

INFLUENCIA DE LA BACTERIA *HELICOBACTER PYLORI* EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ÚLCERA PÉPTICA Y EL CÁNCER GÁSTRICO

Dra Heyde Delgado Pérez¹, Dra Yareisy Torres Delgado², Dr Leonel Abreu Fernández³, Dra Yordanka Sánchez Figuera⁴, Dra Annie García de la Rosa⁴, Dra Sady Novoa Casales.⁵

¹Especialista de primer grado en MGI, especialista de primer grado en Fisiología normal y patológica. Profesora asistente. Dpto de Ciencias Básicas Biomédicas.

²Especialista de primer grado en MGI, especialista de primer grado en Fisiología normal y patológica. Profesora asistente Dpto de Ciencias Básicas Biomédicas.

³Especialista de primer grado en MGI, especialista de primer grado en Higiene y epidemiología. Dpto de Higiene ambiental. Centro Provincial de Higiene y epidemiología de Ciego de Ávila.

⁴Especialista de primer grado en MGI, especialista de primer grado en Fisiología normal y patológica. Profesora asistente. Dpto de Ciencias Básicas Biomédicas.

⁵Especialista de primer grado en MGI, especialista de primer grado en embriología. Profesora asistente. Dpto de Ciencias Básicas Biomédicas.

⁶Especialista de primer grado en MGI, especialista de primer grado en embriología. Profesora asistente. Dpto de Ciencias Básicas Biomédicas.

Facultad de Ciencias médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias médicas de Ciego de Ávila, Cuba.

Autor de correspondencia:

Dra Heyde Delgado Pérez

Correo electrónico: leonel72@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*) es la enfermedad bacteriana crónica más prevalente en el ser humano. Actualmente se considera que afecta al 50% de la población mundial, constituye la causa fundamental de

enfermedades gástrica como la gastritis crónica, la úlcera péptica, el cáncer gástrico y linfoma de células B derivado de tejido linfoide asociado a mucosa. (MALT).

Objetivo: Explicar la influencia de la *Helicobacter pylori* en la fisiopatología de la úlcera péptica gastroduodenal y el cáncer gástrico. **Material y método:** Se realizó una revisión de la literatura disponible en formato digital consultando un total de 15 referencias bibliográficas. **Conclusiones:** La infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*) se adquiere desde la infancia, el proceso patogénico clave que la ocasiona es la inducción de una respuesta inflamatoria mucosal persistente con activación e infiltración de células mononucleares y neutrófilos, productores de citocinas proinflamatorias y especies reactivas del oxígeno que lesionan las células epiteliales. Su tratamiento erradicador de primera línea incluye la triple o la cuádruple terapia con IBP, antimicrobiana y protectores de la mucosa gástrica.

Palabras claves: HELICOBACTER PYLORI. ÚLCERA PÉPTICA. CÁNCER GÁSTRICO.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*) es la enfermedad bacteriana crónica más prevalente en el ser humano.^{1,2} Desde 1994 esta bacteria fue clasificada según la Agencia Internacional para la investigación en cáncer de la Organización Mundial de la Salud como un carcinógeno humano tipo 1. Actualmente se considera que afecta al 50% de la población mundial con cifras de prevalencia cercanas al 80-90% en África y Latinoamérica e inferiores en Europa y Estados Unidos (25-40%).^{1,3}

Esta bacteria toma su nombre en latín de la palabra hélice atendiendo a que su cuerpo rota sobre sí mismo como si fuera las aspas de un ventilador; y pylori (píloro) por su hábitat natural, la mucosa gástrica fundamentalmente a nivel del antro gástrico.⁴

La relación de este microorganismo con la gastritis crónica y la úlcera péptica fue establecida por Warren y Marshall en 1983 al aislar de la mucosa gástrica de pacientes una bacteria curvada muy similar a las Campylobacterias. ⁴

Este microorganismo patógeno 30 años después de su descubrimiento sigue siendo la causa fundamental de enfermedades gástricas, como la gastritis crónica, la úlcera péptica, el cáncer gástrico y linfoma de células B derivado de tejido linfóide asociado a mucosa. (MALT), ⁵ está presente en el 95% de las úlceras duodenales y en el 70-75% de las úlceras gástricas, mientras que de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* entre el 2 y el 5% desarrollan cáncer gástrico. ⁵

Objetivo

Explicar la influencia de la *Helicobacter pylori* en la fisiopatología de la úlcera péptica gastroduodenal y el cáncer gástrico.

