

Interacciones biológicas: el caso de *Helicobacter pylori* y el HOMBRE

Antonio T. Araujo Soto

En el año 2005, la asamblea para el premio Nobel del Instituto Karolinska, en Suecia, decidió otorgar el premio en la categoría de Fisiología o Medicina a los australianos Barry J. Marshall (1951-) y J. Robin Warren (1937-) “por su descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* y su papel en la gastritis y úlcera péptica”, bacteria que lograron aislar a partir de biopsias de pacientes. Aunque previamente ya se había reportado la presencia del microorganismo en el estómago, la acidez del mismo (pH < 4) hacía difícil de concebir que algún microorganismo se encontrara presente en condiciones normales o en personas libres de enfermedad. Esto cambió con el trabajo de Marshall y Warren, publicado en 1984, y con publicaciones subsecuentes que validaron sus resultados.

El nombre sugerido para la nueva bacteria fue el de *Campilobacter pyloridis* (*C. pylori* en 1987), aunque la posterior comparación y análisis del gen 16S del RNA ribosomal (RNAr) sirvieron para diferenciar y clasificar a este microorganismo en el nuevo género *Helicobacter* en 1989 (*helico*=curvo y *bacter*=bastón) (Windsor y O'Rourke, 2000).

Helicobacter pylori es una bacteria de forma espiral que presenta entre 4 y 7 flagelos en uno de sus extremos; estos flagelos le permiten moverse a través de la mucosa del estómago y alcanzar el antro gástrico, mientras que su forma espiral le ayuda a internalizarse

en la mucosa. Es un microorganismo microaerófilo, lo que significa que para sobrevivir requiere de ambientes con una baja concentración de oxígeno (5 %) y su único hospedero conocido es el hombre (*Homo sapiens*). La colonización que hace *H. pylori* en nuestro estómago debe ser vista como un proceso de adaptación que ha experimentado la bacteria, adquiriendo características como la expresión de la enzima ureasa, que le permiten sobrevivir y crecer en un ambiente tan particular.

HELICOBACTER PYLORI: PREVALENCIA Y TRANSMISIÓN

La infección con *H. pylori* es causa de gastritis y úlceras pépticas y representa un factor importante (necesario, pero insuficiente) en el desarrollo de cáncer gástrico, por lo que es considerada un carcinógeno de tipo I (agente que promueve el desarrollo de cáncer en humanos) por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud (IARC, 2012). A partir de diversos estudios epidemiológicos se ha estimado que la infección por *H. pylori* es la infección crónica bacteriana más común en el mundo; aunque existen diferencias en su prevalencia –entre países y aun dentro de un mismo país–, se ha estimado que la mitad de la población a nivel mundial podría estar infectada, con una tasa de infección asociada a las condiciones socioeconómicas de cada país, es decir, que el número de individuos infectados es mayor en países en vías de desarrollo y en poblaciones hacinadas con deficiencias en los sistemas de saneamiento (Hooi y cols., 2017).

Estimar su prevalencia también ha permitido estudiar otros aspectos relevantes de su infección, como las posibles rutas de transmisión, tema sobre el cual aún existen dudas y debate. La dificultad para establecer la forma en que *H. pylori* es transmitida se debe a varias causas, particularmente la interacción entre la bacteria y el hospedero, ya que los síntomas se presentan mucho

tiempo después de que ha ocurrido la infección, por lo que los episodios (e incluso brotes) de infección no son conocidos de manera temprana por los sistemas de salud, lo que conlleva a una pérdida de información para determinar apropiadamente las condiciones en que una persona ha contraído la infección. En varios países la prevalencia que es conocida se obtiene de voluntarios que participan en estudios de investigación que pueden carecer de información relevante para estudiar los mecanismos de transmisión. Otro aspecto importante es la dificultad para aislar y cultivar la bacteria, así como el empleo de distintos métodos de diagnóstico que limitan la comparación entre estudios.

