



1. INTRODUCCIÓN

1.1 *HELICOBACTER PYLORI*

1.1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1983, Warren y Marshal reportaron la identificación de bacilos curvos en el estómago de pacientes con gastritis y úlcera péptica. Por su semejanza con *Campylobacter*, originalmente se le denominó *Campylobacter pyloridis* (1). Sin embargo, las diferencias morfológicas de la nueva especie con las preexistentes, ponía en duda su inclusión en el género *Campylobacter*, lo que llevó a la propuesta del nuevo género *Helicobacter*. Actualmente el género *Helicobacter*, alberga a más de 15 especies, la mayoría de ellas aisladas de la mucosa gástrica de diferentes mamíferos (2). Las características que distinguen a este microorganismo de las campylobacterias son sus múltiples flagelos envainados, la intensa hidrólisis de la urea y su peculiar perfil de ácidos grasos (3). *H. pylori* es el principal agente causal de gastritis crónica no autoinmune en el mundo y tiene un importante papel en la patogénesis de la úlcera péptica y duodenal (4), gastritis y adenocarcinoma (5).

Los estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte correlación entre la incidencia de cáncer gástrico y la prevalencia por infección de la bacteria, e indican que las personas infectadas tienen entre 3 y 6 veces más probabilidades de desarrollar cáncer gástrico que quienes no lo están (6).



1.1.2 CARACTERÍSTICAS DE *H. PYLORI*

H. pylori es un microorganismo micro – aereofílico, Gram – negativo, de crecimiento lento, espirilado y flagelado (7). Mide 0.6 x 3.5 μm y tiene de 4 a 6 flagelos unipolares de aproximadamente 2.5 μm de largo, lo que le da la propiedad de ser muy móvil. Crece en una atmósfera microaerofílica (aproximadamente 10% de CO_2) y a temperaturas de 30 a 37 °C, aunque su temperatura óptima de crecimiento es de 37 °C. Produce enzimas que ayudan a su identificación bioquímica ureasa, catalasa y oxidasa positivas (1), (figura 1.1).



Figura 1.1. Imagen al microscopio electrónico de *Helicobacter pylori* (8).

1.1.3 PREVALENCIA

H. pylori infecta a más de la mitad de la población mundial. La infección es más común en países en vías de desarrollo y se adquiere a edades tempranas, de tal manera que a los 5 años de edad más del 20% de los niños pueden estar infectados y a los 20 años, más del 80% de la población está infectada (1).



En México, a través de una encuesta nacional sero – epidemiológica, se encontró que el 66% de la población mexicana estaba infectada, encontrando que a la edad de un año, el 20% de los infantes eran sero – positivos, y a los 10 años, el 50%(1). Una vez adquirida esta infección, persiste por años o por el resto de la vida en el huésped, a menos que se elimine por tratamiento antimicrobiano específico.

Un estudio en el Hospital Manuel Ávila Camacho, de 91 biopsias gástricas de pacientes, determinó la presencia de *H. pylori*, así como de anticuerpos contra esta bacteria en plasma, utilizando el método ELISA. Se encontró que el 78% de los pacientes tuvo anticuerpos contra la bacteria y sólo en el 64% de pacientes se aisló la bacteria (9).

1.1.4 MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El patrón de infección de *H. pylori* se asocia con mecanismos de transmisión directa o indirectamente relacionados con la higiene ambiental (2). Aunque se desconocen los mecanismos de transmisión, hay evidencias epidemiológicas que sugieren como probables vías la fecal – oral, la oral – oral y la gastro – oral (por contacto con vómito de pacientes infectados) (1).

La transmisión **fecal – oral**, se encuentra con cierto paralelismo con la enfermedad diarreica (2). Para reforzar esta hipótesis, hay evidencias de que la bacteria es excretada en heces, y puede sobrevivir en el ambiente, incluyendo el agua (10).

En cuanto a la transmisión **oral – oral**, se evidencia por el hallazgo de *Helicobacter* en placa dental y en saliva. La prueba más contundente es el aislamiento en cultivo de la bacteria a partir de muestras orales (2).

Por medio del vómito y otras observaciones se propuso la transmisión **gastro – oral**, esta posibilidad se apoya en la ocurrencia de algunos brotes asociados con el manejo



y desinfección inadecuada de gastroscopios (2). Esta transmisión también ha sido postulada en niños, en vómito y reflujo gastroesofágico. El vómito de individuos infectados podría actuar como medio de transmisión. La infección podría ocurrir por medio de alimentos y objetos expuestos al vómito colonizado por *H. pylori* (11).