DESARROLLO

La *Helicobacter pylori* es una bacteria Gram negativa, en forma helicoidal, ² con una longitud de 2,5 a 5 mm y un grosor de 0,5 a 1 mm. Sus extremos son redondeados, y presenta de 4 a 6 flagelos que le confieren motilidad y constituye un importante factor de virulencia. Se trata de bacterias microaerófilas de crecimiento lento, cuya temperatura óptima es de 37°C. ¹

La colonización gástrica por *H. pylori* se adquiere de forma temprana en la vida (casi siempre antes de los 10 años), y en ausencia de tratamiento con antibióticos, generalmente persiste de por vida. ⁶

Actualmente se acepta, aún sin poder descartar otras rutas, que el contagio se realiza mediante un mecanismo de persona a persona, bien a través de la vía fecal-oral, bien a través de la vía oral-oral, ambas posiblemente mediadas por fómites, saliva, alimentos o aguas contaminadas. ¹

La infección por *Helicobacter pylori* se asocia a una compleja interacción de

factores genéticos, del medio ambiente (alimentarios) y bacterianos que explican los diferentes resultados a los que se llega con la infección.⁷

Este patógeno es capaz de producir diversos grados de inflamación en todos los sujetos colonizados se considera que el *H. pylori* es la principal causa de gastritis crónica. Este proceso inflamatorio crónico se asocia al desarrollo de úlceras, atrofia, metaplasia intestinal, displasia, adenocarcinoma gástrico (ACG) y linfoma del tejido linfóide asociado a la mucosa gástrica (MALT).⁸

La inflamación predominante en el antro gástrico y sin atrofia se asocia a un estado de hipersecreción ácida, y sus complicaciones como el desarrollo de úlceras gastroduodenales. Mientras que la gastritis atrófica en cuerpo y antro se asocia a hiposecreción e incluso aclorhidria y condiciona mayor riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas y adenocarcinoma gástrico (ACG).⁸

La presencia de esta bacteria constituye la causa más frecuente de úlcera péptica gastroduodenal que es la pérdida circunscrita de tejido que afecta las capas mucosa, submucosa y muscular. De causa variada, localizada en las zonas del tubo digestivo que se encuentran en íntima relación con la secreción clorhidropéptica del jugo gástrico.⁹

La mucosa gástrica está expuesta constantemente a la agresión del jugo gástrico, la pepsina y otros factores, sin embargo la ulceración no es un hecho habitual. La úlcera péptica ocurre cuando se pierde el equilibrio entre los factores agresores y la línea de defensa.⁹ Entre los principales factores defensivos se encuentran los citoprotectores que conforman el componente preepitelial constituido por la *secreción de moco y bicarbonato*: el moco es un gel viscoso de glucoproteínas que constituye una capa de unos 20 mm de grosor. Sus funciones son proteger la integridad de las células de la superficie y lubricar la mucosa e hidratarla mediante la retención de agua. La secreción de bicarbonato se produce por el intercambio de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en la membrana luminal de las células epiteliales. Este bicarbonato neutraliza la retrodifusión de H^+ .⁵

El componente subepitelial determinado por el Flujo sanguíneo de la mucosa

gástrica, indispensable para satisfacer la demanda metabólica requerida por los diferentes procesos secretores o de reparación y restitución de la mucosa para arrastrar el ácido que ha difundido a través del epitelio y el componente epitelial representado por la resistencia de la membrana celular. Las células epiteliales son las encargadas de la secreción de moco y bicarbonato, tienen un alto poder de regeneración, además de favorecer la síntesis de prostaglandinas que son citoprotectoras al aumentar la resistencia de la mucosa frente a estímulos mecánicos, ácidos etc.^{5,9}

