



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Programa de Doctorado en Biomedicina



Memoria de Tesis Doctoral:

**Estudio longitudinal en cinco años de la
colonización de *Helicobacter pylori* en estudiantes
de Odontología de Granada**

Violeta García Casas. Granada, 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Violeta García Casas

ISBN: 978-84-9163-282-5

URI: <http://hdl.handle.net/10481/47191>

Cuando comencé este arduo y, sin embargo, apasionante proyecto, hace unos cuantos años ya, no sabía hasta que punto me iba a resultar complicado llevarlo a término. Por el camino quedan momentos duros en lo personal y en lo profesional y, por supuesto, también motivos para la alegría. Y, sin embargo, aquí estoy, escribiendo estas últimas palabras dedicadas a aquellos sin los cuales, no cabe duda, no hubiera sido posible. Palabras que, seguramente, son las más difíciles de cuantas he escrito en este trabajo, no porque me cueste encontrar motivos para sentirme agradecida sino, justamente por lo contrario, por la imposibilidad de abarcar a todas las personas y todas las razones, por la magnitud de todo lo que tengo que agradecer a cuantos me rodean.

De entre todos ellos, el primero al que me siento obligada a mencionar, como estoy segura de que mis propios directores de Tesis convendrán, es al Dr. José Liébana Ureña al que, sin menospreciarlos a ellos, este trabajo le debe absolutamente todo, y que, por circunstancias muy lamentables, no ha sido reconocido como debiera. D. José Liébana Ureña, Pepe, ha sido el impulsor del proyecto desde el primer momento. Su concepción misma y su diseño posterior parten de él. Por ello y por otras consideraciones que me tocan de cerca (su apoyo constante e incluso sus enfados en momentos difíciles para mí en los que estuve a punto de abandonar) puedo asegurar que sin él esto no habría sido posible y que es, a todos los efectos, mi director de Tesis. Gracias Pepe por tu empeño en que este proyecto no naufragara y tu infinita paciencia conmigo.

Mi agradecimiento más sincero a la Dra M^a Teresa Arias Moliz, mi directora de Tesis, por mostrarse siempre presta a ayudar y ofrecerme su apoyo incondicional. Por implicarse directamente en la fase de recogida de datos llevando a cabo exploraciones bucodentales. Por ser un ejemplo de profesionalidad y, de nuevo, por su paciencia.

Al Dr Francisco Liébana Cabanillas, que comparte con su padre el buen hacer profesional y la afabilidad en el trato, y que como director de Tesis siempre ha hecho gala de su templanza y su disponibilidad.

A la Dra M^a Carmen Bernal Zamora que, aunque tampoco llegó al final de esta andadura si estuvo apoyándome en sus inicios. Por su confianza, por ver en mi cualidades que ni yo creía tener y por ser un ejemplo como profesional y como persona.

Al Dr. Alberto Rodríguez Archilla que, como Decano de la Facultad de Odontología, autorizó la realización este trabajo y se mostró siempre dispuesto a colaborar durante su desarrollo. Al Dr. Ramón del Castillo Salmerón que como sucesor en el cargo de aquél mantuvo la misma actitud.

A Dña Francisca Castillo Pérez, por su inestimable ayuda durante la etapa de recogida de muestras. Por su solvencia y meticulosidad en el trabajo que me facilitaron enormemente la tarea y por el gusto que muestra en el desempeño del mismo que me hicieron dicha tarea mucho más agradable.

A Dña M^a Teresa Ávila Sempere, por su colaboración desinteresada en la fase de recogida de datos ofreciéndose de mediadora y, de algún modo, representante de los alumnos y realizando asimismo exploraciones bucodentales. Gracias a ella y a Dña M^a Teresa Arias Moliz, se pudo llevar a cabo esta parte del estudio, y su colaboración en este sentido fue imprescindible al dominar ellas un campo que se aleja claramente de mis competencias.

A los alumnos de la Universidad de Granada sin cuya colaboración este trabajo no se habría podido realizar, en especial a los alumnos de Odontología que participaron en las dos convocatorias para las que fueron requeridos.

A todos los que han contribuido de una forma u otra a mi formación como microbióloga. A Dña Carmen Maroto Vela y D. Gonzalo Piédrola Angulo, por su ejemplo constante. A los adjuntos del servicio de Microbiología del Hospital Clínico San Cecilio por enseñarme tantas cosas y lo poco que se de Microbiología: a Marta, Begoña, Juan, la tristemente fallecida Trini Escobar, José Antonio, Fernando y Federico y, de nuevo, a Carmen y Pepe. A las y los técnicos de laboratorio y personal de administración. Gracias a todos por los buenos momentos vividos. Recordaros es recordar una parte muy importante y hermosa de mi vida.

A mis compañeros y, sin embargo, amigos: Vicente, Emir, María, Ignacio, Laura, Trini, Leandro y Silvia. Por las risas, por los enfados, por el compañerismo, por los cambios de guardia, por los desayunos interminables, por todo lo que hemos compartido en aquel servicio de Microbiología que fue, durante un tiempo, nuestra segunda casa. Por seguir pudiendo contar con vosotros tanto tiempo después metamorfoseados en “ex – bichólogos”.

A los que me han dado la oportunidad de seguir formándome, ofreciéndome su confianza para trabajar como profesional: a los servicios de laboratorio del Centro de Diagnóstico y del Hospital Santa Ana de Motril. Gracias Marta, Conchi y Raquel.

A mi familia, en el más amplio sentido de la palabra. A mis abuelos, a mis tíos, a mis primos, a mis suegros y cuñados y a mis sobrinos a los que quiero con locura. A mis primas Cristina y Eloísa que son casi mis hermanas. A mi mucho más que una tía, mi “hada”madrina Meli.

A mi hermana y mi mejor amiga Pati. Gracias por estar siempre conmigo.

A mis padres, Julián y Maribel por todo lo que soy. Esto es vuestro.

A mi mitad, Gabriel. La decisión más inteligente que he tomado en mi vida la tomé con dieciocho años. Y no pasa un día sin que me felicite por ello.

A mis hijas, Clara y Lucía porque son la razón de todo y mi mayor orgullo.

El doctorando / The *doctoral candidate* [**Violeta Juliana García Casas**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**M^a Teresa Arias Moliz y Francisco Liébana Cabanillas**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

Director/es de la Tesis / Thesis supervisor/s;

Doctorando / Doctoral candidate:

Firma / Signed

Firma / Signed

DÑA. M^a TERESA ARIAS MOLIZ, PROFESORA ASOCIADA DE MICROBIOLOGÍA DE LA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal D^a Violeta Juliana García Casas sobre el tema “Estudio longitudinal en cinco años de la colonización de *Helicobacter pylori* en estudiantes de Odontología de Granada” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica y científica de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Granada, 1 de Mayo de 2017

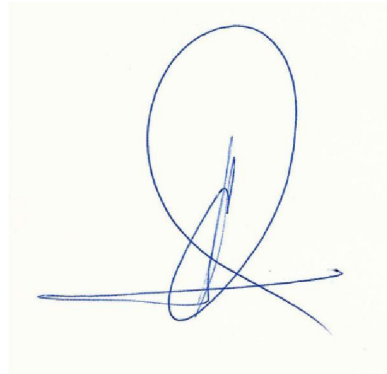


D. FRANCISCO LIÉBANA CABANILLAS, PROFESOR ASOCIADO DE INVESTIGACIÓN DE
MERCADOS DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal D^a Violeta Juliana García Casas sobre el tema “Estudio longitudinal en cinco años de la colonización de *Helicobacter pylori* en estudiantes de Odontología de Granada” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica y científica de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Granada, 1 de Mayo de 2017

A handwritten signature in blue ink on a light yellow background. The signature is stylized, featuring a large, rounded loop at the top and a horizontal line extending to the left at the bottom.

Índice

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	19
2. INTRODUCCIÓN	27
1. Historia	29
2. Taxonomía	34
3. El género Helicobacter	38
4. Morfología general	42
5. Epidemiología y Transmisión	44
1. Factores ambientales de Riesgo	45
2. Rutas de transmisión	46
3. Distribución de la colonización de H. pylori en el mundo	49
4. Prevalencia en España	51
5. Interpretación de los datos de prevalencia	52
6. Patogenia de la infección por H. pylori	54
7. Factores de virulencia	56
1. Ureasa	56
2. Sistemas antioxidantes	59
a. Mecanismos de neutralización de los MRO	60
• Catalasa	60
• Superóxido dismutasa	61
• Otros sistemas enzimáticos	61
b. Manejo del equilibrio Redox	62
c. Mecanismos de regulación y reparación genética	63
3. Adhesinas	63
4. Proteínas Tipalpha y HP-MP1	66
5. Citotoxina vacuolizante VacA	67
6. CagA	69
7. HopQ	71
8. Lipopolisacárido	71
9. Flagelos	73
8. Manifestaciones clínicas	77
1. Manifestaciones digestivas	77

a.	Gastritis aguda	77
b.	Gastritis crónica	79
c.	Úlcera gástrica	82
d.	Úlcera duodenal	85
e.	Cáncer gástrico	86
f.	Linfoma gástrico MALT	88
2.	Manifestaciones extradigestivas	89
9.	Diagnóstico de la infección	91
1.	Métodos invasivos	92
a.	Histología y visión macroscópica	92
b.	Prueba de la ureasa rápida	93
c.	Cultivo de <i>Helicobacter pylori</i>	94
d.	Métodos moleculares	95
2.	Métodos no invasivos	96
a.	Determinación de Anticuerpos	96
b.	Prueba del aliento	98
c.	Antígeno en heces	99
10.	Tratamiento	101
1.	Tratamiento erradicador de <i>H. pylori</i>	101
2.	Probióticos y prebióticos en la infección por <i>H. pylori</i>	104
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	107
1.	Población estudiada	109
2.	Métodos	110
1.	Encuesta	110
2.	Exploración Bucodental	113
3.	Determinación de la colonización por <i>H. pylori</i>	117
a.	Detección de Ag de <i>H. pylori</i> en heces	117
b.	Detección de Ac frente a <i>H. pylori</i> en suero	122
c.	Test del aliento	124
4.	Métodos estadísticos	127

4. RESULTADOS	129
1. Grupo 1 Alumnos de 1º curso de Odontología	131
2. Grupo 2 Alumnos de 5º curso de Odontología	141
3. Grupo 3. Grupo control	149
4. Comparación de los resultados obtenidos por los alumnos de Odontología en 1º y 5º de carrera (Grupo1- Grupo2)	157
5. Comparación de los resultados obtenidos por los alumnos de 5º de Odontología y el grupo control (Grupo2-Grupo 3)	161
6. Estudio de la correlación entre la exploración bucodental y la colonización en grupos 1, 2 y 3	164
7. Estudio de la correlación entre las variables epidemiológicas y la colonización en los grupos 1, 2 y 3	167
5. DISCUSIÓN	177
6. CONCLUSIONES	201
7. BIBLIOGRAFÍA	205

Justificación y Objetivos

En 1982, *Helicobacter pylori* (H. pylori) se cultivó por vez primera a partir de una biopsia gástrica. El hallazgo suscitó el interés de profesionales de un gran número de especialidades médicas, debido a que la posibilidad de que una bacteria causase gastritis, úlcera péptica, y, con el paso del tiempo, cáncer, era un concepto difícil de asimilar a priori.

Hoy en día resulta claramente probada la intervención de H. pylori en estas patologías, entre otras cosas, gracias al coraje del doctor australiano Barry Marshall, que empeñó en demostrarlo su propia salud y fue por ello merecedor del Premio Nobel en Medicina junto con su colega Robin Warren en 2005.

Las especiales características de H. pylori hacen que sea de sumo interés para distintas disciplinas. Este interés se traduce en el incremento constante en la investigación sobre la bacteria desde su descubrimiento hasta nuestros días y, para cuantificarlo, no hay más que comprobar la gran cantidad de citas sobre ella presentes en la literatura científica, con los sucesivos términos con que se la ha nombrado: *Campylobacter pyloridis*, *Campylobacter pylori* y el actual *Helicobacter pylori*. Inclusive retrospectivamente, es interesante comprobar que hay bastantes referencias a H. pylori, descrito como una bacteria en forma de espiral no asociada a patología, antes de su descubrimiento en 1982.

Y, pese a todo este esfuerzo investigador, hay aún muchos aspectos de H. pylori que se antojan difíciles de comprender y son motivo de controversia en la comunidad científica, sobre todo los relativos a su reservorio y mecanismo de transmisión. En esa línea se intenta profundizar en el trabajo aquí presentado.

Helicobacter pylori constituye la causa más frecuente de infección crónica en el mundo estimándose que coloniza a más de la mitad de la población (Hunt y cols, 2011)¹. Se relaciona con diversos procesos patológicos, tanto gástricos (gastritis, úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma MALT) como extragástricos (hematológicos, neurológicos, cardiovasculares, respiratorios, metabólicos, y otros) (Malfertheiner y cols, 2017)².

Además está reconocida como un carcinógeno humano por la IARC desde 1994. De hecho, el carcinoma gástrico, para el que la bacteria constituye el más importante factor de riesgo, es la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, según recoge la misma IARC en su Informe Mundial realizado en 2014 (World Cancer Report, 2014)³

Según se ha dicho, hay aspectos de la bacteria que aún no se han aclarado totalmente, entre ellos la forma en que se transmite.

Aunque la transmisión por aguas contaminadas es posible y parece tener cierta importancia, sobre todo en países en vías de desarrollo, el mecanismo principal es la transmisión persona-persona, aunque la forma específica en que se lleva a cabo (oral-oral, gastro-oral o feco-oral) no está perfectamente establecida (Payão y cols, 2016)⁴.

El reservorio principal de la bacteria es el estómago humano y se pueden encontrar formas viables de la misma en el vómito y el aire expelido durante el vómito (Parsonnet y cols, 1999)⁵, lo cual avala la ruta gastro-oral. Sin embargo, las especiales características de la transmisión gastro-oral suponen la necesidad de un contacto muy estrecho para poder llevarse a cabo. Si bien es cierto que la bibliografía apoya este

¹ Hunt RH, Xiao SD, Megraud F et al; World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011 Sep; 20(3):299-304.

² Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6-30.

³ Stewart B, Wil C editors, World Cancer Report 2014. ISBN 978-92-832-0429-9.

⁴ Payão SL, Rasmussen LT. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:126-32

⁵ Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999; 282:2240-5.

último punto, con estudios en los que comprueba la mayor prevalencia entre miembros de la misma familia (Goodman y cols, 2000)⁶, en poblaciones institucionalizadas (Kimura y cols, 1999)⁷ o la relación con determinados hábitos higiénicos en el contexto familiar como premasticar la comida o compartir cubiertos (Chow y cols 1995⁸; Megraud y cols, 1995⁹; Goodman y cols, 1996¹⁰), también lo es que este mecanismo de transmisión por sí sólo no explicaría la alta prevalencia mundial de *H. pylori*. Si parece probada esta ruta de transmisión en el caso de profesionales sanitarios como los endoscopistas y gastroenterólogos (Duś y cols, 2013¹¹)

Apoyando la vía feco-oral se encuentra el hecho de que la bacteria se puede cultivar desde el contenido del recto y del íleo terminal. Sin embargo no es tan fácil cultivarla a partir de heces normales (Parsonnet y cols, 1999)¹². Parece ser que en condiciones ambientales inapropiadas el microorganismo pasa a una forma cocoide no cultivable aunque viable en la que puede permanecer durante meses (Bode y cols, 1993)¹³ pero, como quiera que los investigadores no han podido demostrar el paso de forma cocoide a bacilar en condiciones experimentales (Sorberg y cols, 1996)¹⁴ y aún es más complejo establecer si este proceso podría suceder en el interior del organismo humano

(Owen y cols, 1993)¹⁵, a día de hoy es complicado establecer la importancia de este mecanismo de transmisión.

La frecuente presencia de la bacteria en saliva, placa dental y surco gingival en individuos portadores gástricos sugiere que podría no ser un hecho transitorio relacionado con su paso desde su reservorio principal, sino constante, llegando a postularse la cavidad oral como el principal reservorio extragástrico (Payão y cols, 2016)¹⁶. Avalan este hecho estudios como el de Zou y cols, que comprobaron que la

⁶ Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000;355:358-62.

⁷ Kimura A, Matsubasa T, Kinoshita H, et al. *Helicobacter Pylori* seropositivity in patients with severe neurologic impairment. *Brain Dev* 1999;21:113-17.

⁸ Chow TK, Lambert JR, Wahlqvist ML, et al. *Helicobacter pylori* in Melbourne Chinese immigrants: evidence for oral-oral transmission via chopsticks. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:562-9.

⁹ Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(suppl 2):85-91.

¹⁰ Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 290-9.

¹¹ Duś I, Dobosz T, Manzin A, Loi G, Serra C, Radwan-Oczko M. Role of PCR in *Helicobacter pylori* diagnostics and research--new approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013 Apr 9;67:261-8

¹² Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999; 282:2240-5.

¹³ Bode G, Mauch F, Malferteiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect* 1993; 111:483-90.

¹⁴ Sörberg M, Nilsson M, Hanberger H, Nilsson LE. Morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from bacillary to coccoid form. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Mar;15(3):216-9.

¹⁵ Owen RJ. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1993;3:R51-R56

¹⁶ Payão SL, Rasmussen LT. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:126-32

presencia de *H. pylori* en la cavidad oral es significativamente mayor entre los pacientes portadores gástricos que en los que no lo son (Zou y cols, 2011)¹⁷. Además, puesto que *H. pylori* parece ser más difícil de erradicar de la cavidad oral que del estómago, se postula dicho reservorio como causa de reinfección tras un tratamiento exitoso (Wang y cols, 2014)¹⁸. En consonancia con estos datos se comprueba la relación entre la buena salud oral y las mayores tasas de curación y la reducción de la reinfección por este patógeno (Bago y cols, 2011)¹⁹.

Quedando establecido que la cavidad oral puede constituir un reservorio importante implicado en la transmisión de *H. pylori*, ejercer una profesión que implique contacto estrecho con dicha cavidad, como es el caso de la Odontología, supondría un factor de riesgo para la colonización por la bacteria. Hay que tener en cuenta que durante la realización de técnicas odontológicas se producen aerosoles que pueden alcanzar más de un metro y medio de distancia y que podrían vehiculizar a la bacteria, constituyendo una posible ruta de transmisión en caso de que el paciente fuera portador (Loster y cols, 2009)²⁰. Esta relación entre profesiones que implican manipulación de la cavidad oral y colonización por *H. pylori* ha sido investigada por varios autores y sus resultados plasmados en distintos trabajos que, lamentablemente, ofrecen diferentes datos de prevalencia y conclusiones contradictorias (Loster y cols, 2009²¹; Matsuda y cols, 2005²²; Matsuda y cols, 2002²³; Honda y cols, 2001²⁴; Lin y cols, 1998²⁵; Luzza y cols, 1995²⁶; Banatvala y cols, 1995²⁷; Malaty y cols, 1992²⁸)

¹⁷ Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2011;40:317-24

¹⁸ Wang XM, Yee KC, Hazeki-Taylor N et al. Oral *Helicobacter pylori*, its relationship to successful eradication of gastric *H. pylori* and saliva culture confirmation. *J Physiol Pharmacol*. 2014 Aug; 65(4):559-66.

¹⁹ Bago I, Bago J, Plečko V, Aurer A et al The effectiveness of systemic eradication therapy against oral *Helicobacter pylori*. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2011; 40(5):428-32.

²⁰ Loster BW , Czesnikiewicz-Guzik M , Bielanski W et al. Prevalence and characterization of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and colonization in dentists. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2009; 60 Suppl 8:13-8.

²¹ Loster BW , Czesnikiewicz-Guzik M , Bielanski W et al. Prevalence and characterization of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and colonization in dentists. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2009; 60 Suppl 8:13-8.

²² Matsuda R, T Morizane *Helicobacter pylori* infection in dental professionals: A 6-year prospective study. *Helicobacter* 2005 Aug; 10 (4):307-11.

²³ Matsuda R, Morizane T, Tsunematsu S et al. *Helicobacter pylori* prevalence in dentists in Japan: a seroepidemiological study. *J Gastroenterol*. 2002; 37(4):255-9.

²⁴ Honda K, Ohkusa T, Takashimizu I et al. High risk of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese dentists. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Aug; 16(8):862-5.

²⁵ Lin SK, Lambert JR, Schembri MA et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in practising dental staff and dental students. *Aust Dent J*. 1998 Feb; 43(1):35-9.

²⁶ Luzza F¹, Maletta M, Imeneo M et al. Evidence against an increased risk of *Helicobacter pylori* infection in dentists: a serological and salivary study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995 Aug;7(8):773-6.

²⁷ Banatvala N, Abdi Y, Clements L et al. *Helicobacter pylori* infection in dentists--a case-control study. *Scand J Infect Dis*. 1995; 27(2):149-51

²⁸ Malaty HM, Evans DJ Jr, Abramovitch K et al. *Helicobacter pylori* infection in dental workers: a seroepidemiology study. *Am J Gastroenterol*. 1992 Dec; 87(12):1728-31.

Como los odontólogos, los estudiantes de Odontología también podrían constituir una población de riesgo porque llevan a cabo procedimientos que implican contacto con fluidos orales. Así, cuanto más tiempo pasan en la facultad, mayor sería el riesgo de colonización. Sin embargo, este grupo no ha sido tan ampliamente estudiado como el de los profesionales. En los escasos estudios que se han llevado a cabo con ellos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la población general (Lin y cols, 1998²⁹; Banatvala y cols, 1995³⁰; Malaty y cols, 1992³¹). Pero hay que decir que estos trabajos, ninguno de los cuales es reciente ni trata específicamente sobre nuestra población de estudio, están basados sólo en técnicas serológicas y no incluyen otras más fiables como el test del aliento o la detección de antígeno en heces. Además son todos estudios transversales en los que no se ha realizado seguimiento.

Para el presente trabajo se han seleccionado alumnos de Odontología de la Facultad de Granada a los que se ha estudiado en su 1^{er} y 5^o curso de carrera, así como un grupo control formado por alumnos de la Universidad de Granada pertenecientes a carreras no clínicas. Tras firmar el consentimiento informado, se les realizó una encuesta epidemiológica, una exploración bucodental, el test del aliento y una extracción de sangre para determinar el nivel de anticuerpos frente a *H. pylori* y se les recogió una muestra de heces para determinación de antígeno. Los resultados fueron sometidos a tratamiento estadístico.

Se pretende valorar si las actividades prácticas que desarrollan los estudiantes de la Facultad de Odontología, suponen un factor de riesgo de colonización por *H. pylori*. De ser cierta esta hipótesis deberán establecerse nuevas barreras mecánicas para evitar su transmisión.

²⁹ Lin SK, Lambert JR, Schembri MA et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in practising dental staff and dental students. *Aust Dent J*. 1998 Feb; 43(1):35-9.

³⁰ Banatvala N, Abdi Y, Clements L et al. *Helicobacter pylori* infection in dentists--a case-control study. *Scand J Infect Dis*. 1995; 27(2):149-51

³¹ Malaty HM, Evans DJ Jr, Abramovitch K et al. *Helicobacter pylori* infection in dental workers: a seroepidemiology study. *Am J Gastroenterol*. 1992 Dec; 87(12):1728-31.

De acuerdo con lo expuesto, se proponen para nuestro trabajo los siguientes objetivos:

1. Evaluar si la estancia de cuatro años en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada influye en la colonización por *Helicobacter pylori* establecida por test del aliento, determinación de antígeno en heces y determinación de anticuerpos en suero.
2. Relacionar la colonización por *Helicobacter pylori* con el estado de salud oral establecido por exploración bucodental, y con las variables epidemiológicas estudiadas: sexo, antecedentes familiares, consumo de alcohol, consumo de tabaco, cepillado dental y uso de ortodoncia.

Introducción

1. Historia

Aunque el ser humano convive con *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) desde hace al menos 50.000 años, la primera referencia conocida al microorganismo no se produce hasta 1893 siendo su autor el investigador italiano Giulio Bizzozero.



Figura 1: Giulio Bizzozero

Bizzozero nació en Varese el 20 de Marzo de 1846 y fue fundador del Instituto de Patología General de la Universidad de Turín. Él fue el verdadero descubridor de *H. pylori*, aunque este hecho no fue aceptado hasta la década de los noventa del siglo pasado. En sus observaciones anatómicas de la mucosa gástrica de perros y gatos, Bizzozero describió “espiroquetas” que habitaban en las glándulas gástricas (Figura y cols, 1996³²) y en los canalículos de las células parietales. Incluso realizó ilustraciones a color en las que muestra a microorganismos gram negativo. El trabajo de Bizzozero fue continuado por Salomon que consiguió que las bacterias estudiadas se transmitieran a los estómagos de roedores tras alimentarlos con mucosa gástrica de gatos y perros.

Sin embargo, el primero en relacionar a *H. pylori* con la patología gástrica fue el profesor Walery Jaworski (Konturek y cols, 2003³³) en 1899. Tras la observación de

³² Figura N., Orderda G. Reflections on the first description of the presence of *Helicobacter* species in the stomach of mammals. *Helicobacter*. 1996;1:4–5.

³³ Figura N., Orderda G. Reflections on the first description of the presence of *Helicobacter* species in the stomach of mammals. *Helicobacter*. 1996;1:4–5.

bacterias forma espiral en lavados gástricos humanos especuló con la posibilidad de que ese microorganismo fuese el responsable de la úlcera péptica, el cáncer gástrico y la aclorhidria, aunque sus hallazgos pasaron inadvertidos durante mucho tiempo puesto que los publicó en polaco y no alcanzaron difusión más allá del ámbito local.



Figura 2: Walery Jaworski

Durante el siglo XX investigadores como Doengues y Freedberg y Baron lograron hallazgos similares, aislando al microorganismo en tejido gástrico de distintas especies. Hay que hacer notar que estos dos últimos generaron una viva discusión cuando hicieron públicos sus trabajos provocando el pronunciamiento de algunos médicos, miembros de la audiencia, que relataron casos clínicos en los que se había producido la completa remisión de la úlcera péptica tras el tratamiento de la sífilis con metales pesados como mercurio, arsénico y bismuto.

Entre 1950 y 1960, Susumu Ito hizo una de las primeras descripciones anatómicas detalladas de la mucosa gástrica usando el microscopio electrónico. Y también él observó “espirilos” en el material estudiado. De hecho, en 1967 publicó una excelente fotografía de *H. pylori* dentro de una glándula en la que se mostraba su típica morfología espiral y sus flagelos con vaina (Ito, 1967³⁴). En los años siguientes, Lockard

³⁴ Ito, S. 1967. Anatomic structure of the gastric mucosa, p. 705–741. In C. F. Code (ed.), *Alimentary Canal*. American Physiological Society, Washington, D.C.

y Boler (Lockard y cols, 1970³⁵) también encontraron los mismos microorganismos en el estómago de gatos y perros y publicaron las consiguientes fotografías.



Figura 3: Susumu Ito

En la mitad de la década de los 70 del siglo pasado, la bacteria fue el tema de una publicación de Steer y Colin-Jones (Steer y cols, 1975³⁶). Los dos científicos estudiaron la presencia de la bacteria y la inflamación durante la curación de la úlcera péptica con carbenoxolona, antiinflamatorio que se utilizaba antiguamente en su tratamiento. Descubrieron que el fármaco curaba las úlceras pero no tenía un efecto importante sobre la histología, persistiendo el mismo grado de inflamación del tejido tras la cicatrización. Encontraron además que el 80% de las muestras de úlcera gástrica presentaban numerosas bacterias espirales. Aunque no fueron capaces de aislar el microorganismo, publicaron excelentes fotografías de la histología de la mucosa gástrica, mostrando en ellas a *H. pylori* en la mucosa e, incluso, siendo fagocitado por neutrófilos.

Por último, citar el caso de Lykoudis (Rigas y cols 2002³⁷), un médico general griego que, entre 1960 y 1980, se calcula que trató exitosamente a unos 3000 enfermos de enfermedad ulcerosa péptica con una combinación de antibióticos. Se había convencido del origen infeccioso de la úlcera péptica después de haber experimentado

³⁵ Lockard V. G., Boler R. K. Ultrastructure of a spiraled micro-organism in the gastric mucosa of dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1970;31:1453-1462

³⁶ Steer H. W., Colin-Jones D. G. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut.* 1975; 16:590-597.

³⁷ Rigas B, Papavassiliou ED. John Likoudis. The general practitioner in Greece who in 1958 discovered the etiology of, and a treatment for, peptic ulcer disease. En Marshall BJ (Ed). *Helicobacter* pioneers: firsthand accounts for the scientists who discovered helicobacters, 1892-1982. *Blackwell Science Asia*; 2002

una remisión inexplicable de su propia dolencia tras el tratamiento para un episodio de gastroenteritis hemorrágica. La combinación de fármacos que demostró ser más efectiva tras experimentar con varios pacientes fue una mezcla de 2 quinolonas, una sulfamida no absorbible, sulfato de estreptomicina y vitamina A, administradas de seis a ocho veces al día durante diez días. Pese a tener tanto éxito con su terapia que acudían a ser tratados por él enfermos de toda Grecia, se chocó con la incomprensión del estamento médico. Le fue imposible llevar a cabo un estudio controlado por carecer de apoyo apropiado y tampoco pudo publicar su trabajo por su falta de credenciales académicas. En vida intentó educar a sus compañeros médicos en el tratamiento de la úlcera pero, finalmente, murió en 1980 sin poder corroborar que estaba en lo cierto.



Figura 4: John Lykoudis

Pese a todo, el interés en *H. pylori* no trascendió más allá del campo estrictamente teórico de tal suerte que los clínicos que estudiaban la gastritis y la úlcera péptica no tenían conocimiento de la literatura al respecto y nunca se plantearon un posible origen bacteriano de los trastornos gástricos. Sin embargo, después de que el microorganismo se consiguiera aislar y se demostrara que estaba presente en un alto porcentaje de la población, con y sin patología asociada, la cuestión de cuál era el cuadro clínico a que daba lugar no se pudo eludir durante más tiempo. Y los artífices de este hito no fueron otros que Warren y Marshall en 1982 (Warren, 2002³⁸) (Marshall, 2002³⁹).

³⁸ Warren JR. The discovery of *Helicobacter pylori* in Perth, Western Australia. En Marshall BJ (Ed). *Helicobacter* pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered Helicobacters, 1892-1982. *Blackwell Science Asia* 2002; 151-164.

³⁹ Marshall BJ. The discovery that *Helicobacter pylori*, a spiral bacterium, caused peptic ulcer disease. En Marshall BJ (Ed). *Helicobacter* pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered Helicobacters, 1892-1982. *Blackwell Science Asia* 2002; 165-202

Robin Warren, patólogo australiano nacido en Adelaida en 1937, llevaba observando la presencia de organismos espirales en la mucosa gástrica de sus pacientes desde 1979 y había documentado la inflamación asociada a la misma cuando su discípulo Barry Marshall, experto en medicina clínica, se interesó en sus investigaciones. Comenzaron de esta manera una fructífera colaboración. A partir de agosto de 1981, el equipo estudió pacientes derivados a endoscopia por diversos síntomas de tracto gastrointestinal superior y fueron capaces de demostrar la presencia de bacterias gram negativas por tinción y de comprobar la disminución de la inflamación y la aparente desaparición de bacterias tras tratamiento con tetraciclina.

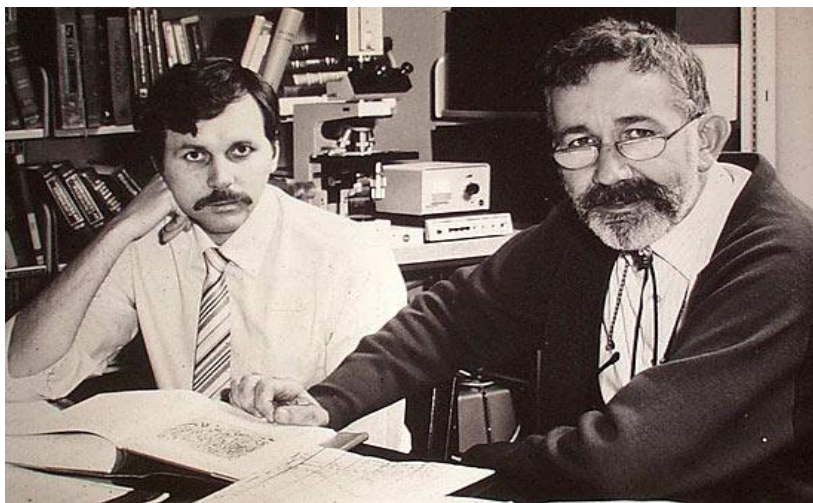


Figura 5: Barry Marshall y Robin Warren

Alentados por ese hallazgo comenzaron un estudio con 100 pacientes que acudían por endoscopia (Marshall y col, 1984⁴⁰) a resultas del cual el equipo consiguió finalmente cultivar a la bacteria. El hito se debió a que accidentalmente se dejó uno de los cultivos en la incubadora más tiempo del establecido ya que, como norma se desechaban a las 48 horas al considerarse que a partir de ese momento el sobrecrecimiento de microbiota comensal haría inviable su interpretación.

Además de conseguir cultivar al microorganismo, las conclusiones de este primer estudio con 100 pacientes fueron que más del 65% de ellos estaban colonizados y casi todos tenían gastritis. Además, todos los pacientes con úlcera duodenal que participaron en el estudio portaban a la bacteria así como 18 de los 22 con úlcera gástrica. Este descubrimiento propició el interés de los gastroenterólogos y los

⁴⁰ Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1068-1069

resultados fueron confirmados en varios países en los siguientes años (Lambert y cols, 1985⁴¹) (McNulty y cols, 1984⁴²).

En cualquier caso, la comunidad médica fue muy reticente a reconocer todos estos hallazgos, ya que, de un lado, se creía que las bacterias no podían sobrevivir mucho tiempo en el medio ácido del estómago y, de otro, era un paradigma aceptado universalmente que la úlcera era debida al estrés, la hipersecreción ácida y otros factores. Para demostrar su teoría, puesto que no podía experimentar con animales (dado que *H. pylori* sólo afecta a primates) ni, por supuesto, con humanos, en 1984 Marshall recurrió al único “animal de experimentación” que podía reclutar: él mismo.

Así pues, tras hacerse una endoscopia basal, se bebió un cultivo de *H. pylori* comprobando cómo, en sólo tres días, comenzaba a desarrollar síntomas como náuseas y halitosis que evolucionaron entre el 5º y 8º día a vómitos aclorhídricos. Al 8º día se repitió la endoscopia y biopsia comprobando la inflamación generalizada de la mucosa gástrica y la presencia de *H. pylori* que demostró por cultivo. Había satisfecho, de esta forma, tres de los cinco postulados de Koch para *H. pylori* y gastritis (Marshall y cols, 1985⁴³). Al 14º día tras la ingestión volvió a repetir la endoscopia y comenzó tomar antibióticos.



Figura 6: Marshall y Warren galardonados con el Premio Nobel

⁴¹ Lambert JR., Dunn KL., Eaves ER., Korman MG., Hansky J., Pinkard K. J. 1985. Pyloric CLO in the human stomach *Med. J. Aust* 143:174. (Letter.)

⁴² McNulty C. A. M., Watson D. M. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Lancet*. 1984;i:1068–1069.

⁴³ Marshall BJ, Armstrong JA, Mcgechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust* 1985; 142: 436-439.

En el año 2005, se concedió el Premio Nobel de Medicina a los doctores Barry Marshall y Robin Warren por su labor de investigación y sus importantes descubrimientos sobre *H. pylori*.

2. Taxonomía

Marshall y Warren fueron los primeros en aislar a *H. pylori*, por lo tanto, los primeros en poder estudiarlo en profundidad más allá de sus características morfológicas. La semejanza con *Campylobacter* (morfología curvada, crecimiento en medios enriquecidos y atmósfera microaerófila, incapacidad de fermentar la glucosa, sensibilidad a metronidazol y contenido de guanina y citosina del 34%) hizo que, en principio, se refirieran a ella de forma oficiosa como “*Campylobacter pilórico*”.

En 1985 se validó su nomenclatura como *Campylobacter pyloridis*, cambiándose a *Campylobacter pylori* (Marshall, 1987⁴⁴) dos años después para usar el genitivo latino correctamente.

Sin embargo, ya desde el principio se sospechó que quizá la bacteria no pertenecía realmente al género *Campylobacter*: poseía múltiples flagelos polares con vaina (en contraposición a *Campylobacter* spp que presenta uno o dos flagelos bipolares sin vaina) (Goodwin y cols, 1985⁴⁵) y variaban las principales bandas de proteínas y los ácidos grasos (Goodwin y cols, 1985) (Pearson y cols, 1984⁴⁶). Una vez se realizó el correspondiente análisis de secuencias del ARNr 16S, se comprobó que existían suficientes diferencias entre *Campylobacter pylori* y los verdaderos campylobacter como para descartar su pertenencia al citado género (Romaniuk y cols, 1987⁴⁷). De esta manera se renombró a la bacteria como *Helicobacter pylori*, convirtiéndose en el primer miembro de un nuevo género: *Helicobacter* (Goodwin y cols, 1989⁴⁸), del que existen en la actualidad más de veinte especies descritas. Estas especies se clasifican en dos grupos diferentes en función de su localización preferente: gástricas y enterohepáticas.

⁴⁴ Marshall B. J., Goodwin C. S. Revised nomenclature of *C. pyloridis*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1987;37:68.

⁴⁵ Goodwin C. S., McCulloch R. K., Armstrong J. A., Wee S. H. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J. Med. Microbiol.* 1985;19:257–267.

⁴⁶ Pearson A. D., Bamforth J., Booth L., et al. Polyacrylamide gel electrophoresis of spiral bacteria from the gastric antrum. *Lancet.* 1984;ii:1349–1350.

⁴⁷ Romaniuk P. J., Zoltowska B., Trust T. J., et al *Campylobacter pylori*, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true *Campylobacter* sp. *J. Bacteriol.* 1987;169:2137–2141.

⁴⁸ Goodwin C. S., Armstrong J. A., Chilvers T. et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1989 ;39:397–405.

- Las **especies gástricas** aparecen en gran cantidad de hospedadores: seres humanos, primates y mamíferos domésticos y salvajes. Incluso se ha aislado una especie (*Helicobacter cetorum*) en el estómago de delfines y ballenas (Harper y cols, 2002⁴⁹). La característica definitoria de dichas especies es que todas expresan ureasa y son móviles por la presencia de flagelos. Ambas circunstancias parecen ser esenciales para la colonización inicial del estómago, de tal forma que la ureasa permite a los microorganismos sobrevivir en un pH ácido durante el tiempo que permanecen en la luz del estómago y la movilidad les ayuda a penetrar la capa mucosa para desplazarse a una zona donde el pH no sea tan ácido. Las otras características bioquímicas y morfológicas son variables entre las distintas especies gástricas. Aparte de *H. pylori*, pertenecen a este grupo *Helicobacter heilmannii*, *Helicobacter felis*, *Helicobacter mustelae* y *Helicobacter acinonychis* entre otros.
- Las **especies enterohepáticas**, a diferencia de las que colonizan el estómago, expresan la ureasa de forma variable, dándose la circunstancia de que las que si la expresan, pueden llegar al estómago y desplazar a las especies gástricas aunque su reservorio natural sea otro, como es el caso de *Helicobacter muridarum* (Lee y cols, 1992⁵⁰). Fueron inicialmente descritas en roedores, en los que son altamente prevalentes y a los que pueden, en algunos casos, causar enfermedad. Aparte de en roedores, especies de estos tipos se encuentran en el intestino y/o sistema hepatobiliar de humanos, otros mamíferos (perros, gatos, macacos, cerdos, ovejas...) y aves. Entre otros pertenecen a este grupo *Helicobacter hepaticus*, *Helicobacter cinaedi*, *Helicobacter fennelliae*, *Helicobacter canis*, *Helicobacter pametensis*, *Helicobacter pullorum*, *Helicobacter canadensis*, *Helicobacter cholecystus*, *Helicobacter rodentium*, *Helicobacter mesocricetorum*, *Helicobacter muridarum*, *Helicobacter bilis* y *Helicobacter sp. flexispira*.

⁴⁹ Harper CG, Feng Y, Xu S et al. *Helicobacter cetorum* sp. nov., a urease-positive Helicobacter species isolated from dolphins and whales. *J Clin Microbiol.* 2002 Dec;40(12):4536-43.

⁵⁰ Lee A, Phillips MW, O'Rourke JL et al. *Helicobacter muridarum* sp. nov., a microaerophilic helical bacterium with a novel ultrastructure isolated from the intestinal mucosa of rodents. *Int J Syst Bacteriol.* 1992; 42: 27-36

3. El género *Helicobacter*

El género *Helicobacter* pertenece a la subdivisión *Proteobacteria*, orden *Campylobacterales*, familia *Helicobacteraceae*. Existen más de 20 especies en el género que se caracterizan por presentar una serie de características comunes a todas ellas. Estas características, las que definen al género *Helicobacter*, son las siguientes:

- **Morfología y ultraestructura:**

Se trata de bacterias gram negativas no formadoras de esporas. Su morfología puede ser curvada, espiral o fusiforme, con un diámetro entre 0,2 y 1,2 μm y una longitud entre 1,5 y 10,0 μm . La longitud de onda de la espiral puede variar con el tiempo y las condiciones de crecimiento. En cultivos antiguos o expuestos al aire pueden aparecer formas cocoides.

Las bacterias del género *Helicobacter* son móviles, con un movimiento rápido en sacacorchos o más lento, en forma de onda debida a la actividad flagelar. La presencia de flagelos es constante en todas las especies aunque pueden ser polares o bipolares, e incluso peritricos (caso de *Helicobacter mustelae*), y únicos o múltiples. Lo más común es la presencia de un penacho de flagelos cubiertos de una vaina con distribución polar o bipolar, sin embargo también pueden no presentar la citada vaina (*Helicobacter pullorum*, *Helicobacter rodentium* y *Helicobacter mesocricetorum*).

- **Características de crecimiento:**

En condiciones de laboratorio, las cepas crecen típicamente en atmósfera microaerófila y a 37^o de temperatura. Si bien no se observa crecimiento alguno de ninguna de las especies del género *Helicobacter* en atmósfera aerobia, si se ha

observado crecimiento en condiciones de anaerobiosis en el caso del *Helicobacter rodentium* (Shen y cols, 1997⁵¹).

Con respecto a los requerimientos de hidrógeno para el crecimiento en condiciones de microaerofilia son, por así decirlo, cepa-dependientes (Gerhard y cols, 1999⁵²) (Marques y cols, 2005⁵³): no todas las cepas de distintas especies de *Helicobacter* requieren de una atmósfera enriquecida en hidrógeno para crecer, sin embargo, aunque no lo precisen, parece funcionar como un factor de crecimiento en estos casos.

Las especies del género *Helicobacter* crecen bien a 37°C y algunas pueden hacerlo a 42°C en una gran variedad de medios suplementados con suero o sangre entre el 5% y el 10%. Un gran número de especies requieren medios frescos con la superficie del agar muy húmeda para desarrollarse óptimamente. En estas condiciones el crecimiento no se produce en forma de colonias individualizadas sino como una película fina, a veces coloreada. Las especies de difícil crecimiento, como *Helicobacter bizzoeronii* o *Helicobacter salomonis* son un ejemplo de especies que necesitan de este ambiente húmedo para desarrollarse, por lo que para estimular su crecimiento se suele verter caldo de cultivo sobre la superficie del agar. En esos casos el periodo de incubación puede alcanzar hasta una semana (Solnick y cols, 2001⁵⁴).

En el caso concreto de *H. pylori*, muestra un crecimiento óptimo a concentraciones del 2% al 5% de O₂, del 5% al 10% de CO₂ y una humedad relativa alta. Su temperatura óptima de crecimiento es de 37°C, aunque puede desarrollarse en un rango de 35 a 39°C, y para su cultivo se requieren medios de cultivo suplementados con sangre o suero, los cuales actúan como fuentes adicionales de nutrientes y protegen de los efectos tóxicos de los ácidos grasos de cadena larga.

Para el aislamiento primario, es recomendable adicionar mezclas de antibióticos como el suplemento de Dent, que contiene vancomicina, trimetoprim, cefsoludina y

⁵¹ Shen Z., Fox J., Dewhirst F. et al. *Helicobacter rodentium* sp. nov., a urease negative *Helicobacter* species isolated from laboratory mice. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1997;47:627–634.

⁵² Gerhard M, Lehn N, Neumayer N et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood- group antigen-binding adhesion. *Proc Natl acad Sci USA* 1999; 96: 12778-83

⁵³ Marques T, David L, Reis C, Nogueira A. Topographic expression of MUC5AC and MUC6 in the gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori* and in associated diseases. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 665-672.

⁵⁴ Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* Species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 59-97.

anfotericina B o el suplemento selectivo de Skirrow que contiene vancomicina, trimetoprim, polimixina B y anfotericina B.

Las colonias de *H. pylori* son pequeñas, con diámetro aproximado de 1 a 2 mm, traslúcidas, cremosas y ligeramente brillantes. Para facilitar la observación de las mismas, las placas pueden ser suplementadas con cloruro de trifeniltetraoilo (TTZ) a una concentración final de 0,004%. En presencia de éste, las colonias aparecen oscuras por la reducción del mismo y desarrollan un brillo dorado.

- **Características bioquímicas**

Las especies de *Helicobacter* son quimiorganotrofas y tienen un metabolismo respiratorio. Son asacarolíticas, es decir, no fermentan ni oxidan azúcares. Sin embargo, existen excepciones a esto, como es el caso de *H. pylori* que sí fermenta la glucosa (Chalk y cols, 1994⁵⁵).

El principal mecanismo de obtención de energía es probablemente la glucólisis-gluconeogénesis que constituye asimismo el punto de partida para numerosos procesos anabólicos. Utilizan, al menos parcialmente, las vías metabólicas Entner-Doudoroff, las de las pentosas fosfato y el ciclo de los ácidos tricarbónicos, aunque no la vía del glioxilato.

No hidrolizan gelatina, almidón, caseína ni tirosina y son rojo de metilo y Voges-Proskauer negativos.

La actividad de oxidasa está presente en todas las especies, y las cepas de la mayoría de ellas producen catalasa. Muchas especies producen ureasa, fosfatasa alcalina o ambas y no hay producción de pigmentos.

⁵⁵ Chalk P. A., Roberts A. D., Blows W. M. Metabolism of pyruvate and glucose by intact cells of *Helicobacter pylori* studied by ¹³C NMR spectroscopy. *Microbiology*.1994;140:2085–2092.

- **Otras características**

El contenido G+C del ADN va de 30 (*Helicobacter acinonychis*) a 48 (*Helicobacter canis*).

Con respecto al contenido en ácidos grasos los principales en el género *Helicobacter* son el ácido tetradecanoico (o mirístico), el ácido hexadecanoico y el ácido octadecanoico (Goodwin y cols, 1989⁵⁶).

⁵⁶ Goodwin C. S., McConnell W., McCulloch R. K. et al Cellular fatty acid composition of *Campylobacter pylori* from primates and ferrets compared with those of other campylobacters. *J. Clin. Microbiol.* 1989;27:938–943.

4. *Helicobacter pylori*: Morfología general

En vivo e in vitro en condiciones óptimas, *H. pylori* es una bacteria con forma de S que presenta entre 1 y 3 vueltas de hélice, unas medidas de 0,5 µm de ancho por 5 µm de largo y un penacho de 5 a 7 flagelos unipolares cubiertos de una vaina (Goodwin y cols, 1985⁵⁷). La forma espiral y la presencia de flagelos unipolares con vaina es característica de la mayoría de bacterias pertenecientes al género *Helicobacter* y se considera esencial para la colonización de la mucosa gástrica e intestinal (Eaton y cols, 1992⁵⁸).

H. pylori puede aparecer en forma helicoidal o bacilar. Sin embargo, como sucede con otras bacterias con la misma forma, a medida que envejece se redondea dando lugar a formas cocoides. Dichas formas son las predominantes in vitro tras un cultivo prolongado (al 3^{er} o 4^o día) y su presencia se asocia a una disminución drástica de la capacidad para reproducirse, cuantificada por el recuento de UFC. Estas formas también pueden aparecer tras un tratamiento antimicrobiano prolongado. Existe controversia en cuanto a si estas células son viables, no viables pero latentes o simplemente están muertas (Kusters y cols, 1997⁵⁹). Las formas cocoides se postulan como el posible reservorio de la bacteria cuando ha sido expuesta a condiciones ambientales duras participando en la transmisión de la infección o como las responsables de fracaso de tratamiento.

H. pylori consta de la típica envoltura celular de las bacterias gram negativas, esto es: dos membranas lipídicas, una interna y otra externa y, entre ellas, el espacio periplasmático de aproximadamente 30 nm de espesor formado por peptidoglicano.

⁵⁷ Goodwin C. S., McCulloch R. K., Armstrong J. A., Wee S. H. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J. Med. Microbiol.* 1985;19:257–267.

⁵⁸ Eaton K. A., Morgan D. R., Krakowka S. Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* 1992;37:123–127.

⁵⁹ Kusters J. G., Gerrits M. M., Vanstrijp J., Vandenbrouckegrauls C. Coccioid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect. Immun.* 1997;65:3672–3679.

Resulta difícil separar las membranas externa e interna dados los extensos vínculos entre ellas (Doig y cols, 1997⁶⁰). La superficie externa de la bacteria presenta una serie de características que la distinguen de otras bacterias patógenas, como la estructura simple del proteoglicano, su inusual perfil lipídico, el mimetismo del LPS con los antígenos de Lewis y la presencia en ella de proteínas citoplasmáticas como la ureasa y la catalasa. Además hay que destacar sus flagelos unipolares y sus proteínas de membrana externa, todos los cuales podrían contribuir a la habilidad del microorganismo de colonizar el estómago y causar enfermedad.

El citoplasma contiene material nucleoide y ribosomas.

⁶⁰ Doig, P., P. W. O'Toole, and T. J. Trust. 1997. Molecular characterization of *H. pylori* surface antigens, p. 177–189. C. L. Clayton and H. L. T. Mobley (ed.), *Helicobacter pylori Protocols*. Humana Press Inc., Totowa, N.J.

5. Epidemiología y mecanismos de transmisión

Aunque se estima que la colonización por *H. pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población mundial (Hunt y cols, 2011⁶¹), la gran mayoría de los casos cursan de forma asintomática (Logan y cols, 2001⁶²). Entre un 10% y un 15% de los individuos colonizados por esta bacteria sufrirán úlcera péptica y hasta un 1-3% podrían desarrollar cáncer gástrico (Eslick, 2006⁶³). En conjunto, en torno al 7 % de las personas podrán verse afectadas por patología gastroduodenal relacionada con la bacteria (Torres y cols, 2005⁶⁴).

