

## ¿Cuánto tiempo lleva *Helicobacter pylori* colonizando la cavidad gástrica de los humanos?

JAVIER P. GISBERT

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tiene la particularidad de colonizar la cavidad gástrica de los humanos y persistir en ella durante décadas, a pesar de provocar una intensa respuesta inflamatoria e inmune por parte del huésped. De este modo, se estima que al menos la mitad de la población mundial se encuentra infectada por *H. pylori*, lo que constituye un problema sanitario de primera magnitud, ya que este microorganismo es la causa más frecuente de gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico<sup>1</sup>.

*H. pylori* es una bacteria con una notable variabilidad genética, de modo que las diversas cepas se pueden diferenciar fácilmente gracias al estudio de la secuencia de bases de su ADN<sup>2,3</sup>. Por tanto, el estudio de sus polimorfismos genéticos puede ser de gran utilidad para esclarecer cuestiones epidemiológicas, como las diversas rutas de diseminación de la infección o su origen,

en términos cronológicos. En este último sentido, el estudio de la distribución de las cepas de *H. pylori* en una determinada población puede suministrar una preciosa información para esclarecer desde cuándo lleva colonizando este microorganismo la cavidad gástrica de los humanos.

Algunas regiones del ADN de *H. pylori*, como por ejemplo las correspondientes a los genes *cagA* y *vacA*, tienen una distribución geográfica bastante específica y se ha descrito cómo alguna de estas variantes genéticas se encuentra exclusivamente en personas originarias del este de Asia<sup>4-12</sup>. Por tanto, la identificación en el continente americano de individuos portadores de microorganismos con estos genotipos asiáticos nos indicaría que, o bien ellos mismos han emigrado de Asia, o lo han hecho sus antecesores.

### Puntos clave

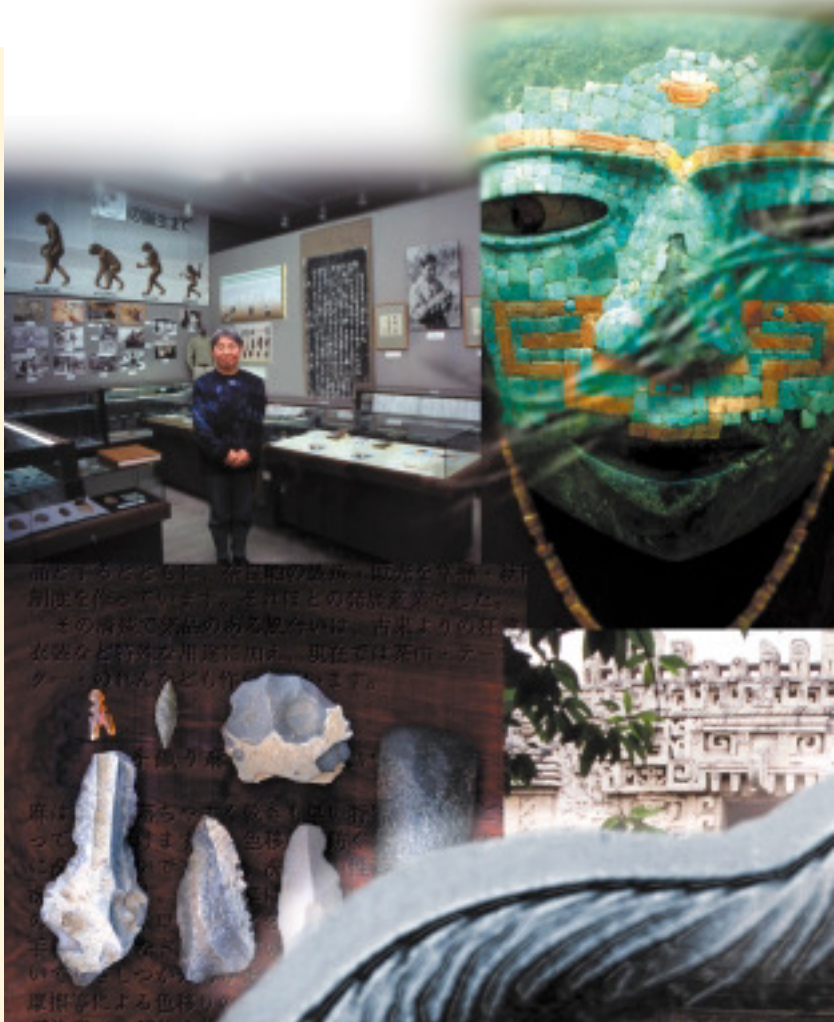
***H. pylori* tiene la particularidad de colonizar la cavidad gástrica de los humanos y persistir en ella durante décadas a pesar de provocar una intensa respuesta inflamatoria e inmune por parte del huésped.**