A pesar de la dificultad para conocer con certeza la manera en que *H. pylori* se transmite, la información disponible indica que la transmisión de persona a persona (gastro-oral y fecal-oral) es la ruta más probable; además, la infección ocurre principalmente durante la niñez; la infección en adultos se presenta, pero en una tasa menor, mientras que las condiciones de higiene en las que vive la población es el factor más importante asociado a la infección (independientemente del país). Por otra parte, la visión que se tenía sobre cómo ocurre el contagio está cambiando de un escenario “de exposición única y colonización exitosa” a un escenario de “exposición constante y una respuesta inmune igualmente constante” para evitar la infección (Azevedo y cols., 2007). Si con el paso del tiempo nos hemos vuelto menos susceptibles es algo que requiere ser estudiado; sin embargo, de ser así, esto podría ser un factor que explicara en parte la disminución en la prevalencia que se ha observado en algunos países desarrollados o industrializados, aunque la disminución se asocia sobre todo a contar con mejores sistemas de saneamiento como agua potable y drenaje, así como al uso de antibióticos (Hooi y cols., 2017).

El debate sobre la transmisión de *H. pylori* está centrado en saber si la bacteria puede sobrevivir en el ambiente y si puede ser transmitida por algún vector (agente que transporta algo) o como

una infección zoonótica (infección transmitida por animales a las personas), lo que indicaría que la bacteria tiene otro reservorio además del hombre que, como se ha indicado, es el único hospedero natural conocido. Mediante el empleo de técnicas moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), se ha conseguido amplificar DNA de la bacteria de cuerpos de agua, lo que ha llevado a pensar que este podría ser un medio de transmisión, al igual que alimentos regados con aguas contaminadas. También se han obtenido cultivos a partir de agua o alimentos como leche y vegetales crudos (lechuga, zanahoria, espinacas) inoculados con la bacteria, estudios que se han realizado para demostrar que el microorganismo puede sobrevivir en otro medio además del estómago (Azevedo y cols., 2007). Sin embargo, este tipo de investigaciones no han permitido responder de manera concluyente si *H. pylori* puede sobrevivir en el ambiente o si tiene algún otro reservorio animal.

El DNA amplificado a partir de muestras de agua no indica la presencia de bacterias con capacidad de infectar, puesto que el DNA podría provenir de materia fecal que llega al agua con bacterias no viables; por otro lado, los estudios *in vitro* de alimentos inoculados no reflejan adecuadamente las condiciones en las cuales se encontraría la bacteria en el ambiente. El DNA amplificado de leche cruda de animales de granja como vacas y ovejas podría ser el resultado de una contaminación si los animales están en contacto con materia fecal; incluso, más que una zoonosis, el DNA de *H. pylori* en animales o sus productos podría indicar una antropozoonosis (transmisión de patógenos humanos a los animales). Finalmente, también se ha considerado la propagación por insectos que están en contacto con materia fecal como cucarachas y moscas, pero los estudios al respecto no fueron concluyentes y esta forma de transmisión ya no es considerada (Azevedo y cols., 2007).

La información disponible permite concluir que la principal ruta de transmisión de *H. pylori* es de persona a persona, aunque no es clara la forma en que ocurre.

RELACIÓN ANTIGUA ENTRE *H. PYLORI* Y EL HOMBRE

La observación y cultivo de *H. pylori* asociada al desarrollo de enfermedades dio inicio a su investigación en muchos aspectos de relevancia médica (prevalencia, transmisión, factores de patogenicidad), y también biológica, como su evolución y diversidad, aunque se conoce poco sobre su origen.

Los microorganismos más cercanos al género *Helicobacter* son *Wolinella* y *Campilobacter*. El primero es representado por la especie *Wolinella succinogenes*, aislada del tracto gastrointestinal de vacas en las que habita como un comensal, mientras que las especies agrupadas en el género *Campilobacter* se encuentran normalmente en el intestino de aves, aunque son patógenas para el hombre, como *C. jejuni*, que causa gastroenteritis y diarrea. Por otra parte, la especie más cercana a *H. pylori* es *H. acinonychis*, una especie que coloniza el estómago de felinos como chitas y leones; buscando una explicación a la similitud que muestran estas dos especies y a partir de la comparación de sus genomas, se ha propuesto que *H. acinonychis* se originó de un cambio de hospedero, y que la fuente de ese cambio fueron *Helicobacters* presentes en humanos que eran devorados por grandes felinos antiguos (Eppinger y cols., 2006).