1.1.5 PATOGÉNESIS

De manera general, para lograr colonizar la mucosa gástrica, *H. pylori* tiene que ser capaz de atravesar la capa de moco y adherirse a las células epiteliales, la bacteria atraviesa la capa del moco gracias a su gran movilidad. Para contrarrestar el ambiente ácido degrada urea por medio de su enzima ureasa, formando una nube alcalina a su alrededor (figura 1.2). Una vez atravesado el moco, el microorganismo se adhiere específicamente a receptores sobre la superficie de las células epiteliales, como antígenos de grupo sanguíneo, utilizando algunas proteínas de membrana externa como adhesinas. Alcanzada la proximidad del epitelio, la bacteria logra colonizar un sitio protegido de la acidez por la capa de moco y rico en nutrientes por su cercanía con las células gástricas (1).

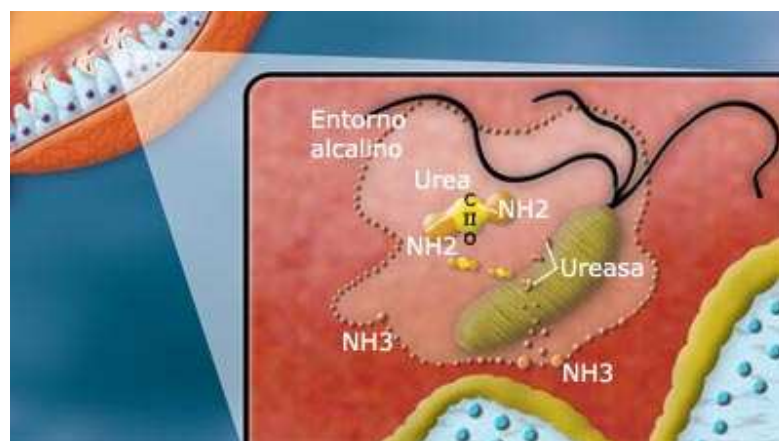


Figura 1.2. Nube de urea producida por la ureasa de *H. pylori* (48).



La cronicidad, intensidad y sitio de la inflamación son factores importantes para determinar que tipo de enfermedad se presentará (1).

1.1.6 FACTORES DE VIRULENCIA

Helicobacter pylori tiene diversos factores de virulencia que son esenciales para la colonización del estómago y la sobrevivencia en un ambiente hostil y que pueden determinar la patogénesis de la enfermedad gástrica y úlcera péptica.

1.1.6.1 Ureasa

El jugo gástrico normal posee un pH menor a 4, el cual le confiere un carácter bactericida capaz de eliminar a muchas bacterias que llegan al estómago, *H. pylori* tiene la capacidad de adaptarse a éste medio gracias a la producción de Ureasa. Esta enzima (urea amidohidrolasa), cataliza la hidrólisis de urea para producir amonio y carmabato, el cual se descompone para producir ácido carbónico (figura 1.3). El efecto de esta reacción es un aumento neto en el pH. La ureasa representa alrededor de un 5% de las proteínas totales de la bacteria (2).

El hidróxido de amonio generado durante la hidrólisis, contribuye al daño histológico asociado con la infección por *H. pylori*. La actividad de la ureasa también puede ser responsable indirectamente del daño tisular mediante su interacción con el sistema inmune, estimulando el estallido respiratorio de los neutrófilos. Es responsable parcialmente del reclutamiento inicial de monocitos y neutrófilos y de una mayor estimulación del sistema inmune. El potencial de virulencia de esta enzima se refleja en la fuerte respuesta de inmunoglobulinas séricas generadas contra ella (2).

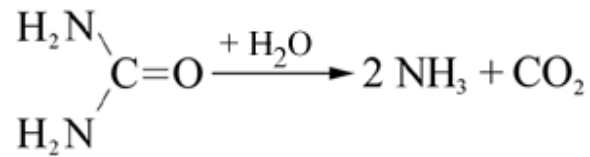


Figura 1.3. Reacción catalizada por la ureasa (12).

1.1.6.2 Factores de Adherencia

La colonización de la mucosa lleva implícita la previa capacidad bacteriana para adherirse al epitelio gástrico, lo cual es esencial para la inducción de gastritis. La adherencia ocurre mediante la interacción de adhesinas bacterianas y los receptores del hospedero que están representados por algunas proteínas de la matriz extracelular. Las lesiones se caracterizan por la pérdida de microvellosidades del epitelio gástrico en el sitio de adhesión. *H. pylori* infecta solo la mucosa de tipo gástrico debido a la estrecha relación con la excreción de urea y posiblemente a la expresión de receptores en ése epitelio (2).