El proceso patogénico clave en la infección por *H. pylori* es la inducción de una respuesta inflamatoria mucosal persistente, dada por la activación e infiltración de células mononucleares y neutrófilos, así como sus productos, en la mucosa gástrica infectada. Además, la estimulación de la transcripción y la síntesis de varias citocinas proinflamatorias (Ej: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y antiinflamatorias (Ej: IL-4 e IL-10) es también un hecho relevante en la patogénesis de la enfermedad. Se plantea que la intensidad de la misma se incrementa con el desbalance entre estos mediadores de la inflamación y, por tanto, el daño severo en el tejido gástrico. De esta forma, se reconoce la existencia de una predisposición genética ante el desarrollo de atrofia gástrica y cáncer, dado fundamentalmente por la presencia de polimorfismos en los genes que codifican para algunas de estas citocinas.⁷

Por otra parte la virulencia de este germen favorece el daño a las células epiteliales, está determinada por su forma espirilar que es un atributo que le permite colonizar la superficie del estómago al aprovechar las características fisicoquímicas del moco gástrico y evadir, en alguna medida la acidez gástrica, la presencia de flagelos, que le permiten una gran movilidad, la producción de Ureasa, enzima que hidroliza la urea con la obtención de amonio y carbamato producto este último, que a su vez se hidroliza espontáneamente para formar otra molécula de amonio y ácido carbónico.⁴ El amonio liberado rodea la bacteria y neutraliza el ácido lo que ocasiona un aumento del pH del moco gástrico hasta 6-7. Esto garantiza la viabilidad del *Helicobacter pylori* y su poder de colonización, por lo que se ubica en el espesor del moco gástrico por encima de las células de

la mucosa, donde prácticamente el pH es neutro,⁴ la presencia de adhesinas que le permiten unirse a las células receptoras del huésped, las células epiteliales gástricas, de una forma específica utilizando múltiples receptores, además produce enzimas tales como catalasa y superóxido dismutasa que lo protegen de las especies reactivas de oxígeno producidas por los macrófagos y neutrófilos del huésped, lo que favorece su supervivencia en el tejido inflamado.⁷

Los determinantes de patogenicidad juegan un papel importante en la infección por *Helicobacter pylori*. A diferencia de los factores de virulencia que son los atributos que tiene la bacteria que le permiten causar el daño a su huésped, los mecanismos de patogenia consisten en la forma en que se produce la lesión en este caso, de las células de la mucosa gástrica, así como la respuesta inflamatoria del huésped.⁴

La ureasa es la enzima más representativa del *Helicobacter pylori* y tiene una función central en la supervivencia de la bacteria. Esta enzima se localiza en el citoplasma y su producción es controlada por pH externo. La ureasa puede producir daño de múltiples maneras. Una de ellas es mediante el ión amonio que produce y que según algunos autores induce a la apoptosis de las células gástricas, lo que conduce a una disminución de las funciones defensivas del epitelio además de influir en el proceso de reparación de la mucosa. Otro de los mecanismos a través de los cuales la ureasa puede producir daño es por estimulación de los fagocitos mononucleares para que produzcan citocinas inflamatorias⁴, además durante el proceso de colonización la *H. pylori* promueve una fuerte respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos, que generan una gran cantidad de metabolitos reactivos del oxígeno (MRO). Se ha comprobado que también son producidos por las células epiteliales gástricas en respuesta a la infección, aumentando su concentración en la mucosa gástrica. La *H. pylori* cuenta con mecanismos para detoxificación de los MRO, así como de reparación de los daños sufridos, que favorecen su supervivencia en el tejido inflamado.¹

Por otra parte dentro de los factores de patogenicidad uno de extraordinaria relevancia es la citotoxina vacuolizante VacA, producida por aproximadamente el

65% de las cepas de *Helicobacter pylori*. La penetración de la citotoxina en la célula eucariota induce múltiples efectos en las células, tanto in vivo como in vitro, entre ellos se pueden citar: el aumento del daño celular a través de sus numerosas acciones, entre las que se encuentra la formación de vacuolas en el citoplasma; el incremento de la secreción extracelular de hidrolasas ácidas; la reducción del potencial de degradación de los endosomas y lisosomas; así como daños en el cito esqueleto celular lo que juega un rol en la apoptosis a través del daño que produce en las mitocondrias; también, es capaz de interferir con los mecanismos de reconocimiento antigénico ya que en particular deprime la estimulación de las células T, CD4+.⁴