Ciertamente no conocemos de dónde o cómo adquirimos la bacteria, pero investigaciones al respecto muestran que la relación entre *H. pylori* y el hombre es antigua y parece remontarse a África, antes de que nuestra especie comenzara a migrar y a expandirse fuera del continente africano (más de 50 mil años atrás), por lo que su ubicuidad puede estar asociada a la antigüedad de la interacción entre *H. pylori* y el hombre (Moodley y cols., 2012). Estudios en la región de Siberia, Alaska y Australia han encontrado una mayor prevalencia de la bacteria en grupos con ascendencia nativa, lo que podría ser un reflejo de esa relación antigua entre el hombre y la bacteria, pero esto también puede ser debido a prácticas culturales, inadecuadas medidas de higiene y a un menor uso de antibióticos,

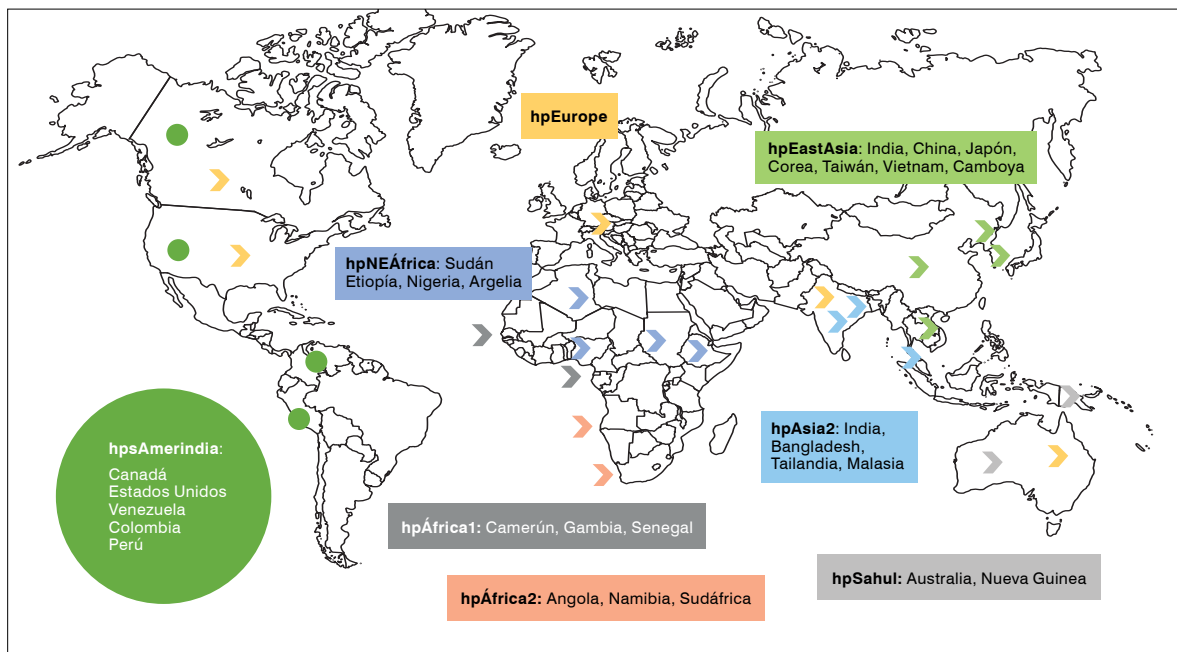


Figura 1. Poblaciones de *Helicobacter pylori* y su distribución geográfica. El círculo muestra la distribución de la subpoblación hspAmerindia que se originó a partir de la población hpEastAsia (modificado de Moodley, 2016).

factores que influyen en la prevalencia de la infección (Leja y cols., 2016; Hooi y cols., 2017).

También se ha observado que la diversidad genética de *H. pylori* es mayor en cepas del este de África y que la diferenciación genética se incrementa entre cepas africanas y no africanas (Linz y cols., 2007); por ejemplo, las cepas aisladas en Oriente Próximo serían más parecidas a las africanas que cepas aisladas en el este de Asia. Estos descubrimientos son similares a lo que se ha observado en poblaciones humanas, que presentan una menor diversidad genética mientras más alejadas se encuentren del este de África, región considerada la cuna de la humanidad. La mayor diversidad genética en poblaciones africanas se debe a que son más antiguas y han adquirido un mayor número de mutaciones en su genoma. En conjunto, estos resultados han permitido concluir que la infección por *H. pylori* es antigua y que ha acompañado al hombre en su migración por el mundo, experimentando procesos evolutivos como aislamiento, variación y selección junto a su hospedero, y dando origen a poblaciones con un

patrón geográfico característico que, a su vez, han dado paso a distintas subpoblaciones globalmente (Figura 1) (Mégraud y cols., 2016, Moodley, 2016).