Estas cifras revelan la importancia de esta infección y justifican el interés despertado por el conocimiento de su epidemiología, factores ambientales de riesgo y forma de transmisión. Para intentar aclarar algunos de estos aspectos se han llevado a cabo estudios de prevalencia poblacional, generalmente mediante pruebas no invasivas. Los resultados fruto de estos estudios suelen ser muy variables dado que los niveles de prevalencia detectados pueden verse influenciados por factores metodológicos tales como el tamaño muestral del grupo estudiado (muestras pequeñas generan amplios intervalos de confianza), año de ejecución del estudio (prevalencias superiores en estudios más antiguos) y técnica diagnóstica empleada (la seroprevalencia sólo indica contacto con la bacteria mientras que otras técnicas como el test del aliento indican infección actual- Sanz, 2007⁶⁵). Con respecto al último caso, hay que reseñar que pese a que el test del aliento es la técnica de referencia dentro de las no invasivas no se suele utilizar para estudios epidemiológicos debido a su alto coste al compararla con los estudios serológicos.

En cualquier caso, pese a los posibles sesgos provocados por diferencias metodológicas, las principales variables que influyen en la prevalencia detectada frente a esta bacteria dependen de cuestiones externas como la edad del grupo

⁶¹ Hunt RH, Xiao SD, Megraud F et al; World Gastroenterology Organization. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation GlobalGuideline. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011 Sep; 20(3):299-304.

⁶² Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323: 920-2.

⁶³ Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006.

⁶⁴ Torres J, López L, Lazcano E et al Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in México. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1874-7.

⁶⁵ Sanz JC. Epidemiología y transmisión de *Helicobacter pylori*. En Lopez-Brea "Infección por *Helicobacter pylori* en el niño". Madrid. Ergon. 2007; 69-70.

estudiado o las condiciones socio-sanitarias, que constituirían los factores de riesgo de *H. pylori*.

5.1. Factores ambientales de riesgo

Aunque hay diferentes patrones epidemiológicos de transmisión de *H. pylori*, en general se puede concluir que la infancia es la etapa de mayor riesgo de contraer la infección (Kivi y cols, 2006⁶⁶). Durante la edad adulta, la incidencia, esto es, la aparición de nuevas infecciones, es muy baja, de <1% por año (Imrie y cols, 2001⁶⁷). Las condiciones de vida en la niñez parecen influir en este riesgo de forma trascendental (Kivi y cols, 2006⁶⁸) (Imrie y cols, 2001⁶⁹). La falta de estructuras sanitarias, el hacinamiento, los bajos estándares socioeconómicos y educativos se asocian a tasas más elevadas de prevalencia y de reinfecciones (Torres y cols, 2005⁷⁰; Magalhaes Queiroz y cols, 2006⁷¹).

En realidad, como se verá a continuación, la transmisión de *H. pylori* no es sencilla puesto que su reservorio principal es el estómago y, por tanto, requiere un contacto estrecho que se da generalmente en el seno de la familia y en el contexto de la infancia. Es por esto que las condiciones de higiene deficitaria (no tener WC o cuarto de baño o agua caliente en la casa; vivir en un área relativamente pequeña con limitados recursos sanitarios, por ejemplo un submarino) y las prácticas poco higiénicas (madres que no se lavan las manos con jabón o que pre-mastican la comida de sus hijos pequeños antes de dársela, el uso de palillos para comer o la falta de costumbre de lavarse las manos después de ir al baño) se relacionan con una mayor seroprevalencia de *H. pylori* (Goodman y cols, 1996⁷²; Megraud, 1995⁷³; Chow y cols, 1995⁷⁴; Kimura y cols, 1999⁷⁵). En cuanto a las diferencias entre entorno urbano o

⁶⁶ Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 407-17.

⁶⁷ Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B, Is *Helicobacter pylori* infection in childhood a risk factor for gastric cancer? *Pediatrics* 2001; 107: 373-80

⁶⁸ Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 407-17.

⁶⁹ Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B, Is *Helicobacter pylori* infection in childhood a risk factor for gastric cancer? *Pediatrics* 2001; 107: 373-80

⁷⁰ Torres J, López L, Lazcano E et al. Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in México. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1874-7.

⁷¹ Magalhaes Queiroz DM, Luzzi F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11: 1-5.

⁷² Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 290-9.

⁷³ Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(suppl 2):85-91.

⁷⁴ Chow TK, Lambert JR, Wahlqvist ML, et al. *Helicobacter pylori* in Melbourne Chinese immigrants: evidence for oral-oral transmission via chopsticks. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:562-9.

⁷⁵ Kimura A, Matsubasa T, Kinoshita H, et al. *Helicobacter Pylori* seropositivity in patients with severe neurologic impairment. *Brain Dev* 1999;21:113-17.

rural, depende de las condiciones higiénico-sanitarias en que se encuentren: en entornos deprimidos puede no haber diferencias entre uno y otro (Torres y cols, 2005⁷⁶).

5.2. Rutas de transmisión

Aunque no se conoce con seguridad el modo de transmisión de la bacteria, en principio cabría pensar en cuatro posibilidades: persona-persona, por aguas contaminadas, vectores animales y iatrogénica.

- Transmisión persona-persona

Podría llevarse a cabo a su vez por las vías gastro-oral, oral-oral y fecaloral (Payão y cols, 2016)⁷⁷. La vía gastro-oral es posible puesto que *H. pylori* se encuentra con frecuencia en el vómito de las personas colonizadas, donde puede sobrevivir durante horas. La saliva también contiene bacilos, lo que avalaría la vía oral-oral. Sin embargo, las heces sólo albergan formas viables cuando el tracto gastrointestinal está acelerado (Megraud, 2003⁷⁸).

Algunos autores apuntan que la transmisión persona a persona constituye el principal mecanismo de propagación de la bacteria, sobre todo en el contexto del núcleo familiar (Kivi y cols, 2006⁷⁹), puesto que el contacto ha de ser estrecho. Esto explicaría la temprana adquisición de *H. pylori* a la que se aludió con anterioridad. El contacto estrecho también explicaría la alta incidencia de la colonización por *H. pylori* en poblaciones institucionalizadas (Kimura y cols, 1999⁸⁰).

Sin embargo existen diferencias entre países desarrollados y en vías de desarrollo. En los primeros el mecanismo de contagio más frecuente podría ser por contacto

⁷⁶ Torres J, López L, Lazcano E et al. Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in México. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1874-7.

⁷⁷ Payão SL, Rasmussen LT. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:126-32

⁷⁸ Megraud F. ¿Quand et comments'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 374-9.

⁷⁹ Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 407-17.

⁸⁰ Kimura A, Matsubasa T, Kinoshita H, et al. *Helicobacter Pylori* seropositivity in patients with severe neurologic impairment. *Brain Dev* 1999;21:113-17.

interpersonal directo vía oral-oral (Megraud, 2003⁸¹), mientras que en los segundos predominaría la ruta feco-oral (Magalhaes Queiroz y cols, 2006⁸²) debido a las deficiencias higiénico-sanitarias asociadas a las peores condiciones socioeconómicas.

- Transmisión por aguas contaminadas

En ocasiones se ha observado la asociación de *H. pylori* con otros enteropatógenos (Kikuchi y cols 2005⁸³) y con procesos de gastroenteritis (Frenck y cols, 2003⁸⁴). Los cuadros diarreicos podrían facilitar la excreción de la bacteria y, una vez fuera del tracto digestivo, ésta podría mantenerse viable durante periodos cortos de tiempo, constituyendo un posible mecanismo de infección. El ADN bacteriano se ha detectado en aguas fluviales y se cree que es factible la supervivencia del microorganismo en ambientes acuáticos (Bellack y cols, 2006⁸⁵), por lo que se ha planteado la posibilidad de difusión a través de aguas contaminadas. Esta forma de transmisión estaría restringida a entornos sanitarios deprimidos (Aziz y cols, 2015⁸⁶).

- Transmisión zoonótica

Aunque el humano parece ser su principal reservorio, la bacteria se ha aislado en primates y gatos domésticos (Dubois y cols, 1996⁸⁷). Bajo condiciones de laboratorio se ha comprobado que *H. pylori* puede infectar a monos (Fox y cols, 1995⁸⁸).

De todas formas, aunque la infección sucediera de forma natural en monos, esta ruta de transmisión distaría de ser importante dado que el contacto estrecho entre primates y humanos es escaso en la mayor parte del mundo (Fox y cols, 1995⁸⁹)

⁸¹ Megraud F. ¿Quand et comments'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 374-9.

⁸² Magalhaes Queiroz DM, Luzzi F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11: 1-5.

⁸³ Kikuchi S, Dore MP. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10: 1-4.

⁸⁴ Frenck RW Jr, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect* 2003; 5: 705-13.

⁸⁵ Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. *Epidemiol Infect* 2006;134:439-49.

⁸⁶ Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *J Adv Res.* 2015 Jul; 6(4):539-47.

⁸⁷ Dubois A, Berg DE, Incecik ET, et al. Transient and persistent experimental infection of nonhuman primates with *Helicobacter pylori*: implications for human disease. *Infect Immun* 1996;64:2885-91.

⁸⁸ Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(suppl 2):93-103.

⁸⁹ Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(suppl 2):93-103.

- Transmisión iatrogénica

La transmisión nosocomial es, en realidad, el único modo probado de transmisión de *H. pylori* (Fantry y cols, 1995⁹⁰). La endoscopia es un procedimiento médico común usado para el diagnóstico y manejo de enfermedades gastrointestinales. Debido a la compleja estructura del endoscopio y la dificultad para desinfectarlo, la posibilidad de infección iatrogénica en pacientes a los que se les practica es un potencial factor de riesgo no sólo para *H. pylori*, sino para otras enfermedades infecciosas como hepatitis B y C, tuberculosis y probablemente VIH (Fantry y cols, 1995⁹¹).

Hay estudios que calculan la tasa de transmisión iatrogénica de *H. pylori* por endoscopia en 4 cada 1000 (0,4%) cuando la prevalencia de la bacteria en la población sometida a endoscopia es del 60% (Tytgat y cols, 1995⁹²). Lógicamente esta tasa aumentaría en países en los que las condiciones socioeconómicas no permitieran técnicas de desinfección adecuadas.

5.3. Distribución de la colonización de *Helicobacter pylori* en el mundo

Cuando se estudia la prevalencia de colonización por *H. pylori* alrededor del mundo se comprueba la existencia de dos patrones diferentes:

- Poblaciones con una elevada tasa de colonización durante la infancia y con cifras de prevalencia próximas al 80% en la edad adulta (Fallone, 1999⁹³). Típico de países en vías de desarrollo (Vaira y cols, 1998⁹⁴). La curva que representa el patrón de prevalencia muestra un incremento de la prevalencia brusco en los primeros años de edad (superior al 50% en la infancia y la adolescencia) seguido de un aplanamiento ya en etapas adultas.

⁹⁰ Fantry GT, Zheng QX, James SP. Conventional cleaning and disinfection techniques eliminate the risk of endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:227-32.

⁹¹ Fantry GT, Zheng QX, James SP. Conventional cleaning and disinfection techniques eliminate the risk of endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:227-32.

⁹² Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 (suppl 2): 105-10.

⁹³ Fallone CA. Determinants of ethnic or geographical differences in infectivity and transmissibility of *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 251-55.

⁹⁴ Vaira D, Holton J, Menegatti M et al. Routes of transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 279-285

- Poblaciones con bajo nivel de seroprevalencia en la niñez que se incrementa gradualmente con la edad (Fallone, 1999⁹⁵). Característico de países desarrollados (Vaira y cols, 1998⁹⁶)

La curva muestra un aumento continuo de prevalencia a lo largo de la vida con cifras cercanas al 50% en la edad adulta (Logan y cols, 2001⁹⁷).

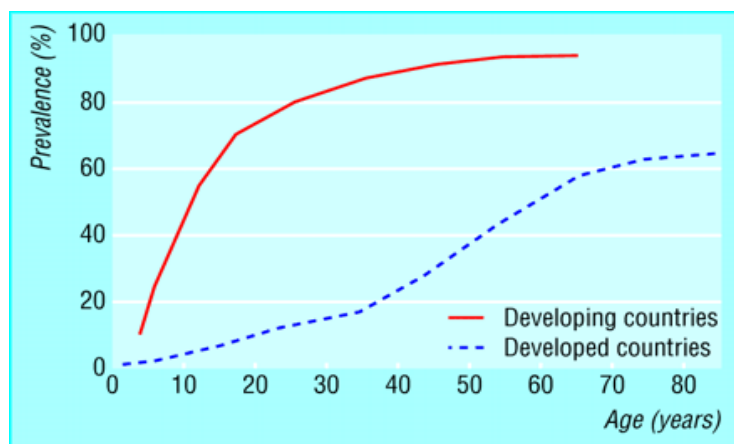


Figura 7: Prevalencia de infección por H. pylori en relación a la edad en países desarrollados y en vías de desarrollo

No obstante, la división entre zonas desarrolladas y no desarrolladas no siempre coincide con una distribución geográfica estricta. Así pues, en países industrializados la prevalencia puede ser superior entre inmigrantes provenientes de zonas desfavorecidas, alcanzando entre miembros de comunidades específicas cifras del 95-100% (Dore y cols, 1999⁹⁸). Por el contrario, en naciones más pobres la seroprevalencia en individuos pertenecientes a una clase social urbana y acomodada presenta un patrón dependiente de la edad, que tiende a ser similar al registrado en regiones occidentales (Alagantham y cols 1999⁹⁹).

⁹⁵ Fallone CA. Determinants of ethnic or geographical differences in infectivity and transmissibility of *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 251-55.

⁹⁶ Vaira D, Holton J, Menegatti M et al. Routes of transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 279-285

⁹⁷ Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323: 920-2.

⁹⁸ Dore MP, Bilotta M et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1161-64.

⁹⁹ Alagantham TP, Pai M, Vaidehi T, Thomas J. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in an urban, upper class population in Chennai. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18: 66-68.

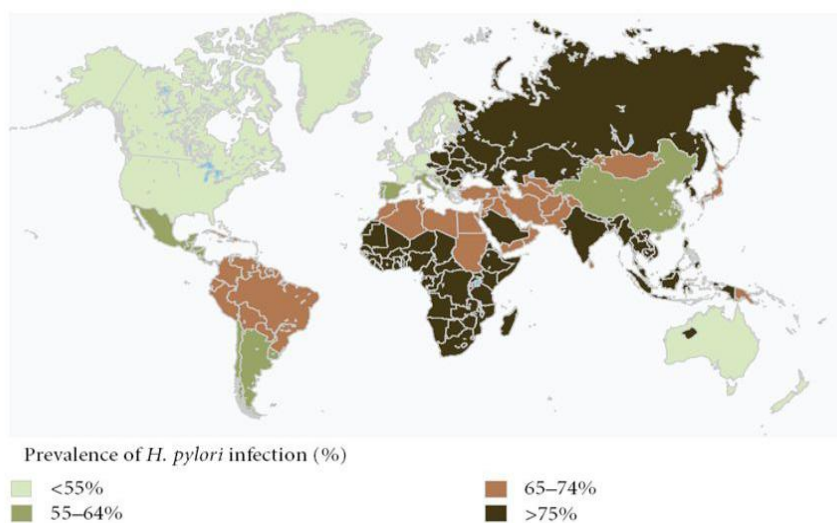


Figura 8: Distribución mundial de la prevalencia de infección por *H. pylori*

5.4. Prevalencia en España

En nuestro medio, la prevalencia en individuos sanos es alta y se sitúa en torno al 50 % (Martín de Argila y cols, 1996¹⁰⁰).

En un estudio realizado en 1997 en una muestra de la población general residente en la Comunidad de Madrid, con edades comprendidas entre 18 meses y 19 años se comprobó que el 15,9% de los niños menores de 4 años habían experimentado ya un contacto con el bacilo. Los porcentajes de seroprevalencia se elevaron con la edad, de forma que los jóvenes de 10 a 19 años presentaban el doble del valor respecto a los menores de 4 años.

Un segundo estudio de similares características pero con un rango de edad más amplio (2 a 60 años) llevado a cabo 2 años más tarde en el mismo laboratorio y empleando la misma técnica serológica nuevamente reveló un incremento de prevalencia relacionado con la edad (III Encuesta de serovigilancia de CM, 2002¹⁰¹). Aunque se

¹⁰⁰ Martín de Argila C, Boixeda D et al. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8-12: 1165-1168.

¹⁰¹ III Encuesta de serovigilancia de CM. Boletín epidemiológico de la CM 2002; vol. 8 (5)

observó un ligero descenso, los niveles de prevalencia en niños resultaron comparables a los detectados en el estudio previo. En personas de 41-60 años la prevalencia ascendió hasta el 73,3%. Estos niveles son intermedios entre los típicos de las regiones en desarrollo y los informados en otras naciones industrializadas. El crecimiento de la colonización edad-dependiente muy posiblemente se deba a un efecto cohorte que refleje una caída en la tasa de adquisición de la infección en las sucesivas generaciones, a medida que las condiciones socioeconómicas han ido mejorando.

5.5. Interpretación de los datos de prevalencia

Ciertos factores dependientes tanto del microorganismo como del hospedador pueden influir en la evolución de la colonización por *H. pylori* hacia un estado crónico asintomático o hacia el desarrollo de manifestaciones clínicas. Por este motivo, los datos obtenidos a partir de los trabajos de seroprevalencia, aunque pueden servir para clarificar la extensión de esta colonización, deben interpretarse con cautela.

En ocasiones se dan aparentes contradicciones entre los niveles de prevalencia y la incidencia real de patología digestiva (Crew y cols, 2006¹⁰²). Es el caso de los conocidos como “enigmas” africano y asiático.

En África, pese a los elevados niveles de colonización en individuos de todas las edades, las tasas de cáncer gástrico permanecen bajas (Bravo y cols, 2002¹⁰³). Para explicar esta cuestión se han postulado factores relacionados con la virulencia variable de diferentes cepas, el polimorfismo genético humano y el tipo de dieta (Segal y cols, 2001¹⁰⁴). No obstante, algunos autores sugieren que estas discrepancias pueden deberse a ciertos sesgos de determinados estudios llevados a cabo en entornos muy limitados a la asistencia sanitaria (riesgo de infradiagnóstico de cáncer) y una

¹⁰² Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12: 354-62.

¹⁰³ Bravo LE, van Doorn LJ, Realpe JL, Correa P. Virulence associated genotypes of *Helicobacter pylori*: do they explain the African enigma? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2839-42.

¹⁰⁴ Segal I, Ally R, Mitchell H. Gastric cancer in sub-Saharan Africa. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 479-82.

esperanza de vida corta (que evita la posibilidad de desarrollo de tumores propios de edades tardías) (Agha y cols, 2005¹⁰⁵).

En Asia, la infección es más frecuente en países poco desarrollados como India, Bangladesh, Pakistán o Tailandia (con niveles de seroprevalencia en adultos en entre el 55 y el 92%) (Singh y cols, 2006¹⁰⁶), sin embargo, otras naciones como China y Japón, con cifras inferiores de seroprevalencia en adultos (44 y 55%, respectivamente), presentan unas mayores tasas de cáncer gástrico (32-59 y 80-115 por 100000 habitantes). Una posible justificación para estos hechos vendría dada por diferencias en la virulencia de las distintas cepas (prevalencia de cepas CagA positivas): en Japón casi la totalidad de los pacientes infectados lo están por cepas Cag A positivas (en naciones occidentales una considerable proporción de estos casos está originado por CagA negativas - Danesh y cols, 2000¹⁰⁷). Dado que tanto la mayoría de los que sufren procesos menos graves (gastritis, úlcera gastroduodenal o gástrica) como los que presentan cuadros malignos, albergan cepas CagA positivas, está hipótesis también ha sido cuestionada (Chiba y cols, 2006¹⁰⁸). Una solución a esto podría estar en que en Asia se ha documentado la existencia de dos subtipos de cepas CagA positivas denominadas variante asiática Este y variante asiática Oeste. La Este (que circula mayoritariamente de forma endémica en países con mayores tasas de cáncer gástrico) se asocia con mayores grados de inflamación y atrofia de la mucosa gástrica y por tanto con el desarrollo de formas clínicas de peor pronóstico (Azuma, 2004¹⁰⁹).

Es esperable el descenso en los niveles de infección por *H. pylori* tras la mejora de las condiciones sanitarias, económicas y sociales en los países en vías de desarrollo. Sin embargo esta circunstancia no siempre se asocia con una disminución en la mortalidad por cáncer gástrico, dado que el envejecimiento poblacional puede hacer que las cifras se mantengan o incluso aumenten (Inoue y cols, 2005¹¹⁰) (Torres y cols, 2005¹¹¹). Por otro lado, no todos los tipos de adenocarcinoma gástrico se relacionan con *H. pylori*: si lo hace el tipo intestinal bien diferenciado, pero no el difuso. Este último se relaciona

¹⁰⁵ Agha A, Graham DY. Evidence-based examination of the African enigma in relation to *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 523-9.

¹⁰⁶ Singh M, Prasad KN, Yachha SK et al. *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 Mar;100(3):227-33.

¹⁰⁷ Danesh J, Whincup P, Walker M et al. High prevalence of potentially virulent strains of *Helicobacter pylori* in the general male British population. *Gut* 2000; 47: 23-5.

¹⁰⁸ Chiba T, Seno H, Marusawa H et al. Host factors are important in determining clinical outcomes of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1-9.

¹⁰⁹ Azuma T. *Helicobacter pylori* CagA protein variation associate with gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol* 2004; 39: 97-103

¹¹⁰ Inoue M, Tsugane S, Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J* 2005; 81: 419-24

¹¹¹ Torres J, López L, Lazcano E, Camorlinga M, Flores L, Muñoz O. Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in México. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1874-7.

con factores de riesgo como el ERGE y la obesidad (Crew y cols, 2006¹¹²), con lo cual no es esperable que disminuya su incidencia con la mejora del nivel socioeconómico.

En cualquier caso, aunque es previsible que haya una tendencia al descenso de la prevalencia de la infección por *H. pylori*, ésto sólo se podrá lograr si se favorecen las transformaciones globales que propician un desarrollo sanitario, social, económico y cultural e interfieren en la transmisión de la bacteria.

¹¹² Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12: 354-62.

6. Patogenia de la infección por *Helicobacter pylori*

Generalmente en las infecciones bacterianas la investigación se centra en los factores de virulencia que marcan la diferencia entre el organismo patógeno y el comensal. Sin embargo la característica más importante de *H. pylori* no parece ser su capacidad para producir daño tisular sino su habilidad para persistir durante muchos años en el huésped. Aunque algunas cepas producen más daño celular que otras, gran parte de la patogénesis de esta bacteria se produce merced al escape a la respuesta inmune del huésped más que por su toxicidad. Y esto lo logra porque, pese a que, inevitablemente, produce una respuesta inmune, tiene la capacidad de conseguir que ésta no sea tan enérgica como para que se le elimine del organismo (Lee, 2004¹¹³).

Por otro lado, el estómago cuenta con el mecanismo del peristaltismo, lo que convierte en fundamental para la supervivencia de *H. pylori* el contar con una importante capacidad de adhesión. La transmisión de la bacteria no es una circunstancia muy frecuente y la capacidad de afianzarse de forma rápida para evitar ser barrida hacia el intestino y eliminada es uno de sus mecanismos patogénicos más importantes.

Además de la adhesión y el escape a la respuesta inmune, muchos otros factores también son importantes para la persistencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica. Así pues, la bacteria presenta diferentes factores que le permiten colonizar la mucosa gástrica (movilidad, adhesinas, ureasa...), persistir en ella (LPS) y producirle lesión (VacA, CagA, ureasa...). Unos y otros constituyen los factores de virulencia de *H. pylori*.

El género *Helicobacter* está adaptado al nicho ecológico de la mucosa gástrica. Dentro de este género, la especie *H. pylori* coloniza estrictamente al ser humano, mientras que otras se han adaptado a la mucosa gástrica de diferentes animales. La bacteria presenta tropismo por la mucosa antral y, generalmente, una vez en ella, más del 90% permanece en la capa de moco, mientras que una pequeña proporción coloniza el epitelio, donde se adhiere a las células productoras de moco en la mitad superior de la

¹¹³ Lee A. The microbiology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand Jn Gastroenterol* 2004; 29 (Suppl. 201): 2-6

fosa gástrica. El antro es la zona del estómago en la que la acidez es menor y en condiciones normales, *H.pylori* se adhiere casi exclusivamente a ella, aunque ocasionalmente puede colonizar el cuerpo en condiciones de baja secreción ácida. Cuando esto sucede el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico es muy elevado (Lee y cols, 1995¹¹⁴).

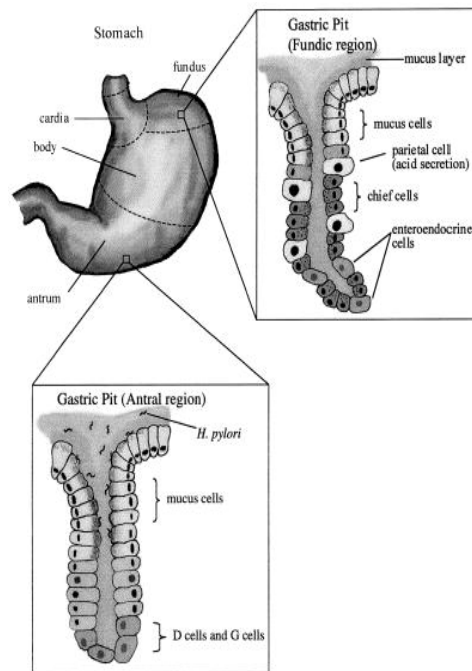


Figura 9: Tropismo de *H. pylori* por la región antral del estómago.

Dentro de las características que permiten al *H. pylori* permanecer y proliferar en este ambiente causando un mínimo daño al huésped, se encuentran la de desplazarse rápidamente a través de la gruesa capa de moco gracias a su penacho de flagelos y la de producir grandes cantidades de ureasa con la que protegerse de las condiciones de bajo pH. Es probable que además de la proporción de *H. pylori* que se desplaza libremente por el moco y la que se une específicamente a la superficie de las células epiteliales mediante adhesinas, otra parte penetre en dichas células por mecanismos de endocitosis. Es, probablemente, esta porción de *H. pylori* que alcanza el interior de las células epiteliales la que hace que la infección escape a los mecanismos de inmunidad del huésped y sea tan difícil de erradicar.

¹¹⁴ Lee A., Dixon M. F., Danon S et al. Local acid production and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. *Eur. J. Gastroenterol.* 1995;7:461–465.

7. Factores de virulencia

Los factores de virulencia son productos bacterianos o estrategias que contribuyen a la patogenicidad. Sin embargo, esta definición es quizá demasiado amplia por la indefinición que brinda el concepto “contribución”. Estrictamente un factor de virulencia tiene que conectar directamente con capacidad de producir enfermedad. Así pues, muchos de los considerados factores de virulencia de *H. pylori* lo son por haberse detectado en cepas aisladas de pacientes con enfermedades gástricas más graves aunque no se haya demostrado una acción patogénica. En realidad, una de las razones por las que es tan complicado llegar a esta relación causal, es que la patogenicidad depende de interacciones multifactoriales entre los propios factores de virulencia y los factores inmunológicos, factores fisiológicos e influencias ambientales que modulan la respuesta inmune del hospedador (Höcker y cols, 2003¹¹⁵).

Los factores de virulencia de *H. pylori* pueden producir enfermedad por varios mecanismos, en general, pueden participar en la inflamación, facilitar la cronicidad u originar un daño directo a la mucosa gástrica.

7.1. Ureasa

La ureasa es la enzima más abundante producida por *H. pylori* y es capital para su metabolismo y virulencia, y necesaria para la colonización de la mucosa gástrica (como se ha constatado en cepas con ureasa no funcional-Eaton y cols, 1991¹¹⁶) y además es un potente inmunógeno que induce una potente respuesta inmunitaria. Este enzima se usa además para la identificación taxonómica, diagnóstico y seguimiento del tratamiento y además es un posible candidato como vacuna.

Su mecanismo de acción consiste en catalizar la hidrólisis de urea para producir amoníaco y carbamato, el cual, a su vez, se descompone espontáneamente para producir otra molécula de amoníaco y ácido carbónico.

¹¹⁵ Höcker M, Hogenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors: one part of a big picture. *Lancet* 2003; 362:1231-33.

¹¹⁶ Eaton K. A., Brooks C. L., Morgan D. R., Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect. Immun.* 1991;59:2470–2475

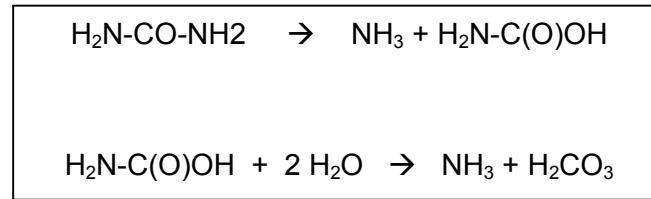


Figura 10: Hidrólisis de la urea

En soluciones acuosas, el ácido carbónico y las dos moléculas de amoníaco están en equilibrio con sus formas iónicas de forma que el efecto neto de estas reacciones es un incremento del pH.

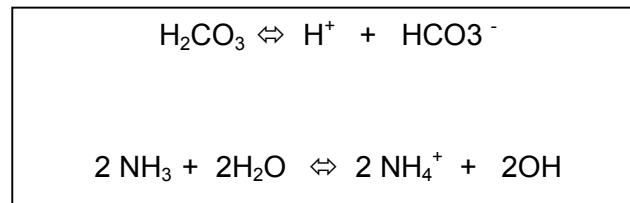


Figura 11: Equilibrio de las formas iónicas en soluciones acuosas

A efectos prácticos, el aumento de pH sirve a *H. pylori* para sobrevivir en el medio gástrico, dado que, al contrario de lo que se puede pensar, la bacteria es extremadamente sensible a condiciones de pH ácido. De hecho, su hábitat natural se encuentra debajo de la capa mucosa, donde el pH se aproxima a la neutralidad y la acumulación de ureasa en el citoplasma, el espacio periplásmico y en su superficie es el mecanismo que utiliza para protegerse del pH ácido durante la colonización, o de las bajadas de pH que pueden ocurrir por daños mecánicos en la mucosa (Bauerfeind y cols, 1997¹¹⁷).

Además de permitir la persistencia de *H. pylori* en las condiciones de pH presentes en el estómago, la ureasa actúa como factor de virulencia por otros mecanismos. Por una parte, el amonio que libera al catalizar la degradación de la urea, induce una serie de daños que afectan a la microcirculación y a las células epiteliales superficiales. Así pues, por mediación del amonio, la ureasa se relaciona con una necrotización del

¹¹⁷ Bauerfeind P., Garner R., Dunn B. E., Mobley H. L. T. Synthesis and activity of *Helicobacter pylori* urease and catalase at low pH. *Gut*.1997;40:25–30.

tejido profundo (Murakami y cols, 1990¹¹⁸), colabora con el desarrollo de gastritis atrófica crónica humana (Kawano y cols, 1991¹¹⁹) y facilita el incremento de infecciones virales así como de carcinogénesis, debido a que se asocia a alteraciones en la síntesis de ADN (Megraud y cols, 1992¹²⁰).

Por otro lado, el amonio no sólo es dañino “per se” sino que liberado en alta cantidad origina la formación de cloramina (Suzuki y cols, 1998¹²¹), sustancia elevadamente tóxica, que se relaciona con lisis celular y aparición de úlcera (Hazell, 1991¹²²). La cloramina se forma a expensas de la combinación entre el amonio liberado por la ureasa y el ácido hipocloroso que liberan los polimorfonucleares (PMN).



Figura 12: Formación de Cloramina

La cloramina no sólo es un factor de virulencia “per se” sino que el hecho de que en su formación intervenga el ácido hipocloroso, una sustancia microbiciada perteneciente al grupo de “moléculas antimicrobianas no antibióticas” que, por lo tanto, se retira del medio, puede servir de protección al *H. pylori* frente al sistema inmune.

La reacción química que cataliza la ureasa da lugar a amonio y a ácido carbónico. Pues bien, otro mecanismo de toxicidad de la ureasa reside en la producción de éste último, dado que se transforma en bicarbonato que suprime el efecto bactericida del peroxinitrito, sustancia producida por los fagocitos del huésped para combatir la infección (Kuwahara y cols, 2000¹²³).

¹¹⁸ Murakami M, Yoo J, Teramura S et al. Generation of ammonia and mucosal lesion formation following hydrolysis of urea by urease in the rat stomach. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 104.

¹¹⁹ Kawano S, Tsujii M, Fusamoto H, Sato N, Hamada T. Chronic effect of intragastric ammonia on gastric mucosa structures in rats. *Dig Dis Sci* 1991; 36:33.

¹²⁰ Megraud F, Neman-Simba V, Brugmann D. Further evidence of the toxic effect of ammonia produced by *Helicobacter pylori* urease on human epithelial cells. *Infect Immun* 1992; 60: 1858-63

¹²¹ Suzuki H, Seto K, Mori M et al. Monochloramine induced DNA fragmentation in gastric cell line MKN45. *Am J Physiol* 1998; 275: G712-6

¹²² Hazell SL. Urease and catalase as virulence factors of *Helicobacter pylori*. En Mengue H, Gregor M, Tytgat GNJ, Marshall BJ, McNulty CAM, eds 1991. *Helicobacter pylori* Springer Verlag Berlin.

¹²³ Kuwahara H, Miyamoto Y, Akaike T et al. *Helicobacter pylori* urease suppresses bactericidal activity of peroxynitrite via carbon dioxide production. *Infect Immun* 2000; 68: 4378-83

Por otro lado, se ha observado que la unión de *H. pylori* a través de la ureasa a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad II (MHCII) origina un incremento en la apoptosis de las células gástricas y estimula la producción de IL-8 por las células epiteliales gástricas. Como la IL-8 origina la sobreexpresión de MHC-II este proceso facilita aún más la unión de la ureasa (Fan y cols, 2000¹²⁴).

La ureasa, al igual que otros enzimas como la catalasa, HspA, HspB y superóxido dismutasa, se pueden encontrar en *H. pylori* incorporadas a la superficie celular y no sólo en el citoplasma. La importancia de la ureasa externa ha sido objeto de debate dado que los estudios ofrecen resultados contradictorios. Algunos autores afirman que, dado que la ureasa externa se inhibe a niveles de pH<5 y la interna tiene un actividad máxima a un pH por debajo de 5,5, ésta última es la más probable responsable de la tolerancia al ácido (Scott y cols, 1998¹²⁵). Otros, por el contrario, han comprobado la mayor supervivencia al ácido en presencia de urea de las bacterias con capacidad para producir ureasa extracelular frente a aquellas que sólo contaban con ureasa intracitoplasmática (Krishnamurthy y cols, 1998¹²⁶).

7.2. Sistemas antioxidantes

El oxígeno es un eficiente aceptor terminal de electrones en las vías respiratorias. Durante la respiración aerobia la cadena de transporte de electrones genera radicales libres de oxígeno como resultado de la fuga de electrones. Además de estos orígenes, los metabolitos reactivos de oxígeno (MRO) pueden formarse de manera exógena, por ejemplo, por procesos químicos o radiación. *H. pylori* es una bacteria microaerófila muy vulnerable a la toxicidad del oxígeno. Durante el proceso de colonización promueve una fuerte respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos, que generan una gran cantidad de MRO. En el caso de *H. pylori* los MRO proceden no sólo de los PMN sino también de las propias células gástricas vía NADPH oxidasa (Teshima y cols, 1999¹²⁷) y xantina oxidasa (Benhamida y cols, 1998¹²⁸).

¹²⁴ Fan X, Gunasenah, Cheng Z. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000; 165: 1918-24

¹²⁵ Scott D. R., Weeks D., Hong C. et al. The role of internal urease in acid resistance of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1998;114:58-70.

¹²⁶ Krishnamurthy P., Parlow M., Zitzer J. B., Vakil N. B., Mobley H. L., Levy M., Phadnis S. H., Dunn B. E. *Helicobacter pylori* containing only cytoplasmic urease is susceptible to acid. *Infect. Immun.* 1998;66:5060-5066

¹²⁷ Teshima S., Tsunawaki S., Rokutan K. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide enhances the expression of NADPH oxidase components in cultured guinea pig gastric mucosal cells. *FEBS Lett.* 1999;452:243-246.

¹²⁸ Benhamida A., Man W. K., Mcneil N., Spencer J. Histamine, xanthine oxidase generated oxygen derived free radicals and *Helicobacter pylori* in gastroduodenal inflammation and ulceration. *Inflam. Res.* 1998;47:193-199.

Los microorganismos pueden adoptar diferentes estrategias a la hora de combatir a los MRO. De un lado deben neutralizarlos por mecanismos enzimáticos (SOD, catalasa, peroxidasas, reductasas...). Otra estrategia consiste en modular la concentración de oxígeno intracelular o el potencial redox minimizando así la exposición a daño oxidativo. Finalmente, pueden sobreponerse de los efectos del daño oxidativo mediante eficientes mecanismos de reparación.

A. Mecanismos de neutralización de los MRO

Hay dos enzimas fundamentales que cumplen esta función: la catalasa y la superóxido dismutasa (SOD). Además hay otros sistemas como las peroxidasas.

- Catalasa

La catalasa tiene como función principal proteger a las células del efecto tóxico del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), catalizando su transformación en agua y oxígeno.

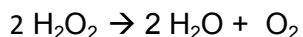


Figura 13: Acción de la Catalasa

La exposición a peróxido de hidrógeno puede ser catastrófica para muchos organismos. Esto se debe, en gran parte a la rápida formación de otros MRO a sus expensas que parecen ser más reactivos que él mismo. En cualquier caso, los efectos del peróxido de hidrógeno ya sea de forma directa o indirecta, resultan en daño al DNA (por tanto posible mutación), daño lipídico e inhibición de la actividad de enzimas y otras proteínas mediante oxidación.

La catalasa se expresa en el citoplasma y probablemente en el periplasma de *H. pylori*. Aunque se ha comprobado la presencia de catalasa en la superficie celular probablemente se debe a fenómenos autolíticos (Phadnis y cols, 1996¹²⁹). Presenta

¹²⁹ Phadnis S., Parlow M., Levy M. et al. Surface localisation of *Helicobacter pylori* urease and a heat shock protein homolog requires bacterial autolysis. *Infect. Immun.* 1996;64:905–912.

como características diferenciales respecto a otras el producir in situ una muy rápida descomposición del peróxido de hidrógeno (produce una apariencia de explosión de burbujas de oxígeno cuando se realiza el test de catalasa) y su gran estabilidad a grandes concentraciones del mismo (que, a la postre podría dañar a la catalasa como daña a otras proteínas) (Wood y cols, 2003¹³⁰).

- Superóxido dismutasa (SOD)

SOD cataliza la transformación de los iones superóxido a peróxido de hidrógeno que, a su vez, será neutralizado por la acción de la catalasa o la peroxidasa.

La SOD de *H. pylori* es una Fe-SOD, esto es, contiene hierro. Al contrario que otras bacterias que pueden expresar Mn-SOD o Cu, Zn-SOD, estas formas del enzima no se han detectado en *Helicobacter pylori*, ni se han encontrado codificadas en su genoma (Spiegelhalder y cols, 1993¹³¹). Estos tres tipos de SOD parecen llevar a cabo diferentes funciones en lo que respecta a la resistencia al estrés oxidativo. Así pues, Cu, Zn-SOD se encuentra en el periplasma y tiene gran resistencia a la inactivación por peróxido de hidrógeno, constituyéndose en un importante factor de virulencia para los microorganismos que la poseen (Forest y cols, 2000¹³²). Sin embargo, tanto Mn-SOD como Fe-SOD se encuentran en el citosol y no parecen ser un factor de virulencia tan importante. Por el contrario, parece que llevan cabo una labor de “gestión interna”, protegiendo a la bacteria del superóxido que se genera endógenamente (Spiegelhalder y cols, 1993¹³³).

- Otros sistemas enzimáticos

Además de la catalasa y la SOD, *H. pylori* cuenta con peroxirredoxinas, que catalizan la reducción del peróxido de hidrógeno, peroxinitrito y otros hidroxi peróxidos orgánicos a sus correspondientes alcoholes (Wood y cols, 2003¹³⁴); y la flavoproteína MdaB, una

¹³⁰ Wood Z, Schroder E, Robin Harris j, Poole LB. Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxins. *Trends Biochem Sci* 2003.; 28:32-40.

¹³¹ Spiegelhalder C., Gerstenecker B., Kersten A. et al. Purification of *Helicobacter pylori* superoxide dismutase and cloning and sequencing of the gene. *Infect. Immun.* 1993;61:5315–5325.

¹³² Forest K. T., Langford P. R., Kroll J. S., Getzoff E. D. Cu,Zn superoxide dismutase structure from a microbial pathogen establishes a class with a conserved dimer interface. *J. Mol. Biol.* 2000;296:145–153

¹³³ Spiegelhalder C., Gerstenecker B., Kersten A., Schiltz E., Kist M. Purification of *Helicobacter pylori* superoxide dismutase and cloning and sequencing of the gene. *Infect. Immun.* 1993;61:5315–5325.

¹³⁴ Wood Z, Schroder E, Robin Harris j, Poole LB. Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxins. *Trends Biochem Sci* 2003.; 28:32-40.

NADPH quinona reductasa, que la bacteria expresa cuando debe compensar la pérdida de los principales componentes antioxidantes.

B. Manejo del equilibrio Redox

El estado redox de una célula puede definirse como la suma de las moléculas oxidadas y reducidas presentes, aunque se suele expresar como el ratio de los tioles oxidados y reducidos. Dentro de los tioles, el más importante es el glutatión reducido (GSH) que juega un importante papel en el mantenimiento del equilibrio redox de las células, eliminando radicales libres mediante su transformación en glutatión oxidado (GSSG). El paso de GSSG a GSH que cierra el ciclo de nuevo es mediado por la glutatión reductasa.

Sin embargo, el GSH no parece jugar un papel muy importante en *H. pylori* y el principal tiol que regula el equilibrio redox es la cisteína. La cisteína no parece ser muy apropiada para organismos aerobios, toda vez que un catalizador metálico se oxidará mucho más rápido que el glutatión, sin embargo esto no parece ser tan crítico en microaerófilos.

Otra forma de regular el equilibrio redox es el manejo de la concentración de oxígeno intracelular. Las oxidasas NADH llevan a cabo esta función en diferentes organismos, mediante la reducción del oxígeno molecular a peróxido de hidrógeno o agua. Se ha comprobado la presencia de actividad NADPH oxidasa en el citosol de la bacteria (Smith y cols, 1995¹³⁵).

Por último, la vía de la pentosa fosfato también podría jugar un papel en la resistencia al estrés oxidativo. Entre sus múltiples funciones esta vía genera poder reductor en forma de NADPH. En realidad, esta vía fue de las primeras completamente identificadas en la bacteria aunque su importancia en el mantenimiento del equilibrio redox no está claramente definida (Mendz y cols, 1991¹³⁶).

¹³⁵ Smith M. A., Edwards D. I. Redox potential and oxygen concentration as factors in the susceptibility of *Helicobacter pylori* to nitroheterocyclic drugs. *J. Antimicrob. Chemother.* 1995;35:751–764.

¹³⁶ Mendz G. L., Hazell S. L. Evidence for a pentose phosphate pathway in *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1991;84:331–336.

C. Mecanismos de regulación y reparación genética.

Una circunstancia que llama poderosamente la atención de *H. pylori* es la ausencia de genes que codifiquen los factores reguladores de la transcripción σ^{32} y σ^5 (Tomb y cols, 1997¹³⁷).

Esto, junto con la no expresión de los reguladores del estrés oxidativo OxyR, SoxR, SoxS o SOS (Ilver y cols, 1998¹³⁸) parece incompatible con la incontestable capacidad para lidiar con el estrés oxidativo que exhibe la bacteria. Esto sugiere que, o bien se ha adaptado a un entorno de constante estrés oxidativo o bien posee mecanismos nuevos de protección que aún no se han dilucidado.

Lo que sí parece claro es que *H. pylori* tiene capacidad suficiente para reparar el DNA dañado a juzgar por la maquinaria enzimática a su disposición que revela su genoma: metil transferasas, DNA glicosilasas, endonucleasa III y proteínas MutS, RuvC, UvrABC y RecA (Ilver y cols, 1998¹³⁹).

7.3. Adhesinas

El medio ambiente gástrico exhibe características particulares que hacen que la persistencia en él sea complicada: la continua renovación de las células del epitelio gástrico y la mucosa, así como la peristalsis, que asegura el continuo movimiento de la comida y los residuos celulares. Es por ello que *H. pylori* ha tenido que desarrollar mecanismos de adherencia y colonización específicos para mantenerse en él.

Cuando llega a la mucosa gástrica, la bacteria atraviesa la densa capa de moco impulsado por sus flagelos y se adhiere a las células epiteliales gástricas. Sólo un pequeño porcentaje de la población total de *H. pylori* se adhiere al epitelio (<1%); el

¹³⁷Tomb J.-F., White O., Kerlavage A. et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997;388:539–547.

¹³⁸ Ilver D, Amqvist A, Ogren J et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histoblood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 377-379.

¹³⁹ Ilver D, Amqvist A, Ogren J et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histoblood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 377-379.

resto de ella reside la capa de moco o es eliminada por peristalsis u otros mecanismos (Lee y cols, 1995¹⁴⁰).

El microorganismo se une a las células receptoras del hospedador, las células epiteliales gástricas, de una forma específica, mediante un elevado número de adhesinas utilizando múltiples receptores (Beswick y cols, 2006¹⁴¹), puesto que se comprueba que una sola clase de anticuerpos no inhibe por completo la adhesión de la bacteria a las células. Entre los receptores hay glicerofosfolípidos, sulfátidos, componentes de la matriz extracelular (como laminina o colágeno) y secuencias repetidas de N-acetil-lactosamina o de glicoconjugados (Miller-Podraza y cols, 2005¹⁴²).

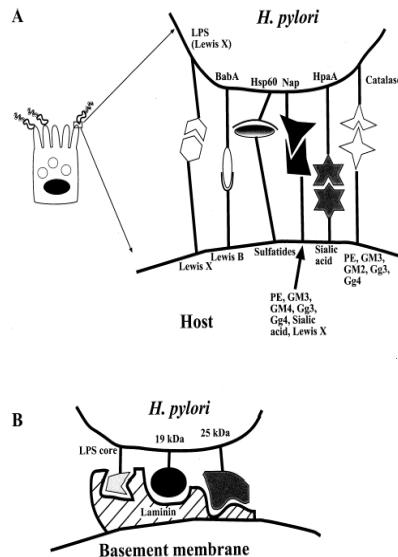


Figura 14: Modelo de la compleja interacción de las adhesinas de *H. pylori* con los receptores de la célula huésped. A: Interacción con receptores de la célula epitelial gástrica. B: Interacción con la laminina de la membrana basal.

La adherencia de la bacteria a la célula huésped tiene una doble vertiente puesto que dispara cambios celulares que incluyen cascada de transducción de señal que conducen a infiltración por células inflamatorias (neutrófilos y monocitos) y además posibilita la persistencia de la bacteria en el organismo.

¹⁴⁰ Lee A., Dixon M. F., Danon S et al. Local acid production and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. *Eur. J. Gastroenterol.* 1995;7:461–465.

¹⁴¹ Beswick E, Suárez G, Reyes V. *H. pylori* and host interactions that influence pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5599-5605

¹⁴² Miller-Podraza H, Lanne B, Ångstrom J et al. Novel binding epitope for *H. pylori* found in neolacto carbohydrate chains: structure and cross binding properties. *J Biol Chem* 2005; 201: 665-672.

Las adhesinas más importantes en *H. pylori* son:

A. HpaA

La proteína HpaA es una de las principales proteínas de membrana externa de la bacteria y, al igual que muchas de ellas, actúa como adhesina.

HpaA media la unión a glicoconjugados con ácido siálico (N-acetil-neuraminil-lactosa) presentes en la superficie de las células epiteliales gástricas y en la de los neutrófilos. Se ha comprobado que HpaA es reconocida por las células presentadoras de antígeno humanas estimulando la proliferación de linfocitos T y B (Volland y cols, 2003¹⁴³).

B. BabA

H. pylori se une mediante esta adhesina, una proteína perteneciente a la extensa familia de las OMP, a las células epiteliales gástricas a través de los antígenos de Lewis^b. Éstos son un grupo de antígenos fucosilados de grupo sanguíneo (Lewis^a, Lewis^b, Lewis^x, Lewis^y) que son expresados, además de por eritrocitos, por células epiteliales humanas.

BabA está codificada por los genes *babA1* y *babA2*, aunque sólo el gen *babA2* es funcionalmente activo (Ilver y cols, 1998¹⁴⁴).

Se ha comprobado cómo la unión de la bacteria al receptor gástrico Lewis^b promueve una respuesta inmune no específica y el desarrollo de autoanticuerpos frente a las células productoras de ácido, lo que contribuye a la gastritis crónica y a la pérdida de células parietales (Guruje y cols, 1998¹⁴⁵). Además, la presencia del gen *babA* se correlaciona con úlcera duodenal y adenocarcinoma, hecho que viene reforzado por la

¹⁴³ Volland P, Hafsi N, Zeitner, Laforsch S, Wagner H, Prinz C. Antigenic properties of HpaA and Omp 18, two outer membrane proteins of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2003; 71: 3837-3843

¹⁴⁴ Ilver D, Amqvist A, Ogren J et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histoblood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 377-379.

¹⁴⁵ Guruje JL, Falk PG, Lorenz RG, Epithelial attachment alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 395-3930.

presencia concomitante de este marcador genético y de *vacA* y *cagA* (Gerhard y cols, 1999¹⁴⁶).

C. SabA

Se une a los receptores con ácido siálico de los neutrófilos y origina la activación de su respuesta oxidativa (Unemo y cols, 2005¹⁴⁷).

D. OipA

Todas las cepas de *H. pylori* poseen el gen que codifica esta adhesina, pero sólo algunas la expresan. Su expresión está ligada a una mayor producción de IL-8, aunque no se sabe cuál es su contribución real a la inflamación gástrica puesto que suele estar asociada a cepas *cagA+* (Yamaoka y cols, 2000¹⁴⁸).

7.4. Proteínas Tipalpha y HP-MP1

Las proteínas Tipalpha y HP-MP1 tienen una potente actividad carcinogénica a través de la inducción del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la activación de factor nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$) (Suganuma y cols, 2006¹⁴⁹). Estudios previos indican que NF- $\kappa\beta$ es esencial para promover la inflamación asociada al cáncer (Pitarsky y cols, 2004¹⁵⁰).