***H. pylori* es una bacteria con una notable variabilidad genética, de modo que las diversas cepas pueden ser diferenciadas fácilmente gracias al estudio de la secuencia de bases de su ADN.**

**Algunas regiones del ADN de *H. pylori* tienen una distribución geográfica bastante específica y se ha descrito cómo alguna de estas variantes genéticas se encuentra exclusivamente en personas originarias del continente asiático.**

**El estudio de la filogenia de los microorganismos que colonizan a los indígenas americanos pueden suministrar una preciosa información sobre el origen de los antepasados que les transmitieron la infección.**

**Diversos estudios sugieren que la infección por *H. pylori* fue diseminada en el continente americano por los colonizadores asiáticos que cruzaron el estrecho de Bering hace al menos 11.000 años.**





## Argumentos a favor de la colonización reciente (en la época poscolombina) de los indígenas americanos

Recientemente se ha sugerido que los indios americanos no tenían la infección por *H. pylori* en la época precolombina y que les fue contagiada “recientemente” por los pobladores españoles en el proceso de colonización del Nuevo Mundo que tuvo lugar a partir del año 1492. Así, Kersulyte et al<sup>13</sup> estudiaron la secuencia genética de más de 500 cepas de *H. pylori* procedentes de los 5 continentes y observaron que, de entre las más frecuentes, la variante tipo I predominaba en los hispánicos, peruanos y guatemaltecos, todos ellos con supuestos antepasados procedentes de la mezcla de indios americanos y colonizadores europeos. La estrecha relación entre las cepas encontradas en los americanos “latinos” y las cepas “hispánicas”, a pesar de la conocida conexión genética ancestral existente entre los indios americanos y los habitantes del continente asiático, hizo postular a los autores de es-

te estudio que la infección por *H. pylori* había sido diseminada en el Nuevo Mundo por los conquistadores españoles hace sólo aproximadamente 500 años, en coincidencia con lo que parece que ocurrió con otros microorganismos<sup>14</sup>. No obstante, una limitación importante del referido estudio es que se realizó sobre población mestiza y, por tanto, la mezcla de razas dificulta una nítida separación entre los antecedentes puramente americanos (aborígenes) y los de otros continentes.





## Argumentos que sugieren que *H. pylori* ha colonizado a los humanos, incluidos los indígenas americanos, desde tiempos inmemoriales

En un sentido diametralmente opuesto apuntan los resultados del estudio de Ghose et al<sup>15</sup>, en el que se examinaron los polimorfismos de *H. pylori* presentes en el estómago de pacientes infectados con la intención de investigar desde cuándo lleva este microorganismo colonizando la cavidad gástrica del hombre. Para ello se identificaron 3 regiones genéticas, que previamente habían demostrado tener concordancia geográfica, en 2 poblaciones de Venezuela con un origen étnico muy distinto: un grupo de indios americanos de la Amazonía y otro de mestizos procedente de Caracas. En el grupo autóctono del Amazonas se identificaron genotipos de *H. pylori* similares a los descritos previamente en poblaciones del este de Asia, mientras que esta variante genotípica de la bacteria no pudo aislarse entre los mestizos. Estos hallazgos sugieren que *H. pylori* ha colonizado a los humanos al menos desde que los antepasados de los indios americanos emigraron desde Asia, a

través del estrecho de Bering<sup>16</sup>, hace más de 11.000 años. Una particularidad de este estudio<sup>15</sup> es que, a diferencia del referido previamente realizado en población mestiza<sup>13</sup>, incluyó a un grupo de indígenas americanos aislados en la Amazonía, y que por tanto pueden considerarse descendientes directos de los antepasados que migraron desde Asia hasta América hace al menos 11.000 años.

