en particular de perros, gatos, guepardo, cerdos, primates y de vez en cuando de estómagos humanos. Esta bacteria presenta una forma espiral pero carece de fibras periplásmicas, además de poseer flagelos envainados en ambos extremos de la célula y la infección por esta bacteria provoca gastritis (14).

### 1.3.2. Especies de *Helicobacter* enterohepáticos

Encargadas de colonizar el tracto gastrointestinal inferior, incluidos los intestinos, el íleon y el colon; estas bacterias causan infecciones persistentes asociadas a inflamación crónica e hiperproliferación de células epiteliales que conducen a una enfermedad neoplásica y comprende las siguientes especies:

- *Helicobacter hepaticus*: se aisló principalmente de una colonia de ratones en las que provocaban hepatitis crónica activa y tumores hepáticos. Posee una morfología similar a *Campylobacter*, con flagelos con vaina bipolar, son positivas a las pruebas bioquímicas de ureasa, oxidasa, catalasa, y se desarrollan en medios de crecimiento estándar de *H. pylori* (11).
- *Helicobacter cinaedi*: se encuentran en primates y humanos, causando gastroenteritis y bacteriemia.
- *Helicobacter canis*: se aisló de las heces de perros y gatos, su presencia se ha relacionado con enfermedades hepatobiliares y gastrointestinales (15).
- *Helicobacter fennelliae*: se ha aislado de pacientes inmunodeprimidos en los que causa gastroenteritis y bacteriemia.
- *Helicobacter flexispira*: esta especie provoca bacteriemia con celulitis e infecciones en heridas de pacientes inmunodeprimidos (2).
- *Helicobacter pullorum*: se cultivó del hígado, duodeno y ciego de los pollos, la infección causada por esta especie provoca gastroenteritis y enfermedades hepatobiliares (15).

Tabla 2: Características de las especies de *Helicobacter*

<b>Especies que colonizan el Epitelio Gástrico</b>		
<b>Especie</b>	<b>Huésped</b>	<b>Patología</b>
<i>Helicobacter pylori</i>	Ser humano, primate	Adenocarcinoma gástrico, gastritis, úlcera péptica y MALT (11).
<i>Helicobacter felis</i>	Gatos y perros	Gastritis y úlcera péptica (11).
<i>Helicobacter mustelae</i>	Hurón	MALT, adenocarcinoma, úlcera péptica y gastritis (11).
<i>Helicobacter acinonychis</i>	Guepardo y otros felinos	Gastritis y úlcera péptica (11).
<i>Helicobacter heilmannii</i>	Ser humano, gato, perro, mono	MALT y gastritis (11).
<b>Especies que colonizan el Intestino y el Hígado</b>		
<i>Helicobacter hepaticus</i>	Ratón	Hepatitis crónica y tumores hepáticos (13).
<i>Helicobacter cinaedi</i>	Hámster y perros	Gastroenteritis y bacteriemia (15).
<i>Helicobacter canis</i>	Perros y gatos	Gastroenteritis (13).
<i>Helicobacter fennelliae</i>	Perros y primates	Gastroenteritis (13).
<i>Helicobacter flexispira</i>	Gatos y perros	Bacteriemia (2).
<i>Helicobacter pullorum</i>	Pollos	Hepatitis aguda leve y gastroenteritis (15).

Fuente: Autor

#### 1.4. MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

*H. pylori* es un bacilo Gram negativo, curvado, en forma de espiral móvil, con múltiples flagelos, microaerófilo que requiere de condiciones bajas de oxígeno para sobrevivir; mide aproximadamente de 2 a 4  $\mu\text{m}$  de largo por 0.5 a 1  $\mu\text{m}$  de ancho. La bacteria posee de 2 a 6 flagelos que le confieren movilidad, y en su estructura se distingue una doble membrana asimétrica como: la membrana interna con fosfolípidos y la membrana externa con lipopolisacáridos (LSP) (16, 17).

#### 1.4.1. Membrana Interna

Está formada por una red estructurada de fosfolípidos anclados a peptidoglicanos en los que se comprende a las proteínas de unión a penicilina y a la mureína (17).

#### 1.4.2. Membrana Externa

Se compone de adhesinas, LSP y porinas, la membrana externa de *H. pylori* es diferente de las demás bacterias Gram negativas, debido a estudios estructurales que han demostrado la ausencia de proteínas integrales y porinas en las bacterias mencionadas (17).

- Adhesinas: se encargan de adherirse al epitelio gástrico y aseguran la unión a las células del huésped. Esta adhesión es importante porque se evita el vaciado gástrico, los movimientos peristálticos y proporciona un mecanismo de protección frente a la acidez gástrica (17).
- Lipopolisacáridos: permiten la unión del microorganismo a la laminina, además de beneficiar la disminución de la producción de pepsinógeno por parte del huésped, para evitar la degradación de la célula bacteriana. Los LSP constan de:
  - a. Lípido A o endotoxina A: permite al *H. pylori*, la interacción con su ambiente y ayuda a reducir la respuesta inmune ocasionada por los componentes de la membrana externa.
  - b. Oligosacárido: constituyen la estructura normal de los LSP, que son características únicas del bacilo.
  - c. Cadena Lateral O: posee una similitud con los antígenos del grupo sanguíneo ABO, y esta condición protege a la bacteria de la eliminación del sistema inmunitario (17, 2).
- Porinas: proteínas cuya función consiste en permitir el paso de agua y nutrientes de bajo peso molecular al interior de la célula bacteriana (17).

#### 1.5. EPIDEMIOLOGÍA

Desde el instante en que se aisló por primera vez este microorganismo, se ha recolectado diversa información sobre la infección por esta bacteria. La OMS indica que la infección por *H. pylori* representa una incidencia alta en la población; alcanzando cifras del 70 a 90% en países en vías de desarrollo, mientras que en países desarrollados la infección es del 20 a 40% (2, 18).

## 1.6. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El mecanismo más frecuente es de persona a persona; este microorganismo ha sido detectado mediante técnicas de biología molecular donde se ha identificado *H. pylori* en: la placa dental, jugo gástrico y heces. También se debe mencionar la transmisión por agua y alimentos contaminados (19).

De acuerdo a lo mencionado se han considerado las siguientes vías de transmisión:

- Oral-Oral: se caracteriza por la presencia transitoria de bacterias en la boca que se transmiten por medio de la saliva o por compartir utensilios (10).
- Fecal-Oral: a través del agua o alimentos contaminados, que actúan como un reservorio temporal de la bacteria. En los alimentos *H. pylori* puede sobrevivir en carnes frescas, algunos lácteos y hortalizas, a temperaturas por debajo de 30°C.
- Gástrica-Oral (Iatrogénica): se produce por el contacto con endoscopios, sondas, tubos y otros instrumentos que no han sido desinfectados adecuadamente (19).

La transmisión de *H. pylori* se da por la capacidad de supervivencia temporal que posee la bacteria al medio ambiente y la presencia de los factores de riesgos como: características económicas, socioculturales, prácticas higiénicas inadecuadas, agua y alimentos contaminados (10, 19).

## 1.7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

*H. pylori* se asocia con múltiples afecciones gastrointestinales que afectan a los niños y adultos. En el caso de los niños la sintomatología es variada desde una etapa asintomática hasta la aparición de dolores epigástricos, distensión abdominal, estreñimiento alternado con periodos de diarrea y pirosis (20).

La infección aguda ocasionada por la bacteria produce dolor, náuseas, vómitos y fiebre; síntomas que duran por una o dos semanas. Cuando *H. pylori* coloniza la mucosa gástrica, permanece por años o incluso toda la vida, es importante recordar que los pacientes con úlceras duodenales y gástricas presentan esta infección (12).

## 1.8. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de *H. pylori* se emplean diversos métodos en la actualidad entre ellos:

- Métodos Invasivos.
- Métodos No invasivos.

El método ideal para un diagnóstico no debe ser invasivo, económico, sensible y preciso; que permita reconocer una infección activa de una anterior. Sin embargo, los métodos que se mencionan a continuación no poseen estas características, por ende al elegir uno de estos métodos se debe conocer la epidemiología, el diagnóstico, seguimiento y las características del paciente (21).

#### 1.8.1. Métodos Invasivos

Permiten valorar la presencia de *H. pylori* y determinar el grado de lesión de la mucosa gástrica, que se realiza a través de endoscopia (22). Se incluyen los siguientes métodos:

##### a. Histología

Es un método sencillo que permite conocer las lesiones de la mucosa gástrica, su inflamación, displasia, neoplasia, metaplasia intestinal, atrofia glandular y la densidad de colonización por *H. pylori* (21). Para obtener un diagnóstico preciso, se recomienda la obtención mínima de tres biopsias en diferentes sitios a nivel gástrico: en la incisura angularis, la curvatura mayor del cuerpo y cerca del antro; que van a depender de la calidad del laboratorio, de las muestras obtenidas y de la distribución de la bacteria para obtener un resultado adecuado (22).