¹⁴⁶ Gerhard M, Lehn N, Neumayer N et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood- group antigen-binding adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12778-83

¹⁴⁷ Unemo M, Aspholm-Hurtig M, Ilver D et al. The sialic acid binding SabA adhesion of *Helicobacter pylori* is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. *J Biol Chem* 2005; 280: 15390-15397.

¹⁴⁸ Yamaoka Y, Kwon DH, Graham D. A M (r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97: 7533-7538

¹⁴⁹ Suganuma M, Kuzuhara T, Yamaguchi K, Fujiki H. Carcinogenic role of tumor necrosis factor alpha inducing protein in human stomach. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39: 1-8.

¹⁵⁰ Pitarsky E, Porat R, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, Gutkovich-Pyest E, Urieli Shoval, Galun E, Ben-Neriah Y. NF- $\kappa\beta$ function as a tumour promoter in inflammation associated cancer. *Nature* 2004; 431: 461-466.

7.5. Citotoxina vacuolizante VacA

La proteína VacA es una toxina codificada por el gen *vacA*, que induce vacuolización en las células epiteliales, muerte celular y destrucción de la integridad epitelial. Posee una estructura hexamérica y se ensambla en la bicapa lipídica celular del hospedador formando un canal selectivo de aniones (Cover y cols, 1997¹⁵¹). Produce un gradiente de pH que atrae sustancias alcalinas al interior haciendo que se capte agua por ósmosis, lo que origina la vacuolización alrededor del núcleo y más tarde el estallido y muerte celular. En el citosol interfiere con el tráfico de los lisosomas (Cover y cols, 2005¹⁵²).

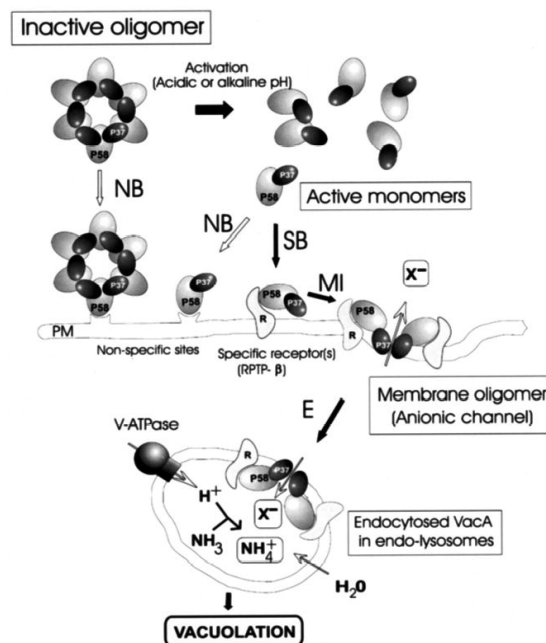


Figura 15: Modelo del mecanismo de interacción de la proteína VacA con las células epiteliales

Esta proteína es producida por aproximadamente el 50% de las cepas y se relaciona con evolución tórpida del cuadro, dado que es más frecuente en pacientes con úlcera péptica y cáncer gástrico que en pacientes que sólo padecen gastritis (Boquet y cols, 2003¹⁵³). En realidad el gen *vacA* está presente en todas las cepas, el hecho de que no todas expresen la proteína y la consiguiente relación con los cuadros clínicos, podría deberse a que el citado gen tiene una estructura mosaico con varias formas posibles de presentación: cuatro en la secuencia señal (*s1a*, *s1b*, *s1c* y *s2*) y tres en la región media (*m1*, *m2a* y *m2b*). La combinación de los fragmentos genera distintos genotipos

¹⁵¹ Cover T, Hanson P, Heuser J. Acid-induced dissociation of VacA, the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin, reveals its pattern of assembly. *J Cell Biol* 1997; 138: 759-69

¹⁵² Cover T, Blanke S. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 320-332.

¹⁵³ Boquet P, Ricci V, Galmiche A, Gauthier N. Gastric cell apoptosis and *Helicobacter pylori*: has the main function of VacA finally been identified? *Trends Microbiol* 2003; 11: 410-413.

que podrían tener comportamientos más o menos agresivos. Así, por ejemplo, las cepas *s1/m1* son más citotóxicas que las *s1/m2*. En el caso de las cepas *cagA+* occidentales suelen tener un patrón genotípico *s2* y *s1a/m1a vacA* (que está más asociado a úlcera péptica) y las cepas *cagA +* del este asiático suelen tener el patrón genotípico *s1c/m1b vacA* (Yamazaki y cols, 2005¹⁵⁴).

VacA puede además llevar a la muerte celular programada de forma independiente a la vacuolización, pues induce la liberación del citocromo C de las mitocondrias a través de la activación de proteínas proapoptóticas Bax y Bak (Yamasaki y cols, 2006¹⁵⁵). También puede participar en el proceso de la apoptosis a través de la activación del receptor Fas/ CD95, a través de diversas caspasas y de la ruptura de la membrana mitocondrial que, al afectar a la concentración de ATP celular, altera el ciclo celular. (Rudy y cols, 1998¹⁵⁶).

La presencia de VacA puede inducir la expresión de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y provocar el desarrollo de procesos tumorigénicos (Caputo y cols, 2003¹⁵⁷). Además VacA amplifica la respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica aumentando la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), en las células T, neutrófilos y macrófagos, que, a su vez, pueden activar la producción de VEGF (Montecucco y cols, 2003¹⁵⁸).

VacA también está implicada en la alteración de las funciones mediadas por integrinas al interactuar con la fibronectina (Henning y cols, 2005¹⁵⁹) y en la modulación de la respuesta inmunitaria de granulocitos, monocitos y células B y T, ya que inhibe la presentación de antígenos y la proliferación de células T (Molinari y cols 1998¹⁶⁰).

¹⁵⁴ Yamazaki S, Yamakawa A, Okuda T et al. Distinct diversity of *vacA*, *cagA* and *cagE* genes of *Helicobacter pylori* associated with peptic ulcer in Japan. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3906-16

¹⁵⁵ Yamasaki E, Wada A, Kumatori A et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic protein Bax and Bak, leading to cytochrome C release and cell death, independent of vacuolation. *J Biol Chem* 2006;281:11250-9

¹⁵⁶ Rudy J, Kuck D, Strand S, von Hervia A, Mariai S, Krammer P, et al. Involvement of the CD95 (APO1/Fas) receptor and ligand system in *Helicobacter pylori* induced gastric epithelial apoptosis. *J Clin Invest* 1998; 102: 1506-14.

¹⁵⁷ Caputo R, Tuccillo C, Manzo B, Zarrilli R, Torotra G, Blanco C et al. *Helicobacter pylori* VacA toxin up-regulates vascular endothelial growth factor expression in MKN 28 gastric cells through an epidermal growth receptor-cyclooxygenase 2 dependent mechanism. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2015-21.

¹⁵⁸ Montecucco C, De Bernard M. Immunosuppressive and proinflammatory activities of the VacA toxin of *Helicobacter pylori*. *J Exp Med* 2003; 198: 1767-1771 .

¹⁵⁹ Henning E, Godlewski M, Butruk E, Ostrowski J. *Helicobacter pylori* VacA cytotoxin interacts with fibronectin and alters HeLa cell adhesion and cytoskeletal organization in vitro. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44: 143-50

¹⁶⁰ Molinari M, Salio M, Galli C, Norais N, Rappuoli R, Lanzavecchia A, Montecucco C. Selective inhibition of T cell dependent antigen presentation by *Helicobacter pylori* toxin VacA. *J Exp Med* 1998; 187: 135-40.

Además interrumpe la maduración de los fagosomas en los macrófagos, lo que permite a la bacteria sobrevivir dentro de los mismos (Zheng y cols, 2003¹⁶¹).

7.6. CagA

La presencia del gen *cagA* se asocia con síntomas graves, como son la gastritis severa, la atrofia de la mucosa, alto riesgo de úlcera y cáncer gástrico. De hecho, las cepas procedentes de pacientes con gastritis crónica activa, úlcera péptica, linfoma MALT y cáncer gástrico son *cagA* positivas en un porcentaje superior al 90%, estableciendo una correlación directa entre presencia del gen *cagA* y enfermedad (Blaser, 1998¹⁶²).

El gen *cagA* se encuentra localizado en una isla de patogenicidad (PAI). Las PAI son plásmidos grandes que se integran en el ADN bacteriano por recombinación homóloga (Hacker y cols, 1997¹⁶³). Estos bloques de ADN recién integrado tienen un papel fundamental en la contribución a la virulencia de las bacterias patógenas que los contienen y en el desarrollo de la enfermedad. Se les reconoce por un contenido GC y uso de codones diferente del resto del ADN bacteriano que revela su origen de fuentes extrañas.

La isla de patogenicidad *cag* (*cagPAI*) tiene un tamaño de 37 a 40 kb. Su contenido en G+C es del 35% en contraste con el 39% del cuerpo del genoma. Como muchos genes de virulencia, los genes de la *cagPAI* no se expresan constitutivamente, sino que responden a señales ambientales, como el nivel de oxígeno, la osmolaridad, la fase de crecimiento bacteriano, el pH, presencia o no de ácidos grasos volátiles de cadena corta, etc.

La *cagPAI* de *H.pylori* codifica un sistema de secreción de proteínas tipo IV (SSTIV) que inyecta CagA y peptidoglicanos en las células epiteliales del hospedador. La traslocación de la proteína depende de la presencia del canal de urea protón dependiente Urel. La proteína inyectada interactúa con un número elevado de

¹⁶¹ Zheng P, Jones N. *Helicobacter pylori* strains expressing the vacuolating cytotoxin interrupt phagosome maturation in macrophages by recruiting and retaining TACO (coronin 1) protein. *Cell Microbiol* 2003; 5: 25-40

¹⁶² Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *Br. Med. J.* 1998;316:1507-1510.

¹⁶³ Hacker J., Blum-Oehler G., Muhldorfer I., Tschape H. Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol. Microbiol.* 1997;23:1089-1097.

moléculas de la célula hospedadora. La diana molecular de *cagA* más estudiada es la fosfatasa SHP-2. Algunas mutaciones y polimorfismos del gen que codifica a la SHP-2 (*PTNP 11*) se asocian a carcinogénesis gástrica. Por tanto, es fácil comprender que la sola activación de SPH-2 por CagA puede contribuir a la proliferación celular excesiva (Tsutsumi y cols, 2006¹⁶⁴).

Además del efecto que tiene sobre la fosfatasa SHP-2, la proteína CagA traslocada a las células epiteliales hace que aumenten su producción de IL8. La IL-8 causa infiltración de neutrófilos, con lo que, como resultado del aumento de la misma, se produce una fuerte respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica. Además, la expresión de IL-8 estimula a la cadena invariante del complejo mayor de histocompatibilidad II (CD74), el cual actúa como receptor de la bacteria, favoreciendo aún más la colonización (Selbach y cols, 2002¹⁶⁵). Asimismo, los productos de *cagPAI* están asociados con un aumento de la producción de citoquinas como IL-1b, TNF- α y del factor nuclear de transcripción NF κ B (Beswick y cols, 2005¹⁶⁶).

Por otra parte, los peptidoglicanos inyectados por la *cagPAI* son reconocidos por el receptor bacteriano Nod1 que, al activar el factor nuclear de transcripción NF κ B, induce también la producción de IL-8. *H. pylori* puede modular la expresión de genes que codifican defensinas de un modo Cag-dependiente a través de la activación de Nod1 (Boughan y cols, 2006¹⁶⁷)

Cabe destacar, además, que la relación existente entre la púrpura trombocitopénica idiopática y la infección por *H. pylori* en niños podría ser debida a la mimetización de la proteína CagA con anticuerpos antiplaquetarios (Sherman y cols, 2005¹⁶⁸)

Por último, se ha comprobado que la actividad enzimática de la catalasa, superóxido dismutasa y las peroxiredoxinas está incrementada en las cepas *cagA* positivas (Briede y cols, 2005¹⁶⁹).

¹⁶⁴ Tsutsumi R, Takahashi A, Azuma T, Higashi H, Hatekeyama M. Focal adhesion kinase is a substrate and downstream effector of 9SHP-2 complexed with *Helicobacter pylori* CagA. *Mol Cell Biol* 2006; 26:1-76

¹⁶⁵ Selbach M, Moese S, Meyer TF, Backert S. Functional analysis of the *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity islands reveals both VirD4-CagA-independent mechanisms. *Infect Immun* 2002; 70:665-71.

¹⁶⁶ Beswick E, Das S, Pinchuck I et al. *Helicobacter pylori* induced IL-8 production by gastric epithelial cell up-regulates CD 74 expression. *J Immunol* 2005;175: 171-176.

¹⁶⁷ Boughan P, Argent R, Body Maolapel M et al. Nucleotide- binding oligomerization domain 1 and epidermal growth factor receptor: critical regulators of beta defensins during infection. *J Biol Chem* 2006; 281: 11637-48

¹⁶⁸ Sherman P, Lin F. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005; 19:421-4

7.7. HopQ

Intentando identificar nuevos factores de virulencia de *H. pylori*, se realizó un estudio con tecnología microarray usando su genoma completo y se describieron 10 genes que se transmiten conjuntamente con la *cagPAI* y se cree que pueden contribuir a la virulencia de las cepas *cagA+* (Salama y cols, 2000¹⁷⁰). Uno de ellos es *hopQ*, situado en el *locus omp27*.

Los alelos de *hopQ* pueden clasificarse en dos grandes familias. El hecho de que sean más frecuentes en pacientes *cagA+/s1vacA* con úlcera péptica que en *cagA-/s2-vacA* sin úlcera sugiere que la variación de los genotipos *hopQ* puede ser un factor que contribuye a la diferente presentación clínica de la infección (Cao y cols, 2002¹⁷¹), aunque según otros autores sólo podría considerarse un marcador de virulencia y no un factor de virulencia como tal (Ohno y cols, 2009¹⁷²)

7.8. Lipopolisacárido

En los aislamientos directos, el LPS está compuesto por tres dominios: uno lipídico más interno e hidrófobo (el lípido A), un núcleo oligosacárido intermedio y una porción polisacárida externa e hidrófila (la región antigénica O). El LPS conformado de tal suerte, recibe el nombre de LPS de alto peso molecular o forma lisa (S-LPS). Sin embargo, no es la única conformación posible. Así pues, cuando las cepas de *H. pylori* se ven sometidas a subcultivos repetidos en medios sólidos, expresan otro tipo de LPS, el LPS de bajo peso molecular o forma rugosa (R-LPS), que carece de Ag O. En cualquier caso estas formas pueden volver a expresar el Ag O si se cultivan en medios líquidos (Walsh y cols, 1997¹⁷³).

¹⁶⁹ Briede J, Pot R, Kuipers E, van Vliet A, Kleinjans J, Kusters J. The presence of the *cag* pathogenicity island is associated with increased superoxide anion radical scavenging activity by *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005 May 1;44(2):227-32.

¹⁷⁰ Salama N, Guillemin K, McDaniel TK, Sherlock G, Tompkins L, Falkow S. A whole-genome microarray reveals genetic diversity among *Helicobacter pylori* strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 40: 4504-4511.

¹⁷¹ Cao P, Cover T. Two Different Families of *hopQ* alleles in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4504-4511

¹⁷² Ohno T, Sugimoto M, Nagashima A, Ogiwara H, Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY, Yamaoka Y. Relationship between *Helicobacter pylori hopQ* genotype and clinical outcome in Asian and Western populations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;24(3):462-8.

¹⁷³ Walsh E. J., Moran A. P. Influence of medium composition on the growth and antigen expression of *Helicobacter pylori*. *J. Appl. Microbiol.* 1997;83:67-75.

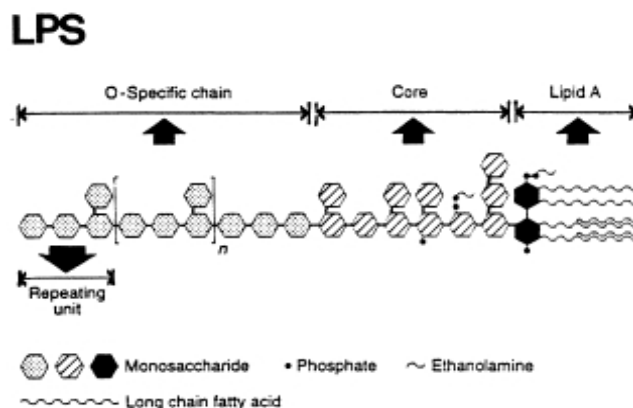


Figura 16: Estructura del LPS.

- Lípido A

Es el componente más interno del LPS y lo ancla en la membrana externa. Como en todas las bacterias gram negativas, el lípido A es el componente responsable de las propiedades inmunológicas y endotóxicas (Aspinall y cols, 1996¹⁷⁴).

Sin embargo, el lípido A de *H. pylori* es inusual en el sentido de que su actividad mitogénica y pirogénica, así como su capacidad tóxica, son anormalmente bajas en comparación con otras enterobacterias. Por poner ejemplos, la capacidad pirogénica y mitogénica del LPS de *H. pylori* es 1000 veces menor y la toxicidad letal en ratones 500 veces menor comparada con la de *Salmonella entérica* serotipo Typhimurium (Muotial y cols, 1992¹⁷⁵), la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α por parte de las células mononucleares humanas que induce el LPS de *H. pylori* es significativamente menor que la del LPS de *Escherichia coli* (*E. coli*) (Birkhol y cols, 1993¹⁷⁶) y la inducción de la producción de IL-8 por parte de los neutrófilos que lleva a cabo es 1000 veces menor comparada con la producida por el LPS de otras enterobacterias (Crabtree y cols, 1994¹⁷⁷).

¹⁷⁴ Aspinall GO y Monteiro MA. Lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* strains P466 and MO19: structures of the O antigen chain and core oligosaccharide regions. *Biochemistry* 1996; 35: 2489-2497.

¹⁷⁵ Muotial A., Helande I. M., Pyhälä L., Kosune T. U., Moran A. P. Low biological activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect. Immun.* 1992;60:1714-1716.

¹⁷⁶ Birkhol S., Knip U., Nietzk C., Adame R. J., Opferkuch W. Immunological activity of lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori* on human peripheral mononuclear blood cells in comparison to lipopolysaccharides of other intestinal bacteria. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1993;6:317-324.

¹⁷⁷ Crabtree J. E., Perr S., Mora A., Peich P., Tompkin D. S., Lindle I. J. D. Neutrophil IL-8 secretion induced by *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89:1337

Comparaciones estructurales del lípido A de esta bacteria con el de *E. coli* demuestra que el primero tiene menos ácidos grasos (tiene 4 y frente a los 6 de *E. coli*), un grupo fosfato menos y una longitud de las cadenas de ácidos grasos mayor (Moran y cols, 1992¹⁷⁸). Hay que hacer notar que el lípido A del *E. coli* representa el paradigma de actividades endotóxicas asociadas con el LPS, por lo tanto ligeras variaciones respecto a este modelo resultan en una reducción significativa en el poder inmunogénico del lípido A y, por tanto, del LPS (Moran y cols, 1994¹⁷⁹).

Estas variaciones estructurales del lípido A de *H. pylori* podrían ser la causa de la pobre unión de su LPS a la LPS-binding protein (LBP) que interviene en la presentación del mismo en la superficie celular de monocitos y macrófagos lo que, en última instancia, se traduce en la liberación de citoquinas proinflamatorias. De esta forma se podría explicar, en parte, su escaso poder inmunógeno.

Sin embargo, en este escaso poder inmunógeno reside parte de la patogenicidad de *H. pylori* puesto que al evadir la respuesta inmunológica del huésped puede persistir en él, cronificándose la infección. Por tanto, en este sentido, el LPS se puede considerar un importante factor de virulencia de la bacteria.

- Núcleo oligosacárido

Está compuesto por una serie corta de entre 10 a 15 azúcares (Rietschel y cols, 1991¹⁸⁰). Esta región media en la unión de linfocitos T activados y es esencial para las propiedades de permeabilidad de la membrana.

- Antígeno O (Antígeno somático)

El antígeno polisacárido O es un polímero de unidades repetidas idénticas que puede contener hasta siete azúcares diferentes dependiendo de la cepa (Hols y cols, 1996¹⁸¹).

¹⁷⁸ Moran AP, Helander IM, Kosunem TU. Compositional analysis of *Helicobacter pylori* rough form lipopolysaccharides. *J Bacteriol* 1992; 174: 1370-7.

¹⁷⁹ Moran A. P. Structure-bioactivity relationships of bacterial endotoxins. *J. Toxicol. Toxin Rev.* 1994; 14: 47-83

¹⁸⁰ Rietschel, E. T., L. Brade, U. Schade et al 1991. Bacterial endotoxins: relationships between chemical structure and biological activity of the inner core-lipid A domain, p. 209-217. In E. Z. Ron and S. Rottem (ed.), *Microbial Surface Components and Toxins in Relation to Pathogenesis*. Plenum Press, New York, N.Y.

Bioquímicamente se relaciona con el sistema ABO de los grupos sanguíneos, de hecho la región antigénica O está formada por unidades repetidas que pueden mimetizar a los antígenos de grupo sanguíneo de Lewis en su estructura (Aspinall y cols, 1996¹⁸²). Cuando esto sucede, se dice que son cepas que expresan antígenos de Lewis (Le^x). El significado biológico de esta mimetización podría ser la respuesta autoinmune del hospedador, la evasión de la respuesta inmunológica y la adherencia a la mucosa gástrica. Con respecto a la respuesta autoinmune, se ha observado que la bomba H⁺/K⁺ tiene epítomos Lewis^y y podría ser un objetivo de del sistema inmunitario en casos de gastritis crónica (Appelmeik y cols: 1996¹⁸³).

Además se ha comprobado que el antígeno somático juega un importante rol en la adhesión de *H. pylori* a las células epiteliales gástricas (Edwards y cols, 2000¹⁸⁴). La relación del antígeno O del LPS con la adhesión se basa en que es reconocido específicamente por la galectina-3, una lectina que une β-galactósidos que se expresa en la superficie de las células epiteliales gástricas (Fowler y cols, 2006¹⁸⁵). En cualquier caso, parece que son los antígenos Le^x los que participan en la colonización por su función de adhesinas (Appelmeik, 2000¹⁸⁶).

7.9. Flagelos

La motilidad es esencial para una colonización exitosa, por lo que se considera la presencia de flagelos y las especiales características que presentan y que los hacen capaces de llevar a cabo su función en un medio ambiente tan hostil como es el del estómago, un importante factor de virulencia.

¹⁸¹ Hols O., Ulme A. J., Brad H., Fla H.-D., Rietsche E. T. Biochemistry and cell biology of bacterial endotoxins. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1996;16:83–104.

¹⁸² Aspinall GO y Monteiro MA. Lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* strains P466 and MO19: structures of the O antigen chain and core oligosaccharide regions. *Biochemistry* 1996; 35: 2489-2497.

¹⁸³ Appelmeik B, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran A, Aspinall G, Forte J et al. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood antigens in autoimmunity. *Infect Immun* 1996; 35: 2489-97

¹⁸⁴ Edwards N. J., Monteiro M. A., Faller G., Walsh E. J., Moran A. P., Roberts I. S., High N. J. Lewis X structures in the O antigen side-chain promote adhesion of *Helicobacter pylori* to the gastric epithelium. *Mol. Microbiol.* 2000;35:1530–1539.

¹⁸⁵ Fowler M, Thomas R, Atherton J, Roberts I, High N. Galectina-3 binds to *Helicobacter pylori* O antigen: it is upregulated and rapidly secreted by gastric epithelial cells in response to *Helicobacter pylori* adhesion. *Cell Microbiol* 2006; 8: 44-54.

¹⁸⁶ Appelmeik BJ, Vanderbroucke-Grauls CMJE. H. pylori and Lewis antigens. *Gut* 2000; 47: 10-11.

H. pylori se caracteriza por la presencia de flagelos monopolares con vaina, como mínimo un flagelo terminal o subterminal, aunque puede llegar a haber hasta ocho de ellos. Los flagelos tienen una longitud media de 4µm y un diámetro bastante constante de 30 nm (Geis y cols, 1989¹⁸⁷). El filamento suele terminar en una estructura bulbosa con forma de pala. Ultraestructuralmente, los flagelos están formados por un cuerpo basal que consiste en una vara central rodeada de cuatro anillos concéntricos que se corresponden con las sucesivas capas del complejo de la pared celular y un anclaje que se une al filamento (Depamphilis y cols, 1971¹⁸⁸).

Una característica relativamente poco común de los flagelos de *H. pylori* es el hecho de estar recubiertos por una vaina. La vaina es una capa membranosa que continúa la membrana externa, de hecho las proteínas, fosfolípidos y lipopolisacáridos que la componen son muy similares a los de la misma. La función de la vaina podría ser la de conferirle resistencia al ácido y enmascarar los epítomos flagelares.

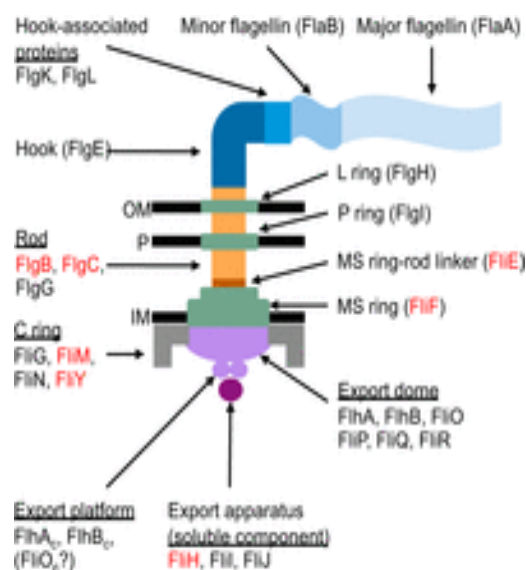


Figura 17: Estructura flagelar de *H. pylori*

Internamente los flagelos están constituidos por dos proteínas homopoliméricas: una flagelina principal (FlaA) de peso molecular 53 kDa y otra secundaria (FlaB) de 54 kDa

¹⁸⁷ Geis G., Leying H., Suerbaum S., Mai U., Opferkuch W. Ultrastructure and chemical analysis of *Campylobacter pylori* flagella. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27:436–441.

¹⁸⁸ Depamphilis M. L., Adler J. Attachment of flagellar basal bodies to the cell envelope: specific attachment to the outer, lipopolysaccharide membrane and the cytoplasmic membrane. *J. Bacteriol.* 1971;105:396–407

(Kostrzynska y cols, 1991¹⁸⁹). FlaB se localiza en la proximidad del anclaje, mientras que FlaA forma la mayor parte del resto del filamento. En cualquier caso ambas flagelinas son imprescindibles para que la bacteria manifieste una movilidad completa (Josenhans y cols, 1995¹⁹⁰).

En la unión del flagelo al resto de la célula se sitúa la proteína flagelar de anclaje (FlgE) de 78 kDa. El tamaño de esta proteína es superior al que presenta en otras bacterias como *E. coli* o *Salmonella enterica* serotipo Typhimurium (Macnab, 1996¹⁹¹). En realidad, toda la estructura de anclaje es mayor, lo que puede deberse a las mayores tensiones físicas que debe soportar debido a la rotación terminal o al hecho de tener que desenvolverse en un ambiente de gran viscosidad como es la mucosa

¹⁸⁹ Kostrzynska M., Betts J. D., Austin J. W., Trust T. J. Identification, characterization, and spatial localization of two flagellin species in *Helicobacter pylori* flagella. *J. Bacteriol.* 1991;173:937–946.

¹⁹⁰ Josenhans C., Labigne A., Suerbaum S. Comparative ultrastructural and functional studies of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flagellin mutants: both flagellin subunits, FlaA and FlaB, are necessary for full motility in *Helicobacter* species. *J. Bacteriol.* 1995;177:3010–3020.

¹⁹¹ Macnab, R. M. 1996. Flagella and motility, p. 123–145. In F. C. Neidhardt, R. Curtiss III, J. L. Ingraham, E. C. C. Lin, K. B. Low, B. Magasanik, W. S. Reznikoff, M. Riley, M. Schaechter, and H. E. Umbarger (ed.), *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*, 2nd ed. ASM Press, Washington, D.C.

8. Manifestaciones clínicas

Se calcula que entre un 10% y un 15% de los individuos infectados por *H. pylori* desarrollarán una úlcera péptica en algún momento de su vida (Eslick, 2006¹⁹²). Además, alrededor de un 1% presentará complicaciones de la úlcera como hemorragia o perforación. En conjunto, en torno al 7% de las personas podrán verse afectadas por patología gastroduodenal relacionada con la bacteria (Torres y cols, 2005¹⁹³). La infección por esta bacteria es también el principal factor de riesgo para el adenocarcinoma y el linfoma MALT gástricos (McColl, 2010¹⁹⁴). A este amplio espectro clínico de manifestaciones digestivas hay que sumar otras manifestaciones extradigestivas que con mayor o menor seguridad se relacionan con la infección por *H. pylori*.

8.1. Manifestaciones digestivas

La unión a las células epiteliales origina en primera instancia una respuesta inmunitaria de tipo agudo por parte del hospedador, denominada “gastritis aguda” que se caracteriza por un cuadro anatomopatológico específico y unas manifestaciones clínicas de breve duración, tras la cual el paciente puede evolucionar hacia la curación o desarrollar una gastritis crónica activa. La persistencia de la bacteria en el estómago desembocará en algunos pacientes en cuadros más específicos, como úlcera péptica, linfoma gástrico asociado a mucosas (MALT) o adenocarcinoma gástrico.

8.1.1. Gastritis aguda

La fase aguda de la infección es subclínica en la mayor parte los casos. Tras la ingestión, la bacteria penetra a través de la viscosa capa de moco y se multiplica muy cerca de las células epiteliales superficiales. El epitelio responde a la infección con disminución de la producción de mucina, exfoliación y regeneración compensatoria. El

¹⁹² Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006.

¹⁹³ Torres J, López L, Lazcano E et al Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in México. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1874-7.

¹⁹⁴ McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1597-604.

hallazgo característico es la respuesta inflamatoria en forma de infiltración de polimorfonucleares (PMNs) en el epitelio y edema en la lámina propia (Sobala y cols, 1993¹⁹⁵)

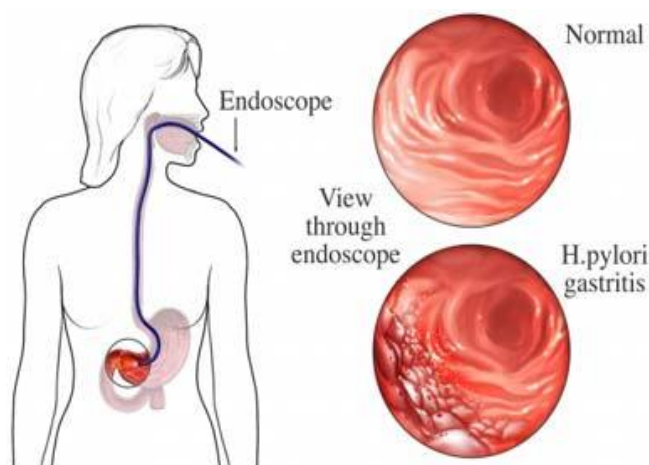


Figura 18: Aspecto de la mucosa antral normal y de la gastritis inducida por H. pylori

La migración de PMNs que es el primer evento de la respuesta aguda inflamatoria es inducida por el LPS (Slomiany y cols, 1998¹⁹⁶) y por elementos con capacidad quimiotáctica que penetran a través del epitelio de superficie dañado (Crabtree, 1994¹⁹⁷). Los productos bacterianos activan asimismo a las células mastoides y la subsecuente desgranulación de las mismas libera a otros mediadores de la inflamación que incrementan la permeabilidad vascular, aumentan la expresión de moléculas de adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y aumentan la migración de más PMNs (Graham, 1992¹⁹⁸). Un elemento clave en todo este proceso es la IL-8. Se trata de un potente factor quimiotáctico para neutrófilos que es liberado por las células epiteliales gástricas y los macrófagos por mediación de TNF- α y la IL-1 (Crabtree, 1994¹⁹⁹) y por los propios PMNs (Kim y cols, 1998²⁰⁰).

¹⁹⁵ Sobala G. M., Schorah C. J., Shires S., Lynch D. A. F., Gallacher B., Dixon M. F., Axon A. T. R. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut*. 1993;34:1038–1041.

¹⁹⁶ Slomiany B. L., Piotrowski J., Slomiany A. Induction of caspase-3 and nitric oxide synthase-2 during gastric mucosal inflammatory reaction to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1998;46:1063–1070.

¹⁹⁷ Crabtree J. Immunopathological aspects of *Helicobacter pylori* associated injury of the gastric mucosa. *Mol. Med.* 1994;31:1340–1348.

¹⁹⁸ Graham D. Y. Pathogenic mechanisms leading to *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1992;4(Suppl. 2):9–16.

¹⁹⁹ Crabtree J. Immunopathological aspects of *Helicobacter pylori* associated injury of the gastric mucosa. *Mol. Med.* 1994;31:1340–1348.

²⁰⁰ Kim J. S., Jung H. C., Kim J. M., Song I. S., Kim C. Y. Interleukin-8 expression by human neutrophils activated by *Helicobacter pylori* soluble proteins. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998;33:1249–1255

Histológicamente, el cuadro se caracteriza por la degeneración de la superficie epitelial y la presencia de agregados de PMNs acompañados por edema y eritema de la mucosa (López-Brea y cols, 1997²⁰¹).

Clínicamente pueden producirse síntomas dispépticos transitorios inespecíficos como sensación de plenitud, náuseas y vómitos que se relacionan con inflamación importante de la mucosa proximal y distal, lo que recibe el nombre de pangastritis. Esta fase se suele asociar con hipoclorhidria, que puede durar meses.

No está claro si esta colonización inicial se puede seguir de remisión espontánea y, si eso es así, cómo de frecuentemente sucede. En un bajo porcentaje de individuos, normalmente niños, la bacteria es eliminada espontáneamente, con lo que la infiltración de PMNs se resuelve y todo vuelve a la normalidad (Pérez-Pérez y cols, 2003²⁰²). En la mayoría, sin embargo, la respuesta inmune falla, de manera que en las 3 o 4 semanas siguientes hay una acumulación gradual de células inflamatorias y el diagnóstico pasa de gastritis aguda a gastritis crónica activa.

La gastritis aguda suele pasar inadvertida, por lo que la mayoría de los casos se han descrito tras la ingesta voluntaria de inóculos de *H.pylori* o en el contexto de epidemias producidas por transmisión iatrogénica en estudios de secreción ácida gástrica que precisaron intubación (Marshall y cols, 1985²⁰³). Puesto que los pacientes no suelen acudir al médico o, si lo hacen, no se les suele realizar una endoscopia, es difícil conocer a ciencia cierta los datos de prevalencia de este cuadro.

8.1.2. Gastritis crónica

La gastritis crónica es uno de los procesos inflamatorios más frecuentes del ser humano y actualmente *H. pylori* es considerado como el agente causal de esta enfermedad.

²⁰¹ López-Brea M, Alarcón T, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. The year of *Helicobacter pylori* 1997. *Curr Opin Gastroenterol* 1997; 13 (supl 1). 13-19.

²⁰² Perez-Perez, G. I., R. B. Sack, R. Reid, M. Santosham, J. Croll, and M. J. Blaser. 2003. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J. Clin. Microbiol.* 41:2401-2407.

²⁰³ Marshall BJ, Armstrong JA, Mcgechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985; 142: 436-439.

En el momento en que la respuesta inmune aguda encaminada a eliminar la infección por *H. pylori* falla, la persistencia del mismo conduce al desarrollo de nuevas estrategias específicamente encaminadas a prevenir sus efectos dañinos. Estas estrategias se basan en el reclutamiento de células B de los folículos linfoides con la consiguiente producción de células plasmáticas y, por tanto, de IgA. En la gran mayoría de los casos esta respuesta es insuficiente para erradicar al microorganismo, con lo que la estimulación antigénica persiste, pasando a ser la formación de folículos una característica diferencial de la gastritis crónica por esta bacteria: están presentes en el 54 % de los casos de gastritis; no obstante, si se realiza un estudio exhaustivo pueden llegar a encontrarse en todos los casos de gastritis asociada a la bacteria (Genta y cols, 1993²⁰⁴).

En este momento inicial del cuadro pueden superponerse las dos respuestas del sistema inmunológico frente a la infección, la aguda “inflamatoria” y la crónica “inmune” apareciendo además de los folículos, una respuesta inflamatoria de la lámina propia, consistente en una infiltración por células mononucleares y granulocitos. A este patrón anatomopatológico se le conoce como “gastritis crónica activa”.

En el proceso de gastritis crónica es fundamental el equilibrio que existe entre el nivel de secreción de ácido y la distribución de la inflamación. Así, se contraponen el efecto que el ácido tiene sobre el crecimiento bacteriano y el que tiene el crecimiento bacteriano, con el proceso inflamatorio que conlleva, sobre la producción de ácido. La interacción entre estos dos elementos es crucial para determinar la evolución de la gastritis. Así pues, en sujetos con secreción ácida intacta, *H. pylori* tiende a colonizar el antro, la zona donde la producción de ácido es menor. Sin embargo aquellos en los que la producción de ácido está alterada por el motivo que sea, tienen una distribución más uniforme de la bacteria en el antro y en el cuerpo y desarrollan una pangastritis (Kuipers y cols, 1995²⁰⁵). La pangastritis aumenta la hipoclorhidria dado que factores inflamatorios como la IL-1 β inhiben de forma importante a las células parietales (El-Omar y cols, 1997²⁰⁶).

²⁰⁴ Genta R. M., Hamner H. W., Graham D. Y. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum. Pathol.* 1993;24:577-583.

²⁰⁵ Kuipers, E. J., A. M. Uytendaele, A. S. Pena, H. J. Hazenberg, E. Bloemena, J. Lindeman, E. C. Klinkenberg-Knol, and S. G. Meuwissen. 1995. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am. J. Gastroenterol.* 90:1401-1406.

²⁰⁶ El-Omar, E. M., K. Oien, A. El-Nujumi, D. Gillen, A. Wirz, S. Dahill, C. Williams, J. E. S. Ardill, and K. E. L. McColl. 1997. *Helicobacter pylori* infection and chronic acid hyposecretion. *Gastroenterology* 113:15-24



Pattern of gastritis	Gastric histology	Duodenal histology	Acid secretion	Clinical condition
 Pan-gastritis	<ul style="list-style-type: none"> Chronic inflammation Atrophy Intestinal metaplasia 	<ul style="list-style-type: none"> Normal 	<ul style="list-style-type: none"> Reduced 	<ul style="list-style-type: none"> Gastric ulcer Gastric cancer
 Antral-predominant	<ul style="list-style-type: none"> Chronic inflammation Polymorph activity 	<ul style="list-style-type: none"> Gastric metaplasia Active chronic inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> Increased 	<ul style="list-style-type: none"> Duodenal ulcer

Figura 19: Distintos patrones evolutivos de gastritis crónica en función de la relación secreción ácida- inflamación

Con el tiempo puede producirse una pérdida del grosor del tejido glandular como consecuencia de las lesiones repetidas, lo que da lugar a un adelgazamiento de la mucosa gástrica. A este fenómeno se le conoce como gastritis atrófica y se resuelve generalmente con la sustitución de la mucosa gástrica por tejido fibroso, con la merma de funcionalidad que ello conlleva. La aparición de este cuadro depende de la distribución y el patrón de gastritis crónica. Así, los sujetos que muestran una disminución de la secreción ácida evolucionan más rápidamente hacia atrofia (Kuipers y cols, 1996)²⁰⁷.

La atrofia en la gastritis por *H. pylori* puede deberse al efecto directo de la bacteria o a la respuesta inmune e inflamatoria del huésped. El daño directo inducido por la bacteria mediante citoquinas y productos derivados del amoníaco puede afectar a las células epiteliales aunque no parece ser un mecanismo importante en la capa glandular dado que la colonización bacteriana no afecta a esa zona. El hecho de que las cepas más virulentas VacA y CagA positivas, se asocien más frecuentemente con atrofia (Beales y cols, 1996²⁰⁸) no indica necesariamente que el mecanismo predominante sea el directo: dichas cepas son “proinflamatorias” y podrían conducir asimismo a la liberación de una serie de potenciales agentes autodestructivos como proteasas y radicales libres de las células inflamatorias.

²⁰⁷ Kuipers, E. J., L. Lundell, E. C. Klinkenberg-Knol, N. Havu, H. P. Festen, B. Liedman, C. B. Lamers, J. B. Jansen, J. Dalenback, P. Snel, G. F. Nelis, and S. G. Meuwissen. 1996. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N. Engl. J. Med.* 334:1018-1022.

²⁰⁸ Beales I. L., Crabtree J. E., Scunes D., Covacci A., Calam J. Antibodies to CagA protein are associated with gastric atrophy in *Helicobacter pylori* infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996;8:645-649.

Además de la atrofia, otro hallazgo característico de la gastritis crónica es la metaplasia intestinal, esto es: la sustitución de las células del epitelio gástrico por otras de epitelio de intestino delgado o grueso.

En esta situación de gastritis crónica evolucionada con predominio de atrofia extensa y metaplasia intestinal puede darse la paradoja de que *H. pylori* se haya negativizado (Craanen y cols, 1992²⁰⁹). Esto sucede por dos razones. De un lado, la bacteria sólo coloniza el epitelio gástrico por lo que no puede adaptarse a la nueva situación de metaplasia intestinal. Por otra parte, al poder sobrevivir únicamente en el estrecho rango de pH del estómago, el nuevo ambiente de bajos niveles de ácido clorhídrico se torna hostil (Clyne y cols, 1995²¹⁰). En cualquier caso, el hecho de que no se pueda demostrar la presencia de la bacteria en el estómago atrófico no contradice la importancia de la infección en la etiología de la gastritis subyacente.

8.1.3. Úlcera gástrica

La úlcera gástrica es una pérdida de sustancia de la mucosa gástrica que se extiende más allá de la muscular, producida por la pérdida del equilibrio existente en la barrera mucosa, al aumentar la multiplicación bacteriana y la respuesta inflamatoria, permitiendo que factores agresivos como el ácido y la pepsina actúen sobre el epitelio y provocándole daño.

Entre las úlceras gástricas se pueden diferenciar las distales, que se desarrollan en la zona del antro, y las más proximales que afectan normalmente a la zona de transición cuerpo-antro (ZT). Las primeras comparten características epidemiológicas con la úlcera duodenal y los pacientes presentan generalmente hipersecreción ácida. Esto se debe a que ambas se asocian con gastritis de predominio antral, en la que la secreción ácida no está comprometida y, de hecho, por todos los mecanismos anteriormente expuestos, está aumentada. Las úlceras proximales se relacionan con gastritis de predominio en el cuerpo gástrico cursando con hipoclorhidria o secreción ácida normal por estar afectada la zona secretora. En estos casos es frecuente la presencia de

²⁰⁹ Craanen M. E., Dekker W., Blok P., Ferwerda J., Tytgat G. N. J. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut*. 1992;33:16–20.

²¹⁰ Clyne M., Labigne A., Drumm B. *Helicobacter pylori* requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect. Immun.* 1995;63:1669–1673.

atrofia glandular y metaplasia intestinal, especialmente en el antro, lo que refleja una infección de largo tiempo de evolución (López-Brea y cols, 2005²¹¹).

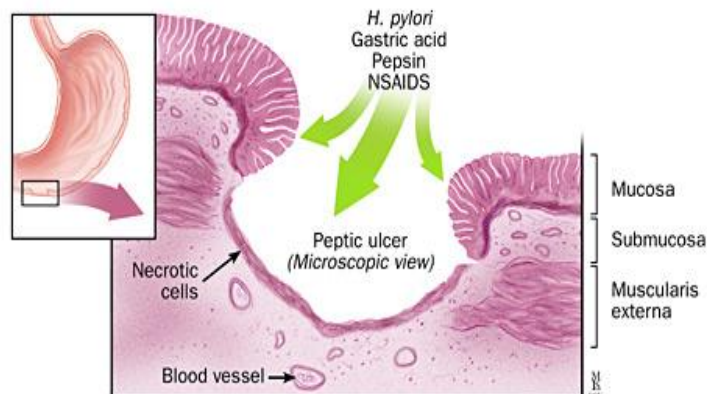


Figura 20: Úlcera péptica

Como ya se ha dicho, las úlceras gástricas proximales asientan fundamentalmente en la ZT. Esta zona es un área estrecha en la que las glándulas secretoras de ácido del cuerpo dan paso a las secretoras de moco del antro y su localización depende del tamaño relativo de cada una de las partes, siendo diferente según el individuo. Pese a ello, el desplazamiento proximal de dicha zona es generalmente un cambio adquirido en relación con la inflamación, atrofia y metaplasia en el cuerpo gástrico. La ZT se caracteriza por el especial tropismo que presenta la bacteria por ella (Yoshimura y cols, 1999²¹²). Esto puede ser debido a que el pH a que se encuentra es el óptimo para maximizar su adhesión, crecimiento y liberación de productos inflamatorios (Dixon, 2001²¹³).

La patogénesis de este cuadro es como sigue. La colonización, particularmente por las cepas más virulentas Cag-A positivas, conduce a la degeneración de la superficie epitelial con posterior exfoliación de la misma y proliferación celular compensatoria (Warburton y cols, 1998²¹⁴). Como resultado de ello la superficie epitelial normal es sustituida por células inmaduras y queda comprometida la producción de mucina y de

²¹¹ López-Brea M, Alarcón T, Boixeda D. Infecciones por *Campylobacter* y *Helicobacter*. Tratado Seimc de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid. Panamericana. 2005. Pp 393-398.

²¹² Yoshimura T., Shimoyama T., Fukuda S., Tanaka A., Axon A. T. R., Munakata A. Most gastric cancer occurs on the distal side of the endoscopic atrophic border. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999;34:1077–1081

²¹³ Dixon, M F. Chapter 38: Pathology of Gastritis and Peptic Ulceration. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Edited by Mobley H, Mendz G, and Hazell L. Washington (DC): ASM Press; 2001. ISBN-10: 1-55581-213-9.

²¹⁴ Warburton V. J., Everett S., Mapstone N. P., Axon A. T. R., Hawkey P., Dixon M. F. Clinical and histological associations of cagA and vacA genotypes in *Helicobacter pylori* gastritis. *J. Clin. Pathol.* 1998;51:55–61.

bicarbonato y, por lo tanto la integridad de la barrera mucosa. Además, la activación del complemento por la vía alternativa y la liberación de mediadores químicos, por los mastocitos y PMNs activados, puede conducir a alteraciones microvasculares y daño isquémico focal de la superficie del epitelio (Atuma y cols, 1998²¹⁵). Aparte de estos factores inflamatorios, la ulcerogénesis puede ser promovida por el mayor grado de atrofia y metaplasia intestinal encontrado en la zona inmediatamente distal a la ZT. Las diferencias en la composición del moco y la producción de bicarbonato en la mucosa metaplásica pueden disminuir la protección que ofrece la barrera mucosa. De hecho, la mucosa metaplásica y atrófica también difiere de la normal en la producción local de factores de crecimiento epitelial y péptidos reguladores (Hanby y cols, 1993²¹⁶) y también puede haber diferencias en el patrón de receptores para factores de crecimiento luminales (Konturek y cols, 1997²¹⁷). La disminución de factores de crecimiento y péptidos reguladores afectarán negativamente a la regeneración de la mucosa exagerando los efectos de la lesión.

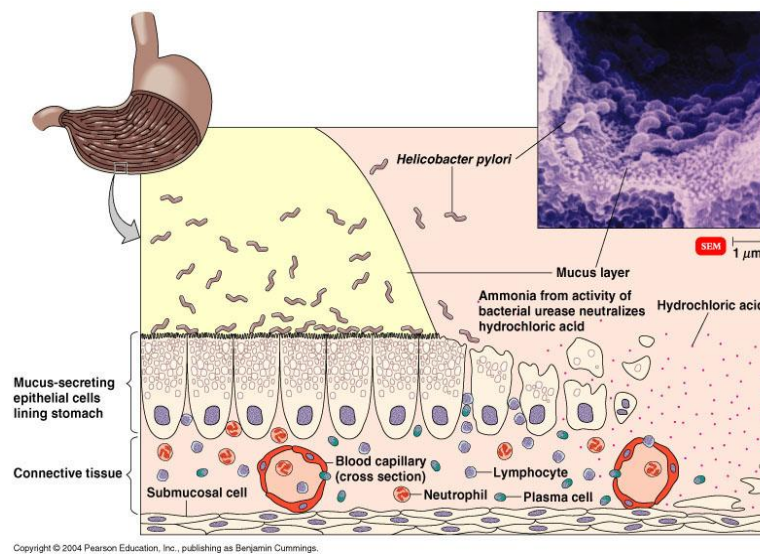


Figura 21: Mecanismo de producción de úlcera péptica por *H. pylori*.

En este proceso pueden intervenir además mecanismos puramente bacterianos no relacionados con la respuesta inmune del huésped. Ejemplo de ello es la regulación a la baja de la expresión de E-cadherina en las células epiteliales gástricas que induce *H.*

²¹⁵ Atuma C., Engstrand L., Holm L. Extracts of *Helicobacter pylori* reduce gastric mucosal blood flow through a VacA- and CagA-independent pathway in rats. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998;33:1256–1261.

²¹⁶ Hanby A. M., Poulosom R., Singh S. et al. Spasmolytic polypeptide is a major antral peptide: distribution of the trefoil peptides human spasmolytic polypeptide and pS2 in the stomach. *Gastroenterology.* 1993;105:1110–1116.

²¹⁷ Konturek P. C., Ernst H., Konturek S. J., Bobrzynski A. J., Faller G., Klingler C., Hahn E. G. Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut.* 1997;40:463–469.

pylori (Terres y cols, 1998²¹⁸). La E-cadherina está implicada en la adhesión intercelular y en la proliferación de células epiteliales por lo que la disminución de la misma podría afectar negativamente a la resistencia de la mucosa al ataque ácido.

8.1.4. Úlcera duodenal

El mecanismo de producción de esta úlcera no está totalmente dilucidado. Se sabe desde hace tiempo que los pacientes con úlcera duodenal tienen de media una secreción ácida mayor de la que tiene el resto de la población, debido probablemente a una masa de células parietales aumentada y a la hipergastrinemia y aumento de sensibilidad a la gastrina relacionada con la infección. Este hecho, junto con la incapacidad duodenal para neutralizar el exceso de ácido debido a la reducción de la producción de bicarbonato, determina un efecto lesivo directo sobre la mucosa duodenal, e indirecto, mediante la aparición de metaplasia gástrica.