Otro factor patogénico de importancia lo constituye la proteína CagA que está codificada por el gen *cagA* cuya función se desconoce, aunque se sabe que tiene un poder inmunogénico fuerte y es considerada como un antígeno inmunodominante. Varios autores plantean que esta proteína participa en la configuración de la variedad antigénica de la bacteria, lo que le permite evadir la respuesta inmune del huésped, además de ser capaz de estimular la secreción de interleucina 8 (IL- 8) y generar una respuesta humoral específica. La presencia del gen *cagA*, y por lo tanto, la producción de CagA se observa en el 100% de las cepas aisladas en individuos con cáncer gástrico, según algunos autores. Esta proteína se observa en el 60-70% de los aislamientos de cepas de *Helicobacter pylori* y su presencia se correlaciona con la producción de citotoxina vacuolizante VacA.⁴

Todas las cepas secretoras de citotoxina contienen también el gen *cagA*, mientras que solo el 24% de las cepas no productoras de la proteína VacA presentan el gen *cagA*. Las cepas de *Helicobacter pylori* que son al mismo tiempo VacA positivas y CagA positivas se han denominado Tipo I, se ha señalado que son las que producen un mayor grado de inflamación, mientras que las cepas VacA negativas y CagA positivas se denominan tipo II, las mismas no son ulcerogénicas.⁴

Las condiciones ambientales que rodean los individuos infectados con *H. pylori* también se consideran de gran importancia en el desarrollo de la infección y la

aparición de las diversas enfermedades.⁷

Se ha demostrado que durante la inflamación producida por *H. pylori*, gran cantidad de radicales libres, que incluyen especies reactivas del oxígeno, son producidos por células del sistema inmune en los tejidos afectados. El exceso de estos compuestos, causa gran daño histológico ya que afecta la estructura de moléculas como el ADN y las proteínas. Las vitaminas antioxidantes (carotenoides, vitamina C y vitamina E) tienen la capacidad de reducir los niveles de radicales libres en estos tejidos ya que previenen la formación de agentes cancerígenos como por ejemplo las nitrosaminas y neutralizan la acción de los que ya se han formado, lo cual a su vez reduce el riesgo de formación de tumores. Es por esto, que las dietas bajas en vitaminas antioxidantes y otros micronutrientes presentes en frutas y vegetales frescos se ha reconocido como un importante factor nutricional en el desarrollo de gastritis atrófica. Por el contrario, el excesivo consumo de sales en los alimentos, sobre todo de carnes curadas con sales de nitrógeno, contribuye a la formación de estos agentes cancerígenos, lo cual a su vez potencia el daño al epitelio gástrico producido por *H. pylori*. Así mismo ocurre con el hábito de fumar, varios estudios epidemiológicos indican la asociación positiva del cigarro y las diferentes enfermedades gastrointestinales, por el fuerte daño oxidativo que produce el humo del cigarro al ADN.⁷

Por otra parte numerosos estudios coinciden en el papel preponderante de la infección por *Helicobacter Pylori* en la patogenia del cáncer gástrico, este constituye la cuarta neoplasia maligna más común en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer anualmente, totalizando más de un millón de defunciones por año, siendo el adenocarcinoma del estómago el tumor más frecuente (95%). Es más frecuente en el hombre (2 x 1); se presenta a partir de los 50 años y se incrementa con la edad.¹⁰

La mayoría de los tumores del estómago se clasifican como adenocarcinomas y han sido divididos en dos principales tipos: difuso e intestinal. La *Helicobacter pylori* está relacionado con ambos tipos histológicos, el 90% de los casos de ADC

que no afectan el cardias, son provocados por esta bacteria.¹²

El cáncer gástrico tiende a emerger de una gastritis o inflamación crónica subyacente acompañada de hipoclorhidia, la cuál suele ser ocasionada por *H. pylori*. La gastritis promueve la carcinogénesis mediante la cascada de Correa, que inicia con gastritis crónica atrófica, evoluciona luego a metaplasia intestinal, a displasia y por último a neoplasia. Este mecanismo sucede entre los 30 y 50 años y los cambios iniciales ocurren en la primera década de la vida, que es cuando coloniza *H. pylori*.¹²