La adhesión a la mucosa gástrica hace que la toxina se libere justo en el epitelio blanco. Estudios *in vitro* demuestran que la adherencia es necesaria para la inducción y liberación de citocinas proinflamatorias (2).

1.1.6.3 Hemaglutininas

H. pylori es capaz de aglutinar eritrocitos debido a su interacción con glucosamidas de grupo sanguíneo, algunas de los cuales también se expresan en células epiteliales, lo que indirectamente indica su actividad adherente (2).

Se ha demostrado que *H. pylori* presenta cadenas laterales del Lipopolisacárido (LPS) que son similares a antígenos alélicos de los grupos sanguíneos Lewis^a (Le^a) y Lewis^b (Le^b). La cadena O – lateral del LPS es estructuralmente similar al Le^b. Por lo tanto, durante un proceso infeccioso por *H. pylori*, el huésped podría producir anticuerpos contra



la bacteria y por reacción cruzada esos anticuerpos estarían reconociendo a los antígenos del grupo sanguíneo Lewis, los cuales también se expresan en la cadena β de la ATPasa $H^+ - K^+$ y en la bomba parietal de protones. El antígeno Lewis también se expresa en el receptor CD15 de neutrófilos, que induce la expresión de CD11b, que a su vez promueve su unión al endotelio. Por lo tanto la producción de autoanticuerpos cuyos blancos estarían expresados en la mucosa gástrica, da pie para postular que un mecanismo productor de las gastritis por *Helicobacter*, es de carácter autoinmune (2).

1.1.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aun cuando la mayoría de la población mundial esta colonizada por *H. pylori*, sólo una pequeña proporción tendrá manifestaciones clínicas producidas por esta infección. Aproximadamente el 10% de ellos desarrollarán úlcera péptica a lo largo de su vida, y las personas infectadas tendrán un incremento de 3 a 6 veces en el riesgo del desarrollo de cáncer y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (tipo MALT), comparado con la población no infectada (13). Otras alteraciones histopatológicas en tracto digestivo (figura 1.3) producto de esta bacteria son: enfermedad ulcerosa péptica (EUP), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), adenocarcinoma y gastritis. Además de producir una herida local en la mucosa gástrica, *H. pylori* altera la secreción gástrica ácida normal, lo que lleva a úlcera duodenal, infiltración neutrofílica en las glándulas mucosas, metaplasia y finalmente a neoplasia (14).

Para llegar a las manifestaciones clínicas es necesaria una combinación de factores tanto de la bacteria (virulencia y patogenicidad) como del hospedero (respuesta inflamatoria) (14).



1.1.7.1 Úlcera Péptica

Las úlceras pépticas son erosiones (desgaste o corrosión) en el revestimiento del estómago o el duodeno, sobre todo por la acción del jugo gástrico (figura 1.4). Una úlcera presente en el estómago se llama úlcera gástrica y en el duodeno úlcera duodenal y ambas se conocen con el nombre de úlceras pépticas. La mayoría de las úlceras son erosiones de la primera capa del revestimiento interior y, si el orificio la atraviesa por completo, se llama una perforación del revestimiento intestinal (15, 16).

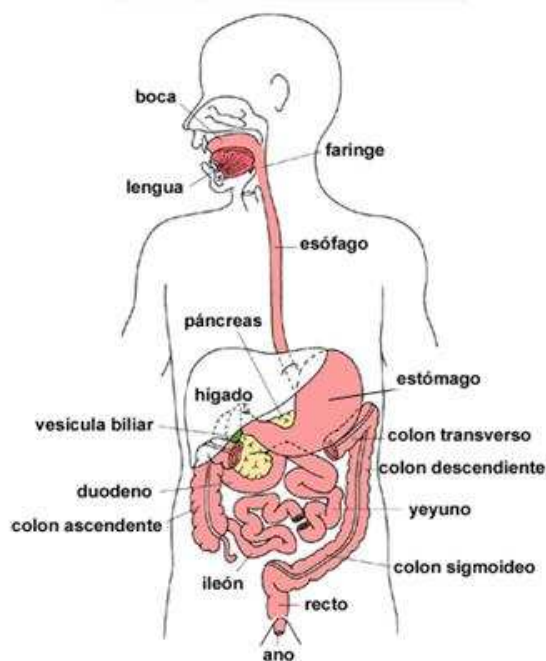


Figura 1.4. Aparato Digestivo (17).



Figura 1.5. Úlceras Pépticas (18).

