

Helicobacter pylori: revisión de los aspectos fisiológicos y patológicos

Jorge Luís Suárez Guerrero*
Genny Carolina Reyes Vera**
Lina del Mar Herreros Rosas***

RESUMEN

Helicobacter pylori es una bacteria con forma helicoidal, que vive únicamente en el estómago humano. Aunque la relación del bacilo con el epitelio es de antaño debido a que gran parte de la población se halla colonizada, tan solo cerca del 10% de las personas infectadas desarrollan ciertas patologías, entre ellas la úlcera duodenal, el adenocarcinoma estomacal y el linfoma tipo MALT. En las últimas décadas, la investigación sobre el *Helicobacter pylori* se ha incrementado, y poco a poco, se ha deslumbrando más sobre la fisiopatología de este microorganismo, como la presencia de genes involucrados en la patogenicidad *vacA*, *cagA*, *babA* y *sabA*, indicando con ello que no es precisamente una bacteria totalmente inocua, pero tampoco el del mayor patógeno en el epitelio estomacal. Mediante la presente revisión se pretende abarcar algunos aspectos sobre la bacteria, su relación y beneficios con el huésped, así como los procesos patológicos que puede desencadenar su accionar. (MÉD.UIS. 2011;24(3):275-82).

Palabras Clave: *Helicobacter pylori*. Úlcera péptica. Linfoma tipo MALT. Linfoma de Células B de la Zona Marginal.

SUMMARY

Helicobacter pylori: review of physiologic and patologic aspects.

Helicobacter pylori is a spiral-shaped bacterium, that lives only in the human stomach. Although the relationship of the bacillus in the epithelium has been since ancient because most of the population is colonized, only about 10% of infected people develop certain diseases, including duodenal ulcer, stomach adenocarcinoma and lymphoma MALT. In recent decades, research on *Helicobacter pylori* has increased, and little by little, has dazzled more about the pathophysiology of this organism, as the presence of genes involved in pathogenicity *vacA*, *cagA*, *babA* and *sabA* thereby indicating that is just a completely harmless bacteria, but neither of the major pathogen in stomach epithelium. Through this review is to cover some aspects of the bacteria, their relationship and benefits to the host and the pathological processes that can trigger their actions. (MÉD.UIS. 2011;24(3):275-82).

Key Words: *Helicobacter pylori*. Peptic ulcer. Lymphoma MALT. Lymphoma. B-Cell. Marginal Zone.

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) al microscopio óptico y con el uso de colorantes tales como hematoxilina-eosina, tinción de Warthin-Starry o el Giemsa modificada¹, se observa en medios orgánicos como un bacilo gram negativo con forma

curvilínea y multiflagelado cuyo tamaño varía a lo ancho entre 0,5 a 1 μm y a lo largo desde 2,5 hasta 6,5 μm , omitiendo el tamaño de los flagelos que pueden ser de hasta 30 μm^{1-3} . El estudio mediante pruebas enzimáticas ha permitido identificar al *H. pylori* y catalogarlo como catalasa, oxidasa y ureasa positivo⁴.

*Estudiante VI nivel. Escuela de Medicina. Integrante Grupo de Investigación en Genética Clínica. Miembro SEIMED-UIS. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

**Estudiante VI nivel. Escuela de Medicina. Miembro SEIMED-UIS. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

***Estudiante IV nivel. Escuela de Medicina. Integrante Grupo de Investigación en Genética Clínica. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Sr. Suárez Calle 4 # 12 - 56 Nuevo Villabel. Bucaramanga. Colombia. e-mail: Jorgesuarezg_@hotmail.com, jorgesuarezg@gmail.com.

Artículo recibido el 20 de Septiembre de 2011 y aceptado para publicación el 3 de Diciembre de 2011.

En el ser humano esta colonización abarca cerca del 50% de la población mundial, especialmente los habitantes en los países en vía de desarrollo⁵⁻⁹. Esta inicia desde la infancia^{10,11} indicando con ello un equilibrio entre la bacteria, su ambiente así como la respuesta inmunológica, con ello revelando un proceso coevolutivo^{7,10}.

El estómago era considerado un sitio libre de bacterias, ya que por su ambiente ácido era improbable que alguna creciera allí, sin embargo esta idea cambió desde el descubrimiento del microorganismo por los doctores Robin Warren y Barry Marshall en 1983¹², y desde entonces prácticamente se ha reescrito la historia de la gastroenterología en cuanto a patologías en este ámbito se refiere.

Sin duda, uno de los rasgos más notable del *H. pylori* es la gran diversidad genética que han descubierto los diferentes estudios hasta la fecha^{5,13-7}, incluyéndose la diversidad de la secuencia conservadas de genes que puede llegar hasta un 6%, la variabilidad de los elementos móviles de ADN, y el hecho que en el ser humano se han registrado dos cepas, clasificadas como tipo I y tipo II^{1,10,16,17}. Gracias a esta diversidad genética, se ha favorecido el interés por seguir las investigaciones, no solo desde el punto de vista genético, sino también desde la epidemiología, clínica, y salud pública entre otros. Como consecuencia, se ha generado una serie de controversias entre especialistas de todas partes del mundo, sustentando ideas opuestas e incluso radicales, que van desde desconocer tal agente como el responsable directo de diversas patologías hasta señalarle como único factor causal o de riesgo¹.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de los potenciales beneficios fisiológicos, así como los riesgos causados por el microorganismo.