En América se ha caracterizado la subpoblación *hspAmerindia* en distintos grupos con ascendencia nativa; esta subpoblación se derivó de cepas provenientes del este de Asia (*hpEastAsia*) que debieron haber sido introducidas durante la migración del hombre por el estrecho de Bering en el noroeste del continente; con el tiempo estas bacterias fueron quedando aisladas y adquirieron variaciones que les confirieron un perfil característico, pero conservaron patrones que permiten compararlas y asociarlas con otras cepas en otras regiones. Además de la evidencia que ha sido obtenida comparando el material genético de distintas cepas actuales de *Helicobacter*, también ha sido posible la extracción de DNA de restos momificados. A través de un estudio metagenómico fue posible identificar la presencia de *H. pylori* en los restos de “Ötzi, el hombre de hielo”. Estos restos tienen una antigüedad de 5,200 años y corresponden al cuerpo de un hombre encontrado en los Alpes, en la frontera italo-austríaca, en donde las condiciones frías permitieron preservar el

Especie	Localización	Aislada de:
<i>Helicobacter pylori</i>	Gástrica	Humanos
<i>Helicobacter bizzozeroni</i>	Gástrica	Gatos, perros, conejos
<i>Helicobacter felis</i>	Gástrica	Gatos, perros, conejos
<i>Helicobacter salomonis</i>	Gástrica	Perros, gatos
<i>Helicobacter suis</i>	Gástrica	Puercos
<i>Helicobacter cinaedi</i>	Enterohepática	Hámster, perros, gatos
<i>Helicobacter fennelliae</i>	Enterohepática	Humanos
<i>Helicobacter hepaticus</i>	Enterohepática	Ratones de laboratorio
<i>Helicobacter bilis</i>	Enterohepática	Ratones de laboratorio
<i>Helicobacter canadensis</i>	Enterohepática	Humanos
<i>Helicobacter canis</i>	Enterohepática	Perros
<i>Helicobacter pullorum</i>	Enterohepática	Aves de corral

Tabla 1. Especies del género *Helicobacter* reportadas en humanos (modificado de Boyanova, 2011; Gueneau y Loiseaux-De Goër, 2002).

cuerpo (Mégraud y cols., 2016). También se ha reportado el aislamiento y la amplificación de DNA de *H. pylori* (gen 16S rRNA) de una momia precolumbina (1,350 D. C.); la momia corresponde a un hombre de aproximadamente 50 a 60 años y fue encontrada en el norte de México (Castillo-Rojas y cols., 2008). Este estudio parece confirmar la presencia de *Helicobacter* en poblaciones nativas de América, cuyo origen debe remontarse a la migración de poblaciones antigua con individuos ya infectados provenientes de Asia.

OTRAS ESPECIES

H. pylori pertenece a la clase Epsilonproteobacteria, orden Campylobacterales, familia Helicobacteraceae que incluye más de 30 especies encontradas en diferentes vertebrados (Tabla 1) (Boyanova, 2011). Estas especies han sido clasificadas en gástricas (estómago) y enterohepáticas (intestino, hígado) de acuerdo con el órgano en el que se pueden encontrar. Las primeras sintetizan la enzima ureasa (ureasa positivas), mientras que las especies enterohepáticas pueden o no sintetizar la enzima (ureasa negativas o positivas), además de

localizarse en el estómago en aquellas regiones que no secretan ácido (Gueneau y Loiseaux-De Goër, 2002). La clasificación de especies ha sido realizada principalmente a partir de técnicas moleculares como la comparación del gen 16S del RNA ribosomal (16S rRNA), pero también se han utilizado caracteres morfológicos como el tamaño y el número de flagelos; sin embargo, la comparación de estos últimos no siempre es posible debido a la dificultad para cultivar estas bacterias y a la falta de preparaciones para su observación en el microscopio.