Un segundo estudio que apoya la diseminación de la infección por *H. pylori* en el continente americano en la época precolombina es el realizado por Yamaoka et al<sup>6</sup>, al evidenciar que 8 cepas aisladas de indígenas procedentes de Colombia y Alaska tenían una secuencia genómica muy parecida a las cepas de los pobladores de Asia. Otros estudios serológicos llevados a cabo en poblaciones indígenas aisladas de Sudamérica han demostrado una prevalencia de infección por *H. pylori* superior al 90%, prevalencia que no se correlacionó con la presencia o duración de los contactos –excepcionales por otra parte– con el “mundo exterior”, datos que de nuevo sugieren que el microorganismo estaba ya presente en los indígenas del continente americano y no fue introducido recientemente por sus conquistadores. Por último, el argumento más sólido a favor de la colonización ancestral, miles de años atrás, de los habitantes del continente americano es la identificación de antígenos de *H. pylori* en heces de momias andinas con una antigüedad de entre 1.800 y 3.000 años<sup>18,19</sup>.

## Implicaciones de los estudios que sugieren que la infección humana por *H. pylori* es un fenómeno ancestral

Los hallazgos mencionados nos sugieren que *H. pylori* ha colonizado al ser humano desde tiempos inmemoriales, como mínimo 11.000 años y quizá desde hace millones de años. La primera consecuencia que podría extraerse es que *H. pylori* no debe ser excesivamente dañino para el hombre. Si existieran cepas que causarían una mortalidad sustancial antes o durante la época reproductora, hubiera habido una selección natural contra ellas<sup>20,21</sup>. En este sentido, no debemos olvidar que si el huésped –el hombre– muere, el germen pierde su nicho ecológico natural. Además, la evolución desde el parasitismo, pasando por el comensalismo, hasta llegar a la simbiosis, es habitual entre otros microorganismos y podría observarse también en el caso de *H. pylori*.

Así, vemos cómo a partir de todo esto se plantea una disyuntiva de interés: ¿debe considerarse la infección por *H. pylori* una enfermedad en todos los casos? o, por el contrario, ¿es el microorganismo nocivo únicamente en algunas circunstancias?<sup>22</sup>. La respuesta a estas preguntas se sigue, consecuentemente, de implicaciones terapéuticas de gran importancia, como es la decisión de administrar tratamiento erradicador de forma generalizada o restringida sólo a determinados individuos. De este modo, y basándose en la prolongada convivencia entre el hombre y *H. pylori* sin aparentes consecuencias dañinas para ninguno de los dos, algunos autores han defendido la idea resumida en la frase: “si todas las cepas de *H. pylori* no han sido creadas igual, ¿por qué deben ser eliminadas todas ellas?”. Esta expresión, enunciada originalmente por Blaser<sup>20,21</sup>, resume una postura que sugiere la existencia de *H. pylori* “malos” pero también “neutros”, lo

que implicaría la necesidad de erradicar la infección únicamente en algunos casos, y no de forma generalizada.

Se puede dar aún un paso más y afirmar que es concebible que algunas cepas de *H. pylori* sean, incluso, beneficiosas para el hombre. Así, es posible, al menos teóricamente, que además de *H. pylori* “malos” y “neutros” existan también *H. pylori* “buenos”<sup>22</sup>, aunque esta posibilidad es, por el momento, puramente especulativa. Por ejemplo, *H. pylori* no sólo no parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de reflujo gastroesofágico, sino que incluso podría representar un elemento protector de éste y de sus consecuencias, como el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico, aunque este tema es notablemente controvertido<sup>23,24</sup>. Continuando con los posibles efectos beneficiosos de la infección se ha especulado, aunque no demostrado, que la hipersecreción ácida gástrica inducida por *H. pylori* (en algunos pacientes) podría proteger frente a la ingestión de diversos microorganismos entéricos, como *Vibrio cholerae*, *Salmonella* o *Campylobacter*<sup>20,21</sup>. Una última posibilidad, especulativa una vez más, es la siguiente: si la especie *Bacteroides* produce vitamina K (que es esencial para la vida), quizá *H. pylori* sintetice una sustancia “P” que pudiera ser beneficiosa para el ser humano<sup>20,21</sup>.