El inicio de la carcinogénesis se ha vinculado al estrés oxidativo generado por la sintasa del ácido nítrico, que es producido por células inflamatorias en respuesta a la inflamación. Estos compuestos son mutagénicos y pueden inducir anormalidades en el DNA de las células epiteliales, habiéndose encontrado en el citoplasma de células displásicas y carcinoma gástrico, la *Helicobacter pylori* causa un incremento en la proliferación celular y daño del DNA y reduce los potenciales factores protectores como la vitamina C en la secreción gástrica, además La presencia de esta bacteria ocasiona gastritis atrófica y metaplasia lo que condiciona una disminución secreción de ácido por las células parietales, se eleva el pH gástrico, proliferando bacterias reductoras que forman nitritos que interactúan con otros compuestos nitrogenados, que poseen efecto carcinogénico.¹³

El ácido ascórbico puede bloquear esta reacción de nitrosación. En relación a esta acción del ácido ascórbico, se ha observado una disminución del nivel de ácido ascórbico en el jugo gástrico, en la gastritis crónica con pH elevado e infección por *Helicobacter pylori*.⁶

Asimismo, pacientes con metaplasia intestinal tienen niveles bajos séricos de ácido ascórbico comparados con pacientes sanos. Esto es muy importante porque se cree que una disminución de las concentraciones de vitamina C en el jugo gástrico debilita su efecto protector y, por lo tanto, incrementan el riesgo de cáncer gástrico.⁴ La presencia de la bacteria también provoca la activación y

migración de neutrófilos hacia el tejido gástrico, como consecuencia aumenta la producción óxido nítrico, junto con metabolitos tales como el superóxido y iones hidroxilo, que lesionan el DNA, originando mutaciones y transformación maligna en las células de este tejido. Se ha demostrado que durante la inflamación están presentes grandes cantidades de radicales libres, en los tejidos afectados. Los radicales libres son generados por leucocitos polimorfonucleares y monocitos macrófagos que ejercen acción fagocitaria. Si bien estos radicales libres son beneficiosos, cuando están en exceso pueden causar daño histológico por dos mecanismos directo (reaccionando con varias moléculas incluyendo proteínas, lípidos y ADN), e indirecto (induciendo la aparición de proteínas de estrés fenómeno relacionado con procesos inmunes. En la gastritis asociada a *Helicobacter pylori* se han encontrado grandes cantidades de células T gamma/delta, y expresión del homólogo de la proteína de estrés groEL, en las células epiteliales. Las células T gamma/delta por ser citóticas podrían destruir las glándulas gástricas.¹³

La infección por ciertas cepas virulentas aumenta la inflamación y el riesgo de cáncer, dando soporte a la hipótesis de una compleja interacción entre el huésped y la bacteria, las cepas que expresan los genes Cag A y VacA poseen una mayor virulencia y han sido asociadas a un mayor daño epitelial, mayor inflamación de la mucosa mediada por la producción de interleucina 8, lo que favorece la evolución hacia el adenocarcinoma gástrico.¹³

En un estudio realizado en la universidad de Nuremberg los investigadores describen cómo *Helicobacter pylori* produce y secreta una enzima denominada HtrA que degrada diversas proteínas implicadas en la unión y estabilidad de las células epiteliales y favorece la ruptura de la capa celular que protege al estómago de los ácidos gástricos. Esto permite a la bacteria profundizar en el tejido y producir más daños. Y especialmente permite a *Helicobacter* producir unas extensiones similares a agujas, denominadas sistemas de secreción de tipo IV que utiliza para inyectar la toxina CagA a través de la membrana basolateral de las células hospedadoras. Una vez en el interior CagA contribuye a

reprogramar a las células epiteliales y alterar su metabolismo, haciéndolas más susceptibles a convertirse en células tumorales.¹⁴