El espectro de hospederos es amplio e incluye distintos mamíferos como perros, felinos, hurones, nutrias, puercos, lobos marinos, entre otros; además, se ha logrado amplificar DNA de la bacteria a partir de materia fecal de numerosas especies, principalmente mamíferos, pero también en un número pequeño de aves y reptiles (Schrenzel y cols., 2010). La detección de DNA en un amplio número de especies es una muestra de su éxito en la colonización de vertebrados y también de la diversidad que podría albergar el género, aunque

debe tenerse en cuenta que los estudios de la presencia de bacterias como *Helicobacter* suelen ser realizados en animales en cautiverio, por lo que más estudios en animales silvestres son necesarios para conocer mejor el número de especies y sus hospederos, y hacer uso de ese conocimiento en la identificación de posibles casos de zoonosis.

La capacidad que tienen algunas especies del género *Helicobacter* de infectar distintos hospederos y la presencia de más de una especie en un mismo anfitrión son hechos que han sido observados en diferentes animales (incluido el hombre), demostrando el potencial zoonótico de estas bacterias. Por ejemplo, se ha reportado la presencia de diversas especies en perros y gatos (*H. bizzozeroni*, *H. salomonis*, *H. felis*), cerdos (*H. suis*) y aves de corral (*H. pullorum*), además de en personas que presentan problemas gástricos; no obstante, el número de individuos infectados hasta el momento es bajo (De Groote y cols., 2005; Van den Bulck y cols., 2005). Se ha sugerido el contacto con animales de compañía como un medio de transmisión, aunque no se ha podido asociar en todos los casos reportados el contacto cercano con algún animal. La infección con estas bacterias es causa de gastritis crónica; en cuanto a los síntomas, las personas infectadas pueden presentar dolor epigástrico agudo o crónico, así como náuseas, acidez estomacal, vómito, defecación irregular, dificultad para comer y disminución del apetito (Haesebrouck y cols., 2009). También ha sido reportada la coinfección de especies animales con *H. pylori* en un mismo hospedero.

CONCLUSIONES

Las investigaciones sobre *H. pylori* nos han llevado a conocer su relación antigua con el hombre y el hecho de que la bacteria es un patógeno importante, sobre todo por su participación en el desarrollo de cáncer de estómago. Si efectivamente la interacción entre *H. pylori* y el hombre se estableció hace millones de años, aún queda por

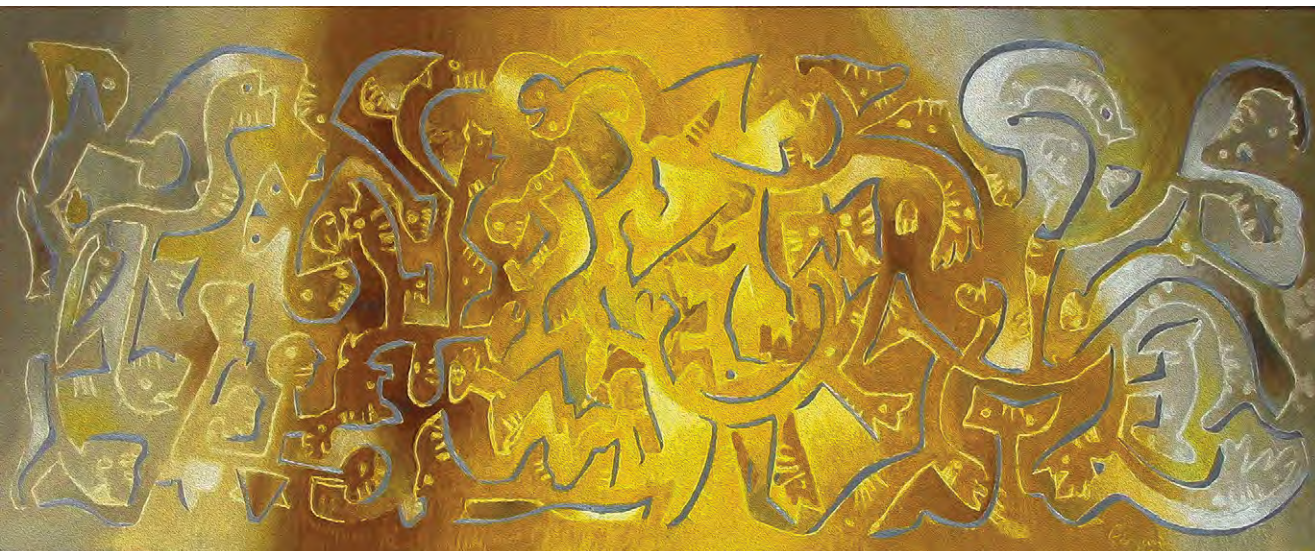
estudiar cómo ha cambiado –y cómo cambia– esta relación a través del tiempo, y conocer si esos cambios han contribuido en la patogenicidad de la bacteria. Debe tenerse en cuenta que las personas infectadas pueden permanecer largo tiempo sin presentar algún síntoma y que solo un porcentaje desarrolla problemas de salud graves asociados con la infección; esto puede deberse al desarrollo de tolerancia a lo largo del tiempo, tolerancia que puede estar perdiendo debido a los cambios en el estilo de vida en épocas recientes.