EL HELICOBACTER PYLORI Y EL EPITELIO GÁSTRICO

Vías de Transmisión: la transmisión del *H. pylori* es principalmente por vías oral-oral y fecal-oral, la primera debido a la presencia transitoria de bacterias en la boca que se pueden transmitir por compartir utensilios y la segunda, por beber fuentes de agua o alimentos contaminados los cuales actúan como reservorios temporales para la bacteria. Esta capacidad de transmisión se debe en primera instancia a la capacidad de supervivencia temporal al medio ambiente que presenta la bacteria²⁰ y por la presencia de factores de riesgos que facilitan la propagación del microorganismo, tales como: las altas tasas de hacinamiento, malas condiciones

socioeconómicas y deficientes condiciones de higiene. La infección se da principalmente durante la infancia^{11,21,22}, aunque las manifestaciones se presentan en la vida adulta tardía²³.

Hábitat: hasta el momento, se sabe que el epitelio gástrico humano es el único nicho ecológico del microorganismo, por ello se ha estimado que la bacteria no es exclusivamente un patógeno, sino más bien un agente anfibiótico, es decir, puede vivir en mutualismo con algunos huéspedes, mientras que en otros es capaz de desarrollar enfermedad bajo ciertas condiciones^{1,2}, como con los productos de los genes *vacA*, *cagA*, *babA* y *sabA*^{6,24-33}.

En el estómago humano, la región anatómica denominada antro es donde se lleva a cabo la mayor colonización por parte del *H. pylori*³. Debido a la presencia de los flagelos en sus polos, puede desplazarse hasta entrar en contacto con el epitelio gástrico, al que se puede unirle gracias a la presencia de adhesinas como la hialuronidasa que le permite interactuar con receptores epiteliales como los TLR (*Toll Like Receptors*)⁷, así como al glucocáliz ubicado cerca de la *zónula ocludens* del epitelio gástrico; de esta forma no solo asegura su unión, sino que evita ser desplazado a zonas del tracto digestivo en donde no puede colonizar^{1,3,34,35}. Todo este proceso de colonización puede tardar hasta una semana, ya que entre otras cosas debe activar la ureasa para convertir la urea en amoníaco para evitar la acción del ácido clorhídrico, así como escapar a la respuesta inmune^{1,36,37}.

Muchas veces este éxito en la unión no solo despierta una respuesta inflamatoria leve o "benigna" y el desarrollo de cambios en el ambiente estomacal que protege al organismo de otros patógenos. También favorece la aparición de diferentes patologías, iniciando con lesiones leves del epitelio como disminución en la producción de moco o atrofia de las microvellosidades, hasta el desarrollo del adenocarcinoma gástrico. Estas últimas ocurren, especialmente ante la presencia de cepas con islas de patogenicidad, así como ante personas que desarrollan una respuesta inmunitaria inadecuada^{7,25}.

GENES ASOCIADOS A PATOGENICIDAD

La capacidad de patogenia gastroduodenal por parte del *H. pylori* se debe en gran parte a su capacidad de sintetizar los productos procedentes de los genes *vacA*, *cagA*, *babA* y *sabA*^{5,6,10,28,32,38-40}. En cuanto

al gen *vacA* (Citotoxina Activa Vacuolizante), se sabe, que su presencia induce la formación de vacuolas, aunque no todas las cepas con este gen desarrollan estos cambios epiteliales. Por su parte el gen *cagA* (Citotoxina Asociada al gen A) induce la expresión de IL-8 en las células epiteliales¹. El gen *babA* (Adhesina de Unión al Antígeno del Grupo Sanguíneo) sintetiza una proteína que permite la unión del microorganismo al antígeno de Lewis^{31,32}. El gen *sabA* (Adhesina de Unión al Ácido Siálico) tiene función similar al *babA* al sintetizar una proteína de unión, pero esta lo hace con el antígeno Siálico de Lewis²⁹. También se ha indicado un posible daño del ADN celular, como consecuencia de la acción de los productos del gen *vacA*, y del *cagA*, debido a la alteración de los mecanismos de reparación del ADN del hospedero⁴¹. En resumen la presencia de ambos genes y sus productos son factores de riesgo importantes para el desarrollo de patologías gastrointestinales severas.