La secuencia de eventos en este último caso sería la siguiente: la hiperacidez a nivel de la primera parte del duodeno induce la aparición de metaplasia gástrica como respuesta adaptativa. Como la zona presenta ahora un epitelio de tipo gástrico puede ser colonizada por *H. pylori* y, dicha colonización provoca una respuesta inmunitaria en forma de duodenitis crónica activa. La inflamación crónica y el efecto directo de la bacteria sobre el epitelio vuelven a la mucosa más susceptible al ácido y en algunos pacientes aparece la úlcera. En la evolución de este proceso intervienen también la virulencia de las cepas infectantes, la respuesta del hospedador y factores genéticos y ambientales (López-Brea y cols, 2005²¹⁹)

La úlcera duodenal es claramente más frecuente en Occidente que la gástrica aunque su tendencia al descenso es mayor (Truyols y cols²²⁰). La prevalencia de la infección por *H. pylori* en la úlcera duodenal es superior al 98%, relacionándose el 2% restante con etiología tumoral (Síndrome de Zollinger-Ellison) e ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En los pacientes tratados crónicamente con AINEs es seis veces más frecuente la úlcera gástrica que la duodenal.

²¹⁸ Terres A. M., Pajares J. M., O'Toole D., Ahern S., Kelleher D. *H. pylori* infection is associated with down-regulation of E-cadherin, a molecule involved in epithelial cell adhesion and proliferation control. *J. Clin. Pathol.* 1998;51:410-412

²¹⁹ López-Brea M, Alarcón T, Boixeda D. Infecciones por *Campylobacter* y *Helicobacter*. Tratado Seimc de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid. Panamericana. 2005. Pp 393-398.

²²⁰ Truyols J, Martínez A, García A. Úlcera gástrica y duodenal. Guía de actuación básica en A.P. Generalitat valenciana

8.1.5. Cáncer gástrico

El adenocarcinoma gástrico constituye el 90% de los tumores gástricos. Existen grandes diferencias geográficas en su incidencia y entre grupos étnicos. La prevalencia de infección varía mucho según los estudios y se relaciona con las condiciones socioeconómicas y el grado de hacinamiento en la infancia.

En 1994 la International Agency for Research on Cancer (IARC) una subordinada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó a *H. pylori* como perteneciente al grupo 1 de carcinógenos, esto es, de efecto carcinógeno seguro (IARC, 1994)²²¹.

La hipótesis patogénica es que, con el tiempo, en pacientes colonizados a edades precoces, se produciría una pangastritis, que evolucionaría hacia la atrofia con disminución de la secreción ácida gástrica tras 10 años o más. La atrofia se extendería progresivamente desde las glándulas pilóricas a las fúndicas del cuerpo gástrico y la metaplasia intestinal aparecería después de otros 10 años más o menos; como consecuencia de la hipoclorhidria se propiciaría la aparición de displasia y en función de la vulnerabilidad individual del hospedador podría aparecer el cáncer gástrico (Correa, 1995²²²).

La asociación entre *H. pylori* y cáncer puede explicarse pues por dos diferentes mecanismos. El primero de ellos según el cual la bacteria no tiene efecto carcinogénico “per se” pero da lugar a un entorno cancerígeno: la infección causa inflamación de la mucosa gástrica y, si persiste en el organismo, da lugar a atrofia de la mucosa y metaplasia intestinal, precursora del adenocarcinoma gástrico (Satoh y cols, 1996²²³). El otro mecanismo sería la acción directa de *H. pylori*, sintetizando o modificando compuestos con propiedades cancerígenas. En este sentido se ha postulado el papel de los radicales libres, aumentados en la mucosa duodenal y pilórica durante la infección (Davies y cols, 1993²²⁴). Sin embargo la relación de los mismos con el establecimiento de cáncer no se ha demostrado. Asimismo se han estudiado el

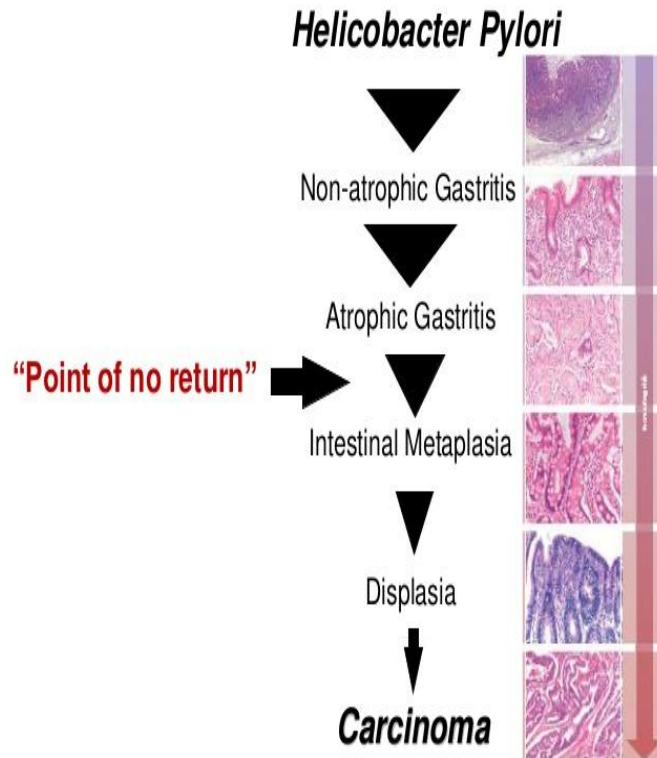
²²¹ International Agency for Research on Cancer. 1994. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 61: schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

²²² Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (supl 1): S37-S43.

²²³ Satoh K., Kimura K., Taniguchi Y. et al. Distribution of inflammation and atrophy in the stomach of *Helicobacter pylori*-positive and -negative patients with chronic gastritis. *Am. J. Gastroenterol.* 1996;91:963–969.

²²⁴ Davies G. R., Collins C. E., Banatvala N. et al. A direct relationship between infective load of *Helicobacter pylori* and oxygen free radical production in antral mucosal biopsies. *Gut.* 1993;34(Suppl. 1):73.

amoníaco/amonio (Tsuji y cols, 1992²²⁵) y el ácido ascórbico (Zhang y cols, 1998²²⁶) con idénticos resultados. En cualquier caso se pone de manifiesto que hay múltiples mecanismos que pueden causar una gran variedad de cambios químicos tanto en el jugo como en la mucosa gástrica y que podrían intervenir en la génesis del adenocarcinoma (You y cols, 2000²²⁷).



1Figura 22: Secuencia histopatológica de la infección por H. pylori

Un factor importante en la génesis del adenocarcinoma es el momento de aparición de la infección. Así pues, cuando la infección se produce en neonatos y lactantes, conduce a pangastritis que se extiende a lo largo del estómago dando lugar con el tiempo a atrofia de las glándulas fúndicas e hipoacidéz (Asaka y cols, 1992²²⁸). La metaplasia intestinal se produce cuando la atrofia progresa más y, como ya se ha dicho, la metaplasia es la antesala del carcinoma. Por otro lado, cuando la infección se produce

²²⁵ Tsujii M., Kawano S., Tsuji S et al. Ammonia: a possible promotor in *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.*1992;65:15–18.

²²⁶ Zhang Z. W., Patchett S. E., Perrett D et al. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. *Gut.*1998;43:322–326

²²⁷ You W. C., Zhang L., Gail M. H et al. Gastric dysplasia and gastric cancer: *Helicobacter pylori*, serum vitamin C, and other risk factors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:1607-1612

²²⁸ Asaka M., Kimura T., Kudo M. et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology.*1992;102:760–766

después del período neonatal o en la infancia, el desarrollo de las células parietales ya está completo o casi completo, así que la secreción de ácido es normal y es más difícil para la bacteria sobrevivir en las glándulas fúndicas (Ashorn y cols, 1994²²⁹). Por lo tanto, coloniza el antro pilórico provocando gastritis antral. En consecuencia, hay un daño a la mucosa lo que, sumado a la secreción de ácido conservada, sugiere un alto riesgo de úlcera péptica.

Así pues, las consecuencias de la infección por *H. pylori* son probablemente determinadas por diferencias entre las cepas, variaciones en la inmunidad del huésped, y diferencias en el momento de la infección (Kuipers y cols, 1998²³⁰)

8.1.6. Linfoma gástrico tipo MALT

El tejido MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) forma parte del sistema inmunitario defensivo frente a los antígenos en contacto directo con las mucosas. Los linfomas característicos del estómago son de bajo grado y están compuestos por linfocitos B que ocupan la zona marginal de los folículos, infiltrando las áreas interfoliculares, el epitelio glandular y el que recubre la mucosa. El mantenimiento y progresión hacia linfomas de alto grado tiene que ver con una respuesta inmune desregulada que incluye quizá a células T autoreactivas (Enno y cols, 1998²³¹).

El estómago es el lugar más frecuente de aparición de linfomas extraganglionares (50-90% de ellos son MALT). Los síntomas son poco específicos (ardor, dolor abdominal, anorexia, vómitos) y normalmente tienen una evolución de meses o años.

La prevalencia de *H. pylori* en el linfoma gástrico tipo MALT es del 80% – 100% (Eidt y cols, 1994²³²) y se relaciona con estímulos antigénicos prolongados. La erradicación del

²²⁹ Ashorn M., Ruuska T., Karikoski R., Valipakka J., Maki M. Gastric mucosal cell densities in *Helicobacter pylori*-positive and -negative dyspeptic children and healthy controls. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1994;18:146–151.

²³⁰ Kuipers E. J. Relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998;12(Suppl. 1):25–36.

²³¹ Enno A., O'Rourke J. L., Braye S., Howlett C. R., Lee A. Antigen-dependent progression of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma in the stomach. *Am. J. Pathol.* 1998;152:1625–1632.

²³² Eidt, S., M. Stolte, and R. Fischer. 1994. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Pathol.* 47:436-439

mismo conlleva la curación del linfoma cuando está confinado al estómago (Nakamura y cols, 2005)²³³

8.2. Manifestaciones extradigestivas

H. pylori se ha relacionado con un gran número de cuadros clínicos extradigestivos con un diferente grado de evidencia.

Entre los cuadros cuya asociación con *H. pylori* es más clara se encuentra la anemia ferropénica idiopática. Esta relación ha sido demostrada en población adulta y pediátrica (Queiroz y cols, 2013²³⁴). Además, recientes metaanálisis han mostrado que la erradicación de *H. pylori* mejora la anemia e incrementa los niveles de hemoglobina, en particular en aquellos pacientes con anemia de severa a moderada (Yuan y cols, 2010²³⁵) (Qu y cols, 2010²³⁶). Así pues, la guías actuales de manejo de la anemia ferropénica idiopática recomiendan la erradicación de *H. pylori*, si está presente, en pacientes con anemia recurrente con resultados normales de colonoscopia y esófagogastroduodenoscopia (Goddard y cols, 2011²³⁷).

En adultos con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), algunos autores han encontrado un recuento plaquetario mayor en pacientes tratados de *H. pylori*, lo cual avalaría la relación entre ambos (Sato y cols, 2011²³⁸). Como en el caso anterior, las guías de manejo de este cuadro recomiendan la erradicación en los pacientes con PTI portadores de *H. pylori* (basado en test del aliento, determinación de antígeno en heces o en test endoscópicos) y también el screening de *H. pylori* en todos los pacientes PTI que pudieran ser tratados en caso de resultar portadores (Neunert y

²³³ Nakamura, S., T. Matsumoto, H. Suekane, H. Matsumoto, M. Esaki, T. Yao, and M. Iida. 2005. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 104:532-540

²³⁴ Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR, et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One* 2013; 8:e68833.

²³⁵ Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:665-76.

²³⁶ Qu X-H, Huang X-L, Xiong P, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886-96.

²³⁷ Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-16.

²³⁸ Sato R, Murakami K, Okimoto T, et al. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with *Helicobacter pylori*-related idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol* 2011;46:991-7

cols, 2011²³⁹). Otros estudios han mostrado la relación entre infección crónica por *H. pylori* y malabsorción de vitaminas, entre las que se encuentran déficit de vitamina B12, lo que resulta en acumulación de homocisteína (Malfertheiner y cols, 2017²⁴⁰)

La infección por cepas de *H. pylori* CagA positivas se ha asociado con aterosclerosis (Ikeda y cols, 2013²⁴¹). También se ha encontrado asociación con varios cuadros neurológicos entre los que se encuentran la enfermedad cerebrovascular aguda, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, sin que se pueda asegurar la existencia de un vínculo causal ni posibilidades terapéuticas (Bu y cols, 2015²⁴²) (Dobbs y cols, 2013²⁴³).

Por último se ha encontrado una relación entre la disminución de la tasa de colonización por *H. pylori* y el aumento de obesidad y asma en algunos países. En un gran estudio poblacional llevado a cabo en Japón se encontró una asociación entre la erradicación de *H. pylori* y un subsecuente aumento del índice de masa corporal (Lane y cols, 2011²⁴⁴).

²³⁹ Neunert C, Lim W, Crowther M, *et al.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–207.

²⁴⁰ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30.

²⁴¹ Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, *et al.* The combination of *Helicobacter pylori*- and cytotoxin-associated gene-A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study. *Atherosclerosis* 2013;230:67–72

²⁴² Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, *et al.* A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:1519–25

²⁴³ Dobbs SM, Charlett A, Dobbs RJ, *et al.* Antimicrobial surveillance in idiopathic parkinsonism: indication-specific improvement in hypokinesia following *Helicobacter pylori* eradication and non-specific effect of antimicrobials for other indications in worsening rigidity. *Helicobacter* 2013;18:187–96.

²⁴⁴ Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, *et al.* Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:922–9.

9. Diagnóstico de la infección

Los métodos diagnósticos para determinar la presencia de infección /colonización se han dividido clásicamente en invasivos y no invasivos. Los métodos invasivos requieren práctica de endoscopia digestiva alta con toma de biopsia gástrica. Por el contrario los no invasivos no requieren endoscopia y son menos agresivos para el paciente. A la hora de elegir uno u otro método hay que tener en cuenta el fin (epidemiológico, diagnóstico o de seguimiento), el centro sanitario en el que nos encontremos (experiencia del personal y disponibilidad de medios) y las características del paciente (prevalencia de *H. pylori* en la población, edad del paciente, medicación previa, etc).

Mientras que todos los métodos pueden servir para constatar la colonización (con diferentes porcentajes de sensibilidad y especificidad), la endoscopia con toma de biopsia para estudio histológico permitirá además diagnosticar la enfermedad. Por otra parte, el cultivo es imprescindible para poder conocer la sensibilidad de los antimicrobianos con el fin de aplicar el tratamiento más efectivo en cada paciente, y también para conocer los porcentajes de sensibilidad en cada población (Alarcón y cols, 1999²⁴⁵).

Los métodos diagnósticos para *H. pylori* deben realizarse en condiciones adecuadas, ya que en caso contrario disminuye mucho su exactitud y fiabilidad. Se ha observado que el consumo de Inhibidores de la bomba de protones (IBP) disminuye la sensibilidad de las pruebas diagnósticas para *H. pylori*, causando hasta un 30% de resultados falsamente negativos. Por ello, dichos fármacos deben suspenderse al menos dos semanas antes de cualquier prueba diagnóstica (Laine y cols, 1998²⁴⁶). Aunque el efecto de los antihistamínicos H2 (anti-H2) es mucho menor, éstos también pueden ser, según algunos autores, causa de alrededor de un 10% de resultados falsamente negativos (Savarino y cols, 2001²⁴⁷; Adachi y cols, 2003²⁴⁸). Otros estudios, sin

²⁴⁵ Alarcón T, Domingo D, López Brea M. Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori*. *Intern J Antimicrob Agents* 1999;12: 19-26.

²⁴⁶ Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.*1998; 129:547-50.

²⁴⁷ Savarino V, Tracci D, Dulbecco P et al. Negative effect of ranitidine on the results of urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol.* 2001 Feb;96(2):348-52.

embargo, no muestran este efecto de los anti-H2 sobre la exactitud en alguno de los métodos diagnósticos, como por ejemplo la prueba del aliento (Gisbert y cols, 2005²⁴⁹) por lo que la recomendación de suspender los anti-H2 no se incluye en la actualidad en los protocolos sobre el manejo de *H. pylori* (Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia, 2012²⁵⁰).

Los antiácidos no afectan a los resultados de las pruebas diagnósticas (Gatta y cols, 2004²⁵¹); por ello, pueden utilizarse para el control sintomático del paciente cuando se suspenden los fármacos antisecretores antes de realizar una prueba diagnóstica.

Finalmente, los tratamientos antibióticos negativizan las pruebas diagnósticas, por lo que deben evitarse dichos fármacos durante las 4 semanas previas a cualquier test (Tseng y cols, 2005²⁵²).

9.1. Métodos invasivos

9.1.1. Histología y visión macroscópica

El estudio histológico de la biopsia permite conocer las lesiones de la mucosa además de detectar la infección.

La confirmación histológica de la inflamación de la mucosa es fundamental para el diagnóstico de la gastritis y su clasificación. Además permite detectar zonas de metaplasia intestinal (Correa, 1999²⁵³). La tinción histológica de hematoxilina-eosina es la recomendada para identificar la presencia de gastritis y otras formas clínicas de la infección como el adenocarcinoma o el linfoma MALT, pero es poco fiable para

²⁴⁸ Adachi K, Fujishiro H, Mihara T et al. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:168-71.

²⁴⁹ Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis*. 2005;37:899-906.

²⁵⁰ Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; Actualización 2012. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3

²⁵¹ Gatta L, Vakil N, Ricci C et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:823-9.

²⁵² Tseng CA, Wang WM, Wu DC. Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of *Helicobacter Pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2005;50: 449-452

²⁵³ Correa P. Anatomía patológica de la infección por *Helicobacter pylori*. En: Lopez Brea M (ed). *Helicobacter pylori*: retos para el siglo XXI. Microbiología, clínica y tratamiento. Barcelona: Prous Science; 1999. pp. 213-218.

identificar a la bacteria. Las técnicas especiales de tinción son preferibles para reducir la posibilidad de error. Se han utilizado diferentes tinciones como la de Gram, Giemsa, Carbol-fucsina, o tinciones inmunohistoquímicas. Algunos autores recomiendan una triple tinción con hematoxilina- eosina, alcian blue y una tinción para identificación de *H. pylori* como la de uranilo nitrato (triple tinción Genta) o Carbol- fucsina (triple tinción de El- Zimaity) (El Zimaity y cols, 1999²⁵⁴). La visión microscópica tiene una sensibilidad y especificidad menor que la del cultivo (López- Brea y cols, 2007²⁵⁵). Se ha descrito la posible observación *in vivo* de la bacteria durante la endoscopia, mediante endomicroscopía confocal, que permite observar a la bacteria en su nicho natural (Kiesslich y cols, 2005²⁵⁶)

La combinación de biopsias de antro y cuerpo podría ser útil en situaciones especiales en que la densidad bacteriana es muy baja, como el carcinoma gástrico, el linfoma MALT o la gastritis atrófica. Sin embargo, en condiciones de práctica clínica habitual el beneficio diagnóstico que se obtiene al combinar biopsias de antro y cuerpo es mínimo, por lo que en estos casos dos o más biopsias antrales serían suficientes (Laine y cols, 2000²⁵⁷). Las biopsias han de tomarse de las zonas de mucosa de apariencia más normal.

9.1.2. Prueba de la ureasa rápida

Esta enzima capacita a la bacteria para la colonización y para la persistencia en la cavidad gástrica. La prueba de la ureasa permite detectar la presencia de la descomposición de la urea en anhídrido carbónico y amoníaco y se demuestra con un cambio de color en el medio que contiene un indicador de pH.

La prueba de la ureasa rápida se puede realizar directamente, consistiendo en un medio líquido o sólido rico en urea en el que se introducen una o más biopsias endoscópicas gástricas. Existen diferentes reactivos comerciales que contienen urea a diferentes concentraciones y un indicador de pH y varían en el diseño (Morio y cols,

²⁵⁴ El Zimaity H. M., Wu J., Graham D. Y. Modified Genta triple stain for identifying *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Pathol.* 1999;52:693–694.

²⁵⁵ López- Brea M, Domingo D, Alarcón T. Diagnóstico por la infección de *Helicobacter pylori*. En: López- Brea M (ed). La infección por *Helicobacter pylori* en el niño. Madrid. Ergon. 2007; 49-60.

²⁵⁶ Kiesslich R, Goetz M, Burg J et al. Diagnosing *Helicobacter pylori in vivo* by confocal lases endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 2119-2123.

²⁵⁷ Laine L, Sugg J, Suchower L, Neil G. Endoscopic biopsy requirements for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:664-9.

2004²⁵⁸). Los test habituales requieren hasta 24 horas; sin embargo recientemente se han comercializado tests ultrarápidos que dan resultados definitivos en 60 minutos.

Los resultados de sensibilidad y especificidad son en general superiores al 80% y 90%. La seguridad diagnóstica de la prueba depende del número de muestras de la localización de la biopsia utilizada, de la carga bacteriana y del tratamiento previo con antibióticos o con inhibidores de la bomba de protones, además de la prevalencia de *H. pylori* en la población (Tseng y cols, 2005²⁵⁹).

9.1.3. Cultivo de *Helicobacter pylori*

El aislamiento mediante cultivo es el método más específico en el diagnóstico del microorganismo y presenta ventajas, como permitir el estudio de sensibilidad a los diferentes antimicrobianos, la caracterización de factores de virulencia y la posibilidad de tipado de cepas con fines epidemiológicos. No obstante, su sensibilidad varía en relación con la recogida, transporte y almacenamiento de la muestra, los medios de cultivo utilizados y las condiciones de incubación. Se trata de un microorganismo lábil y el procesamiento de la muestra debe realizarse de una forma rápida una vez que ha sido obtenida (Ndip y cols, 2003²⁶⁰).

H. pylori es capaz de desarrollarse en distintos medios de cultivo, si bien requiere suplementos como sangre y derivados (Jiang y cols, 2000²⁶¹). Para evitar los contaminantes que pueden acompañarlo en la biopsia es necesaria la utilización de antimicrobianos. Como organismo microaerófilo que es, requiere para su crecimiento una atmósfera con las siguientes características: 5-10% de O₂, 5-10% de CO₂ y 80-90% de N₂ a 35-37°C con una humedad del 95%.

La identificación se realiza mediante visión en fresco con un microscopio de contraste de fases para ver la morfología, o bien mediante tinción de Gram. Las pruebas positivas de catalasa, ureasa y oxidasa confirman la identificación.

²⁵⁸ Morio O, Rioux-Leclercq N, Pagenault M et al. Prospective evaluation of a new rapid urease test (Pronto dry) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28: 469-573.

²⁵⁹ Tseng CA, Wang WM, Wu DC. Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2005;50: 449-452

²⁶⁰ Ndip RN, MacKay WG, Farthing MJ, Weaver LT. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 616-622.

²⁶¹ Jiang X, Doyle MP. Growth supplements for *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1984-1987.

La muestra más habitual para el cultivo es la mucosa gástrica pero también se han utilizado otras como jugo gástrico, la prueba del hilo (string test) o el vómito.

Puntualmente también se ha cultivado desde muestras extragástricas como placa dental, esófago, recto y vejiga urinaria. El cultivo de heces se ha comprobado que es complicado, con bajo rendimiento (Parsonnet y cols, 1999²⁶²). La frecuencia de cultivos positivos puede aumentarse induciendo diarrea (Pathak y cols, 2004²⁶³).

La especificidad del cultivo es del 100%. Su sensibilidad varía del 50 al 99% dependiendo del laboratorio y del microbiólogo. Debido a su baja sensibilidad, no se recomienda su uso como prueba diagnóstica de aplicabilidad generalizada según los protocolos actuales (Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia, 2012²⁶⁴).

9.1.4. Métodos moleculares

En los últimos años se han desarrollado numerosas técnicas que permiten detectar la presencia de ADN directamente en la biopsia gástrica, pero también en otro tipo de muestras como heces, saliva o agua (Simala- Grant y cols, 2004²⁶⁵).

La mayoría de las técnicas se basan en la PCR tanto clásica como en tiempo real y presentan diferentes objetivos de diagnóstico, siendo los fundamentales los siguientes:

- Detección de genes específicos de la bacteria.
- Detección de factores de virulencia.

²⁶² Parsonnet J., Shmueli H., Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA*. 1999;282:2240–2245.

²⁶³ Pathak CM, Bhasin DK, Khanduja KL. Urea breath test, for *Helicobacter pylori* detection: present status. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 156-61.

²⁶⁴ Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; Actualización 2012. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3

²⁶⁵ Simala- Grant JL, Taylor DE. Molecular biology methods for the characterization of *Helicobacter pylori* infections and their diagnosis. *APMIS*. 2004; 112: 886-97.

- Detección de mecanismos de resistencia.
- Como métodos de tipado para comparar aislamientos cultivados del mismo paciente o de familiares (Prouzet – Mauoleon y cols, 2005²⁶⁶).

9.2. Métodos no invasivos

Son de gran utilidad en la evaluación del seguimiento del tratamiento y en estudios epidemiológicos.

9.2.1. Determinación de anticuerpos

H. pylori provoca una respuesta inmunitaria, tanto local como sistémica, que comienza con un aumento transitorio de IgM, y posteriormente un aumento de IgG e IgA que persisten durante la infección.

Existen numerosos métodos serológicos para detectar anticuerpos anti- *H. pylori*, principalmente IgG. Los resultados pueden variar de acuerdo con la clase de antígeno y la técnica serológica que se utilice, pero además dependen del método diagnóstico considerado como referencia, así como de la población estudiada (Marchildon y cols, 2003²⁶⁷).

Además la presencia de anticuerpos en suero no permite distinguir infección actual y antigua (Sanz, 2007²⁶⁸).

Se han utilizado varias clases de antígenos, que van desde células enteras o sonicadas hasta antígenos parcial o altamente purificados (ureasa, etc.). La detección de anticuerpos específicos contra algunas proteínas del microorganismo, como CagA y VacA puede tener especial interés en estudios sobre virulencia. Puesto que la

²⁶⁶ Prouzet – Mauoleon V, Hussain MA, Lamouliatte H et al. Pathogen evolution *in vivo*: genome dynamics of two isolates obtained 9 years apart from a duodenal ulcer patient infected with a single *Helicobacter pylori* strain. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4237-4241.

²⁶⁷ Marchildon PA, Sugiyama T, Fukada Y et al. Evaluation of the effects of strain-specific antigen variation on the accuracy of serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1480-1485.

²⁶⁸ Sanz JC. Epidemiología y transmisión de *Helicobacter pylori*. En Lopez-Brea "Infección por *Helicobacter pylori* en el niño". Madrid. Ergon. 2007; 69-70.

detección de anticuerpos depende del antígeno utilizado, considerando la heterogeneidad genética de la bacteria y las variaciones geográficas, algunos autores recomiendan el uso de mezclas de antígenos procedentes de varias cepas para mejorar la sensibilidad de estas técnicas así como su valoración en cada medio.

La técnica más utilizada es el EIA cuantitativo, que permite, además del diagnóstico primario, la monitorización del tratamiento, aunque se deben analizar simultáneamente los dos sueros del paciente (pre y postratamiento) y se observará un descenso significativo en el título de anticuerpos después de 3-6 meses de tratamiento si se ha producido la erradicación (Kosunen, 1995²⁶⁹).

Las técnicas que detectan anticuerpos en saliva y en orina son atractivas, ya que estas muestras son fáciles de obtener, pero en ellas, la concentración de anticuerpos es más baja que en suero. Los resultados prometedores de algunos trabajos no se han confirmado en estudios multicéntricos por lo que no se recomiendan en el diagnóstico (Malfertheiner y cols, 2017²⁷⁰).

Los métodos basados en la técnica del Western Blot se utilizan para el estudio de la respuesta frente a antígenos concretos, como CagA y VacA (López-Brea y cols, 2004²⁷¹).

En la práctica clínica no se recomienda la utilización de la serología para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. Debe considerarse como alternativa al test del aliento únicamente cuando éste no puede realizarse por razones de disponibilidad o debido a las características del paciente. La serología tampoco es útil para el control tras el tratamiento, ya que los anticuerpos circulantes pueden mantenerse positivos durante años tras la curación de la infección; por ello es necesario determinar niveles de anticuerpos seriados antes y después del tratamiento. Esta determinación es compleja y no se realiza de forma sistemática en la práctica clínica (Roberts y cols, 2000²⁷²).

²⁶⁹ Kosunen TU; Antibody titres in *Helicobacter pylori* infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy. *Ann Med* (1995) 27: 605-607.

²⁷⁰ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288. Epub 2016 Oct 5.

²⁷¹ López-Brea M, Alarcón T, Baquero M, Domingo D, López-Brea M, Royo G. Editores Cercenado E y Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Helicobacter pylori*. Procedimientos en Microbiología Clínica: Recomendaciones de la SEIMC, 2004.

²⁷² Roberts AP, Childs SM, Rubin G, de Wit NJ. Tests for *Helicobacter pylori* infection: a critical appraisal from primary care. *Fam Pract*. 2000;17 Suppl 2:S12-20.

9.2.2. Prueba del aliento

El test del aliento es un método indirecto para detectar la ureasa de *H. pylori*. Se realiza del siguiente modo: con el paciente en ayunas, se administra ácido cítrico, lo que mejora la fiabilidad de la prueba al estimular la actividad ureasa, inhibiendo la de otras bacterias. Posteriormente se administra urea marcada con ^{13}C o ^{14}C . Si el estómago está colonizado, la bacteria degrada la urea en amonio y CO_2 marcado, que se absorbe, difunde a sangre, es transportado a los pulmones y eliminado a través de la respiración. El incremento de la cantidad de carbono marcado en el aire espirado tras la ingesta de la urea marcada permite el diagnóstico de colonización.

El método resulta altamente fiable si se realiza de acuerdo al protocolo europeo estándar, que incluye el empleo de ácido cítrico (Dominguez-Muñoz y cols, 1997²⁷³). No se recomiendan los kits diagnósticos que no administran ácido cítrico antes de la prueba, ya que su fiabilidad diagnóstica parece notablemente inferior (Calvet y cols, 2009²⁷⁴).

Se considera uno de los métodos no invasivos más seguros. La descripción del método se realizó utilizando un isótopo radioactivo (^{14}C) pero actualmente se realiza con isótopo no radioactivo (^{13}C). Algunas condiciones en la realización de la técnica no están completamente estandarizadas como el tipo de comida, la dosis de urea, el tiempo en el que se recogen las muestras o incluso el punto de corte (Pathak y cols, 2004²⁷⁵).

El test del aliento indica una colonización actual por parte de la bacteria, ya que en una infección pasada el resultado sería negativo. Por esto es útil en el seguimiento del tratamiento realizado de 4 a 6 semanas después de finalizado.

²⁷³ Dominguez-Muñoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the ^{13}C -urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1997;40:459-62.

²⁷⁴ Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Quesada M, et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1385-91.

²⁷⁵ Pathak CM, Bhasin DK, Khanduja KL. Urea breath test, for *Helicobacter pylori* detection: present status. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 156-61.

El método tiene una excelente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. Además es una prueba global que valora la presencia de la bacteria en todo el estómago, no es dependiente de las condiciones de transporte de la muestra, ni de la experiencia del personal técnico. Múltiples revisiones sistemáticas han confirmado que la prueba del aliento es el test diagnóstico no invasivo más fiable, con una sensibilidad y especificidad similares o superiores a las del estudio histológico de la biopsia (>95%) (Gisbert y cols, 2005²⁷⁶) Es la técnica de elección tanto para el diagnóstico no invasivo de la infección, especialmente en el contexto de una estrategia “test and treat”, como para el control tras el tratamiento erradicador cuando no se precisa realizar endoscopia (Mones y cols, 2005²⁷⁷).

9.2.3. Antígeno en heces

Es un método directo que permite la detección de antígeno de *H. pylori* en muestras de heces (Andrews y cols, 2001²⁷⁸). Existen varios sistemas comerciales con anticuerpos policlonales o monoclonales.

Se ha descrito como una técnica válida para establecer el diagnóstico inicial, verificar la eficacia del tratamiento en las cuatro o seis semanas posteriores a su realización y comprobar la reaparición de una infección.

La técnica aporta una información muy valiosa por la fácil obtención y conservación de las muestras, se puede realizar en cualquier laboratorio de microbiología y no necesita la colaboración del paciente (como en el caso de la prueba del aliento). Es muy útil en niños pequeños. Puede utilizarse tanto para el diagnóstico de colonización como para el seguimiento después del tratamiento erradicador.

El primer kit comercializado (Premier Platinum HpSA) es un ELISA con anticuerpos policlonales. Posteriormente se desarrolló un ELISA basado en anticuerpos monoclonales (Amplified IDEIA HpStAR o Femtolab).

²⁷⁶ Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis.* 2005;37:899-906.

²⁷⁷ Mones J, Gisbert JP, Borda F, Dominguez-Muñoz E. Indications, diagnostic tests and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the 2nd Spanish Consensus Conference. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:348-74.

²⁷⁸ Andrews J, Marsden B, Brown D, Wong VS, Wood E, Kelsey M. Comparison of three stool antigen test for *Helicobacter pylori* detection. *J Clin Pathol* 2001; 56: 769-771.

Actualmente también existen ensayos rápidos de inmunocromatografía basados en anticuerpos monoclonales, que tienen la ventaja de ser rápidos (en 10 minutos) y fáciles de realizar.

Los kits que utilizan anticuerpos monoclonales presentan mejores resultados de sensibilidad (de 88% a 98% según los estudios) (Ishihara y cols, 2000²⁷⁹; Ni y cols, 2000²⁸⁰; Ohkura y cols, 2000²⁸¹).

Por lo tanto, en función de los estudios actualmente disponibles, el sistema más recomendable es el sistema de EIA con anticuerpos monoclonales por sus mejores resultados en cuanto a sensibilidad de la técnica y por la buena reproducibilidad (López- Brea y cols, 2007²⁸²)

²⁷⁹ Ishihara S., Kaji T., Kawamura A., Rumi M. A., Sato H., Okuyama T., Adachi K., Fukuda R., Watanabe M., Hashimoto T., Hirakawa K., Matsushima Y., Chiba T., Kinoshita Y. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000;14:611-614.

²⁸⁰ Ni Y. H., Lin J. T., Huang S. F., Yang J. C., Chang M. H. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. *J. Pediatr.* 2000;136:823-827.

²⁸¹ Ohkura R., Miwa H., Murai T., Nagahara A., Ohta K., Sato K., Yamada T., Sato N. Usefulness of a novel enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in feces. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000;35:49-53.

²⁸² López- Brea M, Domingo D, Alarcón T. Diagnóstico por la infección de *Helicobacter pylori*. En: López- Brea M (ed). La infección por *Helicobacter pylori* en el niño. Madrid. Ergon. 2007; 49-60.

10. Tratamiento

10.1. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*.

En general se recomienda que una vez determinada la colonización, el tratamiento sea ofrecido a todos aquellos pacientes que presenten síntomas gastroduodenales, aún en ausencia de enfermedad ulcerosa. Si ésta existiera la indicación sería absoluta (American Gastroenterological Association, 1998²⁸³). Actualmente las principales indicaciones del tratamiento erradicador son la dispepsia no investigada y la úlcera duodenal y gástrica. El hallazgo de gastritis por *H. pylori* en ausencia de úlcera péptica y de sintomatología específica, durante la realización de una endoscopia por otro motivo, supone un dilema para el digestivo. En esta situación no existe evidencia de beneficio para el paciente (López- Brea y cols, 2007²⁸⁴).

El cumplimiento terapéutico y la aparición de resistencias antibióticas son los dos determinantes principales de la eficacia del tratamiento de la infección por *H. pylori*. En este sentido, las pautas de tratamiento pueden verse modificadas en un futuro próximo por el aumento de las resistencias a macrólidos y quinolonas secundarias al amplio uso de estos fármacos en la población general. No se han detectado por el momento resistencias significativas a otros antibióticos como amoxicilina o tetraciclinas. Por otro lado, aunque *H. pylori* es a menudo resistente in vitro al metronidazol, el tratamiento prolongado y a dosis altas con este fármaco consigue la curación de la infección in vivo incluso en pacientes infectados por cepas resistentes.

Además, tras el fracaso de un tratamiento erradicador que incluye un macrólido, habitualmente claritromicina, prácticamente el 100% de las cepas supervivientes son resistentes a dicho antibiótico. Por ello, repetir un segundo tratamiento utilizando el mismo antibiótico resulta habitualmente ineficaz. Lo mismo sucede en el caso de las quinolonas (levofloxacino). Por el contrario, es razonable utilizar repetidamente la amoxicilina, las tetraciclinas o incluso el metronidazol, dado que continúan siendo eficaces.

²⁸³ American Gastroenterological Association. Medical Position Statement: Evaluation of dispepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 579-581.

²⁸⁴ López- Brea M, Domingo D, Alarcón T. Diagnóstico por la infección de *Helicobacter pylori*. En: López- Brea M (ed). La infección por *Helicobacter pylori* en el niño. Madrid. Ergon. 2007; 49-60.

En el ámbito asistencial habitualmente no es ni posible ni práctico determinar las resistencias antibióticas. Por tanto, las estrategias de tratamiento empírico propuestas se han diseñado teniendo en cuenta estos principios y de acuerdo a las recomendaciones de los consensos más recientes (Malfertheiner y cols, 2012²⁸⁵). Se ha demostrado que el uso de dichas estrategias de tratamiento empírico consiguen la curación de la infección en un elevado porcentaje de pacientes (Rokkas y cols, 2009²⁸⁶).

El tratamiento de los familiares colonizados asintomáticos como prevención de colonizaciones posteriores ha sido recomendado por algunos autores sin que exista evidencia de su beneficio.

El tratamiento ideal es aquel que consigue tasas de erradicación superiores al 90%, de corta duración para asegurar el cumplimiento y con mínimos efectos secundarios.

El tratamiento erradicador de primera elección es la triple terapia, que consiste en la administración combinada de dos antibióticos y un antisecretores o sales de bismuto. La combinación de omeprazol, amoxicilina y claritromicina es la primera pauta de elección en adultos, con tasas de erradicación en los primeros estudios en torno al 90%, pero que han disminuido claramente en los últimos años. Recientemente, se han publicado diversos estudios en los que la tasa de erradicación se encuentra por debajo del 80% (Gisbert, 2011²⁸⁷). Este descenso en la eficacia de las terapias basadas en claritromicina se relaciona con el incremento en la tasa de resistencias de *H. pylori* a dicho antibiótico (Graham y cols, 2010²⁸⁸). Ésta puede ser la explicación de los mejores resultados que se obtienen con pautas que combinan metronidazol o tinidazol (Martínez, 2007²⁸⁹). En áreas con alta tasa de resistencia a claritromicina (> 15-20%) o donde la eficacia de la triple terapia es baja (< 80%), se sugiere como tratamiento erradicador de primera elección la terapia cuádruple preferiblemente “concomitante” (Inhibidor de la Bomba de Protones-IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol), o la terapia cuádruple “clásica” (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).

²⁸⁵ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.

²⁸⁶ Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:21-5.

²⁸⁷ Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con *H. pylori*: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(supl.1):16-27.

²⁸⁸ Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59:1143-53.

²⁸⁹ Martínez MJ. Tratamiento de la infección de *Helicobacter pylori*. En: López- Brea M (ed). La infección de *Helicobacter pylori* en el niño. Madrid. Ergon. 2007; 81-89.

En pacientes alérgicos a la penicilina se sugiere como tratamiento erradicador la combinación de un IBP, claritromicina y metronidazol. En áreas con alta tasa de resistencia a claritromicina (> 15-20%), o baja eficacia del tratamiento triple, se sugiere la terapia cuádruple “clásica” (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).

La respuesta a la terapia se ve influida por la duración de la misma. Aunque el tratamiento estándar se realiza durante siete días, en general, los mejores resultados se han obtenido con pautas de siete a catorce días (Flores y cols, 2010²⁹⁰), siendo tanto mejores cuanto más larga es la pauta (mejor diez que siete días y mejor catorce que diez). La respuesta al tratamiento debe ser monitorizada con el test del aliento realizado entre las cuatro y ocho semanas después de la finalización del mismo.

En el caso de fracaso del tratamiento con persistencia de la sintomatología o enfermedad ulcerosa previa es obligatorio repetir el tratamiento. Tras el fracaso de un primer tratamiento erradicador se recomienda como terapia de rescate una combinación triple con levofloxacino. Dos metaanálisis han comparado este tratamiento con la terapia cuádruple clásica. Ambos demuestran una mayor eficacia y una menor incidencia de efectos adversos con la terapia triple empleando levofloxacino (Saad y cols, 2006²⁹¹). En caso de tener que administrar un tercer tratamiento empírico por fracaso terapéutico de los anteriores, la elección de éste dependerá de las alternativas que hayan sido utilizadas en los tratamientos de primera y segunda línea aunque lo preferible sería realizar endoscopia con toma de biopsia para cultivo de y estudio de resistencias antibióticas.

En España, se ha publicado recientemente un estudio multicéntrico nacional en el que el tratamiento triple con levofloxacino (combinación de levofloxacino, amoxicilina y un IBP) erradicó la infección en algo más del 60% de los pacientes que no habían respondido a dos tratamientos previos (Gisbert y cols, 2006²⁹²). Esta cifra puede considerarse aceptable si tenemos en cuenta que se trata de pacientes especialmente refractarios al tratamiento.

²⁹⁰ Flores HB, Salvana A, Ang ELR, Estanislao NI, Velasquez ME, Ong J, et al. Duration of Proton-Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: a Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2010;138 (Suppl.1):M1138

²⁹¹ Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:488-96.

²⁹² Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Perez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:243-7.

Las combinaciones basadas en rifabutina son una alternativa, ya que *H. pylori* es altamente susceptible *in vitro* a este antibiótico y hasta el momento prácticamente no se han aislado cepas resistentes ella (Megraud, 2004²⁹³). Sin embargo, se han descrito episodios aislados de mielotoxicidad, por lo que debe administrarse con precaución (Gisbert y cols, 2006²⁹⁴) y sólo en la situación a que nos estamos refiriendo (tras dos fracasos previos).

En función de la indicación del tratamiento erradicador, tras dos fracasos terapéuticos podría también plantearse tratamiento con IBP a demanda o de mantenimiento.

Esto es especialmente cierto en pacientes con dispepsia no investigada sin síntomas de alarma, en los que el riesgo que implica la persistencia de la infección es muy reducido.

La rifamixina es un nuevo antibiótico semisintético derivado de la rifampicina, que ha demostrado buena actividad tanto *in vivo* como *in vitro* frente a esta bacteria, sin efectos secundarios en tratamientos cortos y que puede ser utilizado en tratamientos de rescate (Gasbarrini y cols, 2006²⁹⁵; Quesada y cols, 2004²⁹⁶)

10.2. Probióticos y prebióticos en la infección por *Helicobacter pylori*

El tratamiento para erradicar a *H. pylori* posee la ventaja de tener unos altos índices de curación (>80%), pero la desventaja de ser una terapia con efectos secundarios y con la posibilidad de desarrollar resistencias antibióticas. Por todo ello existe un especial interés en encontrar tratamientos alternativos o coadyuvantes en la terapia erradicadora y, tanto probióticos como prebióticos, están cobrando una gran importancia, multiplicándose los estudios en este campo en los últimos años (Dixon, 2003²⁹⁷).

²⁹³ Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004;53:1374-84.

²⁹⁴ Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Perez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:243-7.

²⁹⁵ Gasbarrini A, Gasbarrini G, Pelosini I, Scarpignato C. Eradication of *Helicobacter pylori*: are rifamixin-based regimens effective. *Digestion* 2006; 73 (supl 1): 129-135.

²⁹⁶ Quesada M, Sanfeliu I, Junquera F, Segura F, Calvet X. Evaluation of *Helicobacter pylori* susceptibility to rifamixin. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 393-396.

²⁹⁷ Dixon B. *Helicobacter pylori* and *Helicobacter hepaticus* coexistence. *Lancet Infect Dis* 2003; 3 (3):178.

Se ha demostrado que *Lactobacillus reuteri* posee una proteína en su superficie celular que inhibe la unión de *H. pylori* a los receptores de glicolípidos de membrana, lo que da lugar a una competencia con el receptor que impide la colonización (Mukai y cols, 2002²⁹⁸). Otros estudios clínicos han demostrado la disminución de los valores de Urea C¹³ tras la administración de *Lactobacillus acidophilus* y la erradicación de la bacteria en 6 de 14 pacientes a los que se administró solamente este probiótico. Resultados similares se han comunicado tras la administración de *Lactobacillus gasseri* (Gotteland y cols, 2006²⁹⁹)

Asimismo, la interacción entre *H. pylori* y *Clostridium butyricum* se ha estudiado *in vitro* e *in vivo* en animales de experimentación, demostrándose un efecto bactericida del ácido butírico sobre la bacteria superior al de otros ácidos orgánicos y que conlleva la curación de la infección crónica tras la administración de *C. butyricum* durante cinco semanas (Quasim y cols, 2002³⁰⁰)

Se ha demostrado la actividad *in vitro* de *Bacillus subtilis* frente a la bacteria, debido a la producción de anticoumacina A, una sustancia con propiedades antibióticas y efecto antiinflamatorio (Canducci y cols, 2002³⁰¹).

Por otra parte, en trabajos publicados se ha descrito que la adición de yogur conteniendo *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* a la triple terapia convencional mejora de forma muy significativa la tasa de erradicación (98% frente a 78%) (Wendakoon y cols, 2002³⁰²).

Además, numerosos estudios demuestran que la utilización de probióticos como *Lactobacillus* spp y *Sacharomyces boulardii* previenen de forma significativa la aparición de efectos colaterales durante el tratamiento (Cremonini y cols, 2002³⁰³).

²⁹⁸ Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotics *Lactobacillus reuteri*. *FEMS* 2002; 32: 105-110

²⁹⁹ Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review; are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1077-1086.

³⁰⁰ Quasim A, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (supl 1) 24-30.

³⁰¹ Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A, Di Caro S, Gabrielli M, Santarelli L, Nista E, Lapascu A, De Martini D, Gasbarrini A. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2002; 34: S81-3.

³⁰² Wendakoon CN, Thomson AB, Ozimek L. Lack of therapeutic effect of a specially designed yogurt for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2002; 65: 16-20.

³⁰³ Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, Nista EC, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Effect on different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744-49.

Material y Métodos

La recogida de datos y muestras del presente trabajo de investigación se llevó a cabo entre el año 2006 y el año 2011 a lo largo de dos cursos académicos, el 2006/2007 y el 2010/2011

3.1. Población estudiada

En nuestro estudio participaron alumnos de la Universidad de Granada que constituían tres grupos distintos:

- Grupo 1: Formado por 35 alumnos de 1^{er} curso de la Facultad de Odontología antes de comenzar a realizar prácticas clínicas en el contexto de su formación académica, 28 mujeres y 7 hombres. Todos los integrantes de este grupo tenían en el momento de realizarse el estudio de 18 a 19 años.
- Grupo 2: Formado por los mismos 35 alumnos, por tanto con igual distribución por sexos, en su 5^o y último año de carrera y tras haber realizado tres años de prácticas clínicas. Las edades de los estudiantes en ese momento se encontraban entre los 22 y 23 años.
- Grupo 3: Grupo control constituido por 35 estudiantes de diferentes Facultades no relacionadas con el ámbito sanitario que nunca habían tenido contacto con pacientes odontológicos. El grupo estaba formado por 19 mujeres y 16 hombres con edades comprendidas entre los 22 y 23 años.

Originalmente el grupo 1 constaba de 53 sujetos, pero de ellos sólo 37 pudieron ser reclutados al cabo de 5 años. De estos 37 se eliminaron 2 que, tras resultar positivos para la colonización por *H. pylori* en el primer análisis realizado cuando cursaban 1^o de carrera y puesto que presentaban clínica atribuible a la infección por el mismo, habían acudido a los servicios sanitarios y recibido tratamiento para su erradicación.

Los criterios de exclusión para el estudio incluyeron haber tomado inhibidores de la bomba de protones, antibióticos, sales de bismuto o corticoesteroides en las dos semanas previas al mismo, puesto que dichos fármacos pueden interferir en algunas de las pruebas usadas en el estudio para determinar la colonización por *H. pylori*.

Todos los participantes se ofrecieron voluntariamente a colaborar en el trabajo de investigación y fueron informados del propósito del estudio y de las condiciones necesarias para formar parte de él, dando su consentimiento por escrito. Asimismo fueron informados de sus resultados analíticos e informados de su significado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología.

3.2. Métodos

A todos los participantes se les realizó un cuestionario, una exploración bucodental, se les tomó una muestra de heces y de sangre y se les sometió al test del aliento. A los resultados obtenidos se les aplicaron los métodos estadísticos oportunos.

3.2.1. Encuesta

A todos los alumnos que participaron en el estudio se les plantearon una serie de cuestiones; además de datos personales, se les preguntó sobre posibles factores que se han relacionado o podrían relacionarse con la colonización por *H. pylori*. Asimismo la encuesta se utilizó para indagar sobre las circunstancias que supondrían la exclusión del estudio como la toma de antibióticos dos semanas antes del examen o haber tomado tratamiento para la erradicación de *H. pylori* tras haber sido diagnosticado del mismo.



Facultad de
Odontología

LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA.
INVESTIGACIÓN DE *Helicobacter pylori*

- Nombre:
 - Apellidos:
 - Fecha de nacimiento:
 - Sexo:
 - Facultad en que cursa estudios:
 - Curso:
 - Año en que comenzó la Licenciatura:
 - Años de Prácticas clínicas:
 - ¿Participó en el estudio sobre *Helicobacter pylori* llevado a cabo hace cinco años?
 - SI
 - NO
 - ¿Se le detectó colonización por *Helicobacter pylori* en el citado estudio?
 - SI
 - NO
 - En caso afirmativo ¿Se puso tratamiento?
 - SI
 - NO
 - Tipo de tratamiento recibido:
 - Duración del tratamiento:
 - ¿Padece alguna de estas enfermedades? (Marcar con una cruz si procede):
 - Gastritis
 - Úlcera péptica
 - Carcinoma gástrico
 - Diabetes
 - VIH
 - Úlceras orales aftosas
 - Anemia por déficit de vitamina B12
 - ¿Ha presentado algún tipo de sintomatología gastrointestinal en estos cinco años?
 - SI
 - NO
- En caso afirmativo indique cuál:

- ¿Padece alguno de sus familiares cercanos o su pareja una enfermedad gastrointestinal?
 - SI
 - NOEn caso afirmativo indique con letra clara quién y cuál

- ¿Ha tomado en las dos últimas semanas alguno de estos medicamentos? (Marcar si procede)
 - Antibióticos
 - Inhibidores de la bomba de protones
 - Sales de bismuto
 - Warfarina
 - Digoxina
 - Cisapride
 - Antihistamínicos
 - Teofilinas

- ¿Es alérgico a alguno de estos medicamentos?
 - Macrólidos
 - Inhibidores de la bomba de protones
 - 5-Nitroimidazol

- ¿Está tomando algún otro medicamento?
 - SI
 - NOSi ha contestado SI indique cuál:

- ¿Es usted fumador?
 - No
 - < 10 cigarrillos/día
 - >10 cigarrillos/día

- ¿Consume alcohol habitualmente? (Considere SI si bebe de media más de 33 cl de cerveza al día)
 - SI
 - NO

- ¿Se cepilla los dientes?
 - No regularmente
 - Una vez al día
 - Dos o más veces al día

- ¿Utiliza aparatología de ortodoncia?
 - SI
 - NO

Las muestras obtenidas sólo servirán para investigar *H. pylori*. Los datos personales y resultados se conservarán en la más estricta confidencialidad. Los participantes podrán obtener un informe de la analítica llevada a cabo debidamente firmado y sellado por el director del trabajo. Gracias por participar en este estudio.