##### b. Cultivo

Se emplea para la clasificación genotípica, el diagnóstico e identificación, y la sensibilidad o resistencia a antimicrobianos (22). Para el cultivo y el aislamiento de la bacteria se utilizan diferentes medios como caldo cerebro-corazón, agar Müller-Hilton, Brucella y Columbia; suplementados con 5 a 10% de sangre humana, caballo y carnero. Solamente el agar Brucella es el único suplementado con 7% de sangre y antibióticos entre ellos: anfotericina B, trimetropina y vancomicina (21).

##### c. Prueba de la Ureasa

Es el método más utilizado en el diagnóstico de laboratorio, permite detectar la presencia de *H. pylori* mediante la actividad de la enzima ureasa en una biopsia gástrica. Para ello, se coloca la muestra en un tubo con urea que contiene además un indicador de pH, la prueba es positiva cuando se hidroliza la urea en anhídrido carbónico y amoníaco; estos últimos generan un cambio de color de amarillo a rosa (21).

#### d. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Es una técnica que posee una sensibilidad del 100%, que tiene la ventaja de permitir la detección de cepas resistentes a antibióticos, lo que permite la erradicación de la bacteria y divisar fallas en los tratamientos farmacológicos para erradicarlo (21).

#### e. Hibridación in situ

Esta prueba consiste en la identificación de la bacteria mediante la utilización de sondas de hibridación fluorescentes (FISH). Las muestras de biopsias gástricas positivas, a través de las sondas se unen al ácido ribonucleico ribosómico de la subunidad 16S del ribosoma (16S ARNr) (21).

### 1.8.2. Métodos No invasivos

Determinan la ausencia o presencia de infección activa por *H. pylori* y no se emplea una vía endoscópica (22). Se mencionan los siguientes:

#### a. Prueba del aliento a urea

Al paciente se le da de beber urea marcada con  $^{13}\text{C}$  que se diluye en ácido cítrico, que es degradada en el estómago por la ureasa de *H. pylori*, produciendo dióxido de carbono que pasa de la mucosa gástrica hacia la circulación sanguínea para ser eliminada por el aire espirado (22).

#### b. Serología

Consiste en la detección de anticuerpos séricos de clase IgG o IgA que están dirigidos contra antígenos específicos de *H. pylori*. El sistema inmunitario del paciente, responde a la infección por este microorganismo con un aumento transitorio de IgM y que posteriormente está acompañada de un aumento de anticuerpos de la clase IgG e IgA, estos últimos perduran en la infección (21, 22).

#### c. Prueba de Sangre

Consiste en detectar los anticuerpos séricos de IgG dirigidos contra los antígenos del microorganismo, que están presentes en el suero por un lapso de 21 días luego de haber adquirido la infección y perdura por un tiempo prolongado, después de la erradicación bacteriana (21, 22).

#### d. Prueba de Antígenos Fecales

Se realizan mediante técnicas inmunoenzimáticas que son utilizadas para detectar el inicio de la infección bacteriana, además de confirmar la erradicación de la misma. Esta prueba emplea anticuerpos anti-*H. pylori* que son absorbidos por una microplaca con el propósito de capturar los antígenos de la bacteria presentes en la materia fecal diluida y se utiliza mucho en los niños porque es fácil de realizar y por su seguridad (21, 22).

#### e. Prueba de Inmunocromatografía

Se utiliza en niños y personas mayores, a través de la detección de la enzima catalasa en su estado nativo para el diagnóstico de la infección bacteriana (21).

#### f. Pruebas Moleculares

Permiten detectar a la bacteria de una manera rápida, precisa y sensible; para distinguir sus factores de virulencia y la resistencia a antibióticos. Para estas pruebas se utilizan muestras biológicas de la cavidad oral, gástrica y materia fecal. A medida que los conocimientos a nivel molecular avanza se podrá desarrollar estrategias actualizadas para el diagnóstico, tratamiento y prevención de *H. pylori* (22).

### 1.9. TRATAMIENTO

Hasta el momento para *H. pylori*, no existe un tratamiento que asegure su cura al 100%. Sin embargo, se conoce diferentes terapias para tratar la infección y la efectividad de las mismas depende de la fuerza antimicrobiana, la resistencia bacteriana, la tolerabilidad a los medicamentos, la duración y los factores biológicos (23). Se distinguen las siguientes:

- Terapia Triple.
- Terapia Cuádruple.
- Terapia Concomitante.

#### a. Terapia Triple

Consiste en el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) con dos antibióticos (amoxicilina y claritromicina), que se emplea durante 15 días siendo el tratamiento de primera elección para *H. pylori*. Si esta terapia falla es por causa de la resistencia bacteriana a claritromicina (21, 23). Por esta razón, la OMS ha incluido a *H. pylori* dentro de los 16 microorganismos considerados amenaza para el ser humano (24).

#### b. Terapia Cuádruple

Contiene IBP con bismuto subsalicato, metronidazol y tetraciclina, se recomienda por 14 días. Además otra terapia cuádruple está constituida con IBP más dos antibióticos (claritromicina o levofloxacina), y su ventaja es que puede superar la resistencia a la claritromicina (24, 23).

Esta terapia se utiliza en pacientes que no mejoran con la terapia triple, por lo que se aconseja una combinación diferente de antibióticos durante 14 días (21).

#### c. Terapia Concomitante

Se recomienda el uso de IBP con amoxicilina, claritromicina y metronidazol, al menos por 10 días. Esta terapia ha demostrado superioridad sobre la terapia estándar en los casos de resistencia a la claritromicina (23).

## **CAPÍTULO II**

## 2. PATOGENIA

El epitelio gástrico está constituido por una sola capa de células que se invaginan para formar glándulas gástricas organizadas y pobladas con diferentes tipos de células. Las glándulas gástricas pueden ser:

- Cardíacas: se ubican cerca del esófago, además de estar revestidas por células secretoras de moco.
- Oxínticas: se encuentra en el fondo y cuerpo del estómago, poseen células principales que producen pepsinógeno, células parietales que liberan ácido clorhídrico y células similares a la enterocromafina.
- Pilóricas: están en el antro, contienen células G y D encargadas de la producción de gastrina y somatostatina (25, 26).

El epitelio gástrico posee una función esencial que es proteger el tejido de la mucosa gástrica de microorganismos patógenos que pueden acceder a la luz gástrica. Para que *H. pylori* sobreviva y mantenga su infección, necesita de varios mecanismos que ayuden a la adaptación en el medio ácido del estómago (26).

Como se ha mencionado *H. pylori* coloniza esencialmente el antro del estómago donde sobrevive mediante la síntesis de ureasa y sus múltiples flagelos polares que le permite movilizarse hasta las células epiteliales gástricas. La bacteria establece su colonización de manera permanente en la mucosa a causa de la presencia de las proteínas de membrana externa (PME) que permiten su adherencia. Se debe indicar que *H. pylori* posee varios genes de virulencia que codifican proteínas efectoras que intervienen en el daño de la mucosa gástrica a través de un sistema de secreción tipo IV (T4SS) (1, 27).

### a. Genoma

Las primeras bacterias de *H. pylori* en la que se determinó la secuencia de nucleótidos fue en las siguientes: una cepa J99 que se aisló de un paciente en Estados Unidos; y la segunda fue identificada como una cepa 26695 en un paciente de Inglaterra. Al determinar la secuencia del genoma de estas cepas, se pudo comparar las mismas observándose que la cepa J99 es más pequeña que la cepa 26695 con 24036 pb (4).

Dentro del genoma de *H. pylori* se distinguen cuatro características únicas en su estructura espacial:

- El 1% del genoma codifica una familia que consta de 32 proteínas de la membrana externa.

- El genoma está asociado con la restricción y modificación del ADN.
- Que las secuencias específicas de *H. pylori* se identificaron como plásticas.
- La producción del gen *H. pylori* está relacionada con la biosíntesis de LSP y el sistema de modificación de la restricción de ADN (28).

#### b. Sistema de Secreción tipo IV (T4SS)

Constituye una familia de transportadores de macromoléculas que se encuentran en las células procariontas, permitiendo que se adapten al fondo celular y a los sustratos como sistemas de importación y exportación de ADN (29). El T4SS cumple con tres funciones esenciales que se clasifican de acuerdo a las siguientes categorías:

- Sistemas de conjugación: permite trasladar sustratos de ADN hacia las células receptoras.
- Sistemas de liberación o absorción de ADN: transportan el material genético hacia y desde el espacio extracelular.
- Máquinas de translocación: encargadas de transportar sustratos como proteínas pequeñas hasta nucleoproteínas hacia el espacio extracelular o a las células diana (30).