Es necesario hacer esfuerzos para contar con datos actualizados sobre el número de personas infectadas, así como determinar las mejores estrategias de prevención que puedan ser aplicadas en las regiones con mayores carencias sociales y económicas. En México se considera que la prevalencia de *H. pylori* es alta y con un patrón de infección similar al observado a nivel mundial. Estas conclusiones derivan, sobre todo, de un estudio seroepidemiológico realizado con muestras colectadas a lo largo de la república mexicana entre 1987 y 1988, en el que encontró que más del 60 % de las muestras analizadas presentaban anticuerpos contra *H. pylori* (Torres y cols., 1998). No se han llevado a cabo nuevos estudios con el objetivo de conocer la prevalencia de infección en el país, por lo que se desconoce cómo ha cambiado en los últimos 30 años, aunque en estudios recientes la prevalencia reportada en población con problemas gástricos atendida en hospitales es de aproximadamente 30 %, pero se puede esperar que el número de infectados siga siendo alto en las regiones más pobres, como sucede en otras partes del mundo.

Otro aspecto que debe ser estudiado es el riesgo zoonótico de las más de 30 especies conocidas, así como el impacto del uso de antibióticos en otras *Helicobacters*, y si su empleo inadecuado no conlleva una ventaja competitiva sobre *H. pylori* y el desarrollo de enfermedades emergentes.

B I B L I O G R A F Í A

Azevedo NF, Guimarães N, Figueiredo C, Kevil CW and Vieira MJ (2007). A new model for the transmission of *Helicobacter pylori*: role



© Ranyán. *Construcción espacial XX*, óleo/metal, 22 x 56 cm., 2014.

of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity. *Critical Reviews in Microbiology* 33(3):157-69.

Boyanova L (2011). Genus *Helicobacter*. In Boyanova L (Ed.), *Helicobacter pylori* (pp. 9-25). Caister Academic Press, Norfolk, UK.

Castillo-Rojas G, Cerbón MA and López-Vidal Y (2008). Presence of *Helicobacter pylori* in a mexican pre-columbian mummy. *BMC Microbiology* 8:119.

De Groote D, Van Doorn LJ, Van den Bulck K, Vandamme P, Vieth M, Stolte M, Ducatelle R, et al. (2005). Detection of *non-pylori Helicobacter* species in *Helicobacter heilmannii*-infected humans. *Helicobacter* 10(5):398-406.

Eppinger M, Baar C, Linz B, Raddatz G, Lanz C, Keller H, Schuster SC, et al (2006). Who Ate Whom? Adaptive *Helicobacter* genomic changes that accompanied a host jump from early humans to large felines. *PLoS Genetics* 2(7): e120.

Gueneau P and Loiseau-De Goër S (2002). *Helicobacter*: molecular phylogeny and the origin of gastric colonization in the genus. *Infection Genetics and Evolution* 1(3):215-23.

Haesebrouck F, Pasmans F, Flahou B, Chiers K, Baele M, Meyns T, Ducatelle R, et al (2009). Gastric *Helicobacters* in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clinical Microbiology Reviews* 22(2):202-223.

Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Ng SC, et al (2017). Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 153(2):420-429.

IARC (2012). *Helicobacter pylori*. IARC Monogra Eval Carconog Risks Human 100B (pp. 1-52). Recuperado de: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-15.pdf>.

Leja M, Axon A and Brenner H (2016). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 21(Suppl. 1):3-7.

Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Achtman M, et al (2007). An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 445(7130):915-918.

Mégraud F, Lehours P and Vale FF (2016). The history of *Helicobacter pylori*: from phylogeography to paleomicrobiology. *Clinical microbiology and infection* 22(11):922-927.

Moodley Y (2016). *Helicobacter pylori*: genetics, recombination, population, structure and human migration. In Backert S and Yamaoka Y (Ed.), *Helicobacter pylori research* (pp. 3-27). Springer, Tokio, Japón.

Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM and Achtman M (2012). Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathogens* 8(5): e1002693.

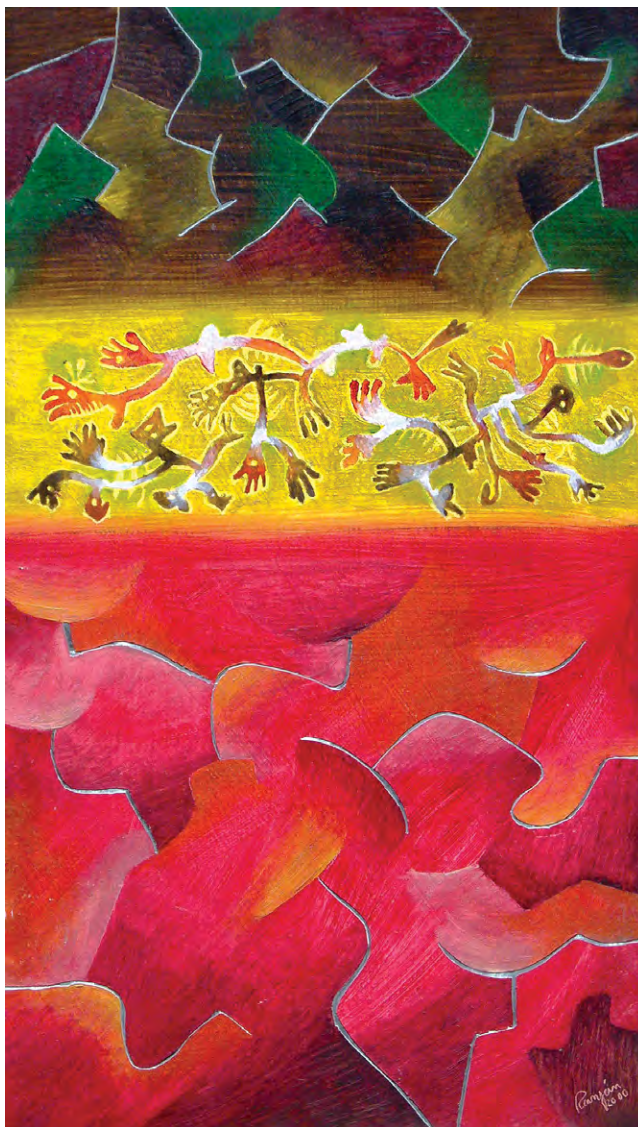
Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, Gómez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R and Muñoz O (1998). A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *The Journal of Infectious Diseases* 178(4):1089-1094.

Schrenzel MD, Witte CL, Bahl J, Tucker TA, Fabian N, Greger H and Rideout BA (2010). Genetic characterization and epidemiology of *Helicobacters* in non-domestic animals. *Helicobacter* 15(2):126-142.

Van den Bulck K, Decostere A, Baele M, Driessen A, Debongnie JC, Burette A and Haesebrouck F (2005). Identification of *non-Helicobacter pylori* spiral organisms in gastric samples from humans, dogs and cats. *Journal of Clinical Microbiology* 43(5):2256-2260.

Windsor HM and O'Rourke J (2000). Bacteriology and taxonomy of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 29(3): 633-648.

Antonio T. Araujo Soto
tonosp@live.com



© **Ranyán**. *Construcción espacial XVI*, óleo/metal, 55 x 29.5 cm., 2014.