Gen *vacA*: el gen *vacA*, genera una proteína que induce la formación de vacuolas en el epitelio del hospedero. Esta proteína presenta variantes en la región de señalización del péptido (s1, s2), así como en la región media (m1, m2) y dependiendo de la combinación de ellos se van a producir efectos tóxicos en mayor o menor medida, así por ejemplo el genotipo con s1/m1 produce más toxina vacuolizante que las cepas con el genotipo s2/m2, explicando hasta cierto punto porque en promedio solo el 50% de las cepas *vacA* positivas desarrollan vacuolas en el epitelio^{6,28,38,40,42,43}.

Gen *CagA*: el gen *cagA* se ubica dentro de la isla de patogenicidad *cag*. La función del gen es modular mediante fosforilación de receptores tirosin-cinasa, exactamente en las proteínas src, que a su vez afecta la cascada de señalización de la de la PI3K, PLC, NF- κ B y Ras^{18,44,45}. En otras palabras, codifica la proteína que altera las vías de señalización intracelular de los linfocitos B, facilitando así la sobreexpresión de genes antiapoptosis Bcl-2 y Bcl-x, favoreciendo la aparición de linfomas tipo MALT^{41,45-7}. Además de ello, favorece la producción de IL-8, que estimula la respuesta inflamatoria en el epitelio gástrico. Algunos estudio asocian la posible presencia del gen *cagA* con el desarrollo de cáncer de las vías biliares, debido la acción de las células inflamatorias, así como la alteración de la proliferación y la apoptosis de las células biliares⁴⁴.

Gen *babA*: las cepas de *H. pylori*, pueden tener dos grupos de alelos del gen *bab*, uno denominado *babA* y el otro. Solo la proteína de membrana sintetizada

por el gen *babA*, tienen la capacidad de unirse al antígeno de Lewis B, permitiendo la colonización de la mucosa gástrica indemne, al facilitar la unión de la bacteria con el epitelio del hospedero^{31,32}. Además se ha relacionado *babA*, con la presencia de los genes *vacA* y *cagA*,^{32, 33}.

Gen *sabA*: el gen produce una proteína de membrana que le permite al *H. pylori* unirse al el antígeno Siálico de Lewis, el cual está presente en grandes cantidades cuando se desencadena una respuesta inflamatoria^{29,30}. El gen *sabA* y su producto se han encontrado en cepas relacionadas con el desarrollo de metaplasia intestinal, atrofia gástrica y adenocarcinoma²⁹.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS EN EL ORGANISMO HUMANO

Dentro de los supuestos efectos benéficos de la infección por HP, se ha destacado la producción de amonio a partir de urea, la cual sirve como tampón para aumentar el pH estomacal, especialmente sobre la unión gastroesofágica. Esta acción de aumento del pH, también se ve favorecida, por la modificación en la producción de gastrina⁴⁶, principalmente porque el *H. pylori* secreta N-alfa- metilhistamina, y estimula la producción de histamina, ambos agonistas de receptores de histamina, y cuyo resultado final es una respuesta de retroalimentación negativa en la producción de ácido clorhídrico²³. En otras palabras, el cambio del pH estomacal puede prevenir el daño a la mucosa del esófago y con ello evita la aparición de lesiones como el esófago de Barret, así como el posible desarrollo de un adenocarcinoma gástrico^{23,49-51}. Se debe aclarar que hay estudios que no relacionan estos beneficios con la presencia o ausencia del *H. Pylori*⁵², mientras que otros establecen ciertas condiciones para obtener estos cambios como sería la ubicación geográfica del microorganismo en el estómago, la ausencia de úlcera duodenal, entre otros^{23,53,54}. Por ello este tema sigue siendo algo controvertido y debatible.

Otros de los beneficios es que induce la producción de ácido clorhídrico en otras regiones del estómago, generando un ambiente hostil para otras bacterias, evitando que agentes mucho más patógenos como la *Salmonella typhi*, infecten el epitelio estomacal ya sea por acceso oral o cólico^{1,49,50}. Otro nuevo aspecto es, la tolerancia a este microorganismo, y su función disminuye los requerimientos del sistema inmune para mantener la homeostasis estomacal, ya que el *H. pylori* favorece procesos inflamatorios leves, indicando con ello una activación permanente del sistema inmunológico¹.

EFFECTOS PATOLÓGICOS EN EL ORGANISMO HUMANO

Si bien, se considera el *H. pylori* trae beneficios para el huésped, también se ha relacionado su presencia con el desarrollo de patologías tales como la dispepsia, la gastritis crónica, la úlcera péptica, y el cáncer de estómago^{38,40,55-7}. La bacteria, puede actuar como patógeno, cuando daña directamente el epitelio gástrico o cuando desarrolla procesos de inflamación crónica, que pueden complicarse, es decir hay un daño irreversible del epitelio gástrico. Si bien la infección está presente en más de la mitad de la población, la mayoría de las personas infectadas desarrollan gastritis asintomáticas más que patologías severas¹. Sin embargo la gastritis asintomática coincide con daños más notorios que pueden favorecer el desarrollo de adenocarcinoma^{18,58} y de linfomas tipo MALT⁵⁹. La erradicación exitosa de la bacteria, favorece la desaparición de los procesos inflamatorios, la regeneración y reparación del tejido afectado⁴⁸.