*H. pylori* utiliza el T4SS para la transferencia horizontal de genes y la citotoxina asociada al gen (Cag)-T4SS para interacciones con varias células del huésped. Este sistema se encuentra codificado en la isla de patogenicidad del gen asociado a citotoxina (PAI cag) y su actividad consiste en la inducción de la respuesta pro-inflamatoria, la translocación y fosforilación de tirosina de la proteína efectora CagA que es un sello esencial para las células huésped (29).

Además, la bacteria posee mecanismos de patogénesis complejos a diferencia de otras cepas bacterianas, por lo que se ha demostrado que la oncoproteína CagA y el T4SS desempeña un papel esencial en la inflamación y carcinogénesis del tracto gastrointestinal (29).

### 2.1. COLONIZACIÓN

Las células epiteliales que se encuentran recubiertas por una capa de moco, funcionan como una barrera física para evitar que los microorganismos patógenos colonicen e interactúe con el tejido subyacente. El proceso de colonización consiste en:

- Penetración de moco gástrico.
- Interacción de *H. pylori* con el moco gástrico.

### 2.1.1. Penetración de moco gástrico

La capa de moco en el estómago tiene 300  $\mu\text{m}$  de espesor, por lo tanto *H. pylori* debe penetrarla para lograr su colonización, que es realizada a través de la movilidad flagelar que le permite a la bacteria nadar en el contenido gástrico y de esta manera entrar a la capa de moco. A parte de los flagelos, la movilidad de *H. pylori* depende de la acción quimiotáctica en respuestas a diferentes moléculas como la urea, mucina, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y algunos aminoácidos (31, 32).

El pH de crecimiento óptimo para *H. pylori* es neutro, mientras que en medios líquidos el pH es 8.5; el ambiente ácido del estómago no es apto para su crecimiento y el microorganismo soluciona esta situación a través de la síntesis de la ureasa que juega un papel protector para la bacteria ya que le permite sobrevivir y colonizar este sitio (32).

La colonización exitosa de *H. pylori* depende de varios factores que le permitan perdurar en el ambiente hostil del estómago:

#### a. Ureasa

*H. pylori*, no es un microorganismo acidófilo y su clave para sobrevivir en las condiciones ácidas de la mucosa gástrica es por la producción de la enzima ureasa que provoca la colonización del estómago (31).

La bacteria produce una gran cantidad de ureasa intracelular que constituye el 10% de la producción de proteínas bacterianas mientras que la ureasa extracelular se ubica en la superficie bacteriana debido a la lisis de algunas bacterias en el estómago. La función de esta enzima consiste en hidrolizar la urea en amoníaco y dióxido de carbono, que son sustancias amortiguadoras que mitigan la acidez gástrica del ambiente del estómago (33, 34).

El amoníaco se encarga de neutralizar la acidez gástrica y es importante para proporcionar un ambiente favorable (casi neutro) alrededor de *H. pylori*, mientras tanto el dióxido de carbono se convierte en bicarbonato, manteniendo el pH periplásmico cerca de 6.1 a través de un mecanismo de aclimatación ácida. Además la producción de amoníaco altera las uniones celulares, viola la integridad celular y lesiona el epitelio gástrico, por lo que el dióxido de carbono protege la bacteria de la actividad bactericida y la muerte intracelular por los fagocitos (33).

#### b. Motilidad

El flagelo es el órgano que le confiere motilidad a la bacteria, compuesto por subunidades de proteínas. Los flagelos de este microorganismo se extienden de 3 a 5  $\mu\text{m}$  desde la superficie bacteriana, con estructuras similares a bulbos que se encuentran en la punta de los filamentos (32, 31).

La bacteria consta de una vaina flagelar con proteínas, LSP y un bulbo terminal; cada filamento flagelar se compone de 2 flagelinas FlaA que se encuentra en las regiones extremas y FlaB que se sitúa en la base del flagelo. Cuando se produce la eliminación de FlaA se producen flagelos truncados que mueven a la bacteria de manera ligera, mientras que cuando se elimina FlaB se producen flagelos de aspecto normal que permiten que la bacteria se mueva normal (31, 35).

Los flagelos de *H. pylori* producen diferentes tipos de motilidad incluyendo:

- Motilidad de natación, para movimientos en medios líquidos.
- Motilidad de expansión, para movimientos en agar blando con una concentración de 0.3%.
- Motilidad de enjambre, para movimientos en la superficie de medios sólidos o semisólidos (32).

#### c. Quimiotaxis

Controla el comportamiento de la bacteria ante las respuestas químicas extracelulares, proteínas del citoplasma y de la membrana bacteriana; que actúan como quimiorreceptores de señales extracelulares, para desencadenar una cascada de transducción de la señal ocasionando la modificación en sitios flagelares y en la movilidad de la bacteria (36, 37).

#### d. Forma bacteriana

El cambio en la forma celular de la bacteria puede causar que la movilidad de *H. pylori* se reduzca en un rango de 7 a 21%. Por lo que se considera que la forma helicoidal de *H. pylori* ayuda a enfrentar las condiciones ácidas y adaptarse a la mucosa gástrica (33).

#### 2.1.2. Interacción de *H. pylori* con el moco gástrico

La colonización de *H. pylori* esta mediada por las adhesinas de superficie que interactúan conjuntamente con la mucina 5 y el antígeno de Lewis. Se debe mencionar que las células inferiores del cuello mucoso se encuentran en las glándulas pilóricas donde se produce mucina 6, que tiene actividad antimicrobiana hacia *H. pylori* ya que inhibe la síntesis de un

componente vital de la pared celular. Por lo tanto la mucina 5 es una molécula expresada que permite que *H. pylori* tenga preferencia por la mucosa gástrica (38, 31).

La producción elevada de mucina 5 es una respuesta ante la infección bacteriana, que es considerada un mecanismo esencial para la adherencia bacteriana además de otras proteínas de membrana que permiten la interacción de la bacteria con la célula huésped (38).

## 2.2. INTERACCIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* CON LAS CÉLULAS EPITELIALES

*H. pylori* coloniza la capa de moco, pero solo una pequeña cantidad de estas bacterias interactúan con las células epiteliales. Por lo que se ha identificado PME que actúan como adhesinas para esta interacción y se estima que el 4% del genoma de la bacteria codifica estas proteínas (31, 27). Se distinguen las siguientes:

### a. Adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo (BabA)

Esta codificada por el gen *babA2* que se une al antígeno de Lewis<sup>b</sup> de la superficie de las células gástricas y se encarga de facilitar la colonización y determinación de la densidad bacteriana. El gen *babA2* es el único que se encuentra funcionalmente activo a diferencia de los alelos *babA1* y *babB* (39, 40).

Además la adherencia de BabA mejora la capacidad del T4SS para establecer una conexión con las células de huésped, lo que conduce a una respuesta inflamatoria fuerte. Por lo tanto, BabA es importante para unir el sistema de secreción bacteriano a la superficie de la célula huésped y de esta manera los factores bacterianos se inyectan en el citosol de la célula huésped. Se debe mencionar que el gen *babA2* está asociado con el riesgo de una enfermedad de úlcera duodenal y adenocarcinoma, al juntarse con los genes *cagA* y *vacA* ocasionan enfermedades más graves (40).

### b. Adhesina de unión al ácido siálico (SabA)

La bacteria se une a la mucina gástrica junto con las células epiteliales por medio de SabA que es la segunda adhesina mejor caracterizada para la bacteria y esta codificada por el gen *sabA*. Además de los antígenos del grupo sanguíneo de Lewis<sup>b</sup>, los antígenos sialil-Lewis<sup>x</sup> y sialil-Lewis<sup>a</sup> se consideran receptores funcionales ya que permite la adhesión de *H. pylori* (31, 26).

En las primeras etapas de infección la unión de BabA a Lewis es esencial, sin embargo con el aumento de la inflamación también aumenta la expresión del antígeno sialil-Lewis<sup>x</sup>, por lo tanto se mejora la adherencia a la mucosa gástrica inflamada por acción de la SabA.

El nivel de expresión de SabA puede ajustarse de manera rápida al ambiente cambiante del estómago humano provocando su activación y desactivación (26).

c. Proteína inflamatoria externa (OipA)

Es una proteína exclusiva de la membrana externa de *H. pylori*, que se identificó como una proteína pro-inflamatoria codificada por el gen *oipA*. La expresión de OipA está regulada por el emparejamiento equivocado de pares de bases de la cadena deslizada dentro de la repetición de dinucleótidos ubicados en la región 5' del gen que ocasiona un estado funcional y no funcional. El estado funcional de OipA está asociado con enfermedades gástricas graves como úlcera duodenal y cáncer gástrico (41, 40).

d. Proteína activadora de neutrófilos (HP-NAP)

Regulada por el gen *napA*, se aisló por primera vez de los extractos de agua de *H. pylori*, su función consiste en cruzar el epitelio para incorporar neutrófilos que estimulan a los monocitos para producir IL-12 e IL-23. Además la HP-NAP se encarga de favorecer la formación de coágulos e inhibir la degradación de fibrina por los monocitos (42).