José Liébana Ureña
Catedrático de Microbiología
Universidad de Granada

Violeta García Casas
Universidad de Granada

Figura 23: Modelo de cuestionario utilizado para los alumnos de 5º de Odontología.

3.2.2. Exploración bucodental

A todos los alumnos se les efectuó una exploración bucodental en la propia Facultad de Odontología, en el gabinete de Propedéutica. El material que se utilizó consistía en guantes y mascarillas desechables, servilletas de papel, sondas de exploración periodontal, espejos y revelador de placa.



Figura 24: Material utilizado en la exploración bucodental

Todas las exploraciones se realizaron por dos odontólogos. La concordancia de los resultados se evaluó con el índice Kappa, se obtuvieron unos resultados superiores a 0.80, lo que indica que la concordancia fue “casi perfecta”.

Tras la exploración y con objeto de valorar el estado de salud oral se calcularon los índices de placa y gingival.

A. Índice de placa (IP) (O'Leary y cols, 1972³⁰⁴)

Para calcular el índice de placa, los alumnos tomaron una tableta de eritrosina 12 mg (Plac-control®, Dentaïd, Barcelona, España) y la mantuvieron en boca durante 3 minutos hasta su total disolución. En la Figura 25 se muestra el revelador de placa empleado en nuestro estudio.



Figura 25: Revelador de placa bacteriana

La eritrosina colorea de rojo la placa dental tal y como se comprueba en la Figura 26. En la exploración posterior el odontólogo puede constatar la presencia o ausencia de placa en las caras mesial, distal, vestibular y lingual de cada uno de los dientes tomando nota de ello.

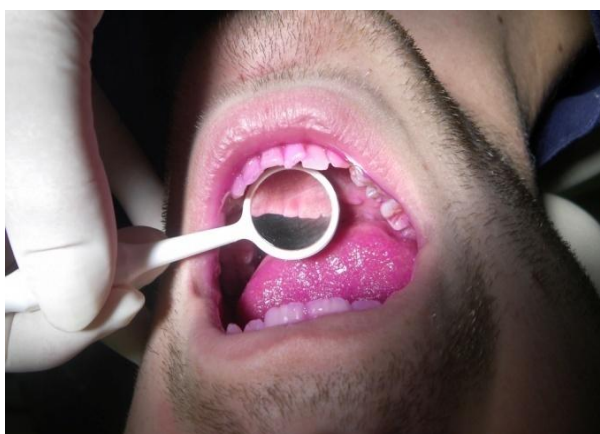


Figura 26: Dentadura coloreada con revelador de placa

³⁰⁴ O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol.* 1972; 43(1):38.

Posteriormente el índice de placa de O'Leary se calcula dividiendo el número total de caras con placa entre la cantidad total de caras presentes en la boca del sujeto (máximo 128) y multiplicando ese valor por 100. Por lo tanto el índice de placa se expresa como un porcentaje entre 0% y 100%.

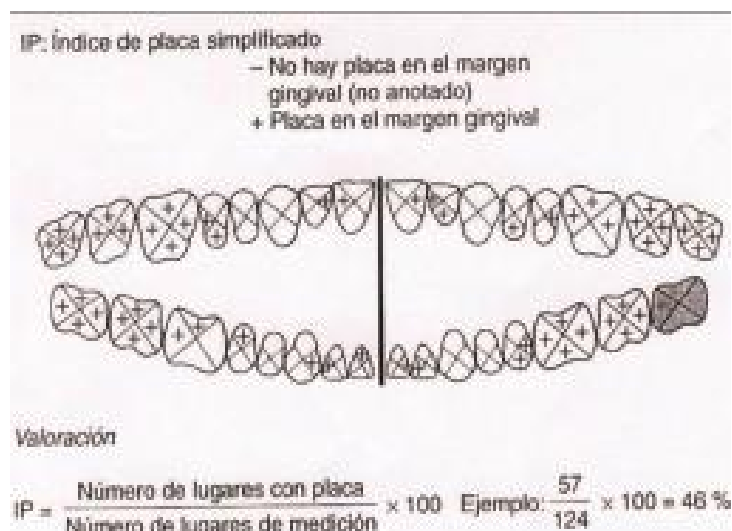


Figura 27: Cálculo del índice de Placa de O'Leary

A la hora de analizar los resultados obtenidos se estableció el punto de corte en el 25%, de tal manera que los índices por encima de éste se calificaron como pobre técnica de cepillado y por debajo, buena técnica (Hernández-Fernández y cols, 2012³⁰⁵)

B. Índice gingival. (Ainamo y Bay, 1975³⁰⁶)

La investigación de este índice se realiza pasando la sonda periodontal a través de la zona crevicular de cada uno de los dientes y anotándose cuales de sus cuatro superficies sangran al sondaje, si es que lo hace alguna.

³⁰⁵ Hernández-Fernández A, Oñate-Sánchez RE, Cabrerizo-Merino MC et al. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jan 1;17(1):e94-e101.

³⁰⁶ Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975; 25(4):229-35.



Figura 28: Investigación del sangrado al sondaje para cálculo del índice gingival.

Como en el caso anterior, tras la exploración se calculó el índice propiamente dicho dividiendo el total de superficies sangrantes entre el número de superficies exploradas y multiplicando por 100. De esta manera, la afectación por gingivitis pudo expresarse porcentualmente.

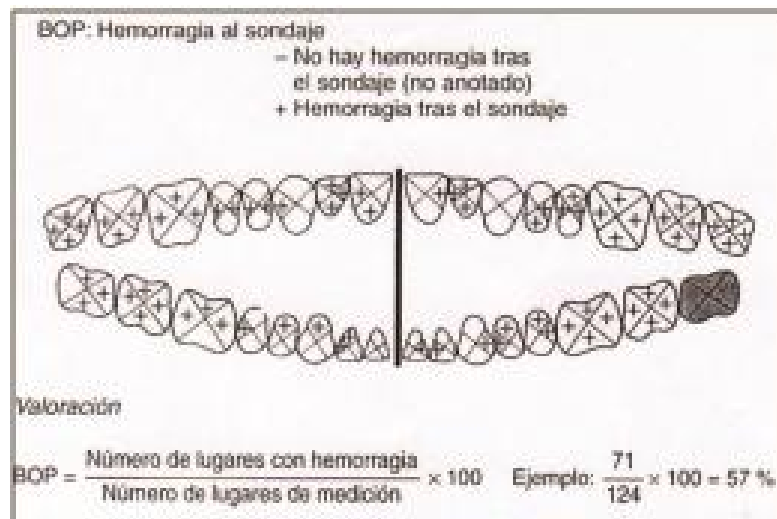


Figura 29: Cálculo del Índice Gingival

El punto de corte se estableció en el 10% con lo cual los índices por encima del 10% se consideraron sangrado moderado a grave y por debajo, ausencia de sangrado a sangrado leve (Hernández-Fernández y cols, 2012³⁰⁷)

3.2.3. Determinación de la colonización por *Helicobacter pylori*

La presencia de *H. pylori* se estableció mediante el uso de tres técnicas diagnósticas diferentes: detección de antígeno en heces, de anticuerpos en suero y test del aliento.

Se estableció como criterio de positividad para interpretar los resultados que al menos dos de las tres pruebas realizadas fueran positivas. Si tan sólo una de las pruebas era positiva, se consideraba un falso positivo (Honda y cols, 2001³⁰⁸).

3.2.3.1. Detección de antígeno de *Helicobacter pylori* en heces

En nuestro estudio se empleó una inmunocromatografía de un solo paso que permite la detección cualitativa de *H. pylori* en heces.

Se trata de la Letitest *H. pylori* card (ref. PG820127F, Laboratorios Leti, Madrid, España) que se usó siguiendo las instrucciones del fabricante.

Fundamento de la Inmunocromatografía:

El dispositivo que se ha empleado consta de una membrana de nitrocelulosa o *nylon* con una línea de reacción en la que hay fijados anticuerpos frente al antígeno que se investiga y una línea de control en la que se han fijado anticuerpos anti-conjugado. En la superficie de la tira está el conjugado, una partícula revestida con anticuerpos frente

³⁰⁷ Hernández-Fernández A, Oñate-Sánchez RE, Cabrerizo-Merino MC et al. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jan 1;17(1):e94-e101.

³⁰⁸ Honda K, Ohkusa T, Takashimizu I, Watanabe M, Amagasa M. High risk of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese dentists. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Aug; 16(8):862-5.

a *H. pylori* y marcada con oro coloidal que difunde por capilaridad en presencia de un medio líquido interactuando con las bandas de la membrana.

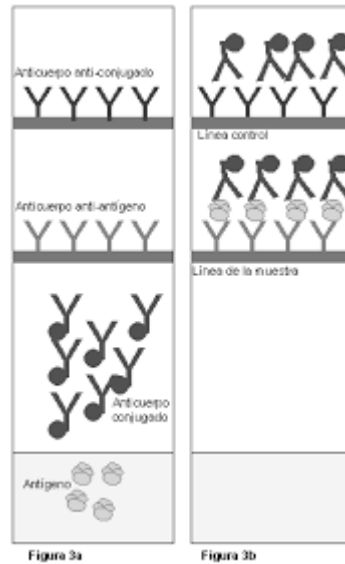


Figura 30: Fundamento de la técnica inmunocromatográfica

Cuando la muestra contiene antígeno, éste fluye por la membrana reaccionando con el conjugado y quedando retenido en la línea de reacción, en la que hay anticuerpos frente a él, así como en la línea control, en la que hay anticuerpos frente al conjugado (Figura 30). Aparecería pues una reacción de color en ambas bandas. En el caso de muestras negativas que no contienen antígeno, el conjugado recorrería toda la tira de nitrocelulosa siendo retenido sólo en la línea control que es donde únicamente se produciría la reacción de color.

Procedimiento de la Técnica Inmunocromatográfica:

El procedimiento a seguir se encuentra descrito en las figuras 31 a 34.



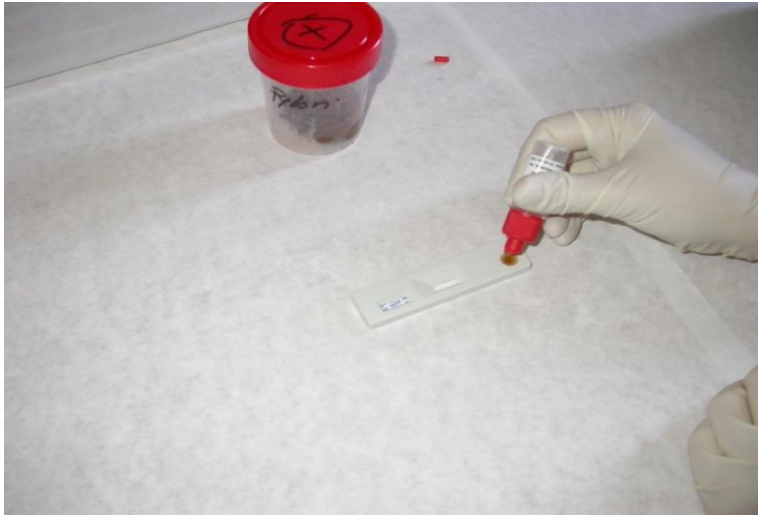
Se toma una pequeña cantidad de heces con el aplicador y se introduce en el tampón cerrando el tubo

Figura 31: Paso 1 Inmunocromatografía



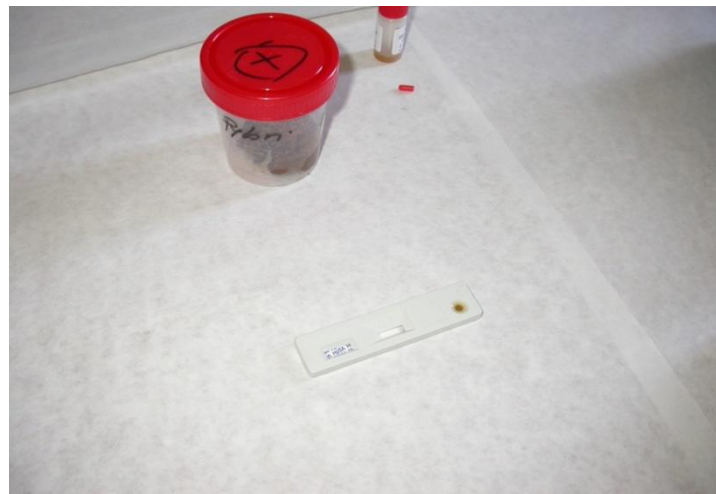
Se agita el tubo de dilución de la muestra para asegurar una buena dispersión

Figura 32: Paso 2 Inmunocromatografía



Se depositan 5 gotas en la ventana de adición de la muestra

Figura 33: Paso 3 Inmunocromatografía.



Se leen los resultados a los 10 minutos

Figura 34: Paso 4 Inmunocromatografía

Interpretación de los resultados

Negativo: Una sola línea de color rojo aparece en la ventana central del dispositivo de reacción, en la zona marcada con la letra "C"

Positivo: Además de la línea de control rojo, también aparece otra en la zona marcada con la letra "T"

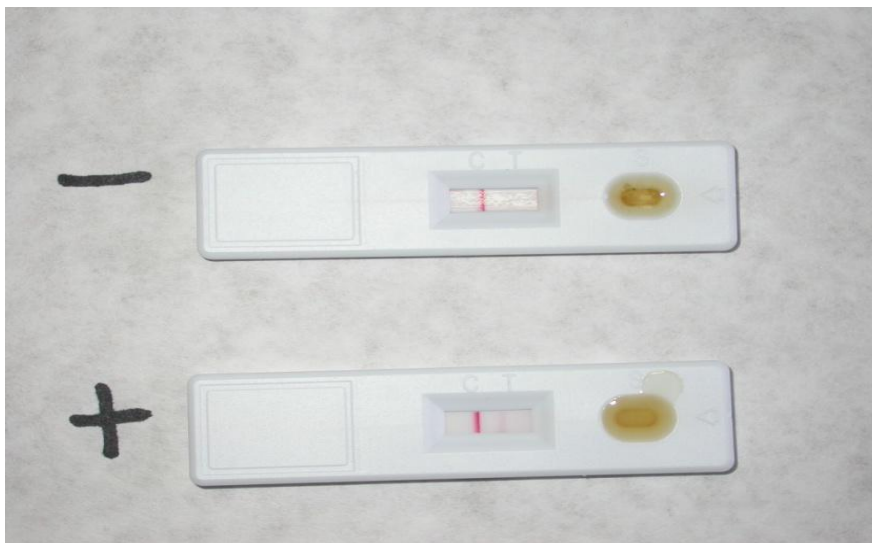


Figura 35: Inmunocromatografía para detección de *H. pylori*. Resultados negativo y positivo.

3.2.3.2. Detección de anticuerpos frente a *Helicobacter pylori* en suero

Se obtuvieron de cada sujeto 5 mL de sangre venosa. La sangre se centrifugó durante 10 minutos a 2000 G y se separó el suero para el análisis subsiguiente. Todos los sueros de los participantes en el estudio fueron testados con el kit de aglutinación en látex Helicogen (ref 3800-2603, Biokit SA, Barcelona, España) que determina cualitativamente la presencia de anticuerpos totales (IgG, igM e IgA) frente a H. pylori.



Figura 36: Kit de detección de Anticuerpos totales en suero usado en nuestro estudio

Fundamento de la aglutinación en látex:

La determinación se efectúa enfrentando una suspensión desecada de partículas de látex de poliestireno de tamaño uniforme sensibilizadas con antígeno de H. pylori a los sueros problema. Si, debido a la presencia de anticuerpo anti- H. pylori en el suero, se produce la unión Ag-Ac, la suspensión de látex pierde su aspecto uniforme aglutinándose las partículas entre sí y dando lugar a un fenómeno visible.

Procedimiento de la técnica empleada:

1. Se deja que los reactivos alcancen la temperatura ambiente.
2. Se pipetea 30 μ l de tampón de dilución junto a la gota de látex desecado.
3. Se dosifican 10 μ l de suero directamente sobre la gota de tampón de dilución. Se mezcla bien aspirando y expulsando como mínimo cinco veces con la misma pipeta y se dosifica una gota de cada control junto a la gota de reactivo látex desecado.
4. Se usa un palillo para mezclar el suero diluido o la gota de control con el reactivo látex desecado cubriendo toda la superficie del círculo.
5. Se agita el portaobjetos en un agitador rotatorio (80-100 rpm) durante 3 minutos.
6. Se observa la presencia o ausencia de aglutinación

Interpretación de los resultados:

- Resultado positivo: Presencia de aglutinación.

3+: Agregados grandes sobre fondo claro

2+: Agregados moderados sobre fondo ligeramente opaco

1+: Agregados finos sobre fondo opaco

El resultado positivo indica un nivel detectable de anticuerpos específicos anti- *H. pylori* en el suero, pero no distingue entre la forma activa o pasiva de la enfermedad y la colonización del paciente. Un resultado positivo no indica necesariamente un trastorno gastrointestinal.

- Resultado negativo: ausencia de aglutinación, suspensión uniforme.

El resultado negativo indica que el paciente no tiene niveles detectables de anticuerpos específicos anti- *H. pylori*. Esto podría suceder, además de cuando no existe ni ha existido contacto con la bacteria, en una fase precoz del desarrollo de la enfermedad, antes de que se haya producido la respuesta inmunológica, en cuyo caso daría lugar a un falso negativo.

3.2.5. Test del Aliento

Se usó el kit comercializado Urea breath Test (ref. 918 615, Otsuka Pharmaceuticals S.A, Barcelona, España) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Para llevar a cabo la prueba los alumnos acudieron por la mañana en ayunas por un mínimo de 8 horas. Se les hizo descansar durante diez minutos antes de la prueba y durante el transcurso de la misma permanecieron sentados.



Figura 37: Kit para realización del test del aliento usado en nuestro estudio

Fundamento del Test del aliento

El test del aliento se basa en la actividad ureasa del *H. pylori*. La enzima ureasa actúa lisando la urea del interior del estómago y dando lugar a amoníaco y dióxido de carbono. El dióxido de carbono se absorbe rápidamente, difunde a sangre y es expulsado por el aparato respiratorio con el aire espirado en condiciones normales. El test del aliento hace uso de este principio.

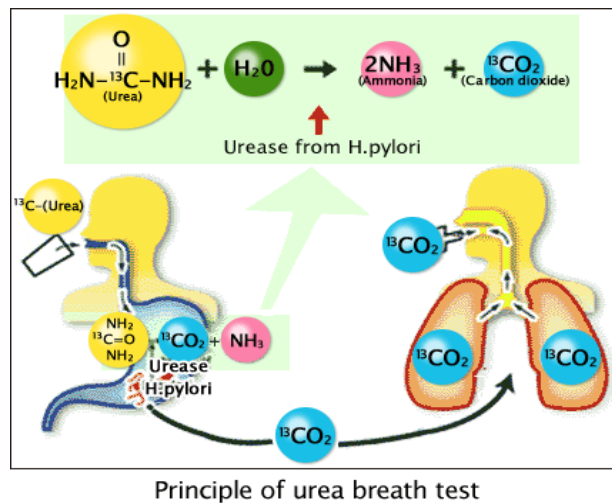


Figura 38: Principio del Test del aliento

Los sujetos a explorar toman urea marcada con C^{13} . Si el paciente está infectado con *H. pylori*, la urea ingerida será degradada por la bacteria y una gran cantidad de C^{13} podrá detectarse en el aire espirado.

Procedimiento del Test del aliento (Fig 39-43)

1. Se toma una primera muestra, para lo cual el sujeto a explorar debe expulsar el aire expirado a través de una pajita en un tubo exetainer, hasta la aparición de aire condensado en el interior.

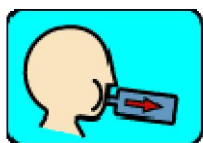


Fig. 39

2. A continuación, el sujeto debe ingerir una solución de 4,2 gr de ácido cítrico disuelto en agua, con un edulcorante para mejorar el sabor. Con esta solución se toma el comprimido de urea marcada.



Fig. 40

3. Después de la ingestión, el sujeto se enjuaga la boca 2 ó 3 veces con agua con el fin de eliminar cualquier cantidad residual de ^{13}C -Urea en la boca.

4. Se cambia de posición a decúbito lateral izquierdo durante 5 minutos y posteriormente se permanece sentado hasta el segundo muestreo.

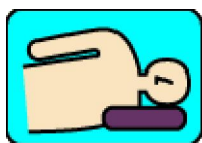


Fig. 41



Fig. 42

5. Transcurridos 20 minutos de la ingestión de la solución, se recoge la segunda muestra respiratoria en la bolsa debidamente etiquetada.

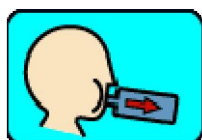


Fig. 43

Interpretación de los resultados obtenidos

Las bolsas utilizadas en la prueba se enviaron a Barcelona al laboratorio Otsuka Pharmaceuticals S.A para comprobación de los resultados obtenidos. La técnica empleada para la lectura de las muestras es la espectrometría de masas. El resultado se expresa en unidades delta, que es el tanto por mil de la relación $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ de la prueba respecto a unos valores de referencia. Esta relación se obtiene al inicio de la prueba y

después de la ingesta de la urea marcada, siendo el resultado final la diferencia entre ambos. Valores superiores a 5 unidades delta se consideran positivos.

3.2.6. Métodos estadísticos

El estudio realizado es epidemiológico, observacional, analítico, longitudinal, prospectivo, basado en distintos grupos poblacionales de alumnos de la Universidad de Granada.

Para los test estadísticos realizados se ha utilizado el programa SPSS versión 21.0 (IBM, Armonk, New York, USA).

Se han elegido los test estadísticos paramétricos, en todos los contrastes de hipótesis, bien porque se cumplía la condición de distribución normal de las variables aleatorias en estudio o bien porque la muestra a estudio presentaba un tamaño mayor de 30.

Los test estadísticos empleados en el contraste de hipótesis fueron:

- Índice kappa: cuando se trata de medir el grado de acuerdo entre varios métodos cuando las variables cualitativas son dicotómicas.
- t- Student: cuando una variable aleatoria era cualitativa dicotómica y la otra cuantitativa
- Chi- Cuadrado de Pearson: cuando ambas variables aleatorias eran cualitativas, con dos o más categorías.
- Análisis de correlación de Pearson y curva de regresión cuando las variables eran cuantitativas.

Resultados

4.1. Grupo 1. Alumnos de primer curso de Odontología

4.1.1. Datos Epidemiológicos

El grupo 1 quedó conformado por 35 alumnos de primer curso de Odontología de la Universidad de Granada.

De ellos, 27 eran mujeres y 8 varones, todos nacidos en el año 1988 y por tanto con una edad comprendida entre los 18 y 19 años.

Los datos epidemiológicos obtenidos a través de la encuesta realizada quedan recogidos en la Tabla 1 y en la Tabla 2 se muestran los porcentajes para cada una de las variables estudiadas.

Número	Sexo	Antecedentes Familiares	Fumador	Consumidor de alcohol	Usuario de Ortodoncia	Cepillado Dental
HP1	FEM	NO	NO	SI	NO	≥2
HP2	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP3	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP4	FEM	SI	NO	NO	NO	≥2
HP5	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP6	FEM	NO	NO	NO	NO	≤1
HP7	FEM	NO	NO	NO	NO	≤1
HP8	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP9	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP10	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP11	FEM	NO	SI	NO	SI	≤1
HP12	MASC	NO	NO	SI	NO	≥2
HP13	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP14	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP15	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP16	MASC	NO	NO	NO	NO	≤1
HP17	FEM	NO	SI	NO	SI	≤1
HP18	MASC	NO	NO	NO	NO	≤1
HP19	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP20	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP21	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP22	MASC	NO	NO	SI	NO	≤1
HP23	FEM	NO	SI	NO	SI	≥2
HP24	FEM	SI	NO	NO	NO	≥2
HP25	FEM	NO	SI	NO	NO	≥2
HP26	FEM	NO	SI	NO	NO	≥2
HP27	FEM	NO	NO	NO	NO	≤1
HP28	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP29	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP30	MASC	NO	NO	NO	NO	≥2
HP31	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP32	FEM	NO	NO	NO	NO	≤1
HP33	MASC	NO	NO	NO	NO	≥2
HP34	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP35	MASC	NO	NO	NO	NO	≥2

Tabla 1: Datos epidemiológicos Grupo 1

Sexo	Masculino	7 (20%)
	Femenino	28 (80%)
Antecedentes Familiares	SI	2 (5,7%)
	NO	33 (94,3%)
Fumador	SI	5 (14,3%)
	NO	30 (85,7%)
Consumidor de alcohol	SI	3 (8,6%)
	NO	32 (91,4%)
Usuario de Ortodoncia	SI	11 (31,4%)
	NO	24 (68,6%)
Cepillado de dientes	Dos o más veces al día	26 (74,3%)
	Una vez al día o menos	9 (25,7%)

Tabla 2: Resumen de variables Grupo 1

4.1.2. Exploración bucodental Grupo 1

Los integrantes del grupo 1 fueron sometidos a un examen bucodental tras el cual se calcularon los índices de placa y gingival para cada uno de ellos. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

En la Tabla 4 se muestran los índices de placa y gingival expresados en forma de variable discreta dicotómica en lugar de en forma de variable continua, mediante el establecimiento de un punto de corte. El punto de corte se estableció en 10 para el índice gingival y en 25 para el de placa (Hernández-Fernández y cols, 2012³⁰⁹). En la Tabla 5 se muestran los porcentajes para estas dos variables en el grupo 1.

³⁰⁹ Hernández-Fernández A, Oñate-Sánchez RE, Cabrerizo-Merino MC, de Arriba-de la-Fuente F, Heras-Fernando I, Vicente-García V. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jan 1;17(1):e94-e101.

NÚMERO	ÍNDICE DE PLACA	ÍNDICE GINGIVAL
HP1	6,45%	1,61%
HP2	5,62%	2,10%
HP3	10,71%	0,00%
HP4	10,48%	5,64%
HP5	1,66%	6,66%
HP6	21,42%	10,82%
HP7	20,53%	7,14%
HP8	0,80%	7,25%
HP9	0,00%	0,00%
HP10	5,35%	0,89%
HP11	5,35%	14,28%
HP12	18,75%	5,35%
HP13	20,53%	1,78%
HP14	15,17%	12,50%
HP15	20,68%	4,46%
HP16	30,00%	10,83%
HP17	19,64%	15,41%
HP18	26,72%	8,62%
HP19	57,50%	19,16%
HP20	20,37%	13,88%
HP21	22,32%	8,03%
HP22	29,83%	19,44%
HP23	13,88%	3,22%
HP24	7,14%	14,28%
HP25	16,40%	6,25%
HP26	15,51%	5,64%
HP27	20,00%	16,64%
HP28	15,17%	37,93%
HP29	11,67%	19,64%
HP30	23,21%	0,00%
HP31	1,78%	6,66%
HP32	12,06%	7,75%
HP33	11,71%	2,67%
HP34	12,50%	11,60%
HP35	44,16%	8,33%

Tabla 3: Resultados de la exploración bucodental del grupo 1

NÚMERO	ÍNDICE DE PLACA	ÍNDICE GINGIVAL
HP1	B	NS
HP2	B	NS
HP3	B	NS
HP4	B	NS
HP5	B	NS
HP6	B	S
HP7	B	NS
HP8	B	NS
HP9	B	NS
HP10	B	NS
HP11	B	S
HP12	B	NS
HP13	B	NS
HP14	B	S
HP15	B	NS
HP16	M	S
HP17	B	S
HP18	M	NS
HP19	M	S
HP20	B	S
HP21	B	NS
HP22	M	S
HP23	B	NS
HP24	B	S
HP25	B	NS
HP26	B	NS
HP27	B	S
HP28	B	S
HP29	B	S
HP30	B	NS
HP31	B	NS
HP32	B	NS
HP33	B	NS
HP34	B	S
HP35	M	NS

B: (<25%) Buena técnica de cepillado

M: (>25%) Mala técnica de cepillado

NS: (<10%) No sangrado o sangrado leve

S: (>10%) Sangrado moderado a grave

Tabla 4: Índices expresados como variable dicotómica

ÍNDICE DE PLACA	(<25%) Buena técnica de cepillado	30 (85.7%)
	(>25%) Mala técnica de cepillado	5 (14.3%)
ÍNDICE GINGIVAL	(<10%) No sangrado o sangrado leve	22 (62,9%)
	(>10%) Sangrado moderado a grave	13 (37,1%)

Tabla 5: Resumen de exploración bucodental Grupo 1

4.1.3. Determinación de *Helicobacter pylori* Grupo 1

Para determinar la colonización por *H. pylori* de los alumnos del Grupo 1 se han usado tres técnicas diagnósticas diferentes: inmunocromatografía en heces, anticuerpos totales en suero y test del aliento. Los resultados de cada una de las técnicas obtenidos por cada participante se expresan en la tabla 6.

Pese a que el hecho de emplear tres técnicas basadas en distintos principios aumenta la sensibilidad, a su vez también complica el análisis e interpretación de los resultados. Es por ello que se tomó la decisión de fijar un criterio para definir lo que sería un resultado positivo y negativo usando las tres técnicas a la vez, lo cual es práctica habitual en estudios que usan varios procedimientos diagnósticos. Aunque no hay una norma fija, en muchos de ellos se considera un resultado como positivo si al menos dos de las pruebas realizadas son positivas (Honda y cols, 2001³¹⁰). Los resultados según este criterio quedan resumidos en la tabla 7.

³¹⁰ Honda K, Ohkusa T, Takashimizu I, Watanabe M, Amagasa M. High risk of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese dentists. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Aug; 16(8):862-5.

NÚMERO	ANTIGENO EN HECES	ANTICUERPOS EN SUERO	TEST DEL ALIENTO
HP1	NEG	NEG	NEG
HP2	NEG	NEG	NEG
HP3	NEG	NEG	NEG
HP4	NEG	NEG	NEG
HP5	NEG	NEG	NEG
HP6	POS	POS	POS
HP7	POS	POS	NEG
HP8	NEG	POS	NEG
HP9	NEG	NEG	NEG
HP10	NEG	NEG	NEG
HP11	POS	POS	POS
HP12	NEG	NEG	NEG
HP13	NEG	NEG	NEG
HP14	NEG	NEG	NEG
HP15	NEG	POS	NEG
HP16	POS	POS	POS
HP17	POS	POS	NEG
HP18	NEG	NEG	NEG
HP19	NEG	NEG	NEG
HP20	POS	POS	POS
HP21	NEG	NEG	NEG
HP22	POS	POS	POS
HP23	NEG	NEG	NEG
HP24	NEG	NEG	NEG
HP25	NEG	NEG	NEG
HP26	NEG	NEG	NEG
HP27	POS	POS	NEG
HP28	POS	POS	NEG
HP29	NEG	POS	POS
HP30	POS	POS	POS
HP31	POS	POS	NEG
HP32	POS	POS	POS
HP33	NEG	POS	NEG
HP34	POS	POS	POS
HP35	NEG	NEG	NEG

Tabla 6: Colonización por H. pylori Grupo 1

NÚMERO	ANTIGENO EN HECES	ANTICUERPOS EN SUERO	TEST DEL ALIENTO	INTERPRETACIÓN
HP1	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP2	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP3	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP4	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP5	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP6	POS	POS	POS	POSITIVO
HP7	POS	POS	NEG	POSITIVO
HP8	NEG	POS	NEG	NEGATIVO
HP9	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP10	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP11	POS	POS	POS	POSITIVO
HP12	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP13	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP14	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP15	NEG	POS	NEG	NEGATIVO
HP16	POS	POS	POS	POSITIVO
HP17	POS	POS	NEG	POSITIVO
HP18	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP19	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP20	POS	POS	POS	POSITIVO
HP21	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP22	POS	POS	POS	POSITIVO
HP23	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP24	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP25	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP26	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO
HP27	POS	POS	NEG	POSITIVO
HP28	POS	POS	NEG	POSITIVO
HP29	NEG	POS	POS	POSITIVO
HP30	POS	POS	POS	POSITIVO
HP31	POS	POS	NEG	POSITIVO
HP32	POS	POS	POS	POSITIVO
HP33	NEG	POS	NEG	NEGATIVO
HP34	POS	POS	POS	POSITIVO
HP35	NEG	NEG	NEG	NEGATIVO

Tabla 7: Resultados diagnósticos Grupo 1 con variable INTERPRETACIÓN

Expresando los resultados obtenidos en porcentajes quedarían como queda reflejado en la tabla 8 y comparados gráficamente en la figura 44.

ANTIGENO EN HECES	Negativo	22 (62,9%)
	Positivo	13 (37,1%)
ANTICUERPOS EN SUERO	Negativo	18 (51,4%)
	Positivo	17 (48,6%)
TEST DEL ALIENTO	Negativo	26 (74,3%)
	Positivo	9 (25,7%)
INTERPRETACIÓN	Negativo	21 (60%)
	Positivo	14 (40%)

Tabla 8. Resumen de colonización por *H. pylori* Grupo 1

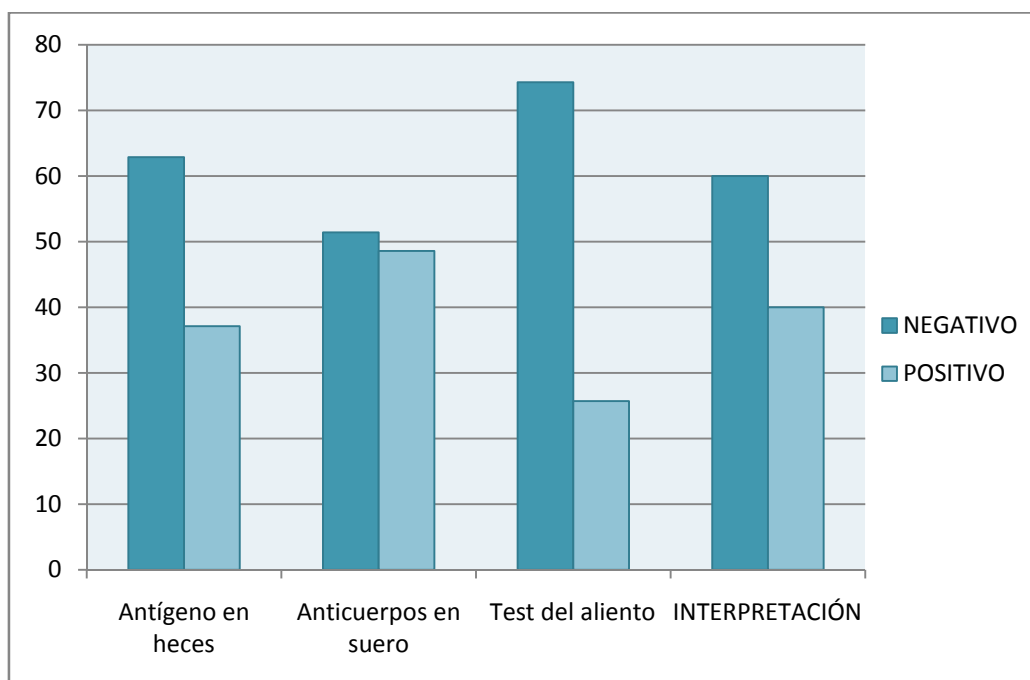


Figura 44. Distribución de los resultados para las distintas técnicas e interpretación de las mismas. Grupo1

Finalmente, en las figuras 45 y 46 se muestra la distribución de cada uno de los casos posibles respecto a la positividad o negatividad de las distintas técnicas y como se ha interpretado en cada caso.

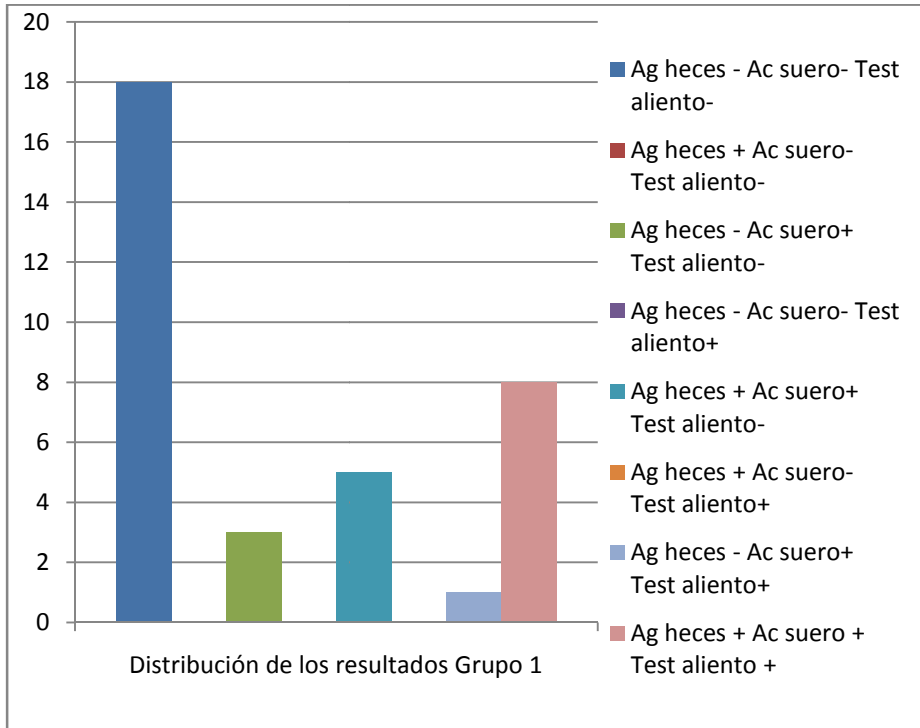


Figura 45:
Distribución de las diferentes combinaciones posibles entre las tres técnicas empleadas en función del nº de casos de cada una en el Grupo 1.

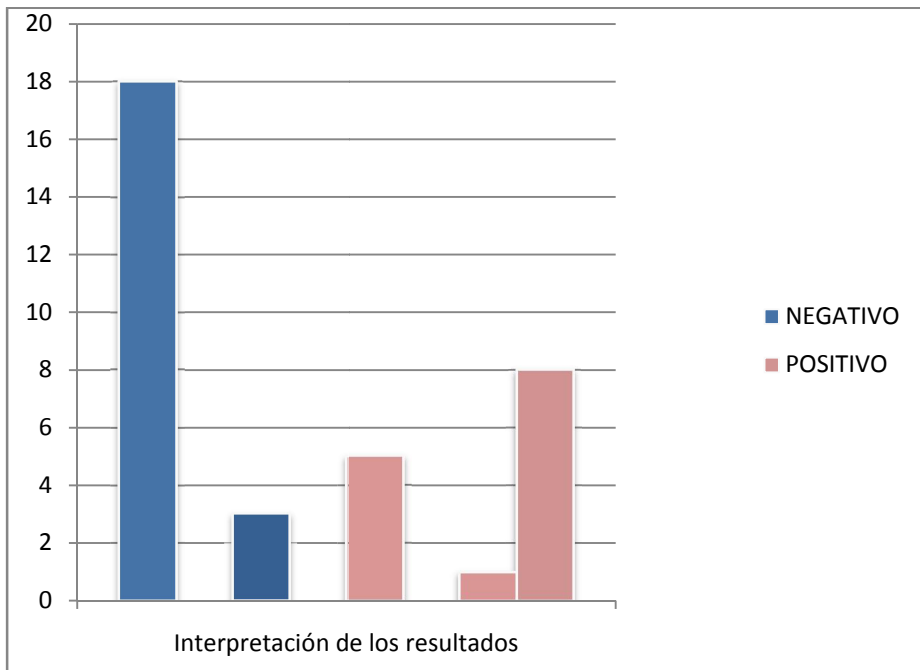


Figura 46:
Interpretación de los resultados reflejados en la Figura 2 según el criterio empleado

4.2. Grupo 2. Alumnos de quinto curso de Odontología

4.2.1. Datos Epidemiológicos

El grupo 2 está compuesto por los mismos 35 alumnos de primer curso de Odontología de la Universidad de Granada reclutados 4 años después cuando cursaban 5º de carrera, el último curso de la licenciatura.

De ellos, 27 eran mujeres y 8 varones, y en el momento en que se les requirió por segunda vez tenían una edad comprendida entre los 22 y 23 años.

Los datos epidemiológicos obtenidos a través de la encuesta realizada quedan recogidos en la Tabla 9 y en la Tabla 10 se muestran los porcentajes para cada una de las variables estudiadas.

Número	Sexo	Antecedentes Familiares	Fumador	Consumidor de alcohol	Usuario de Ortodoncia	Cepillado Dental
HP1	FEM	NO	NO	SI	NO	≥2
HP2	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP3	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP4	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP5	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP6	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP7	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP8	FEM	NO	SI	NO	SI	≥2
HP9	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP10	FEM	SI	NO	NO	NO	≥2
HP11	FEM	NO	NO	NO	NO	≤1
HP12	MASC	NO	NO	SI	NO	≥2
HP13	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP14	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP15	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP16	MASC	NO	NO	NO	NO	≤1
HP17	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP18	MASC	NO	NO	NO	SI	≥2
HP19	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP20	FEM	SI	NO	NO	SI	≥2
HP21	FEM	SI	NO	NO	NO	≥2
HP22	MASC	NO	SI	SI	NO	≥2
HP23	FEM	NO	SI	SI	SI	≥2
HP24	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP25	FEM	NO	SI	NO	NO	≥2
HP26	FEM	NO	SI	NO	NO	≥2
HP27	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP28	FEM	NO	NO	NO	SI	≥2
HP29	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP30	MASC	SI	NO	NO	NO	≤1
HP31	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP32	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
HP33	MASC	NO	NO	SI	NO	≥2
HP34	FEM	NO	NO	SI	SI	≥2
HP35	MASC	NO	NO	NO	NO	≥2

Tabla 9: Datos epidemiológicos Grupo 2

Sexo	Masculino	7 (20%)
	Femenino	28 (80%)
Antecedentes Familiares	SI	4 (11,4%)
	NO	31 (88,6%)
Fumador	SI	5 (14,3%)
	NO	30 (85,7%)
Consumidor de alcohol	SI	6 (17,1%)
	NO	29 (82,9%)
Usuario de Ortodoncia	SI	9 (25,7%)
	NO	26 (74,3%)
Cepillado de dientes	Dos o más veces al día	32 (91,4%)
	Una vez al día o menos	3 (8,6%)

Tabla 10: Resumen de variables Grupo 2.

4.2.2. Exploración bucodental Grupo 2

A los integrantes del grupo 2 se les realizó un examen bucodental tras el cual se calcularon los índices de placa y gingival para cada uno de ellos. Los resultados y su interpretación se muestran en la Tabla 11.

NÚMERO	ÍNDICE DE PLACA	Interpretación I.de placa	ÍNDICE GINGIVAL	Interpretación I. Gingival
HP1	26,56%	M	3,90%	NS
HP2	26,66%	M	6,66%	NS
HP3	22,41%	B	1,72%	NS
HP4	25,00%	B	4,68%	NS
HP5	6,66%	B	3,33%	NS
HP6	19,64%	B	4,31%	NS
HP7	14,28%	B	4,46%	NS
HP8	16,34%	B	4,80%	NS
HP9	1,78%	B	7,14%	NS
HP10	16,96%	B	6,25%	NS
HP11	17,85%	B	11,60%	S
HP12	30,35%	M	10,93%	S
HP13	27,67%	M	2,67%	NS
HP14	3,84%	B	1,92%	NS
HP15	19,64%	B	7,14%	NS
HP16	14,65%	B	3,44%	NS
HP17	20,53%	B	5,35%	NS
HP18	43,75%	M	1,78%	NS
HP19	34,16%	M	8,90%	NS
HP20	49,07%	M	16,07%	S
HP21	51,78%	M	4,31%	NS
HP22	18,75%	B	39,28%	S
HP23	37,50%	M	5,35%	NS
HP24	12,50%	B	12,50%	S
HP25	39,84%	M	3,12%	NS
HP26	25,89%	M	8,03%	NS
HP27	21,55%	B	9,48%	NS
HP28	30,35%	M	17,85%	S
HP29	27,67%	M	8,92%	NS
HP30	40,83%	M	1,66%	NS
HP31	26,66%	M	6,66%	NS
HP32	35,34%	M	6,03%	NS
HP33	32,50%	M	7,50%	NS
HP34	50,89%	M	8,03%	NS
HP35	22,58%	B	8,06%	NS

B: (<25%) Buena técnica de cepillado
M: (>25%) Mala técnica de cepillado

NS: (<10%) No sangrado o sangrado leve
S: (>10%) Sangrado moderado a grave

Tabla 11: Resultados de la exploración bucodental del grupo 2

ÍNDICE DE PLACA	(<25%) Buena técnica de cepillado	17 (48.6%)
	(>25%) Mala técnica de cepillado	18 (51.4%)
ÍNDICE GINGIVAL	(<10%) No sangrado o sangrado leve	29 (82,9%)
	(>10%) Sangrado moderado a grave	6 (17,1%)

Tabla 12: Resumen de exploración bucodental Grupo 2

4.1.3. Determinación de *Helicobacter pylori* Grupo 2

Los resultados de las tres distintas técnicas diagnósticas utilizadas para determinar la colonización por *H. pylori* así como la interpretación del resultado en el grupo 2 se muestran en la tabla 13.

NÚMERO	ANTIGENO EN HECES	ANTICUERPOS EN SUERO	TEST DEL ALIENTO	INTERPRETACIÓN
HP1	NEG	NEG	NEG	NEG
HP2	NEG	NEG	NEG	NEG
HP3	NEG	NEG	NEG	NEG
HP4	NEG	NEG	NEG	NEG
HP5	NEG	NEG	NEG	NEG
HP6	NEG	POS	NEG	NEG
HP7	NEG	POS	NEG	NEG
HP8	NEG	NEG	NEG	NEG
HP9	NEG	NEG	NEG	NEG
HP10	NEG	NEG	NEG	NEG
HP11	POS	POS	POS	POS
HP12	POS	POS	POS	POS
HP13	NEG	NEG	NEG	NEG
HP14	NEG	NEG	NEG	NEG
HP15	NEG	NEG	NEG	NEG
HP16	POS	POS	POS	POS
HP17	NEG	NEG	NEG	NEG
HP18	NEG	NEG	NEG	NEG
HP19	NEG	NEG	NEG	NEG
HP20	POS	POS	POS	POS
HP21	NEG	NEG	NEG	NEG
HP22	POS	POS	POS	POS
HP23	NEG	NEG	NEG	NEG
HP24	NEG	NEG	NEG	NEG
HP25	NEG	NEG	NEG	NEG
HP26	NEG	NEG	NEG	NEG
HP27	NEG	NEG	NEG	NEG
HP28	NEG	NEG	NEG	NEG
HP29	NEG	NEG	NEG	NEG
HP30	POS	POS	POS	POS
HP31	NEG	NEG	NEG	NEG
HP32	POS	POS	POS	POS
HP33	NEG	NEG	NEG	NEG
HP34	POS	POS	POS	POS
HP35	NEG	NEG	NEG	NEG

Tabla 13: Colonización por H. pylori Grupo 2

Expresando los resultados obtenidos en porcentajes quedarían como queda reflejado en la tabla 14 y comparados gráficamente en la figura 47.

ANTIGENO EN HECES	Negativo	27 (77,1%)
	Positivo	8 (22,9%)
ANTICUERPOS EN SUERO	Negativo	25 (71,4%)
	Positivo	10 (28,6%)
TEST DEL ALIENTO	Negativo	27 (77,1%)
	Positivo	8 (22,9%)
INTERPRETACIÓN	Negativo	27 (77,1%)
	Positivo	8 (22,9%)

Tabla 14. Resumen de colonización por H. pylori Grupo 2

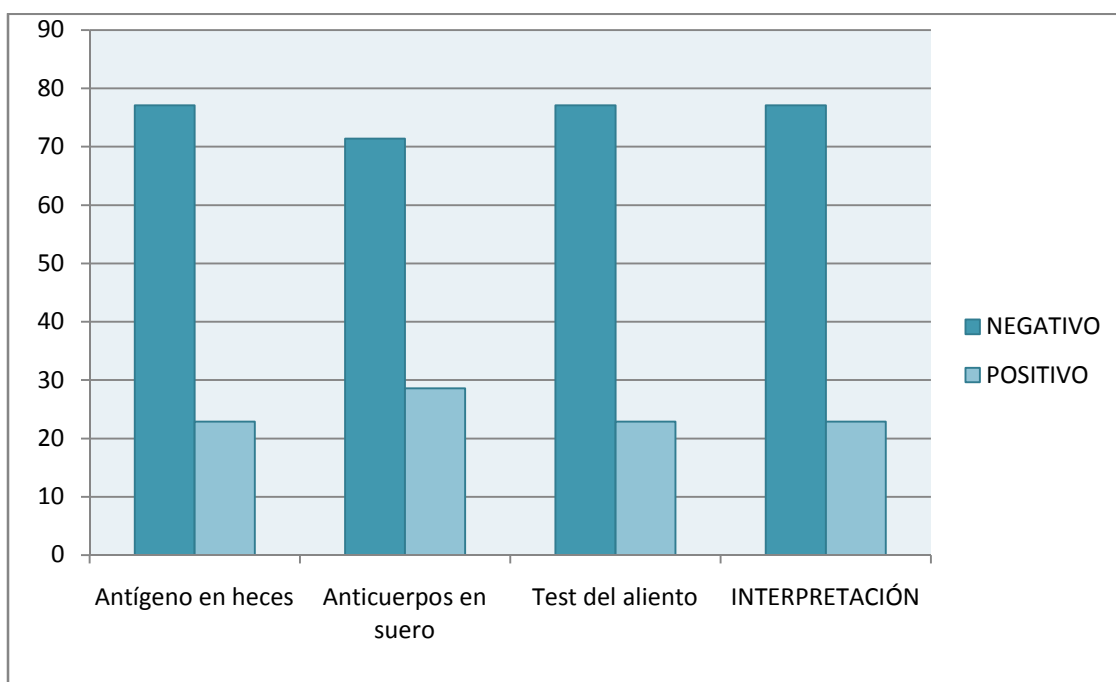


Figura 47. Distribución de los resultados para las distintas técnicas e interpretación de las mismas. Grupo 2

En las figuras 48 y 49 se muestra la distribución de cada uno de los casos posibles respecto a la positividad o negatividad de las distintas técnicas y como se ha interpretado en cada caso.