Cambios del epitelio gástrico: una vez se inicia la colonización, se puede observar en cortes microscópicos los cambios estructurales que sufren las denominadas fositas o foveolas conformadas de epitelio cilíndrico. La bacteria evita el desarrollo de la respuesta inmune gracias a la presencia de lipopolisacáridos similares a los del epitelio, brindándole una especie de camuflaje por su bajo poder antigénico, haciendo referencia concreta al antígeno de Lewis; sin embargo este puede ocasionar respuesta inmune cruzada. También favorece el aumento de la secreción de grelina⁶⁰ y la reducción en la secreción de leptina, lo cual podría suponer una alteración del apetito favoreciendo la obesidad, aunque la relación causa efecto no está bien dilucidada¹⁰.

Infección e inflamación: la producción de ácido gástrico se ve alterada en grados variables debido a las alteraciones en el equilibrio de la gastrina y somatostatina⁶¹. Esto se traduce en un aumento del pH hasta valores casi neutros sobre la superficie de los enterocitos, lo que favorece el desarrollo de la respuesta inflamatoria, así como la disminución de la secreción gástrica, que bajo ciertas condiciones es un factor de riesgo para el desarrollo de patologías⁶¹. Otro de los factores claves es la presencia de antígenos, como el de Lewis, que pese a permitir ocultarse de la respuesta inmune, puede favorecer una respuesta inmune cruzada, que atacaría no solo al microorganismo, sino a las células epiteliales¹. Por otro lado, el daño a la mucosa también se puede

dar de forma indirecta al combinarse el amonio liberado por la bacteria con el ion cloruro de los polimorfonucleares formando monocloramina, un compuesto citotóxico para el epitelio que de igual manera favorece la respuesta inflamatoria en el tejido.

En los primeros estadios, el daño estimula la presencia de polimorfonucleares neutrófilos que desencadenan la reacción inflamatoria aguda, la cual debería contener el daño generado por el microorganismo³. A su vez la interacción del microorganismo con el CD74 de las células epiteliales gástricas, induce la activación del NF- κ B y con ello la producción de IL-8^{18,62}, así como la producción de IL-12 la cual favorece la respuesta inmune celular específica. Otra de las características es la presencia de linfocitos T, quienes son reclutados por la interacción entre el ligando CCR6 y la quimioquina CCL20, favoreciendo así la inflamación y la apoptosis celular⁶³.

Estos procesos inflamatorios, favorecen la infiltración al epitelio estomacal acompañados de la liberación de citotoxinas, enzimas y radicales libres, causando un daño al ADN de las células de la mucosa, que conllevan hacia la apoptosis celular, ocasionando así daños generalizados en el epitelio gástrico. Otro de los factores que interviene en estos procesos inflamatorios es el Factor de Necrosis Tumoral alfa, FNT- α ⁵⁹. Además de estas interleucinas se ha relacionado la activación de genes proinflamatorios, como el COX-2 (Ciclooxigenasa-2), y el iNOS (Oxido nítrico Sintasa Inducible), los cuales se relacionan con la vía de señalización del Ras y el factor de activación AP-1, que involucra a su vez la activación de c-fos y c-jun, dentro de las células epiteliales. La importancia de estos factores no es solo su estimulación por parte del epitelio cuando hay infección por el microorganismo, sino que además su activación se ha relacionado con el desarrollo de adenocarcinomas gástricos⁵⁸.

Cuando el microorganismo no es debidamente erradicado o la respuesta aguda llega a ser tan severa que continua lesionando el epitelio, se desencadena un proceso inflamatorio crónico, que conlleva al desarrollo de las patologías relacionadas³. En cuanto a la respuesta inmune, se ha relacionado la ausencia del Complejo Mayor de Histocompatibilidad HLA-DQA1 con el desarrollo de atrofia gástrica, así como el desarrollo del adenocarcinoma tipo intestinal⁶⁴, mientras que la presencia del HLA-DQB1 se relaciona con una mayor posibilidad de desarrollar adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal^{65,66}.

Gastritis crónica: es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa estomacal, que puede generar desde la atrofia leve de la mucosa hasta el desarrollo de adenocarcinomas^{67,68}. Las causas de esta atrofia son múltiples, sin embargo la mayoría son debidas a la presencia del *H. pylori*, pues la respuesta inflamatoria desarrollada induce la apoptosis del epitelio gástrico^{62,63}. Otras causas de gastritis crónica son las de origen inmunológico como anticuerpos citotóxicos o contra el factor intrínseco, el consumo recurrente de alcohol, el tabaquismo, y la radiación^{67,68}. Si bien la gastritis crónica se caracteriza por estar eritematosa con pliegues aumentados de tamaño en un comienzo, estos suelen volverse aplanados y finos por el mencionado daño epitelial. Morfológicamente la gastritis crónica, tiene varios patrones de presentación sin embargo con la infección por la bacteria la tendencia es a encontrar la lesión limitada a la zona del antro^{67,68}.