Por otro lado, la postura contraria, expresada por el aforismo “el único *H. pylori* bueno es un *H. pylori* muerto”<sup>25</sup>, sugiere que todos estos microorganismos son perjudiciales y que, consecuentemente, habría que administrar tratamiento erradicador generalizado a todos los individuos infectados. Los argumentos que apoyan esta actitud se resumen a continuación: a) no existe el estado de portador sano –aunque sí asintomático– de *H. pylori*, puesto que el microorganismo origina una gastritis crónica (histológica) en prácticamente todos los individuos a los que infecta; b) existe un riesgo elevado de desarrollar una úlcera péptica en los pacientes infectados; c) los pacientes *H. pylori* positivos tienen riesgo de presentar un adenocarcinoma y un linfoma gástrico; y, por último, d) la erradicación de *H. pylori* disminuiría el reservorio potencial de la infección.

## Conclusiones

El análisis de las variantes de las bacterias que colonizan el estómago de los humanos constituye un bonito ejemplo de cómo la investigación básica –el estudio de la diversidad genotípica en este caso– tiene una traducción práctica e interesantes implicaciones sobre aspectos epidemiológicos y clínicos, como son el origen o las vías de transmisión de una infección tan prevalente y relevante como es la causada por *H. pylori*. Así, hemos visto cómo el estudio de la filogenia de los microorganismos que colonizan a los indígenas americanos puede suministrar una preciosa información sobre el origen de los antepasados que les transmitieron la infección. De este modo, los últimos datos de que disponemos sugieren que *H. pylori* no fue contagiado en una época relativamente reciente por los colonizadores españoles tras el descubrimiento del Nuevo Mundo, sino que la infección fue diseminada mucho antes –al menos 11.000 años atrás– por los colonizadores asiáticos que llegaron al continente americano a través del estrecho de Bering.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
■ Ensayo clínico controlado  
■ Epidemiología

- Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 1999;91:777-84.
- Pride DT, Blaser MJ. Concerted evolution between duplicated genetic elements in *Helicobacter pylori*. J Mol Biol 2002;316:629-42.
- Thompson LJ, de Reuse H. Genomics of *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2002;7(Suppl 1):1-7.
- Van Doorn LJ, Figueiredo C, Megraud F, Pena S, Midolo P, Queiroz DM, et al. Geographic distribution of vacA allelic types of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1999;116:823-30.
- Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Blaser MJ, Quint WG. Distinct variants of *Helicobacter pylori* cagA are associated with vacA subtypes. J Clin Microbiol 1999;37:2306-11.
- Yamaoka Y, Orito E, Mizokami M, Gutiérrez O, Saitou N, Kodama T, et al. *Helicobacter pylori* in North and South America before Columbus. FEBS Lett 2002;517:180-4.
- Achtman M, Azuma T, Berg DE, Ito Y, Morelli G, Pan ZJ, et al. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. Mol Microbiol 1999;32:459-70.
- Atherton JC, Sharp PM, Cover TL, González-Valencia G, Peek RM, Jr., Thompson SA, et al. Vacuolating cytotoxin (vacA) alleles of *Helicobacter pylori* comprise two geographically widespread types, m1 and m2, and have evolved through limited recombination. Curr Microbiol 1999;39:211-8.
- Pan ZJ, Berg DE, van der Hulst RW, Su WW, Raudonikiene A, Xiao SD, et al. Prevalence of vacuolating cytotoxin production and distribution of distinct vacA alleles in *Helicobacter pylori* from China. J Infect Dis 1998;178:220-6.
- Van der Ende A, Pan ZJ, Bart A, van der Hulst RW, Feller M, Xiao SD, et al. cagA-positive *Helicobacter pylori* populations in China and The Netherlands are distinct. Infect Immun 1998;66:1822-6.
- Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. Science 1999;284:1328-33.
- Kim SY, Woo CW, Lee YM, Son BR, Kim JW, Chae HB, et al. Genotyping CagA, VacA subtype, IceA1, and BabA of *Helicobacter pylori* Isolates from Korean Patients, and Their Association with Gastrointestinal Diseases. J Korean Med Sci 2001;16:579-84.
- Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatino B, Su W, Pan Z, Garcia C, et al. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. J Bacteriol 2000;182:3210-8.
- Bianchine PJ, Russo TA. The role of epidemic infectious diseases in the discovery of America. Allergy Proc 1992;13:225-32.
- Ghose C, Pérez-Pérez GI, Domínguez-Bello MG, Pride DT, Bravi CM, Blaser MJ. East Asian genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Amerindians provide evidence for its ancient human carriage. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:15107-11.