### 2.3. FACTORES DE VIRULENCIA

*H. pylori* posee la capacidad de inducir y desarrollar enfermedades gastrointestinales con un espectro de gravedad. Además, las cepas que presentan estos factores se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con manifestaciones clínicas (43). Entre estos factores tenemos:

a. Isla de Patogenicidad *cag* (PAI *cag*)

Es un segmento de ADN de aproximadamente 40 kb que se incorporó a *H. pylori* por transferencia horizontal y contiene 31 genes. La PAI *cag* codifica un T4SS que trabaja como una jeringa molecular, que inyecta CagA y otras proteínas en la célula huésped. Para que los genes de la PAI *cag* se expresen necesitan responder a las señales ambientales como el nivel de oxígeno, pH y crecimiento bacteriano (44, 1).

Debe mencionarse, que las cepas positivas de PAI *cag* están asociadas con úlceras pépticas y las cepas negativas con el cáncer gástrico. En consecuencia este factor de virulencia cumple con un papel fundamental en la patogénesis de *H. pylori* (40). En PAI se ubican diferentes genes:

- *cagE*: es un gen preciso de una PAI intacta y se ubica en la mitad derecha de PAI *cag*.

- virB11: codifica una proteína con una estructura en forma de anillo que posee 6 unidades monoméricas.
- cagT: es un marcador esencial de la región de cag II que induce a la citosina proinflamatoria de IL-8.
- cagM: marcador de la región de cag I que actúa como un agente inductor del factor nuclear.
- cagG: se encuentra en el lado derecho de PAI cag y desempeña la inducción de citosina pro-inflamatoria de IL-8 (40).

b. Gen A asociado a citotoxina A (cagA)

Se encuentra al final de PAI cag, fue descrita como la primera proteína bacteriana y el factor de virulencia más importante para *H. pylori*. Además las islas de patogenicidad incluyen proteínas codificantes de cagA que contribuyen a las cascadas de transducción de señales (45, 43).

El gen produce una proteína (CagA) encargada de interactuar con múltiples células diana en la célula huésped e induce modificaciones específicas en la morfología de las mismas. Además las cepas de *H. pylori* pueden ser genes cagA positivos y cagA negativos, que se relacionan con pacientes que padecen úlcera péptica o cáncer gástrico portan cagA positivo, mientras que los pacientes asintomáticos carecen de este gen (46).

c. Gen A de citotoxina en vacío (vacA)

Es el segundo factor de virulencia más investigado de la bacteria que posee el gen vacA encargado de codificar una proteína VacA que causa diferentes alteraciones en las células gástricas a través de la formación de vacuolas citoplasmáticas. Además de la formación de vacuolas, esta proteína se encarga de inducir diferentes actividades celulares como: liberación del citocromo c de las mitocondrias que conducen a la apoptosis celular y a la unión de los receptores de la membrana celular, acompañada de una respuesta pro-inflamatoria (43, 46).

El gen vacA presenta 3 regiones polimórficas llamadas:

- Región señal (s): encargada de la formación de canales en la célula huésped.
- Región intermedia (i): se encuentra entre la región s y m, encargada de la actividad vacuolizante.
- Región media (m): afecta el tropismo hacia las células huésped (47).

#### d. Gen promotor de la úlcera péptica (dupA)

Es un factor de virulencia nuevo que fue descrito por primera vez en el 2005 y se encuentra en la región de plasticidad del genoma de *H. pylori* donde se compone dupA que posee una gran diversidad alélica en el ADN genómico de la bacteria. Mediante el análisis del genoma completo de las cepas J99 y 26695 revelaron regiones donde el contenido de G + C era menor que el resto de genoma de *H. pylori*, esto sucedió debido a la gran variabilidad de esta región a la cual se denominó como región de plasticidad en donde se encuentra el gen mencionado (43).

La patogénesis de este gen involucra la producción de IL-8 en el antro lo que ocasiona una gastritis, además de la producción de monocitos por IL-12 (46).

### 2.4. FACTORES DE PATOGENICIDAD

*H. pylori* se considera una bacteria exitosa debido a sus características y capacidad de subsistir en el entorno de estómago para colonizarlo y causar infección (37). Por esta razón, la patogénesis de la bacteria está determinada por diferentes factores como:

#### a. Factores del Hospedero

La bacteria genera una inflamación en el huésped, producida por la activación e infiltración de neutrófilos y células mononucleares (37).

Se debe indicar que las células epiteliales secretan múltiples citoquinas pro-inflamatorias como: IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que cumple un papel esencial en el desarrollo de enfermedades gastrointestinales causadas por la bacteria (37).

En cambio, las citoquinas antiinflamatorias como: IL-4 e IL-10 provocan una inflamación más leve que de las citoquinas pro-inflamatorias, por lo tanto el desarrollo de enfermedades gastrointestinales es menor. Cabe señalar que un desequilibrio entre las citoquinas pro-inflamatorias y antiinflamatorias origina un proceso inflamatorio y un daño a la mucosa gástrica (5, 37).

#### b. Factores Bacterianos

Intervienen en el proceso de colonización e infección por *H. pylori* y están relacionados con la forma helicoidal de la bacteria, su movilidad, quimiotaxis, proteínas de membrana externa y factores de virulencia (37).

#### c. Factores Ambientales

La presencia de las condiciones ambientales que rodean a las personas infectadas por *H. pylori* son de importancia para el desarrollo de la infección y la aparición de diferentes enfermedades. Los factores que se incluyen son la dieta y la infección parasitaria (5).

Las dietas ricas en hortalizas, vegetales y frutas, contienen antioxidantes y vitaminas por ejemplo: carotenos, vitaminas C y E encargadas de disminuir la acumulación de radicales libres que actúan como defensa del tejido, debido a que durante la infección por la bacteria se produce una elevada cantidad de radicales libres que ocasionan un proceso inflamatorio (37).

## 2.5. HELICOBACTER PYLORI Y EL SISTEMA INMUNE

La respuesta inmune y adaptativa de la célula huésped contra la infección por *H. pylori*, inicia con el reconocimiento de los patrones moleculares asociados al patógeno altamente conservados, por los receptores de reconocimiento de los mismos (48).

### 2.5.1. Inmunidad Innata

Para que la bacteria llegue al estómago, debe enfrentarse ante la primera línea de defensa formada por la barrera de células epiteliales, que participan de manera activa en la respuesta inmune innata desempeñando diversas funciones como por ejemplo, el reconocimiento de diversos patrones moleculares asociados a los microorganismos, mediante los receptores tipo Toll (TLR) (49).

Dentro de estos receptores se distinguen TLR2, involucrados en el reconocimiento de bacterias Gram positivas, los cuales identifican peptidoglicanos y lipoproteínas de estas bacterias; en cambio las bacterias Gram negativas son reconocidas por TLR4 a través de los LPS y proteínas de choque térmico (50).

La relación entre los patrones moleculares del microorganismo y los TLR, desencadena una cascada de señalización intracelular, que involucra diferentes factores como por ejemplo, factor nuclear, factor regulador de interferón y la proteína activadora 1, encargados de producir citoquinas pro-inflamatorias, junto a la producción de interferón gama (IFN- $\gamma$ ) e interferón beta (IFN- $\beta$ ); y estas señales permiten iniciar las respuestas adaptativas en contra de *H. pylori* (49, 48).

### 2.5.2. Generación de la respuesta inmune y *Helicobacter pylori*

Al momento en que la bacteria entra en contacto con los TLR, que se encuentran en la superficie de las células y en el citoplasma asociados a endosomas; se inicia la activación del sistema inmune innato para el reconocimiento de patrones moleculares asociados a microorganismos (50).

### 2.5.3. Respuesta Inespecífica

La respuesta inflamatoria producida por el microorganismo, se origina por el reclutamiento de células inflamatorias como: linfocitos, neutrófilos, macrófagos y el reconocimiento de agentes externos, que benefician a la defensa del huésped. La respuesta inflamatoria causada por *H. pylori* se explica por la infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en la superficie del epitelio que provocan daños en él (51).

Se debe mencionar que *H. pylori* presenta varios factores que son importantes para la defensa del organismo frente a la bacteria, entre estos tenemos: IL-8 encargada de la inducción migratoria de PMN contra la infección, además del aumento de la permeabilidad celular, reclutamiento y activación de neutrófilos. Se produce un aumento de IL-6 a causa de la presencia de la bacteria, que estimula una inflamación severa de PMN, una inflamación crónica y la producción de mediadores inflamatorios como el TNF- $\alpha$  (51).

### 2.5.4. Respuesta Reguladora de los Linfocitos TH

Participan las citoquinas pro-inflamatorias que son inducidas por *H. pylori* y pueden influir en la naturaleza de la respuesta local de las células T. La respuesta celular esta mediada por las citoquinas originadas por los linfocitos TH de tipo:

- TH tipo 1 (TH-1): Promueve una reacción de hipersensibilidad retardada, junto con la producción de la IL-2, IFN- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$ .
- TH tipo 2 (TH-2): Inicia una respuesta humoral a través del factor de crecimiento tumoral (TGF), IL-4, IL-5 e IL-13.