1.1.7.1.1 Úlcera Gástrica

La úlcera gástrica (UG) es una pérdida focal de tejido que compromete al menos todo el espesor de la mucosa y parte de la submucosa, pudiendo extenderse a todo el espesor del órgano. Cura por reparación de las tunicas subyacentes a la mucosa y por regeneración atípica de la mucosa. Se diferencia de la erosión gástrica en que ésta es una pérdida focal de tejido que compromete solamente parte del espesor de la mucosa, con destrucción de epitelios y lámina propia, que cura por regeneración de la porción de la mucosa perdida (19).

1.1.7.1.2 Úlcera Duodenal

La úlcera duodenal (UD) es característicamente una enfermedad crónica y recurrente, suele ser profunda y netamente delimitada (20). El duodeno es la primera porción del intestino delgado que rodea la cabeza del páncreas y recibe los conductos colédoco y la vesícula biliar (21). Más del 95% de las UD se producen en la primera porción duodenal, y



aproximadamente el 90% de ellas están situadas en los tres primeros centímetros a partir de la unión de la mucosa pilórica y duodenal. Suelen tener menos de 1 cm de diámetro (20).

1.1.7.2 Gastritis

Gastritis significa inflamación de la mucosa gástrica (15). No es una enfermedad única, si no más bien un grupo de enfermedades que tienen en común la inducción de alteraciones inflamatorias en la mucosa gástrica, pero que difieren en cuanto a sus características clínicas e histológicas y sus mecanismos de producción (20).

La gastritis puede ser aguda (de inicio reciente) o crónica. La gastritis aguda se describe como un cuadro de presentación brusca en forma de dolor epigástrico, náuseas, vómitos y un intenso infiltrado de neutrófilos con edema e hiperemia. *H. pylori* es una causa frecuente de gastritis aguda, que la mayoría de las veces se hace crónica (22).

La gastritis crónica más frecuente es la llamada gastritis crónica simple o gastritis crónica común. Se identifica histológicamente por un infiltrado celular inflamatorio principalmente por linfocitos y células plasmáticas, con muy escaso número de neutrófilos (23). Es una inflamación que afecta sólo a la mucosa, no tiene alteraciones macroscópicas características ni sintomatología definida, puede ser asintomática. Está es una entidad de diagnóstico principalmente histopatológico (19).

Histológicamente se reconocen dos variedades principales:

- ✓ **Gastritis crónica superficial:** caracterizada por alteraciones degenerativas en las células del istmo, infiltración de linfocitos, plasmocitos y neutrófilos preponderantemente en la porción superficial de la lámina propia (19).



- ✓ **Gastritis crónica atrófica:** presenta mucosa adelgazada, con disminución de glándulas, infiltración linfocitaria y plasmocitaria en todo el espesor de la lámina propia, acompañada de neutrófilos (19).

Existen tres formas clínico-epidemiológicas de gastritis crónica:

- ✓ **Gastritis crónica atrófica de predominio corporal:** se asocia con anemia perniciosa y puede coexistir con lesiones tiroideas y suprarrenales de tipo autoinmune. La atrofia extensa de las glándulas fúndicas determina aclorhidria o hipoclorhidria. Se la denomina también gastritis autoinmune (19).
- ✓ **Gastritis crónica de predominio antral:** común en pacientes con úlcera duodenal, suele ser una gastritis superficial, sin atrofia. Se considera que esta gastritis es causada por *H. pylori* (19).
- ✓ **Gastritis crónica atrófica multifocal antral y corporal:** se ha sugerido que esta gastritis es producida principalmente por factores externos, por lo que también se la denomina gastritis "ambiental". Entre tales factores, se considera que el más importante en la iniciación es *H. pylori*. Se postula que las células foveolares tienen receptores para esta bacteria, la cual tiene una proteasa que destruye a las glicoproteínas del mucus, que favorece la exposición de las células a la acción destructiva del jugo gástrico (19).

H. pylori es la causa de la gastritis crónica activa, sin embargo, la mayoría de los individuos infectados son asintomáticos (23).



1.1.7.3 Cáncer Gástrico

El nexo de unión entre cáncer gástrico (CG) e infección por *H. pylori* cada vez adquiere más relevancia (24). Contradictoriamente, dicha bacteria no coloniza áreas con cáncer, metaplasia intestinal o atrofia, además existe evidencia que con el desarrollo de la enfermedad gástrica, *H. pylori* ya no se encuentra en el estómago, disminuyendo los niveles de anticuerpos anti – *H. pylori* en circulación, lo que conlleva a que los pacientes puedan salir con pruebas sero – negativas aunque hayan estado infectados con anterioridad (25).