Úlcera péptica: en términos generales, la úlcera se considera una pérdida de la continuidad del epitelio. En el caso de la úlcera péptica, la ubicación más frecuente es la primera porción del duodeno. Esta lesión se ha asociado a diferentes patologías, pero la principal relación es con la presencia del bacilo bien sea en el antro o en el duodeno. La presencia en el antro favorece el aumento en la cantidad de ácido que llega al duodeno lo cual daña el epitelio⁴⁸, mientras que la presencia en el duodeno, favorece la formación de úlceras mediante la acción de las células dendríticas y la subsiguiente activación de la respuesta inmune⁶⁹. La severidad de la úlcera va a depender en gran medida de la presencia de cepas *cagA* positivas⁴² así como con la carga bacteriana, y la edad del paciente, presentando un curso clínico diferente en adultos mayores, caracterizado por epigastralgia así como complicaciones de las úlceras⁷⁰. Esta es una de las patologías que se ve favorecida con la erradicación del microorganismo, entre otras cosas por la disminución de la respuesta inmune inflamatoria y el daño generado al epitelio gástrico.

Cáncer gástrico: se considera que las personas infectadas con *H. Pylori* presentan un riesgo seis veces mayor de desarrollar cáncer gástrico, debido a que el microorganismos tiene capacidad de causar dicha patología oncológica, por lo cual ha sido clasificados como un carcinógeno tipo 1^{19,48}.

La enfermedad presenta una prevalencia mundial cercana a los 900 000 individuos, según la OMS¹⁸. En el caso de Colombia, la liga contra el cáncer, estimaba más de 8700 casos nuevos así como unos 6630 decesos debidos a esta enfermedad. La prevalencia del cáncer en Colombia es del 9,3%, en donde el 96,9% eran

adenocarcinomas y el 3,1% eran linfomas tipo MALT. La región con mayor prevalencia de cáncer gástrico fue la Región Andina de 9,7% en comparación con la Costa Atlántica con 6,7%⁹.

Sin embargo no es solo la infección por cepas del microorganismo *vacA* y *cagA*, sino que además la susceptibilidad del huésped es lo que determina el desarrollo de cáncer por lo que no todos los infectados desarrollan tal patología³⁹. Ahora bien el desarrollo de las patologías asociadas a la infección por el microorganismo se da usualmente por cambios secuenciales de la mucosa¹⁹ que se resumen en la Figura 1. En el caso de la infección por *H. pylori*, el tipo de cáncer no solo se ubica en la región antral del estómago, sino que además es de variante intestinal^{18,71}.

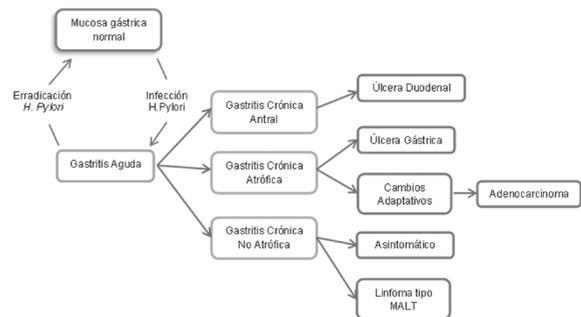


Figura 1. Cambios en la mucosa gástrica por infección del *H. Pylori*.

Linfoma tipo MALT: El Tejido Linfático Asociado a Mucosas o MALT, es un cúmulo no encapsulado pero delimitado de linfocitos, sobretudo linfocitos B. Adicionalmente estas agrupaciones se localizan en la mucosa del sistema digestivo, aunque también se hallan presentes en el sistema respiratorio y urinario⁷². Cuando está presente la infección por el *H. pylori*, se inicia la activación de la respuesta inmune secundaria a diferentes antígenos^{46,73-75}, por lo que dentro de los factores de riesgo relacionados tanto con el adenocarcinoma como el linfoma tipo MALT, está la presencia de cepas positivas para el gen *cagA*. Los estudios han demostrado que este gen interactúa con los linfocitos B, uniéndose con receptores de tirosin-kinasa estimulando su activación^{46,59}, a la vez que frena la apoptosis y favorece la conversión linfocítica así como el desarrollo de linfoma tipo MALT, el cual puede variar su grado de malignidad⁵⁹. El tratamiento de la infección de la bacteria, ha demostrado ser efectivo para la regresión de linfoma tipo MALT en estadios iniciales.