Se debe mencionar que la selección de los linfocitos TH, están controlados a través de un medio local de citoquinas, acompañados de la producción de IL-12 que beneficia la respuesta de TH-1 y la presencia de IL-10 favorece a la respuesta de TH-2; que en conjunto forma un mecanismo complejo que afecta el balance entre el incremento y la disminución de la inflamación (51).

## **CAPÍTULO III**

### 3. ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

*H. pylori* es un patógeno que afecta la salud del ser humano, causa inflamación en su proceso de colonización, que a su vez ha sido relacionada con el desarrollo de enfermedades gastrointestinales (52).

#### 3.1. GASTRITIS

Consiste en la inflamación de la mucosa gástrica, acompañada de la infiltración de células mononucleares y neutrófilos que puede estar ubicada tanto en el antro como en el cuerpo del estómago. La gastritis predomina en la mayoría de personas infectadas por *H. pylori* y de acuerdo a la duración de la inflamación en la mucosa gástrica, se utiliza para distinguir entre una gastritis aguda y crónica (11, 53).

##### ➤ Gastritis Aguda

Se desarrolla luego de la primera infección de *H. pylori*, afecta al estómago debido a que suprime la producción del jugo gástrico gracias a la ayuda de mediadores inflamatorios como los neutrófilos, los cuales se encuentran reclutados en el epitelio, ocasionando daños mediante sus productos como por ejemplo, las especies reactivas de oxígeno. El paciente que cursa con gastritis aguda se caracteriza por presentar molestias epigástricas, náuseas y vómitos (42, 54).

##### ➤ Gastritis Crónica

Se caracteriza por la presencia de linfocitos, macrófagos, células mononucleares, células plasmáticas y por la disminución de la producción de jugo gástrico, ocasionando una inflamación crónica en la mucosa gástrica que sucede luego de padecer una gastritis aguda (55). Se clasifica en:

- Gastritis en el antro: *H. pylori* coloniza específicamente el antro, acompañada de una secreción ácida normal o aumentada. Además, esta gastritis favorece el desarrollo de úlceras duodenales que pueden causar una atrofia leve.
- Gastritis del cuerpo: la pérdida de células G productoras de gastrina, células parietales, ocasionan un descenso en la secreción ácida y estos cambios favorecen a la migración proximal de *H. pylori* originando gastritis del cuerpo. Esta enfermedad es multifactorial y esta relaciona con la presencia de úlceras gástricas que pueden progresar a una metaplasia y adenocarcinoma (55, 56).

### 3.1.1. Epidemiología

Diversos estudios han permitido estimar que el 50% de la población mundial está infectada con *H. pylori*, que es el causante de gastritis crónica, enfermedad muy común en los países en vías de desarrollo, este porcentaje puede variar dependiendo de la zona geográfica y de las condiciones socioeconómicas. Se debe mencionar que *H. pylori* es el responsable del 90 al 95% de úlceras duodenales y del 70 a 85% de úlceras gástricas (54, 42).

### 3.1.2. Fisiopatología

La gastritis se asocia con el aumento del TNF- $\alpha$ , la producción de la IL-8, las cuales atraen a los neutrófilos que a su vez liberan especies reactivas de oxígeno provocando daños celulares. Además, de los factores de virulencia de *H. pylori* que permiten la adhesión celular, interacción de uniones celulares y la evasión de la respuesta inmunológica. El gen asociado a la proteína CagA es un potente inductor de la inflamación (53, 54). La gastritis por *H. pylori* incluyen dos etapas:

- El microorganismo logra penetrar el moco gástrico donde se asienta y se multiplica; la bacteria libera diversas sustancias tóxicas que inducen a una respuesta inmune, que se expresa principalmente con un aumento de la IgA. Los neutrófilos cumplen una función esencial en esta etapa debido a que son atraídos al sitio de la lesión.
- Los macrófagos, neutrófilos y linfocitos, son atraídos al sitio de la lesión, donde producen la liberación de mediadores químicos como citoquinas, especies reactivas de oxígeno que permanece en la inflamación (53).

## 3.2. ÚLCERAS PÉPTICAS

Se caracteriza por la ruptura de la mucosa gástrica del estómago y del duodeno, la lesión tiene aproximadamente de 3 a 5 mm de profundidad, ocasionando una inflamación aguda o crónica alrededor de las partes mencionadas provocando un sangrado digestivo alto (57).

Se produce por el desequilibrio de los factores que protegen la mucosa gástrica, y los factores que ocasionan daños. La infección por *H. pylori* es la causa principal de úlcera péptica y los pacientes que la padecen presentan dolor epigástrico, hinchazón, náuseas y dolor postprandial (58).

### 3.2.1. Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad de úlcera péptica causada por *H. pylori* es muy alta, en Asia se estima que la enfermedad se encuentra alrededor de un 93%, mientras que en Estados Unidos y los países europeos la prevalencia varía entre un 40 a 75%, en estos últimos es más baja debido a que la infección por *H. pylori* disminuye (55).

### 3.2.2. Fisiopatología

El desarrollo de úlcera péptica se relaciona con los factores de virulencia de *H. pylori* como: ureasa que es la encargada de neutralizar el ambiente ácido, indispensable para la supervivencia de la bacteria, además de las adhesinas que facilitan la unión al epitelio. Y, se debe mencionar que *H. pylori* produce la citotoxina formadora de vacuolas que es codificada por el gen *vacA*, responsable de una respuesta inflamatoria, que se relaciona con un mayor riesgo para esta enfermedad (52).

## 3.3. CÁNCER GÁSTRICO

La bacteria coloniza el estómago y produce una inflamación gástrica que perdura por muchos años sin tratamiento; varios estudios han demostrado que el proceso inflamatorio de la gastritis es el inicio del cáncer gástrico ocasionando inflamación, pérdida de células parietales, células principales y la presencia de metaplasia intestinal (59).

Para el desarrollo del cáncer gástrico intervienen diversos factores de riesgo como por ejemplo, una dieta alta en sal o baja en fibra, el consumo de alcohol, el tabaquismo y las condiciones socioeconómicas deficientes. Siendo el factor de riesgo fundamental la presencia de *H. pylori*, que provoca daños en el ADN además de la activación de células gástricas, apoptosis celular y alteración de la acidificación gástrica que origina el sobre crecimiento bacteriano para especies que no se encuentran en la mucosa gástrica (60, 59).

Es importante indicar que *H. pylori* se ha relacionado con dos tipos de cáncer de estómago:

#### ➤ Adenocarcinoma Gástrico

Es la neoplasia maligna más frecuente del estómago, se caracteriza por presentar síntomas similares a una gastritis crónica acompañada de dispepsia, disfagia y náuseas (61). Se distinguen dos tipos:

- Adenocarcinoma gástrico intestinal: se caracteriza por el inicio de una gastritis, que incluye la pérdida de una estructura glandular y una metaplasia intestinal; esta enfermedad es la más conocida y estudiada; permanece durante muchos años

afectando a las personas de edad adulta. Además, los factores ambientales como fumar y la dieta, son factores esenciales para el aumento de adenocarcinoma gástrico y la presencia de los genes *cagA* y *vacA*, aumentan el riesgo de padecer el mismo (42).

- Adenocarcinoma gástrico de tipo difuso: se identifica por el engrosamiento generalizado del estómago, con la presencia de células tumorales dispersas y por la falta de organización glandular; afecta a las personas jóvenes y está involucrado con la metilación anormal del ADN (61).

#### ➤ Linfoma Gástrico asociado a la mucosa

Es un linfoma de la zona marginal que se relaciona con la presencia de *H. pylori*, se produce por un infiltrado linfoide denso acompañado de pequeños linfocitos que invaden y destruyen las células gástricas (62, 63).

#### 3.3.1. Epidemiología

La incidencia del cáncer gástrico varía en todo el mundo y ocurre aproximadamente dos veces más en hombres que mujeres, y *H. pylori* es el causante principal de este padecimiento. Se estima que el 90% de la población padece de adenocarcinoma gástrico mientras que el 92% está afectado por MALT (57, 52).

#### 3.3.2. Fisiopatología

El desarrollo del cáncer gástrico se relaciona con un estrés oxidativo por la biosíntesis del óxido nítrico que es capaz de generar alteraciones en la secuencia del ADN. La biosíntesis de este compuesto se da por las células inflamatorias como una respuesta a la infección por *H. pylori* (64).

*H. pylori* utiliza dos factores de virulencia que intervienen en el desarrollo de la enfermedad:

- *VacA*: proteína encargada de inducir apoptosis celular que interrumpe la integridad de la membrana, ocasionando la entrada de la bacteria a través de la ruptura de las uniones celulares (64).
- *CagA*: proteína específica de la cepa que sirve como marcador del cáncer gástrico, encargada de causar daños morfológicos a las células epiteliales y la pérdida de la polaridad celular (65).