1.1.7.4 Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa

Este linfoma fue descrito por primera vez en 1989, en 1994 fue reconocido como una entidad clinicopatológica única (REAL). Según las clasificaciones REAL y de la Organización Mundial de la Salud, el linfoma MALT está incluido en el subgrupo de linfomas B (26). Se puede definir como linfoma MALT o Maltoma a la proliferación neoplásica monoclonal de linfocitos B que infiltran las glándulas gástricas, con típicas lesiones linfoepiteliales. Se diagnostica más frecuentemente a partir de los 50 años. El estómago normal carece de tejido linfoide organizado, siendo la infección crónica por la bacteria *H. pylori* la responsable de la aparición de tejido MALT en la mucosa gástrica (27).

Existe una estrecha relación entre la infección por esta bacteria y el desarrollo de linfoma MALT gástrico, demostrado por diferentes estudios epidemiológicos en los que se ha observado una significativa prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes afectados, con una tasa de infección cercana al 100%. El proceso comienza con una colonización e inflamación aguda de la mucosa gástrica por la bacteria con destrucción de foveolas gástricas. *H. pylori* se aloja en ellas creando una nube de amonio gracias a la



ureasa. Allí actúa extracelularmente sobre las vacuolas de mucina, provocando en muchos casos una erosión de la mucosa. La inflamación aguda evoluciona a una inflamación crónica, con aumento de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Inicialmente puede existir una gastritis antral difusa y los linfocitos emigran al territorio gástrico, hasta los capilares de la lámina propia. En el curso de la gastritis crónica pueden aparecer folículos linfoides y agregados linfáticos en la base de la mucosa gástrica, lo que constituye el llamado tejido MALT (26).

La presencia de tejido MALT en el estómago parece estar relacionada con fenómenos inmunológicos. La proliferación tumoral de los linfocitos B es secundaria a una activación específica de linfocitos T reactivos. Estos linfocitos T son activados específicamente por *H. Pylori* y las citocinas del huésped. Está actualmente en discusión si la activación de los linfocitos B con crecimiento monoclonal, requiere del estímulo antigénico mantenido por la bacteria, o si se debe a un mecanismo autoinmune indirecto, habiéndose demostrado en los linfocitos B especificidad para autoantígenos. Esta conducción inmunológica mediada con efecto local por linfocitos T intratumorales, podría explicar la tendencia del linfoma MALT de bajo grado a permanecer localizado en la pared del estómago y a reincidir tras la erradicación de *H. pylori* (27).

1.1.8 DIAGNÓSTICO

Existen diferentes métodos para diagnosticar la infección producida por *H. pylori*. Los métodos pueden diferenciarse según el tipo de muestra que se utiliza, se conocen como pruebas invasivas a las que requieren de endoscopia, seguida de una toma de biopsia, y como no invasivas a las que no requieren de ésta (23).



1.1.8.1 Identificación de *H. pylori*

1.1.8.1.1 Pruebas invasivas en biopsia gástrica

- ✓ **Cultivo.** Se conoce también como directa, ya que se aísla la bacteria (23). El cultivo también se puede realizar en placa dental o en heces y se utiliza el medio sangregar. Mediante el aislamiento de la bacteria se puede también determinar su sensibilidad a los antimicrobianos, virulencia de las cepas y estudios moleculares (28). Las colonias de *H. pylori* en medio sólido (Agar Casman) son pequeñas, grises, translúcidas y débilmente beta-hemolíticas. Puede hacerse una identificación presuntiva por reacciones positivas para oxidasa, catalasa y ureasa (3).
- ✓ **Prueba de ureasa (CLO Test).** Es la determinación de la actividad de ureasa en material de biopsia, en el mismo momento de la endoscopia. Aprovecha la capacidad de *H. pylori* para producir ureasa, que al hidrolizar la urea presente en la mucosa gástrica, la convierte finalmente en CO₂ y NH₃. Este último alcaliniza el medio y el cambio de pH es detectado por el indicador rojo fenol, que acondicionado al medio, hace virar el amarillo inicial del agar al magenta. Al evidenciar la actividad de ureasa, se está demostrando indirectamente la presencia de la bacteria en el tejido. El tiempo de aparición y la intensidad del color, son directamente proporcionales a la cantidad de bacterias (densidad), presentes en la muestra (29).
- ✓ **Histología.** No solo permite la visualización de la bacteria, sino la apreciación de los cambios histopatológicos (29). Para su identificación, existen numerosos métodos especiales de tinción, todos con un índice de sensibilidad cercanos al 95%. Las más utilizadas son Hematoxilina – Eosina y Giemsa, esta última con una



excelente sensibilidad y especificidad. La tinción de Gimenez da un contraste mejor que la de Giemsa, para identificación de *H. pylori*. Otras, como la de Warthing – Starry y de Genta, han demostrado gran precisión. La coloración habitual de Hematoxilina-Eosina, identifica a la bacteria y, simultáneamente, da información sobre el grado del compromiso inflamatorio y la evolución de procesos atróficos o malignos, es la de menor sensibilidad y especificidad (28).