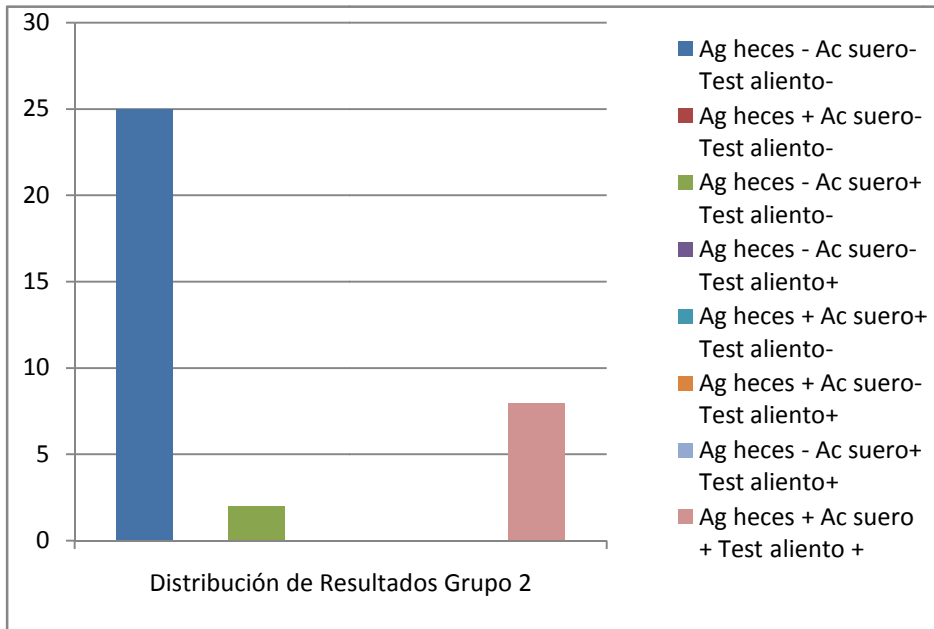


Figura 48: Distribución de los posibles casos de combinaciones entre las tres técnicas empleadas en el Grupo 2.

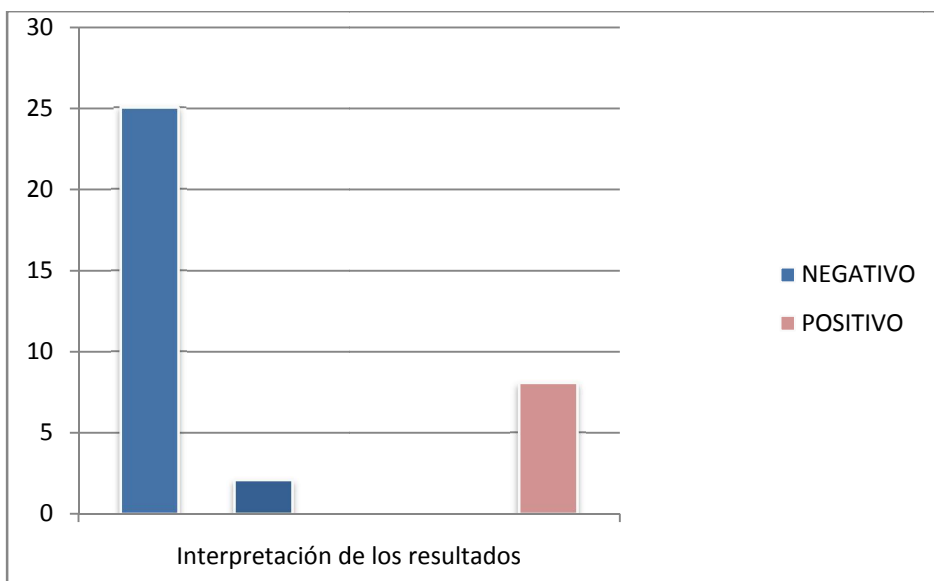


Figura 49: Interpretación de los resultados reflejados en la Figura 5 según el criterio empleado

4.3. Grupo 3. Grupo control

4.3.1. Datos Epidemiológicos

El grupo 3 está formado por 35 alumnos pertenecientes a titulaciones no clínicas.

De ellos, 19 eran mujeres y 16 varones, con una edad comprendida entre los 22 y 23 años.

Los datos epidemiológicos obtenidos a través de la encuesta realizada quedan recogidos en la Tabla 15 y en la Tabla 16 se muestran los porcentajes para cada una de las variables estudiadas.

Número	Sexo	Antecedentes Familiares	Fumador	Consumidor de alcohol	Usuario de Ortodoncia	Cepillado Dental
C1	FEM	SI	NO	NO	NO	≥2
C2	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
C3	MASC	NO	SI	SI	SI	≤1
C4	FEM	NS/NC	NO	SI	NO	≥2
C5	MASC	SI	SI	SI	SI	≤1
C6	FEM	NS/NC	NO	SI	NO	≤1
C7	FEM	NS/NC	SI	SI	NO	≥2
C8	MASC	NO	SI	SI	SI	≥2
C9	FEM	NO	NO	SI	SI	≥2
C10	FEM	NS/NC	NO	NO	NO	≤1
C11	MASC	NS/NC	SI	SI	NO	≤1
C12	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
C13	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
C14	MASC	NO	NO	SI	NO	≥2
C15	FEM	SI	NO	SI	NO	≤1
C16	FEM	NO	NO	SI	NO	≥2
C17	MASC	NS/NC	NO	SI	NO	≤1
C18	MASC	NO	NO	SI	NO	≥2
C19	MASC	NO	NO	NO	NO	≥2
C20	FEM	SI	SI	SI	NO	≤1
C21	FEM	NO	SI	SI	NO	≥2
C22	FEM	NS/NC	SI	SI	SI	≤1
C23	MASC	NS/NC	SI	SI	SI	≥2
C24	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
C25	FEM	NO	NO	NO	NO	≥2
C26	MASC	NO	NO	SI	NO	≥2
C27	FEM	NS/NC	NO	SI	NO	≥2
C28	FEM	NO	NO	SI	NO	≥2
C29	FEM	NS/NC	SI	SI	NO	≥2
C30	MASC	NO	SI	SI	SI	≤1
C31	MASC	NO	NO	NO	NO	≥2
C32	MASC	SI	NO	NO	NO	≥2
C33	MASC	NS/NC	SI	SI	SI	≥2
C34	MASC	SI	SI	SI	SI	≤1
C35	MASC	SI	NO	SI	NO	≥2

Tabla 15: Datos epidemiológicos Grupo 3

Sexo	Masculino	16 (45,7%)
	Femenino	19 (54,3%)
Antecedentes Familiares	SI	7 (20%)
	NO	17 (48,6%)
	NS/NC	11 (31,4%)
Fumador	SI	13 (37,1%)
	NO	22 (62,9%)
Consumidor de alcohol	SI	25 (71,4%)
	NO	10 (28,6%)
Usuario de Ortodoncia	SI	9 (25,7%)
	NO	26 (74,3%)
Cepillado de dientes	Dos o más veces al día	24 (68,6%)
	Una vez al día o menos	11 (31,4%)

Tabla 16: Resumen de variables Grupo 3

4.3.2. Exploración bucodental Grupo 3

A los integrantes del grupo 3 se les realizó un examen bucodental tras el cual se calcularon los índices de placa y gingival para cada uno de ellos. Los resultados y su interpretación se muestran en la Tabla 17.

NÚMERO	ÍNDICE DE PLACA	Interpretación I.de placa	ÍNDICE GINGIVAL	Interpretación I. Gingival
C1	10,15%	B	0,78%	NS
C2	9,60%	B	2,62%	NS
C3	17,85%	B	10,93%	S
C4	17,85%	B	19,64%	S
C5	19,81%	B	18,75%	S
C6	16,70%	B	8,03%	NS
C7	12,50%	B	14,06%	S
C8	29,46%	M	9,82%	NS
C9	36,60%	M	3,57%	NS
C10	16,93%	B	0,80%	NS
C11	14,28%	B	2,67%	NS
C12	7,14%	B	12,5%	S
C13	8,12%	B	16,07%	S
C14	7,39	B	2,10%	NS
C15	6,45%	B	14,28%	S
C16	8,90%	B	19,64%	S
C17	4,46%	B	16,70%	S
C18	3,34%	B	2,29%	NS
C19	4,72%	B	3,95%	NS
C20	16,11%	B	13,91%	S
C21	7,37%	B	2,81%	NS
C22	21,80%	B	4,80%	NS
C23	14,64%	B	16,11%	S
C24	19,64%	B	8,43%	NS
C25	6,45%	B	9,14%	NS
C26	6,78%	B	1,27%	NS
C27	7,25%	B	12,5%	S
C28	5,35%	B	1,64%	NS
C29	19,64%	B	2,92%	NS
C30	2,10%	B	9,37%	NS
C31	2,67%	B	8,92%	NS
C32	4,08	B	14,65	S
C33	26,78%	M	26,80%	S
C34	52,67%	M	6,45%	NS
C35	3,34%	B	10,48%	S

B: (<25%) Buena técnica de cepillado

M: (>25%) Mala técnica de cepillado

NS: (<10%) No sangrado o sangrado leve

S: (>10%) Sangrado moderado a grave

Tabla 17: Resultados de la exploración bucodental del grupo 3

ÍNDICE DE PLACA	(<25%) Buena técnica de cepillado	31 (88,6%)
	(>25%) Mala técnica de cepillado	4 (11,4%)
ÍNDICE GINGIVAL	(<10%) No sangrado o sangrado leve	20 (57,1%)
	(>10%) Sangrado moderado a grave	15 (42,9%)

Tabla 18: Resumen de exploración bucodental Grupo 3

4.1.3. Determinación de *Helicobacter pylori* Grupo 3

Los resultados de las tres distintas técnicas diagnósticas utilizadas para determinar la colonización por *Helicobacter pylori* así como la interpretación del resultado en el grupo 3 se muestran en la tabla 19.

NÚMERO	ANTIGENO EN HECES	ANTICUERPOS EN SUERO	TEST DEL ALIENTO	INTERPRETACIÓN
C1	NEG	NEG	NEG	NEG
C2	NEG	NEG	NEG	NEG
C3	POS	POS	POS	POS
C4	POS	POS	NEG	POS
C5	POS	POS	POS	POS
C6	POS	POS	POS	POS
C7	NEG	NEG	NEG	NEG
C8	NEG	POS	NEG	NEG
C9	NEG	NEG	NEG	NEG
C10	NEG	NEG	NEG	NEG
C11	NEG	POS	POS	POS
C12	NEG	NEG	NEG	NEG
C13	NEG	NEG	NEG	NEG
C14	NEG	NEG	NEG	NEG
C15	POS	POS	POS	POS
C16	POS	POS	POS	POS
C17	NEG	POS	POS	POS
C18	NEG	NEG	NEG	NEG
C19	NEG	NEG	NEG	NEG
C20	POS	POS	POS	POS
C21	POS	POS	NEG	POS
C22	POS	POS	POS	POS
C23	POS	POS	POS	POS
C24	NEG	NEG	NEG	NEG
C25	NEG	NEG	NEG	NEG
C26	NEG	NEG	NEG	NEG
C27	NEG	NEG	NEG	NEG
C28	NEG	NEG	NEG	NEG
C29	NEG	POS	POS	POS
C30	NEG	NEG	NEG	NEG
C31	NEG	NEG	NEG	NEG
C32	NEG	NEG	NEG	NEG
C33	POS	POS	POS	POS
C34	POS	POS	POS	POS
C35	NEG	POS	POS	POS

Tabla 19: Colonización por H. pylori Grupo 3

Expresando los resultados obtenidos en porcentajes quedarían como queda reflejado en la tabla 20 y comparados gráficamente en la figura 50.

ANTIGENO EN HECES	Negativo	23 (65,7%)
	Positivo	12 (34,3%)
ANTICUERPOS EN SUERO	Negativo	18 (51,4%)
	Positivo	17 (48,6%)
TEST DEL ALIENTO	Negativo	21(60%)
	Positivo	14 (40%)
INTERPRETACIÓN	Negativo	19 (54,3%)
	Positivo	16 (45,7%)

Tabla 20. Resumen de colonización por H. pylori Grupo 3

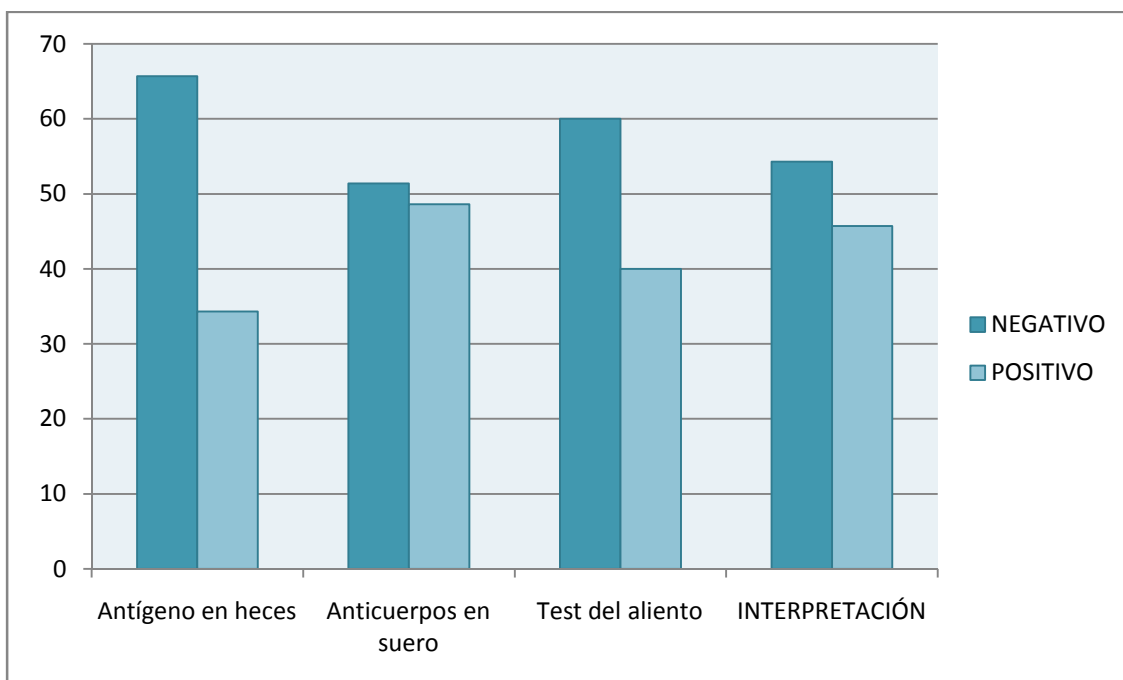


Figura 50. Distribución de los resultados para las distintas técnicas e interpretación de las mismas. Grupo 3

En las figuras 51 y 52 se muestra la distribución de cada uno de los casos posibles respecto a la positividad o negatividad de las distintas técnicas y como se ha interpretado en cada caso

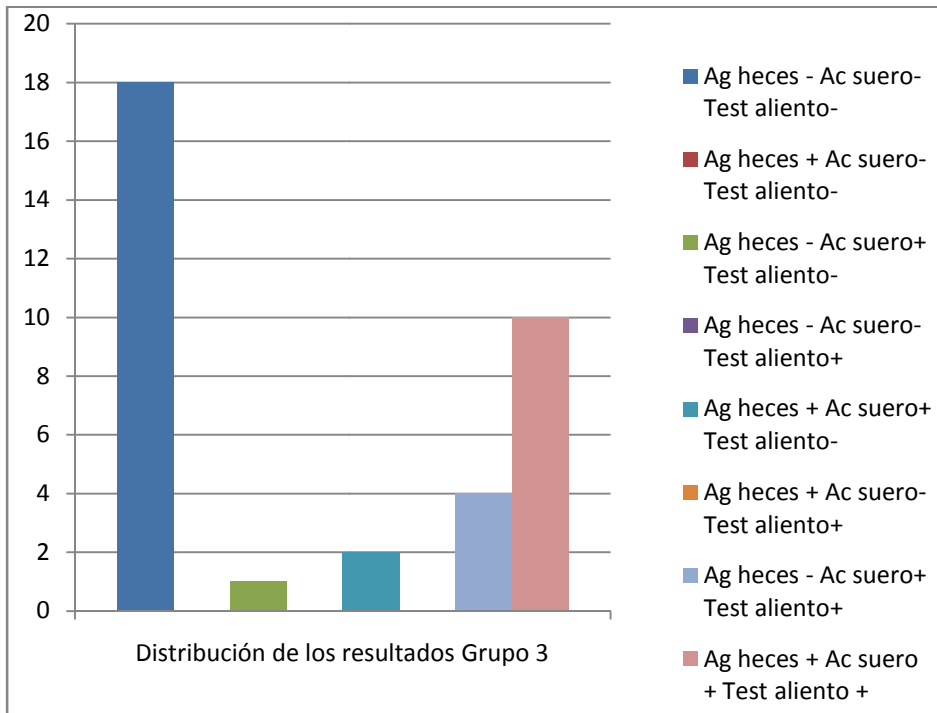


Figura 51:
Distribución de los posibles casos de combinaciones entre las tres técnicas empleadas en el Grupo 3.

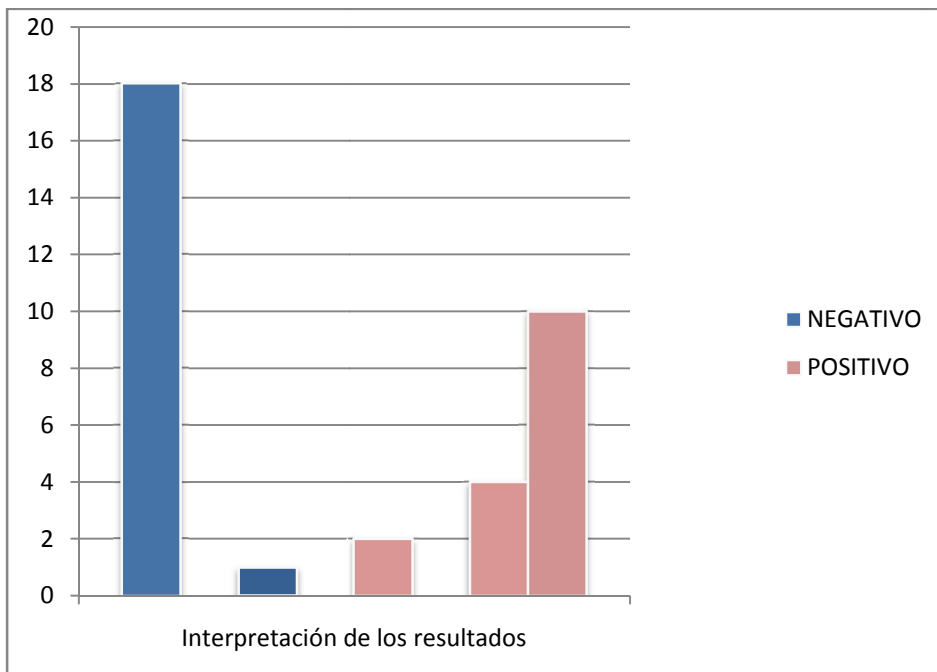


Figura 52:
Interpretación de los resultados reflejados en la Figura 5 según el criterio empleado

4.4. Comparación de los resultados obtenidos por los alumnos de Odontología en 1º y en 5º de carrera (Grupo 1 – Grupo 2)

Se aplicó la prueba t de Student para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables estudiadas en los grupos 1 y 2 ($p < 0,05$)

4.4.1. Colonización por *Helicobacter pylori*

Al comparar los resultados obtenidos en los grupos 1 y 2 por cada una de las tres técnicas empleadas para estudiar la colonización por *H. pylori*, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la determinación de anticuerpos en suero y cuasi significativas en la de antígeno en heces. No se encontraron diferencias para el test del aliento.

	Ag en Heces		Ac en suero		Test del Aliento	
	-	+	-	+	-	+
Grupo 1	22 (62,9%)	13 (37,1%)	18 (51,4%)	17 (48,6%)	26 (74,3%)	9 (25,7%)
Grupo 2	27 (77,1%)	8 (22,9%)	25 (71,4%)	10 (28,6%)	27 (77,1%)	8 (22,9%)
t Student test	p=0,05		p=0,02		P=0,57	

Tabla 21: Comparación entre las tres técnicas de determinación de *H. pylori* en Grupos1-2

Comparando los resultados obtenidos en los dos grupos usando el algoritmo de decisión que se ha empleado para determinar la colonización por *H.pylori* se

encuentran diferencias estadísticamente significativas. La prevalencia de colonización por H.pylori es menor en el grupo 2 que en el 1.

Colonización por H.pylori	NO	SI
Grupo1	21 (60%)	14 (40%)
Grupo2	27 (77,1%)	8 (22,9%)
t Student test	p=0,03	

Tabla 22: Comparación INTERPRETACION en Grupos 1-2

4.4.2. Exploración Bucodental

Se compararon los índices de placa y Gingival obtenidos en los grupos 1 y 2 encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ambos casos. Se encontró un porcentaje mayor de índices de placa 25% y de índices gingivales <10% en el grupo 2 en relación al grupo 1.

Exploración bucodental	Indice de placa		Indice Gingival	
	<25%	>25%	<10%	>10%
Grupo1	30 (85,7%)	5 (14,3%)	23 (65,7%)	12 (34,3%)
Grupo2	17 (48,6%)	18 (51,4%)	29 (82,9%)	6 (17,1%)
t Student test	p=0,00		p=0,02	

Tabla 23: Comparación entre los índices bucodentales de los grupos 1 y 2.

4.4.3. Variables epidemiológicas

Al estudiar si existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y el 2 en lo referente a las distintas variables epidemiológicas estudiadas se obtuvieron unos resultados que se recogen en la tabla 24.

	Antecedentes Familiares		Fumador		Consumidor de alcohol		Usuario de Ortodoncia		Cepillado de dientes	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	≥2 veces al día	≤1 vez al día
Grupo1	2 5,7%	33 94,3%	5 14,3%	30 85,7%	3 8,6%	32 91,4%	11 31,4%	24 68,6%	26 74,3%	9 25,7%
Grupo 2	4 11,4%	31 88,6%	5 14,3%	30 85,7%	6 17,1%	29 82,9%	9 25,7%	26 74,3%	32 91,4%	3 8,6%
T Student test	p=0,42		p=1,00		p=0,08		p=0,48		p=0,03	

Tabla 24: Comparación entre las variables epidemiológicas grupos 1 y 2

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cepillado dental ($p < 0,05$) y no se encontraron para el resto de variables estudiadas lo cual es lógico teniendo en cuenta que se trata de los mismos alumnos cuatro años después. Respecto al cepillado dental, se encontró que en el grupo 2 había un mayor porcentaje de alumnos que se cepillaban los dientes dos o más veces al día que en el grupo 1.

4.4.4. Cuadro resumen de los cambios entre Grupo 1 y Grupo 2

En la Tabla 25 se resumen los cambios que se han producido en los estudiantes de Odontología entre 1º y 5º de carrera. Se han organizado en cuatro grupos en función de los resultados de colonización por H. pylori:

- Los que no estaban colonizados ni en 1º ni en 5º (-/-): 20 alumnos
- Los que estaban colonizados en 1º y en 5º (+/+): 7
- Los que estaban colonizados en 1º y dejan de estarlo en 5º (+/-): 7
- Los que no estaban colonizados en 1º y en 5º si lo están (-/+): 1

Nº	Sexo	H pylori		PLACA		GINGIVAL		ANTECEDENTES		TABACO		ALCOHOL		CEPILLADO		ORTODONCIA	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
HP1	♀	-	-	B	M	B	B	no	no	no	no	si	si	≥2	≥2	no	no
HP 2	♀	-	-	B	M	B	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	si	si
HP 3	♀	-	-	B	B	B	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 4	♀	-	-	B	B	B	B	si	no	no	no	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 5	♀	-	-	B	B	B	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 8	♀	-	-	B	B	B	B	no	no	no	si	no	no	≥2	≥2	si	si
HP 9	♀	-	-	B	B	B	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	si	no
HP 10	♀	-	-	B	B	B	B	no	si	no	no	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 13	♀	-	-	B	M	B	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	si	si
HP 14	♀	-	-	B	B	M	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	si	no
HP 15	♀	-	-	B	B	B	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	si	si
HP 18	♂	-	-	M	M	B	B	no	no	no	no	no	no	≤1	≥2	no	si
HP 19	♀	-	-	M	M	M	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	si	no
HP 21	♀	-	-	B	M	B	B	no	si	no	no	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 23	♀	-	-	B	M	B	B	no	no	si	si	no	si	≥2	≥2	si	si
HP 24	♀	-	-	B	B	M	M	si	no	no	no	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 25	♀	-	-	B	M	B	B	no	no	si	si	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 26	♀	-	-	B	M	B	B	no	no	si	si	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 33	♂	-	-	B	M	B	B	no	no	no	no	no	si	≥2	≥2	no	no
HP 35	♂	-	-	M	M	B	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 11	♀	+	+	B	B	M	M	no	no	si	no	no	no	≤1	≤1	si	no
HP 16	♂	+	+	M	B	M	B	no	no	no	no	no	no	≤1	≤1	no	no
HP 20	♀	+	+	B	M	M	M	no	si	no	no	no	no	≥2	≥2	si	si
HP 22	♂	+	+	M	B	M	M	no	no	no	si	si	si	≤1	≥2	no	no
HP 30	♂	+	+	B	M	B	B	no	si	no	no	no	no	≥2	≤1	no	no
HP 32	♀	+	+	B	M	B	B	no	no	no	no	no	no	≤1	≥2	no	no
HP 34	♀	+	+	B	M	M	B	no	no	no	no	no	si	≥2	≥2	no	si
HP 6	♀	+	-	B	B	M	B	no	no	no	no	no	no	≤1	≥2	no	no
HP 7	♀	+	-	B	B	B	B	no	no	no	no	no	no	≤1	≥2	no	no
HP 17	♀	+	-	B	B	M	B	no	no	si	no	no	no	≤1	≥2	si	no
HP 27	♀	+	-	B	B	M	B	no	no	no	no	no	no	≤1	≥2	no	no
HP 28	♀	+	-	B	M	M	M	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	no	si
HP 29	♀	+	-	B	M	M	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 31	♀	+	-	B	M	B	B	no	no	no	no	no	no	≥2	≥2	no	no
HP 12	♂	-	+	B	M	B	M	no	no	no	no	si	si	≥2	≥2	no	no

Tabla 25: Resumen de los cambios producidos entre el grupo 1 y el 2 a lo largo de su formación universitaria

4.5. Comparación de los resultados obtenidos por los alumnos de 5º de Odontología y el grupo control (Grupo 2-Grupo 3)

Se comprobó si existían diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables estudiadas en los grupos 2 y 3 haciendo uso de la prueba t de Student ($p < 0,05$)

4.5.1. Colonización por *Helicobacter pylori*

Al comparar los resultados obtenidos en los grupos 2 y 3 por cada una de las tres técnicas empleadas para estudiar la colonización por *Helicobacter pylori*, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

	Ag en Heces		Ac en suero		Test del Aliento	
	-	+	-	+	-	+
Grupo 2	27 (77,1%)	8 (22,9%)	25 (71,4%)	10 (28,6%)	27 (77,1%)	8 (22,9%)
Grupo 3	23 (65,7%)	12 (34,3%)	18 (51,4%)	17 (48,6%)	21 (60%)	14 (40%)
t Student test	p= 0,25		p=0,07		p=0,08	

Tabla 26: Comparación entre las tres técnicas de determinación de H. pylori Grupo 2 y 3

Sin embargo, al comparar los obtenidos en los dos grupos usando el algoritmo de decisión, si se encontraron estadísticamente significativas entre ambos grupos, observándose una menor prevalencia en el grupo 2 respecto del 3 según aparece reflejado en la tabla 27.

Colonización por H. pylori	NO	SI
Grupo2	27 (77,1%)	8 (22,9%)
Grupo3	19 (54,3%)	16 (45,7%)
t Student test	p=0,03	

Tabla 27: Comparación INTERPRETACION en Grupos 2-3

4.5.2. Exploración Bucodental

Se compararon los índices de placa y Gingival obtenidos en los grupos 2 y 3 resultando diferencias estadísticamente significativas en ambos casos

Exploración bucodental	Indice de placa		Indice Gingival	
	<25%	>25%	<10%	>10%
Grupo2	17 (48,6%)	18 (51,4%)	29 (82,9%)	6 (17,1%)
Grupo3	31 (88,6%)	4 (11,4%)	20 (57,1%)	15 (42,9%)
T Student Test	p=0,00		p=0,03	

Tabla 28: Comparación entre los índices bucodentales de los grupos 2 y 3.

En relación al grupo 3, en el grupo 2 se encontró un mayor porcentaje de sujetos con índice de placa >25% e índice gingival <10%.

4.5.3. Variables epidemiológicas

Al estudiar si existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y el 2 en lo referente a las distintas variables epidemiológicas estudiadas se obtuvieron unos resultados que se recogen en la tabla 29.

	Sexo		Antecedentes Familiares			Fumador	
	Masc	Fem	SI	NO	NS/NC	SI	NO
Grupo2	7 (20%)	28 (80%)	4 (11,4%)	31 (88,6%)	0	5 (14,3%)	30 (85,7%)
Grupo 3	16 (45,7%)	19 (54,3%)	7 (20%)	17 (48,6%)	11 (31,4%)	13 (37,1%)	22 (62,9%)
t Student test	p=0,02		p=0,16			p=0,02	

	Consumidor de alcohol		Usuario de Ortodoncia		Cepillado de dientes	
	SI	NO	SI	NO	NO	SI
Grupo2	6 (17,1%)	29 (82,9%)	9 (25,7%)	26 (74,3%)	29 (82,9%)	9 (25,7%)
Grupo 3	25 (71,4%)	10 (28,6%)	9 (25,7%)	26 (74,3%)	10 (28,6%)	9 (25,7%)
t Student test	p=0,00		p=1,00		p=0,01	

Tabla 29: Comparación entre las variables epidemiológicas grupos 2 y 3.

Al comparar las variables epidemiológicas estudiadas en los grupos 2 y 3 se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sexo, consumo de tabaco y alcohol y cepillado de dientes. En relación al grupo 3 en el grupo 2 se encontró un porcentaje mayor de mujeres, no fumadores, no consumidores de alcohol y con mejor higiene dental (representada por el nº de cepillado de dientes/día)

4.6. Estudio de la Correlación entre la exploración bucodental y la colonización por *Helicobacter pylori* en los grupos 1, 2 y 3

Se estudió la existencia de correlación entre variables mediante el uso de Chi cuadrado. Asimismo se usó el índice de correlación de Spearman para comprobar la magnitud y el sentido (positivo-negativo) de la correlación, si es que existía. En la figura 53 se muestra la interpretación de la correlación.

Valor	Significado
Correlación negativa grande y perfecta	-1
Correlación negativa muy alta	-0,9 a -0,99
Correlación negativa alta	-0,7 a -0,89
Correlación negativa moderada	-0,4 a -0,69
Correlación negativa baja	-0,2 a -0,39
Correlación negativa muy baja	-0,01 a -0,19
Correlación nula	0
Correlación positiva muy baja	0,01 a 0,19
Correlación positiva baja	0,2 a 0,39
Correlación positiva moderada	0,4 a 0,69
Correlación positiva alta	0,7 a 0,89
Correlación positiva muy alta	0,9 a 0,99
Correlación positiva grande y perfecta	1

Figura 53. Interpretación de la magnitud y sentido de la correlación de Spearman

4.6.1. Grupo1

Los resultados del estudio de la correlación para los índices de salud bucodental en el grupo 1 se muestran en las tablas 30 y 31.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2
		+	-		
Índice de Placa	<25%	12	18	30	0,00 (p=0,69)
	>25%	2	3	5	
Total		14	21	35/35	

Tabla 30: Correlación entre colonización por H. pylori e índice de placa. Grupo 1

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2	R de Spearman
		+	-			
Índice Gingival	<10%	4	18	22	11,75 (p=0,00)	0,58
	>10%	10	3	13		
Total		14	21	35/35		

Tabla 31: Correlación entre colonización por H. pylori e índice gingival. Grupo 1

En el grupo 1 se encontró una correlación positiva moderada ($p < 0,05$) entre la colonización por *Helicobacter pylori* y el índice gingival ($p < 0,05$), lo que quiere decir que los estudiantes de 1º portadores de H. pylori tendieron a tener índices gingivales más altos y los no portadores, índices más bajos. No existe correlación con el índice de placa.

4.6.2. Grupo 2

Los resultados para la correlación entre los dos índices orales estudiados y la colonización por *Helicobacter pylori* en el grupo 2 aparecen recogidos en las Tablas 32 y 33.

		Colonización por H.pylori		Total	χ^2
		+	-		
Índice de Placa	<25%	3	14	17	0,51 (p=0,38)
	>25%	5	13	18	
Total		8	27	35/35	

Tabla 32: Correlación entre colonización por H. pylori e índice de placa. Grupo 2

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2	R de Spearman
		+	-			
Índice Gingival	<10%	4	25	29	7,88 (p=0,01)	0,47
	>10%	4	2	6		
Total		8	27	35/35		

Tabla 33: Correlación entre colonización por H. pylori e índice gingival. Grupo 2

En el grupo 2 se encontró una correlación positiva moderada ($p < 0,05$) entre la colonización por H. pylori y el índice gingival. La correlación positiva implica lo ya explicado para el grupo 1.

No se halló correlación entre la colonización y el índice de placa.

4.6.3. Grupo 3

Los resultados de la correlación entre la colonización por *H. pylori* y los índices de placa y gingival en el grupo 3 se recogen en las tablas 34 y 35.

		Colonización por <i>H. pylori</i>		Total	χ^2
		+	-		
Índice de Placa	<25%	14	17	31	0,03 (p=0,63)
	>25%	2	2	4	
Total		16	19	35/35	

Tabla 34: Correlación entre colonización por *H. pylori* e índice de placa. Grupo 3.

		Colonización por <i>H. pylori</i>		Total	χ^2	R de Spearman
		+	-			
Índice Gingival	<10%	6	14	20	4,64 (p=0,03)	0,36
	>10%	10	5	15		
Total		16	19	35/35		

Tabla 35: Correlación entre colonización por *H. pylori* e índice gingival. Grupo 3.

En el grupo control (grupo 3) se encontró una correlación positiva baja entre la colonización por *H. pylori* y el índice gingival.

No se encontró correlación con el índice de placa.

4.7. Estudio de la correlación entre las variables epidemiológicas y la colonización por *Helicobacter pylori* en los grupos 1, 2 y 3

4.7.1. Grupo 1

La correlación entre la variable colonización por *H. pylori* y las variables epidemiológicas sexo, antecedentes familiares, consumo de tabaco, consumo de alcohol, cepillado dental diario y uso de ortodoncia se estudió en el grupo 1 obteniendo los resultados que se recogen en las tablas 36, 37, 38, 39, 40 y 41.

		Colonización por <i>H. pylori</i>		Total	χ^2
		+	-		
Sexo	Masculino	3	4	7	0,03 (p=0,59)
	Femenino	11	17	28	
Total		14	21	35/35	

Tabla 36: Correlación entre colonización por *H. pylori* y sexo. Grupo 1.

		Colonización por <i>H. pylori</i>		Total	χ^2
		+	-		
Antecedentes familiares	SI	0	2	2	1,41 (p=0,35)
	NO	14	19	33	
Total		14	21	35/35	

Tabla 37: Correlación entre colonización por *H. pylori* y antecedentes familiares. Grupo 1.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2
		+	-		
Tabaco	SI	2	3	5	0,00 (p=0,69)
	NO	12	18	30	
Total		14	21	35/35	

Tabla 38: Correlación entre colonización por H. pylori y consumo de tabaco. Grupo 1.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2
		+	-		
Alcohol	SI	1	2	3	0.06 (p=0.65)
	NO	13	19	32	
Total		14	21	35/35	

Tabla 39: Correlación entre colonización por H. pylori y consumo de alcohol. Grupo 1

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2	R de Spearman
		+	-			
Cepillado dental	≤1/día	8	1	9	12,07 (p=0,00)	0,59
	≥2/día	6	20	26		
Total		14	21	35/35		

Tabla 40: Correlación entre colonización por H. pylori y cepillado dental. Grupo 1

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2
		+	-		
Ortodoncia	SI	3	8	11	1,08 (p=0.25)
	NO	11	13	24	
Total		14	21	35/35	

Tabla 41: Correlación entre colonización por H. pylori y el uso de ortodoncia. Grupo 1

De entre todas las variables epidemiológicas estudiadas en el grupo 1 se ha encontrado una correlación positiva moderada ($p < 0,05$) entre la colonización de *Helicobacter pylori* y el cepillado dental: El hecho de que sea positiva supone que los estudiantes de 1º colonizados por H. pylori tenían una mayor tendencia a cepillarse los dientes una vez al día o menos y al revés, los que no estaban colonizados solían cepillarse los dientes 2 veces al día o más.

4.7.2. Grupo 2

Se estudió la correlación existente entre la colonización por H. pylori y cada una de las variables epidemiológicas recogidas en la encuesta en el grupo 2. Los resultados obtenidos se recogen en las tablas 42, 43, 44, 45, 46 y 47.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2	R de Spearman
		+	-			
Sexo	Masculino	4	3	7	5,83 (p=0,03)	0,41
	Femenino	4	24	28		
Total		8	27	35/35		

Tabla 42: Correlación entre colonización por H. pylori y sexo. Grupo 2.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2
		+	-		
Antecedentes familiares	SI	2	2	4	1,89 (p=0,22)
	NO	6	25	31	
Total		8	27	35/35	

Tabla 43: Correlación entre colonización por H. pylori y antecedentes familiares. Grupo 2.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2
		+	-		
Tabaco	SI	1	4	5	0,03 (p=0,68)
	NO	7	23	30	
Total		8	27	35/35	

Tabla 44: Correlación entre colonización por H. pylori y consumo de tabaco. Grupo 2.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2
		+	-		
Alcohol	Si	3	3	6	3,03 (p=0.12)
	No	5	24	29	
Total		8	27	35/35	

Tabla 45: Correlación entre colonización por H. pylori y consumo de alcohol. Grupo 2

		Colonización por Hp		Total	χ^2	R de Spearman
		+	-			
Cepillado dental	≤1/día	3	0	3	11,07 (p=0,01)	0,56
	≥2/día	5	27	32		
To		8	27	35/35		

Tabla 46: Correlación entre colonización por H. pylori y cepillado dental. Grupo 2

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2
		+	-		
Ortodoncia	Si	2	7	9	0,00 (p=0.67)
	No	6	20	26	
Total		8	27	35/35	

Tabla 47: Correlación entre colonización por H. pylori y el uso de ortodoncia. Grupo 2

De entre todas las variables epidemiológicas estudiadas se encontró una correlación positiva moderada ($p < 0,05$) entre la colonización por *H. pylori* y el cepillado dental y el sexo. Esto quiere decir que los estudiantes de 5º de Odontología colonizados por *H. pylori* eran mayormente varones que se cepillaban los dientes una vez al día o menos y los no colonizados eran mujeres con higiene dental más frecuente.

4.7.3. Grupo 3

En el grupo control también se estudió la correlación de la colonización por *H. pylori* con las distintas variables epidemiológicas, con los resultados que aparecen recogidos en las tablas 48, 49, 50, 51, 52 y 53.

		Colonización por <i>H. pylori</i>		Total	χ^2
		+	-		
Sexo	Masculino	8	8	16	0,22 ($p=0,44$)
	Femenino	8	11	19	
Total		16	19	35/35	

Tabla 48: Correlación entre colonización por *H. pylori* y sexo. Grupo3.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2	R de Spearman
		+	-			
Antecedentes familiares	SI	5	2	7	6,45 (p=0,02)	0,53
	NO	3	14	17		
Total		8	16	24/24		

Tabla 49: Correlación entre colonización por H. pylori y antecedentes familiares. Grupo 3.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2	R de Spearman
		+	-			
Tabaco	SI	10	3	13	8,12 (p=0,00)	0,48
	NO	6	16	22		
Total		16	19	35/35		

Tabla 50: Correlación entre colonización por H. pylori y consumo de tabaco. Grupo 3.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2	R de Spearman
		+	-			
Alcohol	Si	16	9	25	11,79 (p=0,00)	0,58
	No	0	10	10		
Total		16	19	35/35		

Tabla 51: Correlación entre colonización por H. pylori y consumo de alcohol. Grupo 3.

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2	R de Spearman
		+	-			
Cepillado dental	≤1/día	9	2	11	8,43 (p=0,00)	0,49
	≥2/día	7	17	24		
Total		16	19	35/35		

Tabla 52: Correlación entre colonización por H. pylori y cepillado dental. Grupo 3

		Colonización por H. pylori		Total	χ^2
		+	-		
Ortodoncia	Si	6	3	9	2,14 (p=0.14)
	No	10	16	26	
Total		16	19	35/35	

Tabla 53: Correlación entre colonización por H. pylori y el uso de ortodoncia. Grupo 3

En el grupo control (grupo 3) se encontró una correlación positiva entre la colonización por H. pylori y las variables epidemiológicas: antecedentes familiares, consumo de tabaco, consumo de alcohol y cepillado de dientes. En todos los casos la correlación fue moderada. Lo que implica esta correlación hallada en el grupo 3 es que los estudiantes de carreras no clínicas de edades comprendidas entre 22 y 23 años colonizados por H. pylori, son más frecuentemente fumadores, con antecedentes familiares de trastornos gastrointestinales, bebedores de alcohol (1 cerveza al día o similar) y se cepillan los dientes una vez al día o menos. De la misma manera, los no colonizados de entre este grupo, en general, no tienen antecedentes, se cepillan más los dientes y son no fumadores y no consumidores de alcohol.

Discusión

La presencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en la cavidad oral, así como la falta de conocimiento exacto de su mecanismo de transmisión, han llevado a postular que dicha cavidad podría ser un reservorio permanente para la bacteria, en cuyo caso, dedicarse a la Odontología podría suponer un factor de riesgo para ser colonizado por ella, como parece probado que sucede en otras especialidades médicas, por ejemplo, en el campo de la gastroenterología (Peters y cols, 2011³¹¹).

Para estudiar este particular se han llevado a cabo diversos estudios sobre dentistas y profesionales relacionados (Loster BW y cols, 2009³¹²; Honda y cols, 2001³¹³; Matsuda y cols, 2002³¹⁴; Matsuda y cols, 2005³¹⁵; Lin y cols, 1998³¹⁶; Luzzi y cols, 1995³¹⁷; Banatvala y cols, 1995³¹⁸; Malaty y cols, 1992³¹⁹; Al-Hawajri y cols 2004³²⁰, Zhou y cols, 2000³²¹) obteniendo desiguales conclusiones.

En otro orden de cosas, el hecho de que la cavidad oral sea un reservorio para *H. pylori* también implica que factores como la higiene bucal y la salud oral podrían jugar algún papel en la colonización-infección por dicho microorganismo. Un gran número de estudios dan prueba del interés sobre este particular (Jia y cols, 2009³²²; Sheu y cols, 2007³²³; Silva y cols, 2010³²⁴; Namiot y cols, 2010³²⁵; Fernández-Tilapa y cols, 2011³²⁶;

³¹¹ Peters C, Schablon A, Harling M et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis*. 2011 May 31;11:154. doi: 10.1186/1471-2334-11-154.

³¹² Loster BW, Czesnikiewicz-Guzik M, Bielanski W et al. Prevalence and characterization of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and colonization in dentists. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2009; 60 Suppl 8:13-8.

³¹³ Honda K, Ohkusa T, Takashimizu I et al. High risk of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese dentists. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Aug; 16(8):862-5.

³¹⁴ Matsuda R, Morizane T, Tsunematsu S. et al. *Helicobacter pylori* prevalence in dentists in Japan: a seroepidemiological study. *J Gastroenterol*. 2002; 37(4):255-9.

³¹⁵ Matsuda R, T Morizane *Helicobacter pylori* infection in dental professionals: A 6-year prospective study. *Helicobacter* 2005 Aug; 10 (4):307-11.

³¹⁶ Lin SK, Lambert JR, Schembri MA et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in practising dental staff and dental students. *Aust Dent J*. 1998 Feb; 43(1):35-9.

³¹⁷ Luzzi F, Maletta M, Imeneo M et al Evidence against an increased risk of *Helicobacter pylori* infection in dentists: a serological and salivary study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995 Aug;7(8):773-6.

³¹⁸ Banatvala N, Abdi Y, Clements L et al *Helicobacter pylori* infection in dentists--a case-control study. *Scand J Infect Dis*. 1995; 27(2):149-51

³¹⁹ Malaty HM, Evans DJ Jr, Abramovitch K et al; *Helicobacter pylori* infection in dental workers: a seroepidemiology study. *Am J Gastroenterol*. 1992 Dec; 87(12):1728-31.

³²⁰ Al-Hawajri AA, Keret D, Simhon A et al. *Helicobacter pylori* DNA in dental plaques, gastroscopy, and dental devices. *Dig Dis Sci*. 2004 Aug;49(7-8):1091-4.

³²¹ Zhou P, Fan XG, Deng SL. The study on serological epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in medical staffs. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2000 Aug 28;25(4):341

³²² Jia CL, Jiang GS, Li CH, Li CR. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. *J Periodontol*. 2009 Oct;80(10): 1606-9.

³²³ Sheu BS, Cheng HC, Yang YJ et al. The presence of dental disease can be a risk factor for recurrent *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy: a 3-year follow-up. *Endoscopy*. 2007 Nov;39(11): 942-7

Esfahanizadeh y cols, 2010³²⁷; Al-Asqah, 2009³²⁸; Avcu y cols, 2001³²⁹; Dye y cols, 2002³³⁰).

Asimismo, factores como el consumo de alcohol o tabaco podrían relacionarse con la infección por *H. pylori* por diferentes mecanismos, aunque esta relación parece poco probable a la luz de la investigación actual (González-Carbajal y cols 2004³³¹; Pillay y cols. 2007³³²; Moayyedi y cols. 2002³³³).

En este trabajo, en el que la población estudiada han sido alumnos de Odontología, las conclusiones resultantes han sido bastante sorprendentes por apuntar en sentido contrario a lo que se esperaba a priori. Así pues, al comparar los resultados de colonización obtenidos por estos alumnos en el primer y último año de carrera se ha constatado una disminución de la prevalencia de colonización por *H. pylori*, de tal suerte que, además, la prevalencia de la bacteria en los estudiantes de Odontología de 5º curso es inferior a la esperable en alumnos universitarios del mismo grupo etario, representados en nuestro estudio por el grupo control.

Por lo tanto, según este estudio, la realización de prácticas durante la estancia en la Facultad de Odontología no supone un aumento del riesgo de ser colonizado por *H. pylori*, antes bien, determinados factores pueden conducir a una disminución de dicho riesgo representado por una disminución de la prevalencia. A continuación se tratará de dilucidar cuáles son esos factores y de arrojar un poco de luz a los resultados obtenidos.

³²⁴ Silva DG, Stevens RH, Macedo JM et al. Presence of *Helicobacter pylori* in supragingival dental plaque of individuals with periodontal disease and upper gastric diseases. *Arch Oral Biol.* 2010 Nov;55(11):896-901.

³²⁵ Namiot DB, Leszczyńska K, Namiot Z et al. The occurrence of *Helicobacter pylori* antigens in dental plaque; an association with oral health status and oral hygiene practices. *Adv Med Sci.* 2010;55(2):167-71.

³²⁶ Fernández-Tilapa G, Axinecuilteco-Hilera J, Giono-Cerezo S et al. *vacA* genotypes in oral cavity and *Helicobacter pylori* seropositivity among adults without dyspepsia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Mar 1;16(2):e175-80.

³²⁷ Esfahanizadeh N, Modanlou R. Correlation between oral hygiene and *Helicobacter pylori* infection. *Acta Med Iran.* 2010 Jan-Feb;48(1):42-6.

³²⁸ Al Asqah M, Al Hamoudi N, Anil S et al. Is the presence of *Helicobacter pylori* in dental plaque of patients with chronic periodontitis a risk factor for gastric infection? *Can J Gastroenterol* 2009 Mar;23 (3):177-9.

³²⁹ Avcu N, Avcu F, Beyan C et al The relationship between gastric-oral *Helicobacter pylori* and oral hygiene in patients with vitamin B12-deficiency anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Aug;92(2):166-9.

³³⁰ Dye BA, Kruszon-Moran D, McQuillan G. The relationship between periodontal disease attributes and *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *Am J Public Health.* 2002 Nov ;92(11): 1809-15.

³³¹ González-Carbajal Pascual MG, Ospina CA, Sandoval FJ, Castellanos FM, Avalos GR. Influencia de la ingestión de bebidas alcohólicas y del *Helicobacter pylori* en la gastritis crónica de pacientes alcohólicos. *Rev Panam Infectol.* 2004 ; 6 (3): 13-8.

³³² Pillay KV, Htun M, Naing NN, Norsa'adah B. *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease: the importance of smoking and ethnicity. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007 Nov;38(6):1102-10.

³³³ Moayyedi P, Axon AT, Feltbower R et al. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Epidemiol.* 2002 Jun;31(3):624-31.

- **Evaluación crítica de la premisa inicial:**

La cavidad oral es el principal reservorio extragástrico de *Helicobacter pylori* ergo la práctica de la Odontología puede ser un factor de riesgo de colonización por la bacteria.

Aunque se sabe que la mucosa gástrica humana, sobre todo, la antral, es el principal reservorio para *H. pylori* (Lee y cols, 2004³³⁴), en la actualidad la vía de transmisión de la bacteria no está dilucidada.