## 4. ENFERMEDADES EXTRAINTESTINALES

*H. pylori*, además de estar relacionado con la gastritis, úlcera péptica, cáncer gástrico, adenocarcinoma y MALT; se caracteriza por estar vinculado con diversos trastornos extraintestinales (66).

### 4.1. ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

Se produce por la disminución progresiva de la cantidad de hierro, que compromete el transporte del elemento al plasma y a los tejidos; esta disminución ocasiona el desarrollo de la anemia que se produce por la pérdida de la concentración de hemoglobina. *H. pylori* se relaciona con la enfermedad mediante el secuestro de hierro por acción de diferentes proteínas como la lactoferrina, que favorece el incremento de la pérdida de sangre gastrointestinal (67, 68).

La anemia por deficiencia de hierro afecta tanto a los niños como a los adultos. Las manifestaciones clínicas que padecen los niños son alteraciones en el desarrollo físico y cognitivo, además de un retraso en el desarrollo psicomotor que involucra el lenguaje, habilidades y destrezas motoras. En los adultos se presenta un aumento en la morbilidad y mortalidad por diversas enfermedades infecciosas que afectan el sistema inmunológico (67).

#### 4.1.1. Epidemiología

La anemia por deficiencia de hierro es el desorden nutricional más común en el mundo, que afecta a la población con un 24.8% y es considerada alta en los países en vías de desarrollo. La enfermedad afecta a los hombres en un 2 a 5%, mientras que en las mujeres posmenopáusicas el porcentaje es de 5 a 12%, siendo la causa principal la pérdida de sangre por el tracto gastrointestinal (68, 69).

#### 4.1.2. Fisiopatología

La acción de la proteína CagA se encarga de facilitar la colonización de la bacteria, que afecta la absorción de hierro o aumenta la pérdida del mismo. Por lo tanto, la deficiencia de hierro está vinculada con los factores de virulencia de *H. pylori* (70).

Al momento en que la bacteria induce una respuesta inflamatoria, se produce la estimulación de la secreción de hepcidina que es liberada por el hígado durante el proceso

de inflamación, esta proteína induce la destrucción lisosomal de los transportadores de hierro que impide la absorción del mismo, ocasionando de esta manera anemia (68).

#### 4.2. ENFERMEDAD CORONARIA ATEROSCLERÓTICA

Se caracteriza por el desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial, acompañada de procesos inflamatorios, aumento de la presión sanguínea, que beneficia a la formación de placas ateroscleróticas que son inestables y susceptibles a romperse; complicando la circulación sanguínea y ocasionando un infarto en el miocardio (71).

##### 4.2.1. Epidemiología

La enfermedad coronaria aterosclerótica afecta aproximadamente al 50% de las personas de 30 años y en los países industrializados el aumento de la enfermedad, se relaciona con el envejecimiento (72).

##### 4.2.2. Fisiopatología

*H. pylori* desencadena un proceso inflamatorio crónico en el epitelio gástrico, provocando que los factores de colonización y los de virulencia como: ureasa y VacA, ocasionen la ruptura de las uniones celulares para que la bacteria entre en contacto con las células del sistema inmunitario. La bacteria estimula a los linfocitos TH-1, inducidos por IL-12 y el interferón gamma, para activar a los macrófagos que favorecen a la formación de las placas ateroscleróticas originando la enfermedad (71).

#### 4.3. ENFERMEDAD DE PARKINSON

Es una enfermedad crónica, progresiva y neurodegenerativa del sistema nervioso central, que se caracteriza por la acumulación de proteínas citoplasmáticas como la  $\alpha$ -sinucleína, encargada de la pérdida progresiva de las células dopaminérgicas; y la pérdida de estas células, ocasionan temblores en reposo, rigidez y movimientos lentos, característicos de la enfermedad. La infección por *H. pylori* puede aumentar el riesgo de padecer la enfermedad, ya que interviene en la disponibilidad de levodopa que altera la mucosa duodenal, que es el sitio de absorción primaria de levodopa (73, 74).

##### 4.3.1. Epidemiología

Se estima que la prevalencia de la enfermedad es de 0.3% en la población general, siendo aproximadamente el 1% en adultos mayores de 60 años (75).

#### 4.3.2. Fisiopatología

Se produce una respuesta inflamatoria acompañada de citoquinas pro-inflamatorias como IL-8, IL-1B y TNF- $\alpha$ , en el torrente sanguíneo que induce la interrupción de la barrera hematoencefálica que promueve la inflamación y la neurotoxicidad. Diversos estudios han demostrado que los factores pro-inflamatorios asociados con la infección por *H. pylori* ocasionan una inflamación cerebral y la muerte de las neuronas dopaminérgicas, debido a un aumento en los anticuerpos contra la bacteria (74).

#### 4.4. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Es una enfermedad neurodegenerativa, que ocasiona deterioro cognitivo y demencia, se caracteriza por la pérdida sináptica, la muerte neuronal provocada por la acumulación extracelular e intracelular de depósitos  $\beta$ -amiloide y los nudos neurofibrilares que son esenciales para la memoria y los procesos cognitivos (74).

##### 4.4.1. Epidemiología

La enfermedad de Alzheimer, es la forma más común de demencia y afecta entre el 50 a 75% de la población (76).

##### 4.4.2. Fisiopatología

La respuesta inflamatoria inducida por *H. pylori* está vinculada con el desarrollo de la enfermedad debido a los niveles altos de IgG específicos para la bacteria, además de IL-8 y TNF- $\alpha$  (74).

#### 4.5. MIGRAÑA

Es un trastorno neurológico común, que se caracteriza por sucesos frecuentes de cefalea, acompañados con náuseas, vómitos, sensibilidad a la luz y sonido. Se distinguen dos tipos de migraña como: migraña con aura se asociada principalmente con factores genéticos, mientras que la migraña sin aura se produce por la presencia de factores genéticos y ambientales (77).

La enfermedad es ocasionada por la dilatación de los vasos sanguíneos y por la vasoconstricción de los mismos, además de estar vinculada con citoquinas pro-inflamatorias que aumentan los episodios de cefalea (37, 73).

#### 4.5.1. Epidemiología

La migraña afecta aproximadamente entre un 6 a 13% de la población en general, siendo más frecuente en mujeres que en varones. Se debe mencionar, que la migraña con aura afecta en un 25% a las personas que la padecen y la migraña sin aura ocurre en el 75% de los pacientes restantes (77).

#### 4.5.2. Fisiopatología

La migraña se caracteriza por procesos inflamatorios, causados por la infección de *H. pylori* mediante el desequilibrio de óxido nítrico, el estrés oxidativo y la presencia de cepas positivas para *cagA*, que benefician el desarrollo de la enfermedad (73).

## CONCLUSIONES

La patogénesis de la infección por *H. pylori*, se produce por diversos mecanismos que ayudan a la bacteria a adaptarse al medio ácido del estómago ocasionando daños graves en la mucosa gástrica, con el propósito de sobrevivir en este medio y lograr su colonización. Ésta se logra gracias a la movilidad, que posee *H. pylori* para atravesar la capa de moco gástrico, además del apoyo de las proteínas de membrana y la síntesis de ureasa que permiten la adhesión a las células epiteliales.

La bacteria presenta varios factores de virulencia que le permiten interactuar con las células huésped, a través del sistema de secreción tipo IV y la isla de patogenicidad. Los genes *cagA* y *vacA* juegan un papel importante dentro de la bacteria ya que son los encargados de causar alteraciones en las células epiteliales y generar apoptosis celular. El desequilibrio que se produce entre las citoquinas pro-inflamatorias y antiinflamatorias de las células epiteliales, origina el proceso inflamatorio y el daño al epitelio gástrico.

*H. pylori*, además de colonizar la mucosa gástrica y ocasionar un proceso inflamatorio, está involucrado en el desarrollo de enfermedades gastrointestinales relacionadas con los factores de virulencia que son los encargados de producir patogénesis bacteriana. La mayoría de las enfermedades causadas por la bacteria se relacionan con un aumento en el factor de necrosis tumoral, la producción de IL-8, el estrés oxidativo, acompañados de la presencia de los genes *vacA* y *cagA*, que en conjunto desencadena un proceso inflamatorio para que la bacteria llegue a la mucosa gástrica ocasionando patologías benignas y malignas como: gastritis, úlceras pépticas, úlceras duodenales, MALT y adenocarcinoma gástrico.

Mediante la investigación realizada, se menciona que *H. pylori* se ha asociado con diversas enfermedades extraintestinales debido a que la bacteria al generar un proceso inflamatorio puede llegar a muchos órganos ocasionando la ruptura de las uniones celulares, para que *H. pylori* tenga acceso al sistema inmune y ocasione patologías como: anemia por deficiencia de hierro, enfermedad coronaria aterosclerótica y enfermedades neurodegenerativas, que han sido relacionadas con esta infección a través de la presencia de los factores de colonización y virulencia, que forman parte de la patogénesis bacteriana.