Respecto al MALT, también conocido como linfoma gástrico tipo B de la zona marginal, se ha demostrado que hasta el 92% de los casos están infectados por *H. pylori*.⁸ Se distinguen dos tipos, los de bajo y los de alto grado, diferenciándose los primeros de los segundos por contar con menos de un 20% de formas blásticas.⁶

Esta neoplasia es resultado de una respuesta inmune adaptativa aberrante ante estímulos «inmunoinflamatorios» crónicos que favorece hiperplasia linfoide, y posteriormente se producen alteraciones, proliferación y resistencia celular a la apoptosis que favorecen el desarrollo de clonas celulares malignas.⁸

Paradójicamente, se localizan con una elevada frecuencia en el estómago, donde en condiciones fisiológicas no existe tejido linfoide. Numerosas evidencias epidemiológicas, experimentales y clínicas apoyan una fuerte asociación entre los linfomas primarios MALT del estómago y la infección por *H. pylori*. La evidencia definitiva que apoya esta relación entre infección por *H. pylori* y linfoma gástrico MALT es que la erradicación de *H. pylori* se sigue de la remisión.⁸

Para realizar el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* se utilizan métodos directos o invasivos y métodos indirectos no invasivos, los primeros precisan de la obtención de una muestra de la mucosa gástrica mediante un gastroscopio en la que se pone en evidencia la infección por *Helicobacter pylori*. Dentro de las pruebas invasiva, la histología, el cultivo y el test de ureasa son las más utilizadas,⁴ mientras que los métodos no invasivos son la prueba del aliento marcada con Carbono 13 o 14, la detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en heces fecales y los estudios serológicos inmunoblot y la técnica de inmunoensayo de enzima ligada (ELISA).⁵

La infección por *H. pylori* se trata habitualmente con la combinación de 2 o 3 antibióticos con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), tomados de forma concomitante o de manera secuencial por períodos de 7 a 14 días. En la práctica clínica, el curso de la terapia de erradicación inicial, se le nombra «terapia de

primera línea recomendaba un tratamiento con IBP, claritromicina y amoxicilina por 14 días o en pacientes con alergia a penicilina el uso alternativo de metronidazol .⁸

Actualmente, para mejorar la eficacia terapéutica se recomienda combinar una supresión potente del ácido gástrico, tratamientos cuádruples y una extensión de la duración hasta los 14 días en todos los tratamientos empíricos de primera línea y rescate. Que consisten en cuádruple terapia concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) o terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).^{1,15}

Para que un tratamiento erradicador sea considerado efectivo cuando sea capaz de curar la infección por *H. pylori* en un porcentaje próximo o preferiblemente superior al 90% de los pacientes.

Cada vez es mayor la evidencia científica de que los polifenoles presentes en la dieta pueden desempeñar un papel relevante en el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales. Una revisión sistemática (Farzaei, 2015) confirmó este papel de los polifenoles dietéticos como potenciales protectores en la úlcera péptica, como consecuencia de una mejora de la citoprotección, reepitelización, neovascularización y angiogénesis; regulando al alza los factores de crecimiento tisular reguladores y prostaglandinas; reduciendo factores anti-angiogénicos; incrementando el óxido nítrico (NO) mediante la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial; suprimiendo el daño oxidativo de la mucosa; potenciando del rendimiento antioxidante y las actividades antiácidas y antisecretora; aumentando los agentes defensivos de la mucosa endógena; y bloqueando la colonización por *Helicobacter pylori*, asociada a los cambios morfológicos gástricos asociados y la inflamación y ulceración gastroduodenal. Además, la actividad antiinflamatoria debida a la regulación negativa de las citocinas proinflamatorias y los agentes de adhesión celulares e intercelulares, la supresión de la interacción leucocito-endotelio, la inhibición de las vías de señalización nuclear del proceso inflamatorio y la modulación de las vías de transducción y transcripción intracelular desempeñan un papel clave en la acción

ulcerosa de polifenoles dietéticos.⁶

CONCLUSIONES

La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) es la enfermedad bacteriana crónica más prevalente en el ser humano. Se adquiere desde la infancia y se considera la primera causa de úlcera gastroduodenal y cáncer gástrico.