Como ya se ha dicho, la infección-colonización por *H. pylori* es increíblemente común (Hunt y cols, 2011³³⁵), así que cabría pensar que la bacteria difunde fácilmente por el medio ambiente siendo capaz de contaminar a muchas personas a la vez, como hacen otros patógenos digestivos. Sin embargo, aunque la transmisión por agua existe y es fundamental en países en vías de desarrollo, no parece ser de gran importancia en áreas con una buena infraestructura sanitaria (Aziz y cols, 2015³³⁶). Además, lo cierto es que la transmisión de la bacteria no es un evento sencillo en absoluto sino que es necesario un contacto muy estrecho entre las personas para que se produzca. Avalan este hecho estudios que muestran una mayor prevalencia interfamiliar (Dattoli y cols, 2010³³⁷) y en poblaciones institucionalizadas (Kimura y cols 1999³³⁸) y una temprana adquisición de la bacteria durante la infancia en el medio familiar, relacionada con pobres medidas de higiene (Kivi y cols, 2006³³⁹). Se acepta, aún sin poder descartar otras rutas, como la ya citada transmisión por aguas contaminadas, que el mecanismo principal es persona-persona, aunque la forma específica en que se lleva a cabo (oral-oral, gastro-oral o feco-oral) no está perfectamente establecida (Payão y cols, 2016)³⁴⁰. De hecho, según una hipótesis reciente, incluso la transmisión por aguas contaminadas sería una forma de vía feco-oral y, por tanto, persona-persona, en el contexto de una continua contaminación del agua por heces humanas en zonas de alta prevalencia de la bacteria y bajos estándares sanitarios (Bellack y cols, 2006³⁴¹). Así las cosas, no es en la facilidad de transmitirse donde reside el éxito adaptativo de *H. pylori*. Por el

³³⁴ Lee A. The microbiology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand Jn Gastroenterol* 2004; 29 (Suppl. 201): 2-6.

³³⁵ Hunt RH, Xiao SD, Megraud F et al; World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011 Sep; 20(3):299-304.

³³⁶ Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *J Adv Res.* 2015 Jul; 6(4):539-47.

³³⁷ Dattoli VC, Veiga RV, da Cunha SS et al. Seroprevalence and potential risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Brazilian children. *Helicobacter.* 2010 Aug;15(4):273-8.

³³⁸ Kimura A, Matsubasa T, Kinoshita H, et al. *Helicobacter Pylori* seropositivity in patients with severe neurologic impairment. *Brain Dev* 1999;21:113-17.

³³⁹ Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 407-17.

³⁴⁰ Payão SL, Rasmussen LT. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:126-32

³⁴¹ Bellack N.R., Koehoorn M.W., MacNab Y.C., Morshed M.G. A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. *Epidemiol Infect.* 2006;134:439-449.

contrario, es su capacidad de persistir produciendo un mínimo daño al huésped y escapando a su respuesta inmune, lo que explica su alta prevalencia mundial (Lee, 2004³⁴²).

Entre las formas de transmisión persona-persona, la gastro-oral no parece ser de gran importancia. El principal reservorio de la bacteria es el estómago y se pueden encontrar formas con capacidad infecciosa tanto en el vómito como en el aire expelido durante el vómito. En cualquier caso, la transmisión a través de reflujo gastroesofágico o regurgitación del contenido gástrico no dejaría de ser un hecho aislado (Brown, 2000). Parece ser un mecanismo importante en grupos de niños pequeños, por contacto con fómites contaminados con contenido gástrico. Asimismo es la principal forma de contagio en gastroenterólogos y personal relacionado, vía material endoscópico contaminado (Duś y cols, 2013³⁴³).

Respecto a la vía feco-oral, la transmisión podría llevarse a cabo a través de la contaminación fecal del agua de bebida y a expensas de la formación de biofilms en la superficie de las tuberías (Duś y cols, 2013³⁴⁴). El principal escollo de esta vía de transmisión se encuentra en la dificultad de *H. pylori* de subsistir fuera del estómago humano. En ambientes poco propicios la bacteria pasa a una forma cocoide no cultivable aunque viable en la que puede permanecer durante meses (Bode y cols, 1993³⁴⁵) y a día de hoy no ha podido demostrarse la reversibilidad de este proceso ni en condiciones experimentales (Sorberg y cols, 1996)³⁴⁶, ni en el interior del organismo humano una vez ingerida la bacteria (Owen y cols, 1993)³⁴⁷.

Por otra parte, diversos estudios apoyan la vía oral-oral y, como tal, la posibilidad de que la cavidad oral humana sea un reservorio permanente de *H. pylori*. De un lado la presencia de la bacteria en saliva, placa dental y surco subgingival ha quedado establecida sobradamente (Siddiq y cols, 2004³⁴⁸; Silva y cols, 2010³⁴⁹, Goh y cols,

³⁴² Lee A. The microbiology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand Jn Gastroenterol* 2004; 29 (Suppl. 201): 2-6

³⁴³ Duś I, Dobosz T, Manzin A, Loi G, Serra C, Radwan-Oczko M. Role of PCR in *Helicobacter pylori* diagnostics and research--new approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. *Postepy Hig Med Dosw* (Online). 2013 Apr 9;67:261-8

³⁴⁴ Duś I, Dobosz T, Manzin A, Loi G, Serra C, Radwan-Oczko M. Role of PCR in *Helicobacter pylori* diagnostics and research--new approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. *Postepy Hig Med Dosw* (Online). 2013 Apr 9;67:261-8

³⁴⁵ Bode G, Mauch F, Malfertheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect* 1993; 111:483-90.

³⁴⁶ Sörberg M, Nilsson M, Hanberger H, Nilsson LE. Morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from bacillary to coccoid form. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Mar;15(3):216-9.

³⁴⁷ Owen RJ. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1993;3:R51-R56

³⁴⁸ Siddiq M, Haseeb-ur-Rehman A, Mahmood A. Evidence of *Helicobacter pylori* infection in dental plaque and gastric mucosa. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2004;14(4):205-7.

³⁴⁹ Silva DG, Stevens RH, Macedo JM et al. Presence of *Helicobacter pylori* in supragingival dental plaque of individuals with periodontal disease and upper gastric diseases. *Arch Oral Biol*. 2010 Nov;55(11):896-901.

2011³⁵⁰). Además dicha presencia se encuentra relacionada con la colonización gástrica según algunos autores (Zou y cols, 2011³⁵¹). Por otra parte puesto que, según parece, el *H. pylori* oral es más difícil de erradicar que el gástrico, podría constituir una fuente de reinfección tras un tratamiento exitoso (Wang y cols, 2014³⁵²) lo cual está en consonancia con otros estudios, que relacionan la salud oral con la curación de la infección y la disminución de la tasa de reinfección (Bago y cols, 2011³⁵³)

Si la oral-oral es una vía de transmisión fundamental y la cavidad oral juega un papel en ella, no ya como zona de paso, sino como reservorio permanente, es lógico pensar que el personal expuesto al contacto con la misma estaría sometido a un riesgo mayor de contagio. Así pues, los dentistas serían una hipotética población de riesgo. La transmisión bacteriana podría llevarse a cabo particularmente durante la cirugía oral y los procedimientos de odontología restauradora, asociados con la creación de aerosoles que pueden llegar a alcanzar una distancia de 1,5 m desde donde se producen (Loster y cols 2009³⁵⁴) Al igual que los odontólogos, los alumnos de Odontología también podrían constituir una población de riesgo, puesto que realizan prácticas clínicas durante su formación académica.

- **Evaluación crítica del diseño del estudio y la metodología empleada**

Para llevar a cabo este trabajo, se contó con tres grupos: estudiantes de 1º (grupo 1) y de 5º de Odontología (grupo 2) y un grupo control (grupo 3) de estudiantes universitarios de 5º curso de carreras no clínicas.

Respecto a los grupos 1 y 2 se trata en realidad de los mismos 35 alumnos a los que se estudió en 1º y en 5º curso. Al ser los mismos individuos se consiguen disminuir al máximo los factores de confusión a la hora de compararlos. Por otro lado, el seguimiento brinda una información preciosa sobre la evolución real de la colonización

³⁵⁰ Goh KL, Chan WK et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2011 Sep;16 Suppl 1:1-9

³⁵¹ Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2011;40:317-24

³⁵² Wang XM, Yee KC, Hazeki-Taylor N et al Oral *Helicobacter pylori*, its relationship to successful eradication of gastric *H. pylori* and saliva culture confirmation. *J Physiol Pharmacol*. 2014 Aug; 65(4):559-66.

³⁵³ Bago I, Bago J, Plečko V et al. The effectiveness of systemic eradication therapy against oral *Helicobacter pylori*. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2011; 40(5):428-32.

³⁵⁴ Loster BW , Czesnikiewicz-Guzik M , Bielanski W et al. Prevalence and characterization of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and colonization in dentists. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2009; 60 Suppl 8:13-8.

en cada individuo que excede la mera comparación de datos de prevalencia entre grupos diversos.

Sólo se reclutó a un grupo control para los alumnos de 5º y no para los de 1º porque se entendió que éstos no presentaban ninguna característica que los diferenciara de la población general puesto que aún no habían comenzado sus prácticas. Esta circunstancia hace que este estudio no sea un verdadero estudio de cohortes puesto que sólo se realizó seguimiento a uno de los grupos.

La investigación de la colonización por *H. pylori* se llevó a cabo por medio de tres técnicas: determinación de anticuerpos totales en suero, determinación de antígeno en heces y test del aliento.

Clásicamente las técnicas para el diagnóstico de infección-colonización por *H. pylori* se dividen en invasivas y no invasivas. De entre las primeras, la endoscopia seguida de biopsia, constituye el gold standard (Wang y cols, 2015³⁵⁵). Sin embargo, las técnicas no invasivas son una buena alternativa en la práctica clínica (Gold y cols, 2014³⁵⁶) por varios motivos: el primero y principal, la endoscopia puede no ser adecuada para pacientes con comorbilidades severas o contraindicaciones. Además supone un mayor coste económico y pese a su elevada especificidad puede dar lugar a falsos negativos dada la distribución parcheada de *H. pylori* en el estómago (Wang y cols, 2015³⁵⁷). En cualquier caso, el uso de cualquier técnica cruenta es algo que excede los límites éticos de este estudio, con la excepción de la serología, que lo es en grado muy bajo.

Incluída dentro del grupo de técnicas no invasivas, la serología presenta la importante limitación de que la presencia de anticuerpos no se relaciona necesariamente con infección-colonización actual, si bien es cierto que se verifica una disminución del título de anticuerpos del 50% tras un tratamiento exitoso (Kosunen, 1995³⁵⁸). Sin embargo, presenta la ventaja de ser el único test que no se altera por cambios locales

³⁵⁵ Wang YK, Kuo FC, Liu CL et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 28; 21(40): 11221–11235.

³⁵⁶ Gold B D. , Gilger M A. and Czinn S J. , New Diagnostic Strategies for Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Pediatric Patients. *Gastroenterol Hepatol* (N Y). 2014 Dec; 10(12 Suppl 7): 1–19.

³⁵⁷ Wang YK, Kuo FC, Liu CL et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 28; 21(40): 11221–11235.

³⁵⁸ Kosunen TU; Antibody titres in *Helicobacter pylori* infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy. *Ann Med* (1995) 27: 605-607.

en el estómago que pueden llevar a una disminución de la carga bacteriana y falsos negativos de los otros (Malfertheiner y cols, 2012³⁵⁹).

En el estudio que nos ocupa, la serología empleada fue una aglutinación en látex que detecta Ac totales. Aunque, de entre todos los métodos disponibles, por consenso, el preferido es el ELISA para detección de anticuerpos IgG (Malfertheiner y cols, 2012³⁶⁰), hay estudios que refieren valores de sensibilidad y especificidad comparables a los de éste para la técnica elegida por nosotros (Vaira y cols, 1998³⁶¹) (Lozniewski y cols, 1996³⁶²) e incluso comparables a los de las técnicas de diagnóstico directo (Oksanen y cols, 1998³⁶³)

El hecho de que sólo se considere a la IgG para el diagnóstico de *H.pylori* se debe a que esta bacteria produce una infección crónica (Malfertheiner y cols, 2012³⁶⁴). Sin embargo, se ha encontrado que un 2% de los pacientes producen una respuesta de IgA en ausencia de IgG con lo que la sola detección de ésta última daría lugar a un 2% de falsos negativos (Kosunen y cols, 1992³⁶⁵). Incluso la IgM, que clásicamente se ha considerado de poca trascendencia en el diagnóstico (Serrano y cols, 2008³⁶⁶) puede ser útil como marcador de infección aguda, pudiendo aparecer en ausencia de las otras dos en fases muy precoces de la infección (Alem y cols, 2002³⁶⁷). Por lo tanto, la detección conjunta de los tres anticuerpos, y no sólo de IgG, tal y como se ha llevado a cabo en el presente trabajo, aumenta la sensibilidad de la técnica. Lógicamente, el aumento de la sensibilidad de una técnica lleva emparejada una disminución de la especificidad y por tanto un aumento de falsos positivos. Para contrarrestar la baja especificidad se empleó un algoritmo de decisión que se explicará más adelante.

³⁵⁹ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.

³⁶⁰ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.

³⁶¹ Vaira D, Holton J, Menegatti M et al Blood tests in the management of *Helicobacter pylori* infection *Gut* 1998;43 (suppl 1):S39-S46

³⁶² Lozniewski A, De Korwin JD, Conroy MC et al Evaluation of Pyloriset Dry, a new rapid agglutination test for *Helicobacter pylori* antibody detection. *J Clin Microbiol*. 1996 Jul;34(7):1773-5.

³⁶³ Oksanen A, Veijola L, Sipponen P et al. Evaluation of Pyloriset Screen, a rapid whole-blood diagnostic test for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol*. 1998 Apr;36(4):955-7.

³⁶⁴ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.

³⁶⁵ Kosunen TU, Seppälä K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1992 Apr 11;339(8798):893-5.

³⁶⁶ Serrano CA, González CG, Rollan AR et al. Lack of diagnostic utility of specific immunoglobulin M in *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Nov;47(5):612-7.

³⁶⁷ Alem M, Alem N, Cohen H et al. Diagnostic value of detection of IgM antibodies to *Helicobacter pylori*. *Exp Mol Pathol*. 2002 Feb;72(1):77-83

Las técnicas de determinación de Ag en heces presentan las ventajas de la fácil obtención y conservación de las muestras, de poder realizarse en cualquier laboratorio de microbiología y de no necesitar la colaboración del paciente (como sucede en el caso de la prueba del aliento). La técnica recomendada para determinación de antígeno en heces es el ELISA con anticuerpos monoclonales que tiene una precisión comparable a la del test del aliento (Malfertheiner y cols, 2012³⁶⁸). En nuestro estudio, la técnica empleada fue un test rápido inmunocromatográfico. Estos test han sido ampliamente estudiados, obteniéndose datos de sensibilidad y especificidad semejantes a otras técnicas diagnósticas invasivas y no invasivas (Jekarl y cols, 2013³⁶⁹) (Kazemi y cols, 2011³⁷⁰) (Choi y cols, 2011³⁷¹) y llegando incluso a asegurarse que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos y el ELISA (Wu y cols, 2006³⁷²). La mayor limitación de la técnica consiste en que no detecta la actividad de la bacteria sino sólo su presencia, con lo cual la positividad no implica la colonización por microorganismos viables, lo que podría ser causa de falsos positivos.

Igualmente, se llevó a cabo el test del aliento que se considera el mejor test para el diagnóstico de *H. pylori* por su gran exactitud y la facilidad con que se lleva a cabo (Gisbert y cols, 2005³⁷³). Resultados falsos-positivos y falsos negativos son poco frecuentes, pero pueden producirse por no seguir las directrices del fabricante (Gatta y cols, 2004³⁷⁴). Puesto que la técnica detecta actividad ureasa y no específicamente a la bacteria, podría dar lugar a falsos positivos en individuos colonizados por otros microorganismos productores de ureasa, lo cual sucede en menos del 5% de los casos (Brown, 2000³⁷⁵). Por otro lado, el uso de fármacos o la presencia de bacteria en poca cantidad podría ser la causa de falsos negativos (Brown, 2000³⁷⁶). En nuestro estudio se minimizó la posibilidad de éstos al incluir la ingesta de dichos fármacos en los criterios de exclusión.

El hecho de emplear tres técnicas diagnósticas diferentes viene avalado por estudios que recomiendan el empleo de, al menos, dos pruebas diferentes para mejorar la

³⁶⁸ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.

³⁶⁹ Jekarl DW, An YJ, Lee S et al. Evaluation of a newly developed rapid stool antigen test using an immunochromatographic assay to detect *Helicobacter pylori*. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66(1):60-4.

³⁷⁰ Kazemi S, Tavakkoli H, Habizadeh MR, Emami MH. Diagnostic values of *Helicobacter pylori* diagnostic tests: stool antigen test, urea breath test, rapid urease test, serology and histology. *J Res Med Sci*. 2011 Sep;16(9):1097-104.

³⁷¹ Choi J, Kim CH, Kim D et al. Prospective evaluation of a new stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, rapid urease test, (13)C-urea breath test, and serology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;26(6):1053-9

³⁷² Wu DC, Wu IC, Wang SW et al. Comparison of stool enzyme immunoassay and immunochromatographic method for detecting *Helicobacter pylori* antigens before and after eradication. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Dec;56(4):373-8.

³⁷³ Gisbert JP, Pajares JM. 13C- urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis*. 2005;37:899-906.

³⁷⁴ Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:823-9.

³⁷⁵ Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission *Epidemiologic Reviews*, 2000, 22(2):283-297

³⁷⁶ Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission *Epidemiologic Reviews*, 2000, 22(2):283-297

sensibilidad (Azuma y cols, 1996³⁷⁷). Ninguna prueba diagnóstica es perfecta, todas tienen ventajas e inconvenientes y, por supuesto, limitaciones y posibilidad de falsos positivos y negativos, como ya se ha relatado. En el caso de la serología, el hecho de que no distinga entre infección-colonización actual o pasada, más aún en nuestro medio, donde la prevalencia de anticuerpos tipo IgG en adultos sanos es alta, es una fuente de falsos positivos que hacen recomendable la realización de técnicas complementarias para llegar a un diagnóstico correcto (III Encuesta de Serovigilancia de la CM 2002³⁷⁸). Algunos autores recomiendan asimismo comprobar los resultados positivos de las técnicas que detectan antígeno con técnicas que detecten anticuerpos o con la prueba del aliento, sobre todo, en poblaciones con baja prevalencia de colonización por *H. pylori* (Ito y cols. 2005³⁷⁹). Incluso para el test del aliento, el gold standard dentro de las técnicas no invasivas, se aconseja la confirmación de un resultado positivo aislado en poblaciones con baja prevalencia de infección, con un método que mida un parámetro diferente, como es el antígeno en heces (Jones y cols 2005³⁸⁰).

Así pues, el hecho de realizar en este estudio tres técnicas diagnósticas diferentes para determinar la colonización por *H. pylori* supuso que se consiguiera mejorar tangiblemente la sensibilidad de nuestra “técnica”, al aumentar la capacidad de detectar positivos. Pero, como ya se ha dicho, el aumento de la sensibilidad se hace siempre a expensas de una disminución de la especificidad. De esta manera, si se hubiera considerado “Positivo” a un sujeto cuando alguna de las técnicas aisladamente hubiera sido positiva, el resultado hubiera sido un aumento importante de falsos positivos. Por lo tanto, es recomendable emplear más de una técnica, pero, en esas circunstancias, se hace fundamental fijar un algoritmo de decisión, es decir, un criterio válido para considerar positividad y negatividad, intentando mantener un equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad.

Aunque no existe una norma unificada en este sentido, bastantes autores coinciden en considerar positividad cuando al menos dos de las técnicas son positivas (Jekarl y cols, 2013³⁸¹) (Honda y cols, 2001³⁸²). En nuestro estudio esta fue la regla a seguir.

³⁷⁷ Azuma T, Kato T, Hirai M, Ito S, Kohli Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996 Jul; 11(7):662-9.

³⁷⁸ III Encuesta de serovigilancia de CM. Boletín epidemiológico de la CM 2002; vol. 8 (5)

³⁷⁹ Ito M, Tanaka S, Kim S et al. A combination of the *Helicobacter pylori* stool antigen test and urea breath test is useful for clinical evaluation of eradication therapy: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;20(8):1241-5.

³⁸⁰ Jones NL, Sherman P, Fallone CA et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: update on the approach to *Helicobacter pylori* infection. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 399-408.

³⁸¹ Jekarl DW, An YJ, Lee S, Lee J, Kim Y, Park YJ, Kim TJ, Kim JJ, Park SH. Evaluation of a newly developed rapid stool antigen test using an immunochromatographic assay to detect *Helicobacter pylori*. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66(1):60-4.

En la Tabla 54 se resumen las posibles combinaciones de las cuales se han resaltado en negrita las que se dieron en la práctica. La penúltima columna de la tabla representa el número de total de casos (juntando los grupos 1, 2 y 3 en uno solo) para cada una de las posibles combinaciones y la última la interpretación del resultado. En rojo se resaltan los casos que habrían sido dudosos de no haber usado el algoritmo de decisión y la interpretación que brinda éste.

Ag Heces	Ac suero	Test del aliento	Nº total de casos (Grupo 1+2+3)	Interpretación
Negativo	Negativo	Negativo	61	Negativo
Positivo	Negativo	Negativo	0	Negativo
Negativo	Positivo	Negativo	5	Negativo
Negativo	Negativo	Positivo	0	Negativo
Positivo	Positivo	Negativo	7	Positivo
Positivo	Negativo	Positivo	0	Positivo
Negativo	Positivo	Positivo	5	Positivo
Positivo	Positivo	Positivo	26	Positivo

Tabla 54: Combinaciones posibles entre las tres técnicas diagnósticas empleadas. Interpretación con algoritmo de decisión. Nº de casos total de cada combinación.

Como puede comprobarse, en la práctica no se produjo ningún positivo aislado de test del aliento ni de la inmunocromatografía en heces en ninguno de los tres grupos. Los únicos positivos aislados fueron los obtenidos mediante serología, que pasaron a considerarse negativos. Los casos dudosos que se presentaron fueron, aparte de los ya citados, aquellos en los que se produjeron discrepancias entre el test del aliento y la inmunocromatografía en heces, puesto que en ningún caso se produjo un negativo aislado de la serología. La positividad de ésta dirimió las discrepancias entre las otras dos técnicas en estos casos.

³⁸² Honda K, Ohkusa T, Takashimizu I, Watanabe M, Amagasa M. High risk of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese dentists. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Aug; 16(8):862-5.

- **Evaluación crítica de los resultados:**

¿Es la realización de prácticas clínicas durante la formación universitaria un factor de riesgo para los estudiantes de Odontología?

En la Tabla 55 se muestran los resultados de colonización por H. pylori que obtuvieron los alumnos de Odontología en 1º y 5º curso. Se han dividido en cuatro grupos que representan las cuatro posibles situaciones:

1. Alumnos que ni estaban colonizados en 1º ni lo están en 5º (-/-)
2. Alumnos que estaban colonizados en 1º y siguen estándolo en 5º (+/+)
3. Alumnos que estaban colonizados en 1º y en 5º ya no lo están (+/-)
4. Alumnos que no estaban colonizados en 1º y en 5º si (-/+)

Cambios 1º/5º	-/-		+/+		+/-		-/+	
Casos	HP1	HP 15	HP 11		HP 6		HP 12	
	HP 2	HP 18	HP 16		HP 7			
	HP 3	HP 19	HP 20		HP 17			
	HP 4	HP 21	HP 22		HP 27			
	HP 5	HP 23	HP 30		HP 28			
	HP 8	HP 24	HP 32		HP 29			
	HP 9	HP 25	HP 34		HP 31			
	HP 10	HP 26						
	HP 13	HP 33						
	HP 14	HP 35						
Total	20		6		6		1	

Tabla 55: Nº de casos de cada una de las posibles evoluciones de la colonización por H. pylori entre 1º y 5º curso

Como queda reflejado en la Tabla 55, en el tiempo que medió entre el principio y el final de la carrera, en seis alumnos se negativizó el resultado y sólo apareció un nuevo positivo. En el resto de los alumnos el resultado permaneció constante.

Así pues, los resultados que obtuvieron los estudiantes de Odontología mostraron una disminución de la colonización por *H. pylori* a medida que aumentaba el tiempo de estancia en la Facultad. De hecho, la colonización fue menor en los alumnos de 5º que en la población general no clínica, representada por el grupo control. Tanto las diferencias en la colonización por *H. pylori* al comparar a los estudiantes en quinto y en primero, como al comparar a los estudiantes de quinto con el grupo control, resultaron estadísticamente significativas. Por lo tanto, se puede concluir que la realización de prácticas clínicas durante la carrera no es un factor de riesgo para la colonización por *H. pylori*.

Estos resultados están en la línea de los obtenidos previamente por otros autores en este grupo poblacional (Malaty y cols, 1992³⁸³) (Banatvala y cols, 1995³⁸⁴) (Lin y cols, 1998³⁸⁵) que no encontraron que la realización de prácticas clínicas incrementara el riesgo de ser colonizado por *H. pylori*. La figura 54 muestra un resumen de los tres artículos citados utilizando el formato que se eligió para ordenar la bibliografía más relevante durante la realización de este trabajo.

Artículo	Muestra	Metodología	Resultados	Conclusiones
Malaty HM, Evans DJ Jr, Abramovitch K, Evans DG, Graham DY; <i>Helicobacter pylori</i> infection in dental workers: a seroepidemiology study. <i>Am J Gastroenterol.</i> 1992 Dec; 87(12):1728-31.	<ul style="list-style-type: none"> • 239 trabajadores dentales: - 89 dentistas - 44 higienistas dentales - 98 asistentes dentales - 8 estudiantes de Odontología 	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA IgG • Cuestionario y entrevistas • Estudio epidemiológico de corte 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia total de <i>H. pylori</i> en trabajadores dentales 24% • Prevalencia en dentistas: 17% • Prevalencia en higienistas: 18% • Prevalencia en asistentes: 34% • Prevalencia en estudiantes: 25% • La prevalencia se incrementa con la edad ($p < 0.05$) 	<ul style="list-style-type: none"> • No existe asociación estadísticamente significativa entre la infección por <i>H. pylori</i> y el tipo, duración o volumen de práctica clínica, o el tipo de instrumental usado • Los trabajadores dentales no están sometidos a un mayor riesgo de contraer la infección por <i>H. pylori</i>

³⁸³ Malaty HM, Evans DJ Jr, Abramovitch K, Evans DG, Graham DY; *Helicobacter pylori* infection in dental workers: a seroepidemiology study. *Am J Gastroenterol.* 1992 Dec; 87(12):1728-31.

³⁸⁴ Banatvala N, Abdi Y, Clements L, Herbert AM, Davies J, Bagg J, Shepherd JP, Feldman RA, Hardie JM. *Helicobacter pylori* infection in dentists--a case-control study. *Scand J Infect Dis.* 1995; 27(2):149-51

³⁸⁵ Lin SK, Lambert JR, Schembri MA, Nicholson L, Johnson IH. The prevalence of *Helicobacter pylori* in practising dental staff and dental students. *Aust Dent J.* 1998 Feb; 43(1):35-9.

<p>Banatvala N, Abdi Y, Clements L, Herbert AM, Davies J, Bagg J, Shepherd JP, Feldman RA, Hardie JM. <i>Helicobacter pylori</i> infection in dentists--a case-control study. <i>Scand J Infect Dis.</i> 1995; 27(2):149-51</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 179 dentistas y estudiantes • 179 controles emparejados por sexo y edad 	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA IgG • Estudio caso-control 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia en dentistas: 16% (11/70); • Prevalencia estudiantes de odontología "clínicos": 6% (3/47) • Prevalencia estudiantes de odontología "pre-clínicos": 10% (6/62). 	<ul style="list-style-type: none"> • No hay diferencias de seropositividad entre casos y controles • Incremento de seropositividad con la edad (p=0.003)
<p>Lin SK, Lambert JR, Schembri MA, Nicholson L, Johnson IH. The prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> in practising dental staff and dental students. <i>Aust Dent J.</i> 1998 Feb; 43(1):35-9.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 92 dentistas • 40 enfermeros dentales • 33 estudiantes 5º • 30 estudiantes 1º • Población normal emparejada por sexo y edad 	<ul style="list-style-type: none"> • ELISA IgG • Estudio caso-control 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia dentistas: 23% (control: 33%) • Prevalencia enfermeros dentales: 18% (control: 30%) • Prevalencia estudiantes de 5º/1º: 18%/16% (control: 17.6%) 	<ul style="list-style-type: none"> • No hay diferencias estadísticamente significativas con la población general • La prevalencia de anticuerpos no se incrementa con los años de práctica o el contacto con los pacientes

Figura 54: Resumen de los artículos relacionados más directamente con este estudio

Como puede comprobarse, en el estudio de Lin la seroprevalencia frente a *H. pylori* fue menor en los trabajadores dentales que en la población general, mientras que en el de Banatvala la seroprevalencia fue más baja en los estudiantes de odontología que en los que aún no habían comenzado a realizar prácticas, coincidiendo con los resultados aquí presentados. En ninguno de los casos, las diferencias halladas fueron estadísticamente significativas, contrariamente a lo que sucede en este estudio. Sin embargo, las diferencias metodológicas y en el diseño de los estudios podrían justificar este particular. De un lado, los tres trabajos citados son estudios de seroprevalencia que emplean únicamente el ELISA IgG para determinar la colonización por *H. pylori*. Esta técnica, como se ha referido con anterioridad, no diferencia entre infección actual o pasada y brinda una información diagnóstica muy limitada. Además, todos ellos fueron estudios transversales, sin seguimiento. Y ninguno se centró específicamente en estudiantes, si bien en dos de ellos, el de Lin y el de Banatvala, se hicieron dos grupos en función de los años de prácticas clínicas realizadas. Capítulo aparte merecen los resultados obtenidos por Malaty y cols en el que el número tan bajo de estudiantes reclutados hace difícil valorarlos independientemente.

Revisando los resultados obtenidos en los estudios realizados a odontólogos se pone de manifiesto la falta de concordancia. Matsuda y cols (2005)³⁸⁶, Honda y cols (2001)³⁸⁷

³⁸⁶ Matsuda R, T Morizane *Helicobacter pylori* infection in dental professionals: A 6-year prospective study. *Helicobacter* 2005 Aug; 10 (4):307-11.

³⁸⁷ Honda K, Ohkusa T, Takashimizu I High et al. risk of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese dentists. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Aug; 16(8):862-5.

y Zhou y cols (2000)³⁸⁸ encontraron que el desempeño de esa profesión podría ser un factor de riesgo para la colonización por *H. pylori*, mientras que los estudios de Loster y cols (2009)³⁸⁹ y Luzza y cols (1995)³⁹⁰ apuntaron en sentido contrario. De entre todos ellos, tan sólo el de Loster y cols hace uso de una técnica no serológica para establecer la presencia de colonización, en este caso el test del aliento. El de Matsuda y cols, según reza su título, es un estudio prospectivo realizado en 6 años, sin embargo en él no se realizó seguimiento de los sujetos sino que se les fue reclutando sucesivamente durante los 6 años que duró.

En cualquier caso, si bien el que los profesionales de la Odontología estén sometidos a un mayor riesgo para la colonización por *H. pylori* debido a su actividad es un asunto controvertido, parece claro que en el caso de los estudiantes universitarios, bien sea por un menor tiempo de exposición, bien por las mejores técnicas de profilaxis que se aplican en la actualidad, no existe un riesgo aumentado de contraer la infección.

- **Evaluación crítica de los resultados:**

Si la realización de prácticas no está en la raíz de la menor prevalencia de colonización por *Helicobacter pylori* en los alumnos de 5º de Odontología ¿a qué se debe? Comparación entre los tres grupos

Una vez descartada la realización de prácticas clínicas como causa de la disminución de la prevalencia de *H. pylori* (puesto que no parece lógico suponer que hacer prácticas sea un factor protector) se pasó a estudiar si alguna de las variables estudiadas podía justificarla. Así pues, se analizaron las diferencias en las distintas variables recogidas en la encuesta epidemiológica y los datos de la exploración bucodental entre los alumnos de Odontología en 1º y 5º y entre los alumnos de 5º y el grupo control. El objeto de comparar los grupos 1 y 2 era, como ya se ha dicho, buscar que otras variaciones en los distintos parámetros estudiados podían justificar los cambios en la colonización por *H. pylori* que se había producido en los cuatro años de carrera. En el

³⁸⁸ Zhou P, Fan XG, Deng SL. The study on serological epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in medical staffs. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2000 Aug 28;25(4):341-2.

³⁸⁹ Loster BW, Czesnikiewicz-Guzik M, Bielanski W et al. Prevalence and characterization of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and colonization in dentists. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2009; 60 Suppl 8:13-8.

³⁹⁰ Luzza F, Maletta M, Imeneo M et al. Evidence against an increased risk of *Helicobacter pylori* infection in dentists: a serological and salivary study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995 Aug;7(8):773-6.

caso de la comparación entre los grupos 2 y 3, el objetivo era corroborar que se trataba de grupos comparables y que, por lo tanto el grupo 3 podía ser un grupo control adecuado para el grupo 2.

Tras comparar los grupos 1 y 2 se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los índices de placa y gingival y en el cepillado dental, aparte, por supuesto, de en la colonización por *H. pylori*. Los estudiantes presentaban en 5º curso índices de placa más altos, índices gingivales más bajos y se cepillaban los dientes con más frecuencia que cuando cursaban 1º.

Con respecto a la comparación entre los grupos 2 y 3, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sexo, consumo de tabaco y alcohol y cepillado de dientes así como en los índices de placa y gingival. El grupo control, con respecto a los estudiantes de 5º presentaba índices gingivales más altos y de placa más bajos, menor cepillado dental y sus integrantes eran más frecuentemente varones, fumadores y consumidores de alcohol.

El hecho de que los grupos 2 y 3 difiriesen tanto fue uno de los más importantes escollos de este trabajo, puesto que podría incapacitar al grupo 3 como control. Si la distribución de las distintas variables no es parecida en ambos grupos, las diferencias en la colonización de *H. pylori* pueden no deberse a la característica diferencial en base a la cual se han establecido los grupos sino a otra de las variables, que sería, por lo tanto, una variable de confusión.

Ciertamente, y pese a que, en base a investigación hasta la fecha no se puede afirmar que ninguna de las variables sexo, alcohol y tabaco estén relacionadas con la colonización por *H. pylori* habida cuenta de que los resultados de los diferentes estudios han llegado a conclusiones dispares (Ford y cols, 2010³⁹¹; Murray y cols 2007³⁹²; González-Carbajal M y cols, 2004³⁹³; Pillay y cols, 2007³⁹⁴; Moayyedi y cols.

³⁹¹ Ford AC, Axon AT. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2010 Sep;15 Suppl 1:1-6.

³⁹² Murray LJ, McCrum EE, Evans AE, Bramford KB. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int J Epidemiol* 2007; 26: 880-887.

³⁹³ González-Carbajal Pascual MG, Ospina CA et al. Influencia de la ingestión de bebidas alcohólicas y del *Helicobacter pylori* en la gastritis crónica de pacientes alcohólicos. *Rev Panam Infectol*. 2004 ; 6 (3): 13-8.

³⁹⁴ Pillay KV, Htun M, Naing NN, Norsa'adah B. *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease: the importance of smoking and ethnicity. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007 Nov;38(6):1102-10.

2002³⁹⁵) el hecho de que los sujetos que componen el grupo 3 sean tan diferentes a los del grupo 2 es probablemente una de las limitaciones más importante de este trabajo. En cualquier caso, se puede asegurar que el grupo 2 presenta una colonización por *H. pylori* inferior a la del grupo 3 y que las diferencias entre la colonización de uno y otro grupo son estadísticamente significativas. La dificultad surge al buscar la razón que origina estas diferencias en la colonización porque podrían, en teoría, deberse al género, consumo de alcohol, consumo de tabaco, al cepillado dental, y/o a los índices de placa y gingival. Lo que si parece claro, en cualquier caso, es que no se deben al hecho de realizar prácticas clínicas puesto que no tiene sentido alguno suponer que las prácticas protejan frente a la colonización habida cuenta de la menor prevalencia en el grupo 2.

- **Evaluación crítica de los resultados:**

Si la realización de prácticas no está en la raíz de la menor prevalencia de colonización por *Helicobacter pylori* en los alumnos de 5º de Odontología ¿a qué se debe? Estudio de la Correlación.

Una vez que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1 y 2 en una serie de variables, hay que comprobar si hay alguna relación entre ellas y *H. pylori*. Hay que tener en cuenta que el hallazgo de diferencias estadísticamente significativas sólo supone que la distribución de resultados para una determinada variable es diferente en ambos grupos, y esta diferencia es tal, que no puede deberse al azar. Y si existen diferencias significativas para dos variables cualesquiera, esto no implica que haya alguna relación entre ellas. En nuestro caso, esto quiere decir que, por poner un ejemplo, aunque se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1 y 2 en la colonización por *H. pylori* y también en el índice de placa, no se puede asegurar que una variable y la otra están relacionadas hasta que no se compruebe que los valores obtenidos para cada paciente en lo que respecta a la colonización, se relacionan de alguna manera con los valores obtenidos en el índice de placa. Esto es, en individuos colonizados por *H. pylori* debería haber un mayor porcentaje de índices de placa altos o bajos y en no colonizados debería suceder lo contrario, para poder asegurar que existe una relación entre ambos parámetros. Para comprobar este particular se usa la correlación.

³⁹⁵ Moayyedi P, Axon AT, Feltbower R et al. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Int J Epidemiol. 2002 Jun;31(3):624-31.

Así pues, se comprobó la existencia de correlación entre la presencia de *H. pylori* y las distintas variables para cada grupo. Y se halló una correlación positiva en los tres grupos entre la colonización y el alto índice gingival y la baja frecuencia de cepillado dental, es decir, que los individuos colonizados tendían a presentar índices gingivales más altos y cepillarse menos los dientes. Y viceversa: los no colonizados presentaban índices gingivales más bajos y mayor frecuencia de cepillado. Además se halló correlación con el sexo en el grupo 2 y con antecedentes familiares, consumo de alcohol y tabaco en el grupo 3. No se halló correlación con índice de placa ni ortodoncia en ninguno de los grupos.

Como ya se ha dicho, la relación de sexo, alcohol y tabaco con *H. pylori* no está demostrada aunque no puede descartarse. En este estudio se relacionó estar colonizado por *H. pylori* con ser varón, beber alcohol y fumar, en consonancia con otros autores que llegaron a similares conclusiones (Murray y cols 2007³⁹⁶; González-Carbajal M y cols, 2004³⁹⁷; Pillay y cols, 2007³⁹⁸; Moayyedi y cols. 2002³⁹⁹).

Con respecto a la existencia de historia familiar de úlcera péptica y cáncer gástrico, el resultado obtenido no es valorable. En el grupo 3, en el que se ha hallado esta correlación, 11 participantes de 35 no supieron contestar a si tenían o no antecedentes familiares, lo cual deja bajo mínimos el tamaño muestral y sin contenido cualquier resultado obtenido.

En cualquier caso, probablemente el resultado más interesante respecto a la correlación es el que tiene que ver con el índice gingival y el cepillado dental. Teniendo en cuenta que estas dos variables son las únicas en las que se produjeron cambios estadísticamente significativos en los alumnos de Odontología (aparte de la colonización por *H. pylori*) y que se correlacionan con dicha colonización en todos los grupos, podríamos encontrar la causa de la disminución de la colonización por *H. pylori* en la mejor higiene dental de los estudiantes en 5º curso, reflejada en los cambios en las dos variables citadas (valores más bajos de índice gingival y en un aumento del nº de cepillados de dientes al día).

³⁹⁶ Murray LJ, McCrum EE, Evans AE, Bramford KB. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int J Epidemiol* 2007; 26: 880-887.

³⁹⁷ González-Carbajal Pascual MG, Ospina CA et al. Influencia de la ingestión de bebidas alcohólicas y del *Helicobacter pylori* en la gastritis crónica de pacientes alcohólicos. *Rev Panam Infectol.* 2004 ; 6 (3): 13-8.

³⁹⁸ Pillay KV, Htun M, Naing NN, Norsa'adah B. *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease: the importance of smoking and ethnicity. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007 Nov;38(6):1102-10.

³⁹⁹ Moayyedi P, Axon AT, Feltbower R et al. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Epidemiol.* 2002 Jun;31(3):624-31.

Según se deduce de los resultados obtenidos, la mejora de los hábitos de higiene oral producida durante el estudio de la licenciatura en Odontología y traducidos en un aumento de cepillados dentales diarios y, de forma objetiva, en una mejora del índice gingival, podría conducir a la disminución de la colonización por *H. pylori* de los alumnos de 5º con respecto a cuando empezaron la carrera y con respecto a la población general.

- **Evaluación crítica de los resultados:**

**La salud oral como factor protector frente a la colonización por *H. pylori*.
Marcadores de salud oral.**

Parece ser que lo que convierte a la placa dental en un reservorio válido para el *H. pylori* es la habilidad que muestra la bacteria para interactuar con diferentes especies bacterianas a las que se adhiere selectivamente por distintos mecanismos como *Fusobacterium nucleatum* y *Fusobacterium periodonticum*, *Porphyromonas gingivalis* o *Bacteroides forsythus* (Pradeep y cols, 2014)⁴⁰⁰. La presencia de *H. pylori* en la placa dental (así como en la saliva, lengua, tejido tonsilar, mucosa oral...) se ha verificado ampliamente en diversos estudios (Payão y cols, 2016)⁴⁰¹. Por otra parte, el hecho de que el *H. pylori* se establezca en la placa dental, que es un biofilm y por tanto difícil de atacar con los tratamientos sistémicos convencionales, puede estar en el origen de las recurrencias tras un tratamiento exitoso. Así, el reservorio oral de *H. pylori* explicaría la relativamente alta tasa de reinfección que existe a pesar de que las estrategias terapéuticas actuales son óptimas (Pradeep y cols, 2014)⁴⁰². En este sentido, autores como Jia y cols (2009)⁴⁰³ comprobaron que el control de la placa dental puede ayudar a prevenir la infección o reinfección por la bacteria, y Sheu y cols (2007)⁴⁰⁴ relacionaron la presencia de enfermedades dentales con la recurrencia de infección. Otros estudios sugieren que la enfermedad periodontal puede favorecer la colonización por *H. pylori* de la placa dental (Umeda y cols, 2003)⁴⁰⁵. Abundando en esta relación, Silva y cols

⁴⁰⁰ Pradeep S Anand, Kavitha P Kamath, and Sukumaran Anil Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection *World J Gastroenterol*. 2014 May 21; 20(19):

⁴⁰¹ Payão SL, Rasmussen LT. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:126-32

⁴⁰² Pradeep S Anand, Kavitha P Kamath, and Sukumaran Anil Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection *World J Gastroenterol*. 2014 May 21; 20(19):

⁴⁰³ Jia CL, Jiang GS, Li CH, Li CR. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. *J Periodontol*. 2009 Oct;80(10): 1606-9.

⁴⁰⁴ Sheu BS, Cheng HC, Yang YJ et al. The presence of dental disease can be a risk factor for recurrent *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy: a 3-year follow-up. *Endoscopy*. 2007 Nov;39(11): 942-7

⁴⁰⁵ Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y, Hayashi J, Morotome-Hayashi Y, Yano K, Aoki A, Ohkusa T, Ishikawa I. High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients. *J Periodontol*. 2003;74:129-134

(2010)⁴⁰⁶ han verificado la relación entre la colonización y la placa y el sangrado gingival. Es decir, puesto que *H. pylori* puede formar parte de la placa dental, las situaciones en las que se produce un acúmulo de la misma predisponen a la colonización e, inversamente, una mejor salud oral, traducida en bajos niveles de placa dental, harán difícil la colonización por *H. pylori* al privarlo de la posibilidad de coagregarse con las distintas especies bacterianas que constituyen la placa y, de esta forma permanecer en la cavidad oral.

En nuestro estudio, se encontró una mejoría de los resultados del índice gingival y el cepillado dental en los alumnos de 5º curso respecto a los obtenidos cuando estudiaban 1º. E igualmente, eran mucho mejores que los obtenidos por el grupo control. Cabe pensar que el motivo de estos resultados podría estar en el aumento de la sensibilización de estos alumnos hacia la higiene dental a lo largo de su formación en Odontología (Badovinac y cols, 2013⁴⁰⁷).

Sin embargo, aunque lo esperable sería que la mejor higiene oral de los alumnos de 5º se correspondiera con índices de placa más bajos, lo cierto es que el índice de placa muestra en nuestro estudio una distribución paradójica. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en dicho índice al comparar al grupo de 1º y de 5º y al de 5º con el control. Por otro lado, se da la circunstancia de que el mayor número de sujetos con índice de placa >25%, lo que en este estudio se ha calificado como alto, se da en el grupo 2 y el menor, en el grupo control. Esto quiere decir que los alumnos que presentaron mejores índices gingivales y de cepillado (grupo 2) obtuvieron los peores índices de placa, y viceversa, los que presentaron mejores índices de placa (grupo 3) fueron los que menos se cepillaban los dientes y mostraron peores índices gingivales. En el grupo 1 la distribución fue similar a la del grupo control. Hay que hacer notar que no se halló correlación entre el índice de placa y la colonización por *H. pylori* en ninguno de los grupos y, por el contrario, si se encontró con el índice gingival y con el cepillado dental en los tres grupos, como ya se ha mencionado, y por ello se deberían considerar más estos dos que aquél. En cualquier caso, los resultados del índice de placa no pueden obviarse, pasando a analizarlos seguidamente.

⁴⁰⁶ Silva DG, Stevens RH, Macedo JM, et al. Presence of *Helicobacter pylori* in supragingival dental plaque of individuals with periodontal disease and upper gastric diseases. *Arch Oral Biol.* 2010 Nov;55(11):896-901.

⁴⁰⁷ Badovinac A, Božić D, Vučinac I, Vešligaj J, Vražić D, Plancak

D. Oral health attitudes and behavior of dental students at the University of Zagreb, Croatia. *J Dent Educ.* 2013;77:1171-8

El primer factor a tener en cuenta es que al comparar los dos índices se pone de manifiesto que aunque el índice de placa sea ampliamente utilizado, probablemente el índice gingival es un mejor marcador de la salud oral, proporcionando una información más real de la misma. Esto se debe a que el índice de O'Leary sólo mide la cantidad de placa, mientras que el índice gingival mide la gravedad de la respuesta inflamatoria del tejido blando alrededor de los dientes ante la presencia de ésta, o sea, los efectos de la placa a largo plazo. La relación entre cantidad de placa bacteriana y severidad de la gingivitis se conoce desde hace tiempo (Socransky, 1970⁴⁰⁸).

Por otro lado, la recomendación actual para evaluar la cantidad de placa es utilizar el revelador de doble tono que diferencia entre la placa bacteriana madura (cariogénica y periodontopática) a la que colorea de azul oscuro, y la placa de menos de 24 horas (placa bacteriana del día) que se tiñe de color rosa. En el trabajo aquí presentado se utilizaron reveladores convencionales monocolor, lo cual introduce un elemento de incertidumbre a la hora de evaluar los resultados del índice de placa. No se puede asegurar que dichos resultados reflejen la realidad de los hábitos de limpieza oral y no se deban a la eventualidad de las últimas 24 horas, o incluso a un ocasional cepillado de dientes previo a la exploración, tanto más en cuanto que no se corresponden ni con los hábitos de cepillado expresados en la encuesta ni, lo que es más importante, con el índice gingival.

Apostillando esto último, cabría pensar que los estudiantes en 5º curso de Odontología podrían sentirse menos intimidados por el hecho de ser sometidos a una exploración oral que los alumnos de 1º y el grupo control. Es lógico suponer que, a la hora de acudir a la exploración bucodental, los alumnos menos acostumbrados se lavarían los dientes primero, mientras que los otros acudirían directamente sin prepararse y, teniendo en cuenta que las exploraciones se llevaron a cabo a última hora de la mañana, es más que probable que los participantes necesitaran un cepillado previo.

Esto que no deja de ser una teoría tiene ciertos visos de realidad. La interacción paciente-odontólogo, el miedo dental, el stress en la atención odontológica, son entidades que se han estudiado ampliamente (Rojas Alcayaga y cols, 2004⁴⁰⁹). En este sentido existe incluso una escala para evaluar las situaciones relacionadas con la atención dental que causan más miedo a los pacientes (Gale, 1972⁴¹⁰). Entre ellas y en

⁴⁰⁸ Socransky, S.S. Relationship of Bacteria to the Etiology of Periodontal Disease. J Dent Res 1970 (Suppl. to No. 2)49:203-222.

⁴⁰⁹ Rojas Alcayaga G, Misrachi Launert C. La interacción paciente-dentista, a partir del significado psicológico de la boca. Av. Odontostomatol 2004; 20-4: 185-191.

⁴¹⁰ Gale, E. "Fears of the dental situation". J. Dent. Res. Vol. 51: 964-6. 1972.

tercer puesto tras la extracción dentaria y el fresado dental, se encuentra la posible mala opinión del dentista respecto a las condiciones de salud oral del paciente. Según el autor de la escala, una crítica hacia las condiciones de la boca es percibida por el paciente como una crítica al "sí mismo". Este efecto, en el caso que nos ocupa, podrían sufrirlo en mayor grado los sujetos del grupo 1 y 3 que los del grupo 2 que, además de "pacientes" son, a su vez, odontólogos.

En cualquier caso y sin buscar una explicación para esta anormal distribución de los valores del índice de placa, el hecho de que, por un lado, no se diera ninguna instrucción sobre cómo acudir al examen oral, ni se tuviera en cuenta a la hora de valorar el mismo si los participantes se habían cepillado o no los dientes previamente y, por otro, se careciera del revelador de placa bitonal que, como ya se ha dicho, hubiera diferenciado entre la placa antigua y la reciente, hace muy complicado valorar adecuadamente los resultados del índice de placa. Y además merma claramente su trascendencia al enfrentarlos a los de índice gingival, que, por alterarse menos por cuestiones circunstanciales son mejores para evaluar el estado de salud oral.

En conclusión, si bien es posible que, hace tiempo y aún ahora dependiendo de las condiciones socioeconómicas, desempeñar la Odontología fuera un factor de riesgo para la colonización por *Helicobacter pylori*, según nuestros resultados, no parece existir una relación entre ambos en nuestro medio en la actualidad, probablemente debido a la implantación de hábitos de profilaxis adecuados. Los resultados de nuestro estudio apuntan en este sentido y sugieren, además, la posibilidad de que la higiene bucal sea un factor a tener en cuenta para prevenir la infección-colonización por *Helicobacter pylori*.