## RECOMENDACIONES

En Ecuador la prevalencia de *H. pylori* es alta, debido a que es un país en vías de desarrollo donde aún existen sectores que carecen de condiciones socioeconómicas, higiénicas inadecuadas y ausencia de agua potable, que son factores de riesgo para el desarrollo de la infección. Por lo tanto, las autoridades competentes deben tomar medidas de prevención, controles de salud, para de esta manera evitar un gasto innecesario al estado cuando se presenta la enfermedad y así poder mejorar la calidad de vida de las personas.

Además, es importante detectar la infección por *H. pylori* a tiempo para prevenir la aparición de enfermedades gastrointestinales y extraintestinales, que son ocasionadas por la bacteria; debido a que con el transcurso de los años la bacteria se vuelve resistente a los tratamientos y esto ocasiona un gasto al estado en salud pública. Que sería evitado si las autoridades competentes brindarán e implementarán una adecuada promoción de la salud pública en los sectores más vulnerables, donde la prevalencia de infección es alta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez FT, Bayona CT. Fisiopatología molecular en la infección por *Helicobacter pylori*. Salud Uninorte. 2016;32(3):500-12.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. Elsevier Health Sciences; 2017. 973 p.
3. Calik Z, Karamese M, Acar O, Aksak Karamese S, Dicle Y, Albayrak F, et al. Investigation of *Helicobacter pylori* antigen in stool samples of patients with upper gastrointestinal complaints. Braz J Microbiol. 1 de enero de 2016;47(1):167-71.
4. Cervantes-García E. *Helicobacter pylori*: mecanismos de patogenicidad. 2016;10.
5. González L, Rodríguez BL. Patogénesis de la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Cuba Med. diciembre de 2011;50(4):441-52.
6. Ghetti DP, Marcelle E. *Helicobacter Pylori*: un problema actual. Gac Médica Boliv. diciembre de 2013;36(2):108-11.
7. Ryan KJ. Microbiología Médica [Internet]. 2011. 750 p. Disponible en: [https://onlyfastcom.files.wordpress.com/2017/02/sherris\\_microbiologia\\_medica\\_5edi\\_ryan.pdf](https://onlyfastcom.files.wordpress.com/2017/02/sherris_microbiologia_medica_5edi_ryan.pdf)
8. Jiménez G. *Helicobacter pylori* como patógeno emergente en el ser humano. Rev Costarric Salud Pública. junio de 2018;27(1):65-78.
9. Sáenz R. "HELICOBACTER PYLORI, HOY". UNA HISTORIA DE 30 AÑOS.... Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de septiembre de 2015;26(5):572-8.
10. Suárez Guerrero JL, Reyes Vera GC, Herreros Rosas L del M. *Helicobacter pylori*: review of physiologic and patologic aspects. Medicas UIS. diciembre de 2011;24(3):275-82.
11. Kusters JG, Vliet AHM van, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Clin Microbiol Rev. 1 de julio de 2006;19(3):449-90.
12. Brooks GF, Blengio Pinto JR. Jawetz, Melnick y Adelberg: Microbiología médica. México: McGraw Hill; 2011.
13. Muñoz BM, Francés C, Cerrudo AV. *Helicobacter* enterohepáticos distintos de *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig. 2013;105:9.
14. Fox JG. The non-H pylori helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. Gut. 1 de febrero de 2002;50(2):273-83.
15. Mladenova Irena GO. Zoonotic potential of *Helicobacter* spp. - ScienceDirect [Internet]. Science Direct. 2017 [citado 31 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118217300555>
16. Pacheco María Fernanda. Determinación de *Helicobacter pylori* y su Relación con los Factores de Riesgos para desarrollar Gastritis en los Polícias Municipales [Internet]. 2019. Disponible en: <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/13579/1/Mar%c3%ada%20Fernanda%20Pacheco%20C..pdf>

17. Vidal CEB, Gutiérrez-Escobar AJ, Robayo LPC. Membrana externa de *Helicobacter pylori* y su papel en la adhesión al epitelio gástrico. 2015;20.
18. Pensántez Paola SW. Detección de *Helicobacter pylori* en los comerciantes minoristas de la Asociación 9 de Enero, Cuenca 2018 [Internet] [Tesis de Pregrado]. [Cuenca, Ecuador]: Universidad de Cuenca; 2019 [citado 6 de enero de 2020]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/32006/1/PROYECTO%20DE%20INVESTIGACION%2093N.pdf>
19. Rojas MAB, Escobar AJG. *Helicobacter Pylori*: Vías de transmisión. Medicina (Mex). 22 de septiembre de 2017;39(3):210-20.
20. Castillo-Montoya V, Ruiz-Bustos E, Valencia-Juillerat ME, Álvarez-Hernández G, Sotelo-Cruz N. Detección de *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes mediante coproantígeno monoclonal y su asociación con gastropatías. Cir Cir. 1 de enero de 2017;85(1):27-33.
21. García EC. Diagnóstico y tratamiento de infecciones causadas por *Helicobacter pylori*. :11.
22. Frías Ordoñez JS, Otero Regino W. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa. Rev Gastroenterol Perú. julio de 2017;37(3):246-53.
23. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(4):514-33.
24. Otero Willian GM. *Helicobacter pylori*: ¿cómo se trata en el 2018? Rev Gastroenterol Perú. 2018;1:54-63.
25. Wroblewski LE, Peek RM. Targeted disruption of the epithelial-barrier by *Helicobacter pylori*. Cell Commun Signal. 1 de noviembre de 2011;9(1):29.
26. Alzahrani S, Lina TT, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cells. World J Gastroenterol. 28 de septiembre de 2014;20(36):12767-80.
27. Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. World J Gastroenterol. 7 de septiembre de 2019;25(33):4870-84.
28. Chen Y-L, Mo X-Q, Huang G-R, Huang Y-Q, Xiao J, Zhao L-J, et al. Gene polymorphisms of pathogenic *Helicobacter pylori* in patients with different types of gastrointestinal diseases. World J Gastroenterol. 28 de noviembre de 2016;22(44):9718-26.
29. Fischer W. Assembly and molecular mode of action of the *Helicobacter pylori* Cag type IV secretion apparatus. FEBS J. 1 de abril de 2011;278(8):1203-12.
30. Merino E, Flores-Encarnación M, Aguilar-Gutiérrez GR. Functional interaction and structural characteristics of unique components of *Helicobacter pylori* T4SS. FEBS J. 2017;284(21):3540-9.
31. Dunne C, Dolan B, Clyne M. Factors that mediate colonization of the human stomach by *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol. 21 de mayo de 2014;20(19):5610-24.

32. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol.* 1 de julio de 2017;74(7):863-9.
33. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins.* noviembre de 2019;11(11):677.
34. Brito BB de, Silva FAF da, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol.* 7 de octubre de 2019;25(37):5578-89.
35. Ottemann KM, Lowenthal AC. *Helicobacter pylori* Uses Motility for Initial Colonization and To Attain Robust Infection. *Infect Immun.* 1 de abril de 2002;70(4):1984-90.
36. Sgouras Dionyssios HTT. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection [Internet]. 2015 [citado 11 de enero de 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hel.12251>
37. Arias BLA, Echeverry PTU, Nuñez CFG, Pérez JFB. Manifestaciones extraintestinales de la infección por *Helicobacter Pylori*: un enfoque en las patologías cardiovasculares. *Arch Med Col.* 2017;17(2):445-57.
38. Chmiela M, Kupcinkas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2019;24(S1):e12638.
39. Chang W-L, Yeh Y-C, Sheu B-S. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci.* 11 de septiembre de 2018;25(1):68.
40. Menezes da Costa D, Dos Santos Pereira E, Barem Rabenhorst S. What exists beyond *cagA* and *vacA*? *Helicobacter pylori* genes in gastric diseases. *World J Gastroenterol.* 7 de octubre de 2015;21(37):10563-72.
41. Horridge DN, Begley AA, Kim J, Aravindan N, Fan K, Forsyth MH. Outer inflammatory protein a (*OipA*) of *Helicobacter pylori* is regulated by host cell contact and mediates *CagA* translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional *cag* pathogenicity island type IV secretion system. *Pathog Dis* [Internet]. 30 de noviembre de 2017 [citado 9 de noviembre de 2019];75(8). Disponible en: <https://academic.oup.com/femspd/article/75/8/ftx113/4494363>
42. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol WJG.* 28 de septiembre de 2014;20(36):12781-808.
43. Abadi ATB, Perez-Perez G. Role of *dupA* in virulence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* 14 de diciembre de 2016;22(46):10118-23.
44. Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* virulence and cancer pathogenesis. *Future Oncol Lond Engl.* junio de 2014;10(8):1487-500.
45. Idowu A, Mzukwa A, Harrison U, Palamides P, Haas R, Mba M, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and its virulence genes (*cagA*, *dupA*, and *vacA*) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa. *BMC Gastroenterol.* 14 de mayo de 2019;19(1):73.
46. Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Related Gastroduodenal Diseases from Molecular Epidemiological Studies [Internet]. *Gastroenterology Research and*