Deficiencia de hierro si bien no hay estudios que confirmen totalmente esta hipótesis, se cree que el *H. pylori* puede ser un factor de riesgo para el desarrollo

de anemia ferropénica⁴⁸. Las manifestaciones clínicas pueden ir desde cansancio generalizado, piel pálida, hasta la pérdida crítica de peso. Una de las principales hipótesis que justifican esta relación es la pérdida de sangre, secundaria a úlceras duodenales que puedan o no sangrar; otra teoría es la captación del hierro por parte de la bacteria, ya que este es un micronutriente esencial; sin embargo esto parece estar más relacionado con cepas que tienen una sobreexpresión del producto del gen *pfr*, es decir, tienen una alta producción de ferritina con lo cual captaría y almacenaría más hierro para su supervivencia^{76,77}. También han relacionado el producto del gen *feoB* que se ha identificado como un transportador de hierro en estado ferroso⁷⁸, pese a que en las cepas estudiadas existe un alto polimorfismo de los genes implicados estudiados (*pfr* y *feoB*), la población ha sido muy poca y muy heterogénea, así como también que la anemia por deficiencia de hierro puede ser multifactorial^{76,78,79}.

CONCLUSIONES

El estómago era considerado un estéril, pero esta idea fue replanteada en 1983 cuando los doctores Warren y Marshall reportaron la existencia de una bacteria causante de patologías estomacales. La bacteria inicialmente se denominó *Campylobacter pylori*, y tras secuenciar su genoma, lo renombraron como *H. Pylori*. Esta bacteria ha sido objeto de controversias y estudios, que han permitido dilucidar su papel, tanto fisiológico como patológico. Desde lo fisiológico, se resalta el aumento en la producción de ión amonio que actúa como tampón disminuyendo el pH estomacal previniendo el daño sobre la unión gastroesofágica, así como también favorece el aumento de la presión del esfínter esofágico inferior, evitando el reflujo y con ello el subsecuente daño sobre el epitelio del esófago. El aspecto patológico es mucho más amplio y va desde el desarrollo de gastritis agudas, hasta el desarrollo neoplasias malignas como el linfoma tipo MALT o el adenocarcinoma los cuales, sin un tratamiento adecuado pueden comprometer la vida de la persona. Otro de los grandes atractivos, al estudiar este microorganismo, es lo referente al papel desempeñado de los mecanismos inmunitarios celulares y humorales presentes durante la infección, y como estos son determinantes de la evolución de la enfermedad. También existe un gran interés por el estudio la genética bacteriana, tanto así se ha logrado secuenciar completamente el genoma del *H. pylori*, y gracias a esos estudios se han identificado dos tipos de bacterias que infectan el epitelio estomacal, así como también se identificaron genes e islas de

patogenicidad responsables de convertir una cepa inocua, en una cepa agresiva para el epitelio. Sin duda alguna continuará las investigaciones en este campo, contribuyendo así al incremento en el conocimiento sobre la bacteria, su relación con el epitelio, sus potenciales beneficios así como sus potenciales procesos patológicos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Julio Cesar Mantilla, médico patólogo de la UIS por la colaboración en la revisión previa del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sierra Arango, F. and D.d.P. Torres Pabón, *Helicobacter pylori: El holocausto revolucionario*. Ediciones médicas Latinoamericanas, 2001.
2. Flemming, S., *Deadly Diseases and Epidemics: Helicobacter pylori*. 2007, New York: Chelsea House Publishers.
3. Ricaurte Guerrero, O., Patología de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Fac Med UN Col*. 1997;45(1):32-39.
4. Majalca Martínez, C., et al., Transporte, aislamiento, identificación y conservación de cepas de *Helicobacter pylori*. *Bioquímica*. 2001;26(4):85-89.
5. Tomb, J.F., et al., The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997;388(6642):539-47.
6. Antonio-Rincon, F., et al., Pathogenicity island *cag*, *vacA* and IS605 genotypes in Mexican strains of *Helicobacter pylori* associated with peptic ulcers. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011;10:18.
7. Hold, G.L., I. Mukhopadhyaya, and T.P. Monie, Innate immune sensors and gastrointestinal bacterial infections. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:1-11.
8. Kennemann, L., et al., *Helicobacter pylori* genome evolution during human infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(12):5033-8.
9. Bravo, L.E., et al., *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colomb Med*. 2003;34(3):124 - 131.
10. Atherton, J.C. and M.J. Blaser, Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2475-87.
11. Gutierrez, O., et al., Seroprevalencia y factores de riesgo asociados con la infección de *Helicobacter pylori*. *Asociación Colombiana de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología*. 2000;16(1):19-22.
12. Warren, J.r. and B. Marshall, Unidentified curved bacilli on gastric epithelium and active chronic gastritis. *The Lancet*. 1983;321(8336):1273-5.
13. Alm, R.A., et al., Comparative genomics of *Helicobacter pylori*: analysis of the outer membrane protein families. *Infect Immun*. 2000;68(7):4155-68.