- ✓ **PCR.** También es una prueba directa, es un método de alta sensibilidad y especificidad, capaz de detectar cantidades de ADN bacteriano tan bajas como el de una sola bacteria. Cuenta con la ventaja de poder utilizarla también con muestras de jugo gástrico, saliva, placa dentaria y heces, convirtiéndola en una prueba no invasiva (28).

1.1.8.1.2 Pruebas no invasivas

- ✓ **Método de la ureasa.** Se han descrito dos métodos:
 - ✓ **Prueba del aliento.** Mediante la ingestión de urea marcada con ^{14}C disuelta en agua, se recolecta una muestra de aliento y en ésta se busca $^{14}\text{CO}_2$ a los 60 minutos (3).
 - ✓ **Urea marcada ^{15}N .** La cantidad de [^{15}N]urea, refleja la magnitud de la infección por la bacteria, que se evalúa midiendo la abundancia y velocidad de excreción de ^{15}N en el amonio de la orina (3).
- ✓ **Métodos serológicos.** El formato principal es un ELISA para la detección de IgG anti – *H. pylori*, también pueden detectarse IgA e IgM. Se deben evaluar los títulos ya que pueden existir anticuerpos de memoria debidos a una previa sensibilización con la bacteria (3, 29).



1.1.9 TRATAMIENTO

Debido a la relación observada entre la colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* y diversas enfermedades gastroduodenales, la erradicación de este microorganismo, junto con el tratamiento antisecretores de ácidos gástricos, constituye la base de acción terapéutica en un porcentaje elevado de los procesos ulcerosos, ya que, además de curar, previene de forma significativa las recidivas (30).

La farmacoterapia que ha demostrado una mayor erradicación se compone por un inhibidor de la bomba de protones (IBP) combinado con antimicrobianos como Claritromicina más Amoxicilina o alguna Tetraciclina. Se puede utilizar Subcitrato de Bismuto, ya que existe evidencia *in vitro* que éste contribuye a la inhibición del paso del ión hidrogenado a través de la mucosa gástrica. El Subcitrato de Bismuto también ha demostrado incrementar el contenido de prostaglandina en la mucosa gástrica de la rata y aumenta la secreción mucosa de bicarbonato. Estos mecanismos citoprotectores contribuyen a la habilidad del subcitrato de bismuto para cicatrizar las úlceras pépticas y proteger de daño a la mucosa (1, 31). El esquema de la terapia (tabla 1.1) debe ser ajustado para cada paciente, controlando intervalos de dosificación, y revisando otras terapias para evitar interacciones medicamentosas. No se recomienda la administración concomitante de Claritromicina y Omeprazol ya que eleva la biodisponibilidad de ambos fármacos (31).



Tabla 1.1. Pautas de erradicación de *Helicobacter pylori*

Terapia inicial (7 días)

IBP (20 mg Omeprazol, 30 mg Lansoprazol, 40 mg de Pantoprazol) cada 12 horas

+

Amoxicilina 1 g cada 12 horas

+

Clarithromicina 500 mg cada 12 h

En caso de resistencia al anterior:

Ranitidina citrato de Bismuto 400 mg cada 12 horas

+

Amoxicilina 1 g cada 12 horas

+

Clarithromicina 500 mg cada 12 h

En caso de alergia a las penicilinas se sustituirá la Amoxicilina por Metronidazol 500 mg cada 12 horas

Terapia rescate (7 días)

Omeprazol 20 mg cada 12 horas

+

Tetraciclina 500 mg cada 6 horas

+

Bismuto 120 mg cada 6 horas

+

Metronidazol 250 mg cada 8 horas

Elaboradas por Lorenzo, *et al.* (30).

1.2 ADHESIÓN BACTERIANA

Para infectar al huésped, los microorganismos primero deben adherirse a la superficie de las mucosas. La adhesión bacteriana generalmente es un proceso específico que involucra estructuras de la superficie bacteriana, conocidas como adhesinas, y receptores complementarios en la superficie de las células susceptibles. Las adhesinas bacterianas incluyen fimbrias, componentes de la cápsula y ácidos lipoteicoicos (3).