- Practice. 2012 [citado 11 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2012/371503/>
47. Melo-Narváez MC, Rojas-Rengifo DF, Jiménez-Soto LF, Delgado M del P, Molano BM de, Vera-Chamorro JF, et al. Genotipificación de cagA y de la región intermedia de vacA en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes adultos colombianos y su asociación con enfermedades gástricas. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017;33(2):103-10.
  48. Karkhah A, Ebrahimpour S, Rostamtabar M, Koppolu V, Darvish S, Vasigala VKR, et al. *Helicobacter pylori* evasion strategies of the host innate and adaptive immune responses to survive and develop gastrointestinal diseases. *Microbiol Res*. 1 de enero de 2019;218:49-57.
  49. Hernández Caroll. ROL DE LA MICROBIOTA DEL JUGO GÁSTRICO EN LA RESPUESTA INMUNE INNATA DE MUCOSA EN LA INFECCIÓN PEDIÁTRICA POR H. PYLORI [Internet] [Tesis de Postgrado]. [Santiago, Chile]: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2019. Disponible en: <http://146.155.94.41/bitstream/handle/11534/22256/Tesis%20Doctoral%20Caroll%20Hern%C3%A1ndez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  50. Sánchez-Zauco NA, Giono-Cerezo S, Maldonado-Bernal C. Receptores tipo Toll, patogénesis y respuesta inmune a *Helicobacter pylori*. *Salud Pública México* [Internet]. octubre de 2010 [citado 19 de enero de 2020];52(5). Disponible en: <https://medigraphic.com/pdfs/salpubmex/sal-2010/sal105i.pdf>
  51. García EC, García-González R. *Helicobacter pylori* y la respuesta inmune. En 2015. Disponible en: <http://pdfs.semanticscholar.org/7d3e/5825ebc14af0702178c5eb190163252d3782.pdf>
  52. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez G, Torres-López J, Abdo-Francis JM, et al. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol México*. 1 de julio de 2018;83(3):325-41.
  53. Travieso JCF. Incidencia actual de la gastritis: una breve revisión. *Rev CENIC Cienc Biológicas*. 2014;45(1):10-7.
  54. Azer Samy AH. Gastritis - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. 2019 [citado 21 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>
  55. Watari Jiro CN. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development [Internet]. 2014 [citado 21 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017061/>
  56. Angós R. Gastritis. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. febrero de 2016;12(2):66-73.
  57. Mora JEC. Úlcera péptica. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica*. 2014;71(609):129-34.
  58. Sverdén Emma AL. Enfermedad ulcerosa péptica [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=95101>

59. Cover TL. *Helicobacter pylori* Diversity and Gastric Cancer Risk. *mBio* [Internet]. 2 de marzo de 2016 [citado 11 de noviembre de 2019];7(1). Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/7/1/e01869-15>
60. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(Suppl1):S6-14.
61. Brenes AC. Generalidades del cancer gastrico. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica*. 2013;70(606):263-8.
62. Floch P, Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* Strains and Gastric MALT Lymphoma. *Toxins*. abril de 2017;9(4):132.
63. Trigueros JPJ. Linfoma gástrico malt. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica*. 2 de noviembre de 2014;71(613):687-9.
64. Palmero Picazo J, Tron Gómez MS, Tovar Torres S. Cáncer gástrico. *Aten Fam*. 10 de octubre de 2018;25(4):169.
65. Weng M-T, Chiu Y-T, Wei P-Y, Chiang C-W, Fang H-L, Wei S-C. Microbiota and gastrointestinal cancer. *J Formos Med Assoc*. 1 de marzo de 2019;118:S32-41.
66. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne MF. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: A concise review. *World J Gastroenterol*. 14 de septiembre de 2014;20(34):11950-61.
67. Serrano H C, Villagrán T A, Harris D PR. *Helicobacter pylori*: una causa no tradicional de deficiencia de hierro y anemia. *Rev Chil Pediatría*. febrero de 2012;83(1):13-23.
68. Reyes JMQ. ANEMIA ASOCIADA A INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS. 2017;(2):5.
69. Monzón H, Forné M, Esteve M, Rosinach M, Loras C, Espinós J, et al. *Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterol*. 14 de julio de 2013;19(26):4166-71.
70. Noto JM, Lee JY, Gaddy JA, Cover TL, Amieva MR, Peek RM. Regulation of *Helicobacter pylori* Virulence Within the Context of Iron Deficiency. *J Infect Dis*. 1 de junio de 2015;211(11):1790-4.
71. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 7 de agosto de 2018;24(29):3204-21.
72. Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Atherosclerotic cardiovascular disease. Review of risk scales and cardiovascular age. *Med Interna México*. 6 de febrero de 2019;34(6):910-23.
73. Yula E, Koksai F. Autoimmune extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: A bundle of conflicts. *J Immunol Clin Microbiol*. 2016;1(1):22.
74. Álvarez Arellano L, Maldonado-Bernal C. *Helicobacter pylori* and neurological diseases: Married by the laws of inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 15 de noviembre de 2014;5(4):400-4.

75. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de mayo de 2016;27(3):363-79.
76. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. Neurología. 1 de octubre de 2017;32(8):523-32.
77. Su J, Zhou X-Y, Zhang G-X. Association between Helicobacter pylori infection and migraine: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 28 de octubre de 2014;20(40):14965-72.

## ANEXOS

### ANEXO 1: DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Yo, Ximena Alexandra Velecela Cordero, con cédula de identidad 0302407358 autora del trabajo de titulación: "Patogenia en la infección por *Helicobacter pylori*", declaro no tener ningún tipo de conflicto de intereses. Un conflicto de interés se produce en aquellas circunstancias en que el juicio profesional sobre un interés primario, validez de una investigación, la prescripción de un tratamiento o la decisión de un acto médico puede estar influenciado en exceso por otro interés secundario, sea este un beneficio económico, financiero, profesional o de prestigio y promoción personal, intereses personas, implican una financiación que beneficia al departamento o unidad bajo responsabilidad del prescriptor, sin necesidad que lo reciba personalmente. Pueden considerarse como tales las ayudas económicas para crear una unidad o departamento, el apoyo financiero para la contratación de personal en dichas unidades o la financiación de la investigación en la unidad.

### FORMULARIO DE DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Nombres y Apellidos: Ximena Alexandra Velecela Cordero

Teléfono de contacto: 0991657487

Mail de contacto: [ximealexa1995@hotmail.com](mailto:ximealexa1995@hotmail.com)

Luego de haber leído y comprendido la información referente a la declaración de conflictos de intereses formulo la siguiente declaración:

- Declaro que no tengo conflicto de interés con el trabajo en mención.

Firma y cédula: Ximena Velecela 0302407358

Fecha: 05/02/2020

## ANEXO 2: DOCUMENTO ANTIPLAGIO



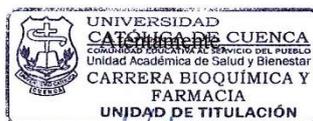
Cuenca, 19 de febrero de 2020

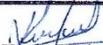
**Señorita Abogada  
Stephanie Amaya Pardo.  
SECRETARIA AUXILIAR DE LA CARRERA DE BIOFARMACIA**  
Su despacho.

De mi consideración.

Luego de expresarle un cordial y atento saludo, por medio del presente informo que, llevado a cabo el proceso de titulación, los estudiantes que llevaron el trabajo de titulación entregaron sus trabajos a la Unidad de Titulación-Carrera de Biofarmacia, la misma que se encargó de verificar el contenido de originalidad mediante la herramienta antiplagio Turnitin, entregando los resultados acordes a las exigencias de la Universidad. Así, **VELECELA CORDERO XIMENA ALEXANDRA**, con su trabajo titulado, **PATOGENIA EN LA INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI**, obteniendo en el informe de originalidad un 10% lo cual les permite continuar con los trámites correspondientes a su titulación.

Por la favorable acogida que se digna dar al presente anticipo mis agradecimientos.



  
Q.F. Karla Pacheco Cárdenas.  
**RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE TITULACIÓN  
CARRERA DE BIOFARMACIA**

### ANEXO 3: AUTORIZACIÓN PARA SUBIR AL REPOSITORIO DIGITAL

Yo, Ximena Alexandra Velecela Cordero, portadora de la cédula de ciudadanía No. 0302407358. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "Patogenia en la infección por *Helicobacter pylori* ", de conformidad a lo establecido en el artículo 144 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licenciatura gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 06 de Marzo del 2020

f)  \_\_\_\_\_

C.C. 0302407358