14. Dong, Q.J., et al., Comparative genomics of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2009;15(32):3984-91.
15. Kauser, F., et al., Comparative genomics of *Helicobacter pylori* isolates recovered from ulcer disease patients in England. *BMC Microbiol*. 2005;5:32.
16. Ahmed, N., et al., genoBASE pylori: a genotype search tool and database of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol*. 2007;7(4):463-8.
17. de Reuse, H. and S. Bereswill, Ten years after the first *Helicobacter pylori* genome: comparative and functional genomics provide new insights in the variability and adaptability of a persistent pathogen. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;50(2):165-76.
18. Fuentes Pananá, E., M. Carmolinga Ponce, and C. Maldonado Bernal, Infección, inflamación y cáncer gástrico. *Salud pública de México*. 2009;51(5):427-433.
19. Romo González, C. and V.R. Coria Jiménez, *Helicobacter pylori*, un modelo de bacteria carcinogénica. *Rev Esp Med Quir*. 2010;15(4):242-51.
20. Mendall, M.A. and T.C. Northfield, Transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 1995. 37(1): p. 1-3.
21. Bedoya, A., et al., Histopathology of gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children from populations at high and low gastric cancer risk. *Hum Pathol*. 2003;34(3):206-13.
22. Bedoya, A., et al., *Helicobacter pylori* y cambios histológicos de la mucosa gástrica en menores de diez años: pasto, 1999. *Asociación Colombiana de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología*. 2002;17(1):36-41.
23. Guitierrez, O., M. Gómez, and B. Castillo de Moreno, La infección gástrica por *Helicobacter pylori* modifica la secreción de ácido. *Rev Fac Med UN Col*. 2001;49(2):76-80.
24. Citty, D., M., et al., *Helicobacter pylori* genotypes in non atrophic gastritis are different of the found in peptic ulcer, premalignant lesions and gastric cancer in Colombia. *Rev Med Chil*. 2002;130(2):143-51.
25. Citty, D., M., et al., Genotipos cagA, vacA e iceA de aislamientos colombianos de *Helicobacter pylori*. *Asociación Colombiana de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología*. 2002;17(2):99-105.
26. Telford, J.L., et al., Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *J Exp Med*. 1994;179(5):1653-58.
27. Ortiz-Princz, D., et al., *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes in Cuban and Venezuelan populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105(3):331-5.
28. Saxena, A., et al., Virulence attributes of *Helicobacter pylori* isolates & their association with gastroduodenal disease. *Indian J Med Res*. 2011;133(5):514-20.
29. Yamaoka, Y., Increasing evidence of the role of *Helicobacter pylori* SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(3):174-81.
30. Mahdavi, J., et al., *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science*. 2002;297(5581):573-8.
31. Pride, D.T., R.J. Meinersmann, and M.J. Blaser, Allelic Variation within *Helicobacter pylori* babA and babB. *Infect Immun*. 2001;69(2):1160-71.
32. Yamaoka, Y., Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(27):4265-72.
33. Yamaoka, Y., Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(11):629-41
34. Issa, S., et al., O-linked oligosaccharides from salivary agglutinin: *Helicobacter pylori* binding sialyl-Lewis x and Lewis b are terminating moieties on hyperfucosylated oligo-N-acetylglucosamine. *Glycobiology*. 2010;20(8):1046-57.
35. Linden, S., et al., Role of mucin Lewis status in resistance to *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Helicobacter*. 2010;15(4):251-8.
36. Cappon, A., et al., *Helicobacter pylori*-derived neutrophil-activating protein increases the lifespan of monocytes and neutrophils. *Cell Microbiol*. 2010;12(6):754-64.
37. Garza-Gonzalez, E., et al., *Helicobacter pylori* genotypes and their association with host's immune response. *Rev Gastroenterol Mex*. 2002;67(3):155-60.
38. Park, S.M., et al., Relevance of vacA genotypes of *Helicobacter pylori* to cagA status and its clinical outcome. *Korean J Intern Med*. 2001;16(1):8-13.
39. Yin, M., et al., Molecular epidemiology of genetic susceptibility to gastric cancer: focus on single nucleotide polymorphisms in gastric carcinogenesis. *Am J Transl Res*. 2009;1(1):44-54.
40. Do Carmo, A.P. and S.H. Rabenhorst, Importance of vacAs1 gene in gastric cancer patients infected with cagA-negative *Helicobacter pylori*. *APMIS*. 2011;119(7):485-6.
41. Toller, I.M., et al., Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(36):14944-9.
42. Ahmad, T., et al., Prevalence of *Helicobacter pylori* pathogenicity-associated cagA and vacA genotypes among Pakistani dyspeptic patients. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;55(1):34-8.
43. Toller, I.M., et al., Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(36):14944-9.
44. Boonyanugomol, W., et al., Role of cagA-Positive *Helicobacter pylori* on Cell Proliferation, Apoptosis, and Inflammation in Biliary Cells. *Dig Dis Sci*. 2010;56(6):1682-92.
45. Rosebeck, S., P.C. Lucas, and L.M. McAllister-Lucas, Protease activity of the API2-MALT1 fusion oncoprotein in MALT lymphoma development and treatment. *Future Oncol*. 2011;7(5):613-7.
46. Lin, W.C., et al., Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res*. 2010;70(14):5740-8.
47. Munari, F., et al., Tumor-associated macrophages as major source of APRIL in gastric MALT lymphoma. *Blood*. 2011;117(24):6612-6.
48. McColl, K.E., Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1597-604.
49. Cardona Villamizar, H., J., et al., ¿Es el *Helicobacter pylori* un factor protector para el desarrollo de reflujo gastroesofágico?. *Asociación Colombiana de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología*. 2002;17(1):13-19.