Conclusiones

- La realización de prácticas clínicas no influye en la colonización-infección por *Helicobacter pylori* en los alumnos de Odontología de la Universidad de Granada.
- Los alumnos de Odontología de la Universidad de Granada mejoran su índice gingival, aumentan la frecuencia de cepillados dentales y presentan una menor colonización por *Helicobacter pylori* a medida que aumentan su estancia en la Facultad.
- Los alumnos de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada se cepillan los dientes con más frecuencia y presentan mejores índices gingivales y una menor colonización por *Helicobacter pylori* que los estudiantes de su misma edad de otras Facultades no relacionadas con el ámbito sanitario.
- Los estudiantes de la Universidad de Granada colonizados por *Helicobacter pylori* se cepillan los dientes con menos frecuencia y tienden a tener índices gingivales más altos que los no colonizados por la bacteria.
- No se puede asegurar que el sexo, consumo de alcohol, consumo de tabaco, antecedentes familiares e índice de placa estén relacionados con la colonización por *Helicobacter pylori* en los estudiantes de la Universidad de Granada.
- El uso de ortodoncia no parece estar relacionados con la colonización por *Helicobacter pylori* en los estudiantes de la Universidad de Granada.

Bibliografía

III Encuesta de serovigilancia de CM. Boletín epidemiológico de la CM 2002; vol. 8 (5)

Adachi K, Fujishiro H, Mihara T, Komazawa Y, Kinoshita Y. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:168-71.

Agha A, Graham DY. Evidence-based examination of the African enigma in relation to *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 523-9.

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975; 25(4):229-35.

Alagarantham TP, Pai M, Vaidehi T, Thomas J. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in an urban, upper class population in Chennai. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18: 66-68.

Alarcón T, Domingo D, López Brea M. Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori*. *Intern J Antimicrob Agents* 1999;12: 19-26.

Alem M, Alem N, Cohen H, England T, Hamed N, Moussazadeh M, Roth JA, Shen GQ. Diagnostic value of detection of IgM antibodies to *Helicobacter pylori*. *Exp Mol Pathol*. 2002 Feb;72(1):77-83.

Al Asqah M, Al Hamoudi N, Anil S, Al Jebreen A, Al-Hamoudi WK. Is the presence of *Helicobacter pylori* in dental plaque of patients with chronic periodontitis a risk factor for gastric infection? *Can J Gastroenterol* 2009 Mar;23(3):177-9.

Al-Hawajri AA, Keret D, Simhon A, Zlotkin A, Fishman Y, Bercovier H, Rahav G. *Helicobacter pylori* DNA in dental plaques, gastroscopy, and dental devices. *Dig Dis Sci*. 2004 Aug;49(7-8):1091-4.

American Gastroenterological Association. Medical Position Statement: Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 579-581.

Andrews J, Marsden B, Brown D, Wong VS, Wood E, Kelsey M. Comparison of three stool antigen test for *Helicobacter pylori* detection. *J Clin Pathol* 2001; 56: 769-771.

Appelmek BJ, Vanderbroucke-Grauls CMJE. H. pylori and Lewis antigens. *Gut* 2000; 47: 10-11.

Appelmek B, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran A, Aspinal G, Forte J et al. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood antigens in autoimmunity. *Infect Immun* 1996; 35: 2489-97

Asaka M., Kimura T., Kudo M., Takeda H., Mitani S., Miyazaki T., Miki K., Graham D. Y. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology*.1992;102:760-766

Ashorn M., Ruuska T., Karikoski R., Valipakka J., Maki M. Gastric mucosal cell densities in *Helicobacter pylori*-positive and -negative dyspeptic children and healthy controls. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*1994;18:146-151.

Aspinall GO y Monteiro MA. Lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* strains P466 and MO19: structures of the O antigen chain and core oligosaccharide regions. *Biochemistry* 1996; 35: 2489-2497.

Atuma C., Engstrand L., Holm L. Extracts of *Helicobacter pylori* reduce gastric mucosal blood flow through a VacA- and CagA-independent pathway in rats. *Scand. J. Gastroenterol*. 1998;33:1256-1261.

Avcu N, Avcu F, Beyan C, Ural AU, Kaptan K, Ozyurt M, Nevruz O, Yalçın A. The relationship between gastric-oral *Helicobacter pylori* and oral hygiene in patients with vitamin B12-deficiency anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001 Aug;92(2):166-9.

- Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *J Adv Res.* 2015 Jul; 6(4):539-47.
- Azuma T. *Helicobacter pylori* CagA protein variation associate with gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol* 2004; 39: 97-103
- Azuma T, Kato T, Hirai M, Ito S, Kohli Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* .1996 Jul; 11(7):662-9.
- Badovinac A, Božić D, Vučinac I, Vešligaj J, Vražić D, Plancak D. Oral health attitudes and behavior of dental students at the University of Zagreb, Croatia. *J Dent Educ.* 2013;77:1171-8
- Bago I, Bago J, Plečko V, Aurer A, Majstorović K, Budimir A. The effectiveness of systemic eradication therapy against oral *Helicobacter pylori*. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2011; 40(5):428-32.
- Banatvala N, Abdi Y, Clements L, Herbert AM, Davies J, Bagg J, Shepherd JP, Feldman RA, Hardie JM. *Helicobacter pylori* infection in dentists--a case-control study. *Scand J Infect Dis.* 1995; 27(2):149-51
- Bauerfeind P., Garner R., Dunn B. E., Mobley H. L. T. Synthesis and activity of *Helicobacter pylori* urease and catalase at low pH. *Gut.*1997;40:25–30.
- Beales I. L., Crabtree J. E., Scunes D., Covacci A., Calam J. Antibodies to CagA protein are associated with gastric atrophy in *Helicobacter pylori* infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996;8:645–649.
- Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. *Epidemiol Infect* 2006;134:439-49.
- Benhamida A., Man W. K., Mcneil N., Spencer J. Histamine, xanthine oxidase generated oxygen derived free radicals and *Helicobacter pylori* in gastroduodenal inflammation and ulceration. *Inflam. Res.* 1998;47:193–199.
- Beswick E, Das S, Pinchuck I et al. *Helicobacter pylori* induced IL-8 production by gastric epithelial cell up-regulates CD 74 expression. *J Immunol* 2005;175: 171-176.
- Beswick E, Suárez G, Reyes V. *H. pylori* and host interactions that influence pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5599-5605
- Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *Br. Med. J.*1998;316:1507–1510.
- Bravo LE, van Doorn LJ, Realpe JL, Correa P. Virulence associated genotypes of *Helicobacter pylori*: do they explain the African enigma? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2839-42.
- Briede J, Pot R, Kuipers E, van Vliet A, Kleinjans J, Kusters J. The presence of the *cag* pathogenicity island is associated with increased superoxide anion radical scavenging activity by *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005 May 1;44(2):227-32.
- Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission *Epidemiologic Reviews*, 2000, 22(2):283-297
- Boquet P, Ricci V, Galmiche A, Gauthier N. Gastric cell apoptosis and *Helicobacter pylori*: has the main function of VacA finally been identified? *Trends Microbiol* 2003; 11: 410-413.
- Bode G, Mauch F, Malferttheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect* 1993; 111:483-90.

- Boughan P, Argent R, Body Maolapel M et al. Nucleotide- binding oligomerization domain 1 and epidermal growth factor receptor: critical regulators of beta defensins during infection. *J Biol Chem* 2006; 281: 11637-48
- Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:1519–25
- Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Quesada M, et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1385-91.
- Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A, Di Caro S, Gabrielli M, Santarelli L, Nista E, Lapascu A, De Martini D, Gasbarrini A. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2002; 34: S81-3.
- Cao P, Cover T. Two Different Families of hopQ alleles in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4504-4511
- Caputo R, Tuccillo C, Manzo B, Zarrilli R, Torotra G, Blanco C et al. *Helicobacter pylori* VacA toxin up-regulates vascular endothelial growth factor expression in MKN 28 gastric cells through an epidermal growth receptor-cyclooxygenase 2 dependent mechanism. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2015-21.
- Chalk P. A., Roberts A. D., Blows W. M. Metabolism of pyruvate and glucose by intact cells of *Helicobacter pylori* studied by ¹³C NMR spectroscopy. *Microbiology*.1994;140:2085–2092.
- Chiba T, Seno H, Marusawa H, Wakatsuki Y, Okazaki K. Host factors are important in determining clinical outcomes of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1-9.
- Choi J, Kim CH, Kim D, Chung SJ, Song JH, Kang JM, Yang JI, Park MJ, Kim YS, Yim JY, Lim SH, Kim JS, Jung HC, Song IS. Prospective evaluation of a new stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, rapid urease test, (13)C-urea breath test, and serology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;26(6):1053-9
- Chow TK, Lambert JR, Wahlqvist ML, et al. *Helicobacter pylori* in Melbourne Chinese immigrants: evidence for oral-oral transmission via chopsticks. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:562-9.
- Clyne M., Labigne A., Drumm B. *Helicobacter pylori* requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect. Immun*.1995;63:1669–1673.
- Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (supl 1): S37-S43.
- Correa P. Anatomía patológica de la infección por *Helicobacter pylori*. En: Lopez Brea M (ed). *Helicobacter pylori: retos para el siglo XXI*. Microbiología, clínica y tratamiento. Barcelona: Prous Science; 1999. pp. 213-218.
- Cover T, Blanke S. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 320- 332.
- Cover T, Hanson P, Heuser J. Acid-induced dissociation of VacA, the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin , reveals its pattern of assembly. *J Cell Biol* 1997; 138: 759-69
- Craanen M. E., Dekker W., Blok P., Ferwerda J., Tytgat G. N. J. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut*. 1992;33:16–20.
- Crabtree J. Immunopathological aspects of *Helicobacter pylori* associated injury of the gastric mucosa. *Mol. Med*. 1994;31:1340–1348.

Crabtree J. E., Perr S., Mora A., Peich P., Tompkin D. S., Lindle I. J. D. Neutrophil IL-8 secretion induced by *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89:1337

Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, Nista EC, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Effect of different probiotic preparations on anti- *Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study: *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744-49.

Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12: 354-62.

Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. High prevalence of potentially virulent strains of *Helicobacter pylori* in the general male British population. *Gut* 2000; 47: 23-5.

Dattoli VC, Veiga RV, da Cunha SS, Pontes-de-Carvalho LC, Barreto ML, Alcântara-Neves NM. Seroprevalence and potential risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Brazilian children. *Helicobacter.* 2010 Aug;15(4):273-8.

Davies G. R., Collins C. E., Banatvala N., Sheaff M. T., Abdi Y., Clements L., Rampton D. S. A direct relationship between infective load of *Helicobacter pylori* and oxygen free radical production in antral mucosal biopsies. *Gut.* 1993;34(Suppl. 1):73.

Depamphilis M. L., Adler J. Attachment of flagellar basal bodies to the cell envelope: specific attachment to the outer, lipopolysaccharide membrane and the cytoplasmic membrane. *J. Bacteriol.* 1971;105:396-407

Dixon B. *Harmonius coexistence.* *Lancet Infect Dis* 2003; 3 (3):178.

Dixon, M F. Chapter 38: Pathology of Gastritis and Peptic Ulceration. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics.* Edited by Mobley H, Mendz G, and Hazell L. Washington (DC): ASM Press; 2001. ISBN-10: 1-55581-213-9.

Dobbs SM, Charlett A, Dobbs RJ, et al. Antimicrobial surveillance in idiopathic parkinsonism: indication-specific improvement in hypokinesia following *Helicobacter pylori* eradication and non-specific effect of antimicrobials for other indications in worsening rigidity. *Helicobacter* 2013;18:187-96.

Doig, P., P. W. O'Toole, and T. J. Trust. 1997. Molecular characterization of *H. pylori* surface antigens, p. 177-189. C. L. Clayton and H. L. T. Mobley (ed.), *Helicobacter pylori Protocols.* Humana Press Inc., Totowa, N.J.

Dominguez-Muñoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malferteiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1997;40:459-62.

Dore MP, Bilotta M, Vaira D, Manca A, Massarelli G, Leandro G et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1161-64.

Dubois A, Berg DE, Incecik ET, et al. Transient and persistent experimental infection of nonhuman primates with *Helicobacter pylori*: implications for human disease. *Infect Immun* 1996;64:2885-91.

Duś I, Dobosz T, Manzin A, Loi G, Serra C, Radwan-Oczko M. Role of PCR in *Helicobacter pylori* diagnostics and research--new approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013 Apr 9;67:261-8

Dye BA, Kruszon-Moran D, McQuillan G. The relationship between periodontal disease attributes and *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *Am J Public Health.* 2002 Nov ;92(11): 1809-15.

Eaton K. A., Brooks C. L., Morgan D. R., Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect. Immun.* 1991;59:2470–2475

Eaton K. A., Morgan D. R., Krakowka S. Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* 1992;37:123–127.

Edwards N. J., Monteiro M. A., Faller G., Walsh E. J., Moran A. P., Roberts I. S., High N. J. Lewis X structures in the O antigen side-chain promote adhesion of *Helicobacter pylori* to the gastric epithelium. *Mol. Microbiol.* 2000;35:1530–1539.

Eidt, S., M. Stolte, and R. Fischer. 1994. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Pathol.* 47:436-439

El-Omar, E. M., K. Oien, A. El-Nujumi, D. Gillen, A. Wirz, S. Dahill, C. Williams, J. E. S. Ardill, and K. E. L. McColl. 1997. Helicobacter pylori infection and chronic acid hyposecretion. *Gastroenterology* 113:15-24

El Zimaity H. M., Wu J., Graham D. Y. Modified Genta triple stain for identifying *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Pathol.* 1999;52:693–694.

Enno A., O'Rourke J. L., Braye S., Howlett C. R., Lee A. Antigen-dependent progression of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma in the stomach. *Am. J. Pathol.* 1998;152:1625–1632.

Esfahanizadeh N, Modanlou R. Correlation between oral hygiene and Helicobacter pylori infection. *Acta Med Iran.* 2010 Jan-Feb;48(1):42-6.

Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006.

Fallone CA. Determinants of ethnic or geographical differences in infectivity and transmissibility of *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 251-55.

Fan X, Gunasena H, Cheng Z. Helicobacter pylori urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000; 165: 1918-24

Fantry GT, Zheng QX, James SP. Conventional cleaning and disinfection techniques eliminate the risk of endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:227-32.

Fernández-Tilapa G, Axinecuilteco-Hilera J, Giono-Cerezo S, Martínez-Carrillo DN, Illades-Aguiar B, Román-Román A. vacA genotypes in oral cavity and Helicobacter pylori seropositivity among adults without dyspepsia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Mar 1;16(2):e175-80.

Figura N., Orderda G. Reflections on the first description of the presence of *Helicobacter* species in the stomach of mammals. *Helicobacter.* 1996;1:4–5.

Flores HB, Salvana A, Ang ELR, Estanislao NI, Velasquez ME, Ong J, et al. Duration of Proton-Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for Helicobacter pylori Eradication: a Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2010;138 (Suppl.1):M1138

Frenck RW Jr, Clemens J. Helicobacter in the developing world. *Microbes Infect* 2003; 5: 705-13.

Forest K. T., Langford P. R., Kroll J. S., Getzoff E. D. Cu₂Zn superoxide dismutase structure from a microbial pathogen establishes a class with a conserved dimer interface. *J. Mol. Biol.* 2000;296:145–153

Ford AC, Axon AT. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. *Helicobacter.* 2010 Sep;15 Suppl 1:1-6.

- Fowler M, Thomas R, Atherton J, Roberts I, High N. Galectina-3 binds to *Helicobacter pylori* O antigen: it is upregulated and rapidly secreted by gastric epithelial cells in response to *Helicobacter pylori* adhesion. *Cell Microbiol* 2006; 8: 44-54.
- Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(suppl 2):93-103.
- Gale, E. "Fears of the dental situation". *J. Dent. Res.* Vol. 51: 964-6. 1972.
- Gasbarrini A, Gasbarrini G, Pelosini I, Scarpignato C. Eradication of *Helicobacter pylori*: are rifamixin-based regimens effective. *Digestion* 2006; 73 (supl 1): 129-135.
- Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:823-9.
- Geis G., Leying H., Suerbaum S., Mai U., Opferkuch W. Ultrastructure and chemical analysis of *Campylobacter pylori* flagella. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27:436-441.
- Genta R. M., Hamner H. W., Graham D. Y. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum. Pathol.* 1993;24:577-583.
- Gerhard M, Lehn N, Neumayer N et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood- group antigen-binding adhesion. *Proc Natl acad Sci USA* 1999; 96: 12778-83
- Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con *H. pylori*: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(supl.1):16-27.
- Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis.* 2005;37:899-906.
- Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Perez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:243-7.
- Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y; Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter.* 2011 Sep;16 Suppl 1:1-9
- Gold B D. , Gilger M A. and Czinn S J. , New Diagnostic Strategies for Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Pediatric Patients. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2014 Dec; 10(12 Suppl 7): 1-19.
- González-Carbajal Pascual MG, Ospina CA, Sandoval FJ, Castellanos FM, Ávalos GR. Influencia de la ingestión de bebidas alcohólicas y del *Helicobacter pylori* en la gastritis crónica de pacientes alcohólicos. *Rev Panam Infectol.* 2004 ; 6 (3): 13-8.
- Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000;355:358-62.
- Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 290-9.
- Goodwin C. S., Armstrong J. A., Chilvers T., Peters M., Collins M. D., Sly L., McConnel W., Harper W. E. S. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1989 ;39:397-405.

Goodwin C. S., McConnell W., McCulloch R. K., McCullough C., Hill R., Bronsdon M. A., Kasper G. Cellular fatty acid composition of *Campylobacter pylori* from primates and ferrets compared with those of other campylobacters. *J. Clin. Microbiol.* 1989;27:938–943.

Goodwin C. S., McCulloch R. K., Armstrong J. A., Wee S. H. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J. Med. Microbiol.* 1985;19:257–267.

Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review; are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1077-1086.

Graham D. Y. Pathogenic mechanisms leading to *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1992;4(Suppl. 2):9–16.

Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut.* 2010;59:1143-53.

Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; Actualización 2012. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3

Guruje JL, Falk PG, Lorenz RG, Epithelial attachment alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 395-3930.

Hacker J., Blum-Oehler G., Muhldorfer I., Tschape H. Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol. Microbiol.* 1997;23:1089–1097.

Hanby A. M., Poulson R., Singh S. et al. Spasmolytic polypeptide is a major antral peptide: distribution of the trefoil peptides human spasmolytic polypeptide and pS2 in the stomach. *Gastroenterology* 1993; 105:1110–1116.

Harper CG, Feng Y, Xu S, Taylor NS, Kinsel M, Dewhirst FE, Paster BJ, Greenwell M, Levine G, Rogers A, Fox JG. *Helicobacter cetorum* sp. nov., a urease-positive *Helicobacter* species isolated from dolphins and whales. *J Clin Microbiol.* 2002 Dec;40(12):4536-43.

Hazell SL. Urease and catalase as virulence factors of *Helicobacter pylori*. En Mengue H, Gregor M, Tytgat GNJ, Marshall BJ, McNulty CAM, eds 1991. *Helicobacter pylori* Springer Verlag Berlin.

Henning E, Godlewski M, Butruk E, Ostrowski J. *Helicobacter pylori* VacA cytotoxin interacts with fibronectin and alters HeLa cell adhesion and cytoskeletal organization in vitro. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44: 143-50

Hernández-Fernández A, Oñate-Sánchez RE, Cabrerizo-Merino MC, de Arriba-de la-Fuente F, Heras-Fernando I, Vicente-García V. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Jan 1;17(1):e94-e101.

Höcker M, Hogenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors: one part of a big picture. *Lancet* 2003; 362:1231-33.

Hols O., Ulme A. J., Brad H., Fla H.-D., Rietsche E. T. Biochemistry and cell biology of bacterial endotoxins. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1996;16:83–104.

Honda K, Ohkusa T, Takashimizu I, Watanabe M, Amagasa M. High risk of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese dentists. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Aug; 16(8):862-5.

Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A; World Gastroenterology Organization. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation GlobalGuideline. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011 Sep; 20(3):299-304.

Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, *et al.* The combination of Helicobacter pylori- and cytotoxin-associated gene-A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study. *Atherosclerosis* 2013;230:67–72

Ilver D, Amqvist A, Ogren J *et al.* Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histoblood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 377-379.

Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B, Is Helicobacter pylori infection in childhood a risk factor for gastric cancer? *Pediatrics* 2001; 107: 373-80

International Agency for Research on Cancer. 1994. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 61: schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

Inoue M, Tsugane S, Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J* 2005; 81: 419- 24

Ishihara S., Kaji T., Kawamura A., Rumi M. A., Sato H., Okuyama T., Adachi K., Fukuda R., Watanabe M., Hashimoto T., Hirakawa K., Matsushima Y., Chiba T., Kinoshita Y. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting Helicobacter pylori in stools after eradication therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000;14:611–614.

Ito, S. 1967. Anatomic structure of the gastric mucosa, p. 705–741. In C. F. Code (ed.), *Alimentary Canal*. American Physiological Society, Washington, D.C.

Ito M, Tanaka S, Kim S, Tahara K, Kawamura Y, Sumii M, Takehara Y, Hayashi K, Okamoto E, Kunihiro M, Kunita T, Imagawa S, Takata S, Ueda H, Egi Y, Hiyama T, Ueno Y, Kitadai Y, Yoshihara M, Chayama K. A combination of the Helicobacter pylori stool antigen test and urea breath test is useful for clinical evaluation of eradication therapy: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Aug;20(8):1241-5.

Jekarl DW, An YJ, Lee S, Lee J, Kim Y, Park YJ, Kim TJ, Kim JI, Park SH. Evaluation of a newly developed rapid stool antigen test using an immunochromatographic assay to detect Helicobacter pylori. *Jpn J Infect Dis.* 2013;66(1):60-4.

Jia CL, Jiang GS, Li CH, Li CR. Effect of dental plaque control on infection of Helicobacter pylori in gastric mucosa. *J Periodontol.* 2009 Oct;80(10): 1606-9.

Jiang X, Doyle MP. Growth supplements for Helicobacter pylori. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1984-1987.

Jones NL, Sherman P, Fallone CA, Flook N, Smail F, Veldhuyzen van Zanten S, Hunt R, Thomson A. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: update on the approach to Helicobacter pylori infection. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 399-408.

Josenhans C., Labigne A., Suerbaum S. Comparative ultrastructural and functional studies of Helicobacter pylori and Helicobacter mustelae flagellin mutants: both flagellin subunits, FlaA and FlaB, are necessary for full motility in Helicobacter species. *J. Bacteriol.* 1995;177:3010–3020.

Kato M, Saito M, Fukuda S, Kato C, Ohara S, Hamada S, Nagashima R, Obara K, Suzuki M, Honda H, Asaka M, Toyota T. 13C-Urea breath test, using a new compact nondispersive isotope-selective infrared spectrophotometer: comparison with mass spectrometry. *J Gastroenterol* 2004; 39: 629-34.

Kawano S, Tsujii M, Fusamoto H, Sato N, Hamada T. Chronic effect of intragastric ammonia on gastric mucosa structures in rats. *Dig Dis Sci* 1991; 36:33.

Kazemi S, Tavakkoli H, Habizadeh MR, Emami MH. Diagnostic values of *Helicobacter pylori* diagnostic tests: stool antigen test, urea breath test, rapid urease test, serology and histology. *J Res Med Sci*. 2011 Sep;16(9):1097-104.

Kiesslich R, Goetz M, Burg J, Stolte M, Siegel E, Maeurer MJ, Thomas S, Strand D, Galle PR, Neurath MF. Diagnosing *Helicobacter pylori* *in vivo* by confocal laser endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 2119-2123.

Kim J. S., Jung H. C., Kim J. M., Song I. S., Kim C. Y. Interleukin-8 expression by human neutrophils activated by *Helicobacter pylori* soluble proteins. *Scand. J. Gastroenterol*. 1998;33:1249–1255

Kimura A, Matsubasa T, Kinoshita H, et al. Helicobacter Pylori seropositivity in patients with severe neurologic impairment. *Brain Dev* 1999;21:113-17.

Kikuchi S, Dore MP. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10: 1-4.

Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 407-17.

Konturek JW. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol*. 54 Suppl 3, Dec 2003; pp. 23–41.

Konturek P. C., Ernst H., Konturek S. J., Bobrzynski A. J., Faller G., Klingler C., Hahn E. G. Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut*. 1997;40:463–469.

Kostrzynska M., Betts J. D., Austin J. W., Trust T. J. Identification, characterization, and spatial localization of two flagellin species in *Helicobacter pylori* flagella. *J. Bacteriol*. 1991;173:937–946.

Kosunen TU; Antibody titres in *Helicobacter pylori* infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy. *Ann Med* (1995) 27: 605-607.

Kosunen TU, Seppälä K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1992 Apr 11;339(8798):893-5.

Krishnamurthy P., Parlow M., Zitzer J. B., Vakil N. B., Mobley H. L., Levy M., Phadnis S. H., Dunn B. E. *Helicobacter pylori* containing only cytoplasmic urease is susceptible to acid. *Infect. Immun*. 1998;66:5060–5066

Kuipers E. J. Relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1998;12(Suppl. 1):25–36.

Kuipers, E. J., L. Lundell, E. C. Klinkenberg-Knol, N. Havu, H. P. Festen, B. Liedman, C. B. Lamers, J. B. Jansen, J. Dalenback, P. Snel, G. F. Nelis, and S. G. Meuwissen. 1996. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N. Engl. J. Med*. 334:1018-1022.

Kuipers, E. J., A. M. Uytendinck, A. S. Pena, H. J. Hazenberg, E. Bloemena, J. Lindeman, E. C. Klinkenberg-Knol, and S. G. Meuwissen. 1995. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am. J. Gastroenterol*. 90:1401-1406.

Kusters J. G., Gerrits M. M., Vanstrijp J., Vandenbroucke-graals C. Cocoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect. Immun*. 1997;65:3672–3679.

Kuwahara H, Miyamoto Y, Akaike T, Kubota T, Sawa T, Okamoto S, Maeda H. *Helicobacter pylori* urease suppresses bactericidal activity of peroxydinitrite via carbon dioxide production. *Infect Immun* 2000; 68: 4378-83

Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.*1998; 129:547-50.

Laine L, Sugg J, Suchower L, Neil G. Endoscopic biopsy requirements for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:664-9.

Lambert JR., Dunn KL., Eaves ER., Korman MG., Hansky J., Pinkard K. J. 1985. Pyloric CLO in the human stomach *Med. J. Aust* 143:174. (Letter.)

Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, et al. Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:922-9.

Lee A, Phillips MW, O'Rourke JL, Paster BJ, Dewhirst FE, Fraser GJ, Fox JG, Sly LI, Romaniuk PJ, Trust TJ et al. *Helicobacter muridarum* sp. nov., a microaerophilic helical bacterium with a novel ultrastructure isolated from the intestinal mucosa of rodents. *Int J Syst Bacteriol.* 1992; 42: 27-36

Lee A., Dixon M. F., Danon S. J., Kuipers E., Megraud F., Larsson H., Mellgard B. Local acid production and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. *Eur. J. Gastroenterol.* 1995;7:461-465.

Lee A. The microbiology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand Jn Gastroenterol* 2004; 29 (Suppl. 201): 2-6.

Lin SK, Lambert JR, Schembri MA, Nicholson L, Johnson IH. The prevalence of *Helicobacter pylori* in practising dental staff and dental students. *Aust Dent J.* 1998 Feb; 43(1):35-9.

Lockard V. G., Boler R. K. Ultrastructure of a spiraled micro-organism in the gastric mucosa of dogs. *Am. J. Vet. Res.*1970;31:1453-1462

Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323: 920-2.

López- Brea M, Alarcón T, Baquero M, Domingo D, López-Brea M, Royo G. Editores Cercenado E y Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Helicobacter pylori*. Procedimientos en Microbiología Clínica: Recomendaciones de la SEIMC, 2004.

López-Brea M, Alarcón T, Boixeda D. Infecciones por *Campylobacter* y *Helicobacter*. Tratado Seimc de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid. Panamericana. 2005. Pp 393-398.

López-Brea M, Alarcón T, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. The year of *Helicobacter pylori* 1997. *Curr Opin Gastroenterol* 1997; 13 (supl 1). 13-19.

López- Brea M, Domingo D, Alarcón T. Diagnóstico por la infección de *Helicobacter pylori*. En: López-Brea M (ed). La infección por *Helicobacter pylori* en el niño. Madrid. Ergon. 2007; 49-60.

Loster BW , Czesnikiewicz-Guzik M , Bielanski W , Karczewska E, Loster JE , Kalukin J , Guzik TJ , Majewski S , Konturek SJ. Prevalence and characterization of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and colonization in dentists. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society.* 2009; 60 Suppl 8:13-8.

Lozniewski A, De Korwin JD, Conroy MC, Plenat F, Weber M Evaluation of Pyloriset Dry, a new rapid agglutination test for *Helicobacter pylori* antibody detection. *J Clin Microbiol.* 1996 Jul;34(7):1773-5.

Luzza F, Maletta M, Imeneo M, Fabiano E, Doldo P, Biancone L, Pallone F. Evidence against an increased risk of *Helicobacter pylori* infection in dentists: a serological and salivary study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995 Aug;7(8):773-6.

Macnab, R. M. 1996. Flagella and motility, p. 123–145. In F. C. Neidhardt, R. Curtiss III, J. L. Ingraham, E. C. C. Lin, K. B. Low, B. Magasanik, W. S. Reznikoff, M. Riley, M. Schaechter, and H. E. Umbarger (ed.), *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*, 2nd ed. ASM Press, Washington, D.C.

Magalhaes Queiroz DM, Luzza F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11: 1-5.

Malaty HM, Evans DJ Jr, Abramovitch K, Evans DG, Graham DY; *Helicobacter pylori* infection in dental workers: a seroepidemiology study. *Am J Gastroenterol.* 1992 Dec; 87(12):1728-31.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012 May;61(5):646-64.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6-30.

Marchildon PA, Sugiyama T, Fukada Y, Peacpck JS, Asaka M, Shimoyama T, Graham DY. Evaluation of the effects of strain-specific antigen variation on the accuracy of serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1480-1485.

Marques T, David L, Reis C, Nogueira A. Topographic expression of MUC5AC and MUC6 in the gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori* and in associated diseases. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 665-672.

Marshall BJ. The discovery that *Helicobacter pylori*, a spiral bacterium, caused peptic ulcer disease. En Marshall BJ (Ed). *Helicobacter* pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered *Helicobacters*, 1892-1982. *Blackwell Science Asia* 2002; 165-202

Marshall BJ, Armstrong JA, Mcgechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985; 142: 436-439.

Marshall B. J., Goodwin C. S. Revised nomenclature of *C. pyloridis*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1987;37:68.

Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1068-1069

Martín de Argila C, Boixeda D, Canton R, Mir N, De Rafael L, Gisbert J et al. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8-12: 1165-1168.

Martínez MJ. Tratamiento de la infección de *Helicobacter pylori*. En: López- Brea M (ed). La infección de *Helicobacter pylori* en el niño. Madrid. Ergon. 2007; 81-89.

Matsuda R, Morizane T, Tsunematsu S, Kawana I, Tomiyama M. *Helicobacter pylori* prevalence in dentists in Japan: a seroepidemiological study. *J Gastroenterol.* 2002; 37(4):255-9.

Matsuda R, T Morizane *Helicobacter pylori* infection in dental professionals: A 6-year prospective study. *Helicobacter* 2005 Aug; 10 (4):307-11.

McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1597-604.

McNulty C. A. M., Watson D. M. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Lancet*. 1984;j:1068–1069.

Megraud F. ¿Quand et comments'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 374-9.

Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(suppl 2):85-91.

Megraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004;53:1374-84.

Megraud F, Neman-Simba V, Brugmann D. Further evidence of the toxic effect of ammonia produced by *Helicobacter pylori* urease on human epithelial cells. *Infect Immun* 1992; 60: 1858-63

Mendz G. L., Hazell S. L. Evidence for a pentose phosphate pathway in *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol. Lett*. 1991;84:331–336.

Miller-Podraza H, Lanne B, Ångström J et al. Novel binding epitope for *H. pylori* found in neolacto carbohydrate chains: structure and cross binding properties. *J Biol Chem* 2005; 201: 665-672.

Moayyedi P, Axon AT, Feltbower R et al. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Epidemiol*. 2002 Jun;31(3):624-31.

Molinari M, Salio M, Galli C, Norais N, Rappuoli R, Lanzavecchia A, Montecucco C. Selective inhibition of li- dependent antigen presentation by *Helicobacter pylori* toxin VacA. *J Exp Med* 1998; 187: 135-40.

Mones J, Gisbert JP, Borda F, Dominguez-Muñoz E. Indications, diagnostic tests and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the 2nd Spanish Consensus Conference. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:348-74.

Montecucco C, De Bernard M. Immunosuppressive and proinflammatory activities of the VacA toxin of *Helicobacter pylori*. *J Exp Med* 2003; 198: 1767-1771 .

Moran A. P. Structure-bioactivity relationships of bacterial endotoxins. *J. Toxicol. Toxin Rev*. 1994;14:47–83

Moran AP, Helander IM, Kosunen TU. Compositional analysis of *Helicobacter pylori* rough form lipopolysaccharides. *J Bacteriol* 1992; 174: 1370-7.

Morio O, Rioux-Leclercq N, Pagenault M, Corbinais S, Ramee MP, Gosselin M, Bretagne JF. Prospective evaluation of a new rapid urease test (Pronto dry) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28: 469-573.

Moayyedi P, Axon AT, Feltbower R, Duffett S, Crocombe W, Braunholtz D, Richards ID, Dowell AC, Forman D; Leeds HELP Study Group. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Epidemiol*. 2002 Jun;31(3):624-31.

Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotics *Lactobacillus reuteri*. *FEMS* 2002; 32: 105-110

Muotial A., Helande I. M., Pyhälä L., Kosune T. U., Moran A. P. Low biological activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect. Immun.* 1992;60:1714–1716.

Murakami M, Yoo J, Teramura S, Yamamoto K, Saita H, Matuo K, Asada T, Kita T. Generation of ammonia and mucosal lesion formation following hydrolysis of urea by urease in the rat stomach. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 104.

Murray LJ, McCrum EE, Evans AE, Bramford KB. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int J Epidemiol* 2007; 26: 880-887.

Nakamura, S., T. Matsumoto, H. Suekane, H. Matsumoto, M. Esaki, T. Yao, and M. Iida. 2005. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 104:532-540

Namiot DB, Leszczyńska K, Namiot Z, Chilewicz M, Bucki R, Kemon A. The occurrence of *Helicobacter pylori* antigens in dental plaque; an association with oral health status and oral hygiene practices. *Adv Med Sci.* 2010;55(2):167-71.

Ndip RN, MacKay WG, Farthing MJ, Weaver LT. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 616-622.

Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–207.

Ni Y. H., Lin J. T., Huang S. F., Yang J. C., Chang M. H. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. *J. Pediatr.* 2000;136:823–827.

Ohkura R., Miwa H., Murai T., Nagahara A., Ohta K., Sato K., Yamada T., Sato N. Usefulness of a novel enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in feces. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000;35:49–53.

Ohno T, Sugimoto M, Nagashima A, Ogiwara H, Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY, Yamaoka Y. Relationship between *Helicobacter pylori* *hopQ* genotype and clinical outcome in Asian and Western populations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Mar;24(3):462-8.

Oksanen A, Veijola L, Sipponen P, Schauman KO, Rautelin H. Evaluation of Pyloriset Screen, a rapid whole-blood diagnostic test for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol.* 1998 Apr;36(4):955-7.

O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol.* 1972; 43(1):38.

Owen RJ. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1993;3:R51-R56

Parsonnet J., Shmueli H., Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA.* 1999;282:2240–2245.

Pathak CM, Bhasin DK, Khanduja KL. Urea breath test, for *Helicobacter pylori* detection: present status. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 156-61.

Payão SL, Rasmussen LT. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:126-32

Pearson A. D., Bamforth J., Booth L., Holdstock G., Ireland A., Walker C., Hawtin P., Millward-Sadler H. Polyacrylamide gel electrophoresis of spiral bacteria from the gastric antrum. *Lancet.* 1984;ii:1349–1350.

Perez-Perez, G. I., R. B. Sack, R. Reid, M. Santosham, J. Croll, and M. J. Blaser. 2003. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J. Clin. Microbiol.* 41:2401-2407.

Peters C, Schablon A, Harling M, Wohler C, Costa JT, Nienhaus A. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis.* 2011 May 31;11:154. doi: 10.1186/1471-2334-11-154.

Phadnis S., Parlow M., Levy M., Ilver D., Caulkins C., Connors J., Dunn B. Surface localisation of *Helicobacter pylori* urease and a heat shock protein homolog requires bacterial autolysis. *Infect. Immun.*1996;64:905–912.

Pillay KV, Htun M, Naing NN, Norsa'adah B. *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease: the importance of smoking and ethnicity. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.*2007 Nov;38(6):1102-10.

Pitarsky E, Porat R, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, Gutkovich-Pyest E, Urieli Shoval, Galun E, Ben-Neriah Y, NF- κ B function as a tumour promoter in inflammation associated cancer. *Nature* 2004; 431: 461-466.

Pradeep S Anand, Kavitha P Kamath, and Sukumaran Anil Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection *World J Gastroenterol.* 2014 May 21; 20(19):

Prouzet – Mauoleon V, Hussain MA, Lamouliatte H, Kausser F, Megraud F, Ahmed N. Pathogen evolution *in vivo*: genome dynamics of two isolates obtained 9 years apart from a duodenal ulcer patient infected with a single *Helicobacter pylori* strain. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4237-4241.

Qu X-H, Huang X-L, Xiong P, *et al.* Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886–96.

Quasim A, O`Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (supl 1) 24-30.

Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR, *et al.* Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One* 2013; 8:e68833.

Quesada M, Sanfeliu I, Junquera F, Segura F, Calvet X. Evaluation of *Helicobacter pylori* susceptibility to rifamixin. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 393-396.

Rigas B, Papavassiliou ED. John Likoudis. The general practitioner in Greece who in 1958 discovered the etiology of, and a treatment for, peptic ulcer disease. En Marshall BJ (Ed). *Helicobacter pioneers: firsthand accounts for the scientists who discovered helicobacters, 1892-1982. Blackwell Science Asia; 2002*

Rietschel, E. T., L. Brade, U. Schade, U. Seydel, U. Zähringer, O. Holst, H.-M. Kuhn, V. A. Kulschin, A. P. Moran, and H. Brade. 1991. Bacterial endotoxins: relationships between chemical structure and biological activity of the inner core-lipid A domain, p. 209–217. In E. Z. Ron and S. Rottem (ed.), *Microbial Surface Components and Toxins in Relation to Pathogenesis*. Plenum Press, New York, N.Y.

Roberts AP, Childs SM, Rubin G, de Wit NJ. Tests for *Helicobacter pylori* infection: a critical appraisal from primary care. *Fam Pract.* 2000;17 Suppl 2:S12-20.

Rojas Alcayaga G, Misrachi Launert C. La interacción paciente-dentista, a partir del significado psicológico de la boca. *Av. Odontoestomatol* 2004; 20-4: 185-191.

Romaniuk P. J., Zoltowska B., Trust T. J., Lane D. J., Olsen G. J., Pace N. R., Stahl D. A. *Campylobacter pylori*, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true *Campylobacter* sp. *J. Bacteriol.* 1987;169:2137–2141.

Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:21-5.

Rudy J, Kuck D, Strand S, von Hervía A, Mariai S, Krammer P, et al. Involvement of the CD95 (APO1/Fas) receptor and ligand system in *Helicobacter pylori* induced gastric epithelial apoptosis. *J Clin Invest* 1998; 102: 1506-14.

Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:488-96.

Salama N, Guillemin K, McDaniel TK, Sherlock G, Tompkins L, Falkow S. A whole-genome microarray reveals genetic diversity among *Helicobacter pylori* strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 40: 4504-4511.

Sanz JC. Epidemiología y transmisión de *Helicobacter pylori*. En Lopez-Brea "Infección por *Helicobacter pylori* en el niño". Madrid. Ergon. 2007; 69-70.

Satoh K., Kimura K., Taniguchi Y., Yoshida Y., Kihira K., Takimoto T., Kawata H., Saifuku K., Ido K., Takemoto T., Ota M., Karita M., Sakaki N., Hoshihara Y. Distribution of inflammation and atrophy in the stomach of *Helicobacter pylori*-positive and -negative patients with chronic gastritis. *Am. J. Gastroenterol.* 1996;91:963-969.

Savarino V, Tracci D, Dulbecco P, Mele MR, Zentilin P, Mansi C, Vigneri S. Negative effect of ranitidine on the results of urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol.* 2001 Feb;96(2):348-52.

Scott D. R., Weeks D., Hong C., Postius S., Melchers K., Sachs G. The role of internal urease in acid resistance of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 1998;114:58-70.

Segal I, Ally R, Mitchell H. Gastric cancer in sub-Saharan Africa. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 479-82.

Selbach M, Moese S, Meyer TF, Backert S. Functional analysis of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity islands reveals both VirD4-CagA-independent mechanisms. *Infect Immun* 2002; 70:665-71.

Serrano CA, González CG, Rollan AR, Duarte I, Torres J, Peña AJ, Harris PR. Lack of diagnostic utility of specific immunoglobulin M in *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Nov;47(5):612-7.

Shen Z., Fox J., Dewhirst F., Paster B., Foltz C., Van L., Shames B., Perry L. *Helicobacter rodentium* sp. nov., a urease negative *Helicobacter* species isolated from laboratory mice. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1997;47:627-634.

Sherman P, Lin F. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005; 19:421-4

Sheu BS, Cheng HC, Yang YJ, Yang HB, Wu JJ. The presence of dental disease can be a risk factor for recurrent *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy: a 3-year follow-up. *Endoscopy.* 2007 Nov;39(11): 942-7

Siddiq M, Haseeb-ur-Rehman A, Mahmood A. Evidence of *Helicobacter pylori* infection in dental plaque and gastric mucosa. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2004;14(4):205-7.

Silva DG, Stevens RH, Macedo JM, Albano RM, Falabella ME, Fischer RG, Veerman EC, Tinoco EM. Presence of *Helicobacter pylori* in supragingival dental plaque of individuals with periodontal disease and upper gastric diseases. *Arch Oral Biol*. 2010 Nov;55(11):896-901.

Simala- Grant JL, Taylor DE. Molecular biology methods for the characterization of *Helicobacter pylori* infections and their diagnosis. *APMIS*. 2004; 112: 886-97.

Singh M, Prasad KN, Yachha SK, Saxena A, Krishnani N. Helicobacter pylori infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006 Mar;100(3):227-33.

Slomiany B. L., Piotrowski J., Slomiany A. Induction of caspase-3 and nitric oxide synthase-2 during gastric mucosal inflammatory reaction to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Biochem. Mol. Biol. Int*. 1998;46:1063–1070.

Smith M. A., Edwards D. I. Redox potential and oxygen concentration as factors in the susceptibility of *Helicobacter pylori* to nitroheterocyclic drugs. *J. Antimicrob. Chemother*. 1995;35:751–764.

Sobala G. M., Schorah C. J., Shires S., Lynch D. A. F., Gallacher B., Dixon M. F., Axon A. T. R. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut*. 1993;34:1038–1041.

Socransky, S.S. Relationship of Bacteria to the Etiology of Periodontal Disease. *J Dent Res* 1970 (Suppl. to No. 2)49:203-222.

Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse Helicobacter Species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 59-97.

Sörberg M, Nilsson M, Hanberger H, Nilsson LE. Morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from bacillary to coccoid form. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Mar;15(3):216-9.

Spiegelhalder C., Gerstenecker B., Kersten A., Schiltz E., Kist M. Purification of *Helicobacter pylori* superoxide dismutase and cloning and sequencing of the gene. *Infect. Immun*. 1993;61:5315–5325.

Steer H. W., Colin-Jones D. G. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut*. 1975; 16:590–597.

Stewart B, Wil C editors, World Cancer Report 2014. ISBN 978-92-832-0429-9.

Suganuma M, Kuzuhara T, Yamaguchi K, Fujiki H. Carginogenic role of tumor necrosis factor alpha inducing protein in human stomach. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39: 1-8.

Suzuki H, Seto K, Mori M, Suzuki M, Miura S, Ishii H. Monochloramine induced DNA fragmentation in gastric cell line MKN45. *Am J Physiol* 1998; 275: G712-6

Terres A. M., Pajares J. M., O'Toole D., Ahern S., Kelleher D. *H. pylori* infection is associated with down-regulation of E-cadherin, a molecule involved in epithelial cell adhesion and proliferation control. *J. Clin. Pathol*. 1998;51:410–412

Teshima S., Tsunawaki S., Rokutan K. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide enhances the expression of NADPH oxidase components in cultured guinea pig gastric mucosal cells. *FEBS Lett*. 1999;452:243–246.

Tomb J.-F., White O., Kerlavage A., Clayton R., Sutton G., Fleischmann R., Ketchum K., Klenk H., Gill S., Dougherty B., Nelson K., Quackbush J., Zhou L., Kirkness E., Peterson S., Loftus B., Richardson D., Dodson R., Khalek H., Gludek A., McKenny K., Fitzgerald L., Lee N., Adams M., Hickey E., Berg D., Gocayne J., Utterback T., Peterson J., Kelley J., Cotton M., Weldman J., Fujii C., Bowman C., Watthey L., Wallin E.,

Hayes W., Borodovsky M., Karp P., Smith H., Fraser C., Venter J. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997;388:539–547.

Torres J, López L, Lazcano E, Camorlinga M, Flores L, Muñoz O. Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in México. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1874-7.

Truyols J, Martínez A, García A. Úlcera gástrica y duodenal. Guía de actuación básica en A.P. Generalitat valenciana

Tseng CA, Wang WM, Wu DC. Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of *Helicobacter Pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2005;50; 449-452

Tsujii M., Kawano S., Tsuji S., Nagano K., Ito T., Hayashi N., Fusamoto H., Kamada T., Tamura K. Ammonia: a possible promotor in *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.*1992;65:15–18.

Tsutsumi R, Takahashi A, Azuma T, Higashi H, Hatekeyama M. Focal adhesion kinase is a substrate and downstream effector of SHP-2 complexed with *Helicobacter pylori* CagA. *Mol Cell Biol* 2006; 261-76

Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 (suppl 2): 105-10.

Unemo M, Aspholm-Hurtig M, Ilver D, Bergstrom J, Boren T, Danielsson D, Teneberg s, The sialic acid binding SabA adhesion of *Helicobacter pylori* is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. *J Biol Chem* 2005; 280: 15390-15397.

Vaira D, Holton J, Menegatti M, Gatta L, Ricci C, Ali A, et al. Routes of transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 279-285

Vaira D, Holton J, Menegatti M, Landi F, Ricci C, Ali A, Gatta L, Farinelli S, Acciardi C, Massardi B, Miglioli M and the Italian *Helicobacter pylori* Study Group. Blood tests in the management of *Helicobacter pylori* infection *Gut* 1998;43 (suppl 1):S39–S46

Voland P, Hafsi N, Zeitner, Laforsch S, Wagner H, Prinz C. Antigenic properties of HpaA and Omp 18, two outer membrane proteins of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2003; 71: 3837-3843

Warren JR. The discovery of *Helicobacter pylori* in Perth, Western Australia. En Marshall BJ (Ed). *Helicobacter pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered Helicobacters, 1892-1982*. *Blackwell Science Asia* 2002; 151-164.

Walsh E. J., Moran A. P. Influence of medium composition on the growth and antigen expression of *Helicobacter pylori*. *J. Appl. Microbiol.* 1997;83:67–75.

Warburton V. J., Everett S., Mapstone N. P., Axon A. T. R., Hawkey P., Dixon M. F. Clinical and histological associations of cagA and vacA genotypes in *Helicobacter pylori* gastritis. *J. Clin. Pathol.* 1998;51:55–61.

Wang XM, Yee KC, Hazeki-Taylor N, Li J, Fu HY, Huang ML, Zhang GY. Oral *Helicobacter pylori*, its relationship to successful eradication of gastric H. pylori and saliva culture confirmation. *J Physiol Pharmacol.* 2014 Aug; 65(4):559-66.

Wang YK, Kuo FC, Liu CL, Wu MC, Shih HY, Wang S, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, and Wu DC; Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments *World J Gastroenterol.* 2015 Oct 28; 21(40): 11221–11235.

Wendakoon CN, Thomson AB, Ozimek L. Lack of therapeutic effect of a specially designed yogurt for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2002; 65: 16-20.

Wood Z, Schroder E, Robin Harris j, Poole LB. Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxins. *Trends Biochem Sci* 2003.; 28:32-40.

Wu DC, Wu IC, Wang SW, Lu CY, Ke HL, Yuan SS, Wang YY, Chang WH, Wang TE, Bair MJ, Kuo FC. Comparison of stool enzyme immunoassay and immunochromatographic method for detecting *Helicobacter pylori* antigens before and after eradication. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Dec;56(4):373-8.

Yamasaki E, Wada A, Kumatori A, Nakagawa I, Funao J, Nakayama M, Hisatsune J, Kimura M, Moss J, Hirayama T. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic protein Bax and Bak, leading to cytochrome C release and cell death, independent of vacuolation. *J Biol Chem* 2006; 281: 11250-9

Yamazaki S, Yamakawa A, Okuda T et al. Distinct diversity of *vacA*, *cagA* and *cage* genes of *Helicobacter pylori* associated with peptic ulcer in Japan. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3906-16

Yamaoka Y, Kwon DH, Graham D. A M (r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97: 7533-7538.

Yoshimura T., Shimoyama T., Fukuda S., Tanaka A., Axon A. T. R., Munakata A. Most gastric cancer occurs on the distal side of the endoscopic atrophic border. *Scand. J. Gastroenterol*. 1999;34:1077–1081

You W. C., Zhang L., Gail M. H., Chang Y. S., Liu W. D., Ma J. L., Li J. Y., Jin M. L., Hu Y. R., Yang C. S., Blaser M. J., Correa P., Blot W. J., Fraumeni, Jr J. F., Xu G. W. Gastric dysplasia and gastric cancer: *Helicobacter pylori*, serum vitamin C, and other risk factors. *J. Natl. Cancer Inst*. 2000;92:1607–1612.

Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, *et al*. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:665–76.

Zhang Z. W., Patchett S. E., Perrett D., Katelaris P. H., Domizio P., Farthing M. J. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. *Gut*.1998;43:322–326.

Zheng P, Jones N. *Helicobacter pylori* strains expressing the vacuolating cytotoxin interrupt phagosome maturation in macrophages by recruiting and retaining TACO (coronin 1) protein. *Cell Microbiol* 2003; 5: 25-40.

Zhou P, Fan XG, Deng SL. The study on serological epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in medical staffs. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2000 Aug 28;25(4):341-2.

Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2011;40:317-24