La adhesión bacteriana comienza con interacciones no específicas y reversibles que dependen de las propiedades fisicoquímicas de la bacteria y de las superficies de células y



substratos, así como del medio. Una vez que la bacteria tiene una proximidad con la superficie se pueden establecer interacciones tan específicas como receptor – ligando (32).

Una clase de moléculas producidas por bacterias entéricas Gramnegativas son los LPS de la superficie celular, que a menudo juegan papeles importantes en las interacciones bacteria – hospedero (33). Se ha encontrado que la cadena específica “O” del LPS de *H. pylori* expresa antígenos de grupo sanguíneo, predominantemente los determinantes del grupo sanguíneo Tipo 2 Lewis. Como éstos antígenos están presentes en la mucosa gástrica de individuos normales, la expresión bacteriana de antígenos de Le pueden camuflagear a la bacteria, y, adicionalmente, iniciar la colonización (34). Se cree que el antígeno del LPS Le^x de *H. pylori* le confiere propiedades adhesivas ya que, las cepas mutantes antígeno Le^x negativas, no se adhieren a la mucosa gástrica *in vitro* (35).

Otra adhesina utilizada por *H. pylori* es conocida como BabA (*Blood – group adhesin binding adhesin*), ésta ha sido aislada y relacionada con pacientes con presentaciones clínicas más severas, como son UP y adenocarcinoma (36). BabA es un miembro de las proteínas de membrana externa de *H. pylori*. Esta adhesina facilita la unión de la bacteria a las células epiteliales mediante la interacción con los antígenos Le presentes en las células del epitelio gástrico, a los que se le adjudica su tropismo (37) (figura 1.5).

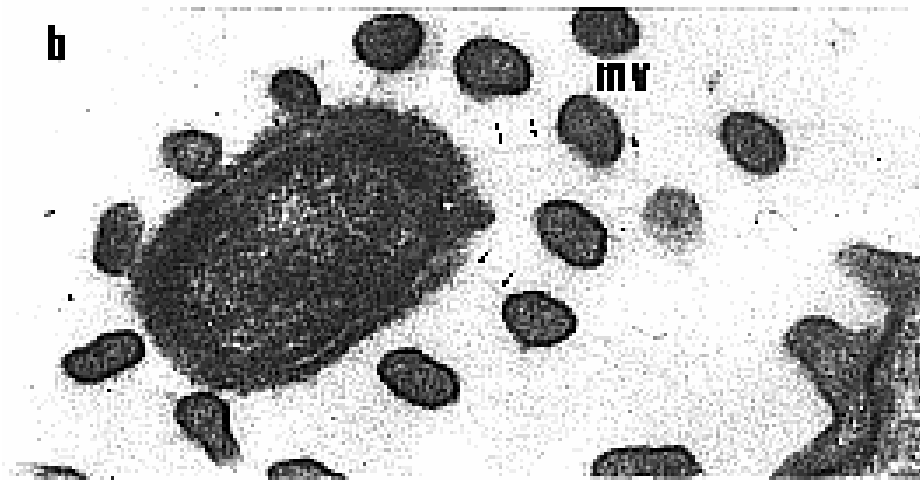


Figura 1.6. Imagen de *H. pylori* en primeras fases de adhesión (38)

La adhesión de *H. pylori* a células del epitelio tiene la función de establecer a la bacteria dentro del cuerpo, y se cree que ayuda a la protección del microorganismo de los ácidos gástricos, así como la eliminación debida a los movimientos peristálticos (39).

Debido a que la bacteria expresa antígenos Le^b en la superficie celular, se pensaba que esto podía afectar sus propiedades de adhesión. Sin embargo, estudios previos demuestran lo contrario, es decir, esta propiedad no se ve afectada por la expresión de antígenos Le^b en su superficie (5).

1.3 FACTORES CONCERNIENTES AL HOSPEDERO

1.3.1 ANTÍGENOS DEL GRUPO SANGUÍNEO LEWIS

Los grupos sanguíneos son los fenotipos de eritrocitos definidos por uno o más antígenos de la superficie celular que están bajo control de genes alélicos (40). El sistema Lewis, es un sistema de grupo sanguíneo cuyos antígenos son solubles y se adsorben a la membrana de los eritrocitos (41). Existen dos tipos de antígenos de Lewis, el Tipo 1, comprendido por



los antígenos a y b (Le^a y Le^b), y el Tipo 2, relacionado estructuralmente al tipo 1, correspondientemente al “x” y al “y” (Le^x y Le^y) (tabla 1.2) (42).