50. Dorer, M.S., S. Talarico, and N.R. Salama, Helicobacter pylori's unconventional role in health and disease. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000544.
51. Sharma, P., Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2548-56.
52. Yaghoobi, M., et al., Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1007-13; quiz 1006, 1014.
53. Laine, L. and J. Sugg, Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(12):2992-7.
54. Kearney, D.J., et al., The effect of a Helicobacter pylori treatment strategy on health care expenditures in patients with peptic ulcer disease and dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(9):1952-62.
55. Abnet, C.C., et al., Plasma pepsinogens, antibodies against Helicobacter pylori, and risk of gastric cancer in the Shanghai Women's Health Study Cohort. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1511-6.
56. Alves, M.K., et al., CDKN2A promoter methylation is related to the tumor location and histological subtype and associated with Helicobacter pylori flaA(+) strains in gastric adenocarcinomas. *APMIS.* 2010;118(4):297-307.
57. Andre, A.R., et al., Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori: correlation with p53 mutation and p27 immunoeexpression. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(5):618-25.
58. Cho, S.O., et al., Involvement of Ras and AP-1 in Helicobacter pylori-induced expression of COX-2 and iNOS in gastric epithelial AGS cells. *Dig Dis Sci.* 2009;55(4):988-96.
59. Zalewska-Ziob, M., et al., TNF-alpha expression in gastric mucosa of individuals infected with different virulent Helicobacter pylori strains. *Med Sci Monit.* 2009;15(6):BR166-71.
60. Osawa, H., Ghrelin and Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol.* 2008;14(41):6327-33.
61. Gutierrez C, O., La infección gástrica por helicobacter pylori modifica la secreción gástrica de ácido Rev Fac Med UN Col. 2001;49(2):76-80.
62. Beswick, E.J. and V.E. Reyes, CD74 in antigen presentation, inflammation, and cancers of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2009;15(23):2855-61.
63. Takeshima, E., et al., Helicobacter pylori-induced interleukin-12 p40 expression. *Infect Immun.* 2009;77(4):1337-48.
64. Azuma, T., et al., The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by Helicobacter pylori infection. *Cancer.* 1998;82(6):1013-8.
65. Perri, F., et al., HLA-DQA1 and -DQB1 genes and Helicobacter pylori infection in Italian patients with gastric adenocarcinoma. *Tissue Antigens.* 2002;59(1):55-7.
66. Watanabe, Y., et al., HLA-DQB1 locus and gastric cancer in Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(2):420-4.
67. Kumar, V., A.K. Abbas, and N. Fausto, Estómago, in Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional. Elsevier: Madrid. 2005.815-831.
68. Rubin, E., et al., El aparato digestivo., in Patología estructural: fundamentos clinicopatológicos en medicina. McGraw Hill: Barcelona. 2006.619-30.
69. Andres, S., et al., Helicobacter pylori defines local immune response through interaction with dendritic cells. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;61(2):168-78.
70. Zhernakova, N.I., Clinical manifestations of Helicobacter pylori-induced ulcer disease in elderly patients. *Klin Med (Mosk).* 2009;87(4):44-6.
71. Bai, H., et al., Characteristics and interactions of Helicobacter pylori and H. pylori-infected human gastroduodenal epithelium in peptic ulcer: a transmission electron microscopy study. *Dig Dis Sci.* 2009;55(1):82-8.
72. Gartner, L.P. and J. Hiatt, L, Texto atlas de histología. Segunda ed. México: McGraw Hill. 2001.285.
73. Tsai, H.F. and P.N. Hsu, Interplay between Helicobacter pylori and immune cells in immune pathogenesis of gastric inflammation and mucosal pathology. *Cell Mol Immunol.* 2010;7(4):255-9.
74. Zullo, A., et al., Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;8(2):105-10.
75. Wotherspoon, A.C., et al., Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet.* 1991;338(8776):1175-6.
76. Choe, Y.H., et al., A possible relation of the Helicobacter pylori pfr gene to iron deficiency anemia? *Helicobacter.* 2001;6(1):55-9.
77. Waidner, B., et al., Essential role of ferritin Pfr in Helicobacter pylori iron metabolism and gastric colonization. *Infect Immun.* 2002;70(7):3923-9.
78. Jeon, B.H., et al., Polymorphism of the Helicobacter pylori feoB gene in Korea: a possible relation with iron-deficiency anemia? *Helicobacter.* 2004;9(4):330-4.
79. Fernandez-Banares, F., H. Monzon, and M. Forne, A short review of malabsorption and anemia. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4644-52.