El proceso patogénico clave en la infección por H. pylori es la inducción de una respuesta inflamatoria mucosal persistente con activación e infiltración de células mononucleares y neutrófilos, productores de citocinas proinflamatorias y especies reactivas del oxígeno que lesionan las células epiteliales.

Para su diagnóstico se utilizan pruebas invasivas y no invasivas tales como la histología, el cultivo, el test rápido de ureasa, las técnicas moleculares, la prueba del aliento con urea marcada, la serología, y la detección de antígenos en las heces fecales. Su tratamiento erradicador de primera línea incluye la triple o la cuádruple terapia con IBP, antimicrobiana y protectores de la mucosa gástrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1-Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Infecciones por *Helicobacter*. Tratamiento. Bibliomed Suplemento [Internet]. 2020 [citado 3 sept2020]:[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<http://files.sld.cu/bmn/files/2019/01/bibliomed-suplemento-enero-2019.pdf>

2-Martínez L, Gutiérrez B. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* mediante serología, histología y cultivo. La Habana; 2016[Internet]. 2020 [citado 20 sept 2020].Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572016000300009

3- Molina J y cols. Avances recientes en el tratamiento de la infección por

Helicobacter pylori. España; 2017. [Internet]. 2020 [citado 20 agosto 2020]. Disponible en: tro.org/avances-recientes-en-el-tratamiento-de-la-infeccion-por-helicobacter-pylori/

4-Carbajal MB y cols. ¿*Helicobacter pylori* el tercer dogma? La Habana, 2003.

5- Sánchez J y cols. Actualización en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. España; 2018.[Internet]. 2019 [citado 4 oct 2020].Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0210570518300104?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0210570518300104%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>

6-Úlcera péptica. Consenso general de farmacéuticos. España, 2018. [Internet]. 2020 [citado 4 oct 2020].Disponible en: [en://www.cofpo.org/tl_files/Docus/Puntos Farmacológicos CGCOG/20180110 INFORME CONSEJO ULCERA GASTRODUODENAL 10-01-2018.pdf](http://www.cofpo.org/tl_files/Docus/Puntos%20Farmacologicos%20CGCOG/20180110%20INFORME%20CONSEJO%20ULCERA%20GASTRODUODENAL%2010-01-2018.pdf)

7- González L, Rodríguez BL. Patogénesis de la infección por *Helicobacter Pylori*. Revista Cubana de Medicina. 2011; 50(4):441-452

8-Bosques FJ. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*.México.2018. [Internet]. 2019 [citado 12 sept 2020].Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618301307>

9-Roca G. Temas de medicina interna. Editorial ciencias médicas. La Habana; 2017.

10- Morales M y cols. Cáncer gástrico: algunas consideraciones sobre factores de riesgo y *Helicobacter pylori*. Matanzas. Cuba; 2018. [Internet]. 2020 [citado 12 sept 2020].Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n2/rme180218.pdf>

11- Anuario estadístico de salud 2019. Cuba. Ministerio de Salud Pública

[Internet].2020 [citado 12 jul 2020]. Disponible en:

<http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>

12- Rojas V, Montagné M. Generalidades sobre cáncer gástrico. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD. Costa Rica: 2019[Internet]. 2020 [citado 12 sept 2020].Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr192d.pdf>

13- Ramírez R, Sánchez S. Helicobacter pylori y cáncer gástrico. *Rev Gastroenterol Perú*; 2008; 28: 258-266. [Internet]. 2020 [citado 12 sept 2020].Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v28n3/a08v28n3.pdf>

14- Tegtmeyer N, et al. *Helicobacter pylori Employs a Unique Basolateral Type IV Secretion Mechanism for CagA Delivery*. *Cell Host Microbe*. 2017 Oct 11;22(4):552-560.e5. doi: [Internet]. 2020 [citado 12 sept 2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2017.09.005>

15- Gisbert J y cols. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori.2016 [Internet]. 2020 [citado 12 sept 2020].Disponible en:

<https://www.aegastro.es/grupos-de-trabajo/esofago-estomago-duodeno/articulos-de-interes/iv-conferencia-espanola-de-consenso-sobre-el->