## Bibliografía recomendada

Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatino B, Su W, Pan Z, García C, et al. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. J Bacteriol 2000;182:3210-8.

*Los autores estudiaron la secuencia genética de más de 500 cepas de H. pylori procedentes de los cinco continentes y observaron una estrecha relación entre las cepas encontradas en los americanos "latinos" y las cepas "hispanicas", lo que sugería que la infección por H. pylori fue diseminada en el Nuevo Mundo por los conquistadores españoles hace sólo 500 años.*

Ghose C, Pérez-Pérez GI, Domínguez-Bello MG, Pride DT, Bravi CM, Blaser MJ. East Asian genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Amerindians provide evidence for its ancient human carriage. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:15107-11.

*En este estudio se examinaron los polimorfismos de H. pylori de 2 poblaciones de Venezuela. En el grupo autóctono del Amazonas se identificaron genotipos de H. pylori similares a los asiáticos, mientras que esta variante genotípica no pudo aislarse entre los mestizos. Estos hallazgos sugieren que H. pylori ha colonizado a los humanos al menos desde que los antepasados de los indios americanos emigraron desde Asia hace más de 11.000 años.*

Yamaoka Y, Orito E, Mizokami M, Gutiérrez O, Saitou N, Kodama T, et al. *Helicobacter pylori* in North and South America before Columbus. FEBS Lett 2002;517:180-4.

*Este estudio apoya la diseminación de la infección por H. pylori en el continente americano en la época precolombina, al evidenciar que 8 cepas de indígenas procedentes de Colombia y de Alaska tenían una secuencia genómica muy parecida a la de los pobladores de Asia.*

Robinson LG, Black FL, Lee FK, Sousa AO, Owens M, Danielsson D, et al. *Helicobacter pylori* prevalence among indigenous peoples of South America. J Infect Dis 2002;186:1131-7.

*Se trata de un estudio serológico llevado a cabo en poblaciones indígenas aisladas de Sudamérica que demostró una prevalencia de infección por H. pylori superior al 90%, lo que de nuevo sugiere que el microorganismo estaba ya presente en los indígenas del continente americano y que no fue introducido recientemente por sus conquistadores.*

- Bianchi NO, Catanesi CI, Bailliet G, Martínez-Marignac VL, Bravi CM, Vidal-Rioja LB, et al. Characterization of ancestral and derived Y-chromosome haplotypes of New World native populations. Am J Hum Genet 1998;63:1862-71. (EPI)
- Robinson LG, Black FL, Lee FK, Sousa AO, Owens M, Danielsson D, et al. *Helicobacter pylori* prevalence among indigenous peoples of South America. J Infect Dis 2002;186:1131-7.
- Correa P, Willis D, Allison MJ, Gerszten E. *Helicobacter pylori* in pre-columbian mummies. Gastroenterology 1998;114:A956.
- Allison MJ, Bergman T, Gerszten E. Further studies on fecal parasites in antiquity. Am J Clin Pathol 1999;112:605-9.
- Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? Lancet 1997;349:1020-2.
- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* eradication and its implications for the future. Aliment Pharmacol Ther 1997;11(Suppl 1):103-7.
- Gisbert J, Pajares J. ¿Son todos los *H. pylori* malos? Rev Esp Enferm Dig 1999; 91:508-15.
- Gisbert JP, Pajares JM, Losa C. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: friends or foes? Hepatogastroenterology 1999;46:1023-9.
- Gisbert JP, Pajares JM. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la enfermedad por reflujo gastroesofágico y en el esófago de Barrett: revisión sistemática y metaanálisis. Med Clin (Barc) 2002;119:217-23.
- Graham DY. The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori*. Lancet 1997;350:70-1.