Tabla 1.2. Estructura del antígeno H y los antígenos Lewis (42)

Fenotipo	Estructura	Estructura Determinante Mínima
H		Fuc- α 1 \rightarrow 2-Gal- β 1-R
Le^a		Gal- β 1 \rightarrow 3 Fuc- α 1 \rightarrow 4 GlcNAc- β 1-R
Le^b		Fuc- α 1 \rightarrow 2-Gal- β 1 \rightarrow 3 Fuc- α 1 \rightarrow 4 GlcNAc- β 1-R
Le^x		Gal- β 1 \rightarrow 4 Fuc- α 1 \rightarrow 3 GlcNAc- β 1-R
Le^y		Fuc- α 1 \rightarrow 2-Gal- β 1 \rightarrow 4 Fuc- α 1 \rightarrow 3 GlcNAc- β 1-R

1.3.1.1 Distribución

La expresión tisular específica ocurre principalmente en células epiteliales exócrinas. El tracto digestivo es probablemente el mayor, pero no exclusivo, sitio de síntesis de glucolípidos plasmáticos de Lewis. Éstos se expresan en tumores malignos en páncreas y colon (43).



1.3.2 ESTADO SECRETOR

Los determinantes de grupo sanguíneo están presentes en los fluidos corporales (saliva y secreciones intestinales y respiratorias) de los secretores, a esto se le conoce como “Estado Secretor”, pero estos antígenos no están presentes en los no secretores. El gen que determina el estado secretor influye sobre la expresión de los antígenos sanguíneos ABO y Lewis (44). Los individuos han sido divididos en dos grupos, Secretores (Se) y No – Secretores (No – Se), dependiendo de la presencia o ausencia de antígenos ABH en su saliva respectivamente (44). En general, el 80% de los individuos son Secretores y el 20% son No – Secretores (34).

Un estudio realizado por Matos, *et al*, (44) concluye que la distribución del estado Se y No – Se no muestra diferencias significativas entre sujetos infectados y no infectados por *H. pylori*, sin embargo, ya que la bacteria usa como receptor de su adhesina BabA al antígeno Le^b, se esperaba que, *in vitro* la adhesión se viera afectada.

1.4 ANTÍGENO LE^B Y *H. PYLORI*

Experimentos serológicos muestran que existe una reacción cruzada entre los antígenos Le Tipo 1 y Tipo 2 y los antígenos del LPS de *H. pylori*, ya que los anticuerpos monoclonales específicos para Le^b reconocen las cepas de *H. pylori* positivas para la expresión del antígeno Le^x en su LPS (33). Este cruce de reacciones lleva a dos propuestas: la inflamación producto de la infección por *H. pylori* es autoinmune y la bacteria puede mimetizarse con los antígenos propios del hospedero.



1.4.1 MIMETISMO DEL LPS

Dada la baja actividad inmunológica del LPS de *H. pylori* comparada con las de otras enterobacterias ha sido calificado como un bajo inductor de respuesta inmune, por lo que tal vez prolongue la infección por esta bacteria por más tiempo de lo que ocurriría con otros patógenos más agresivos (34). Al expresar antígenos del huésped en su superficie, *H. pylori* puede evadir la respuesta inmune y permanecer por más tiempo en los tejidos del hospedero (1).

1.4.2 INMUNIDAD PRODUCIDA POR *H. PYLORI*

Al iniciar una respuesta inmune no específica, la infección lleva a la secreción de interleucina – 8 (IL – 8), que es un potente factor de reclutamiento de neutrófilos y estimula la degranulación de estas células, contribuyendo al daño tisular inducido por *H. pylori*. La infiltración linfocitaria en la mucosa gástrica sugiere que la bacteria también induce respuesta inmune adaptativa (46). Otras citocinas secretadas cuando se presenta una infección por esta bacteria son la interleucina – 12 (IL – 12) y la interleucina – 10 (IL – 10), aunque la IL – 8 es el mayor promotor de la inflamación. La IL – 12 esta correlacionada con el grado de infiltración de los linfocitos T en la membrana mucosa y empeora la inflamación del epitelio gástrico (39).

Debido a la similitud del LPS de *H. pylori* con los antígenos Le del hospedero, en una infección el huésped produciría anticuerpos contra la bacteria que estarían reconociendo a los antígenos del grupo sanguíneo Le, los que estarían entonces actuando como autoanticuerpos (2). Esto llevaría a daño tisular por respuesta autoinmune. Este LPS



Adhesión de *Helicobacter pylori* en presencia de diferentes Antígenos de Lewis.

también estimula la liberación de histamina, lo que incrementa la liberación de ácido clorhídrico (1).