

# INFECCION POR *Helicobacter pylori* EN NIÑOS E IMPORTANCIA DE LA PLACA DENTAL

Gloria Premolí, José Gregorio Hernández, Hildamar Mora, Anajulia González,  
Juana Villarreal

Centro de Investigaciones Odontológicas (CIO). Facultad de Odontología. Universidad de los Andes. Mérida 5101. Venezuela. Telefax: 2402538. E-mail: [premoli@ula.ve](mailto:premoli@ula.ve), [gregiose@cantv.net](mailto:gregiose@cantv.net), [hildamarmora@hotmail.com](mailto:hildamarmora@hotmail.com), [anagb@ula.ve](mailto:anagb@ula.ve), [vjuana@yahoo.com](mailto:vjuana@yahoo.com).

## RESUMEN

*Helicobacter pylori*, bacteria gramnegativa de gran importancia clínico-epidemiológica, debido a su asociación con enfermedades gástricas como úlcera y adenocarcinoma. *Helicobacter pylori* es adquirido con mayor frecuencia antes de los 10 años de edad, predominantemente asintomático y con aumento progresivo de la seroprevalencia, la cual se ve afectada por factores étnicos, socioeconómicos y malas condiciones de vida. El aislamiento del *Helicobacter pylori* en saliva y placa dental ha creado controversia sobre si la cavidad bucal es un posible reservorio de la bacteria o forma parte de la microflora local. La presente revisión destaca la importancia del papel de la placa dental en el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en niños, considerando que la mayoría de los métodos de obtención de muestras son invasivos, lo que dificulta el diagnóstico temprano y el seguimiento de la infección, los cuales se ha convertido en puntos claves para combatir el cáncer gástrico y las úlceras pépticas en infantes.

Palabras claves: *Helicobacter pylori*, placa dental, diagnóstico.

## ABSTRACT

*Helicobacter pylori*, gram negative bacteria of great clinical and epidemiologic importance, due to its association with gastric diseases like ulcers and adenocarcinoma. *Helicobacter pylori* is acquired most frequently before the 10 years of age, predominantly asymptomatic and with progressive seroprevalence increases which is affected by racial factors, socio-economic status and living conditions. The isolation of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque has created controversy on if the oral cavity is a possible reservoir of the bacterium or is part of the local microflora. This review emphasizes the role of dental plaque in the diagnosis of *Helicobacter pylori* in children considering that the majority of methods of sample taking are invasive what makes difficult an early diagnostic and pursuit of the infection that has become a key points in gastric cancer and peptic ulcers eradication in infants.

## INTRODUCCION

**H**elicobacter pylori (*h. pylori*) es un bacilo curvo gramnegativo aislado inicialmente por Warren y Marshal en la década de los 80 a partir de muestras humanas de biopsia gástrica. Los estudios de microscopía electrónica y moleculares avanzaron hasta concretar, dados los hallazgos, el género *Helicobacter* con variadas especies, de las cuales *pylori* ha sido la más importante por su connotación clínica.

La distribución de la infección por *Helicobacter pylori* es mundial. Diversos estudios epidemiológicos han revelado la asociación con necesidades básicas insatisfechas y bajo nivel socioeconómico. Se adquiere antes de los 10 años de edad y la seroprevalencia aumenta en el transcurso de la vida (Versalovic, 1998; Fredricks, 2002; Malaty y Cols, 2002). La importancia de la vigilancia epidemiológica de *H. pylori* se fundamenta en la evolución crónica de la enfermedad de calidad de vida, alterar peso/

talla en niños, ocasionar anemia ferropénica y producir la muerte por cáncer gástrico.

La infección por *Helicobacter pylori* ubicado en el Grupo 1 de carcinógenos según la OMS ha sido considerado responsable de enfermedades crónicas y se asocia clínicamente con gastritis, enfermedad ulceropéptica y en algunos casos con adenocarcinoma gástrico (Versalovic, 1998; Chelinsky, 2002).

El diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* se realiza a través del enfoque epidemiológico, clínico y de laboratorio. Actualmente, para la toma de las muestras clínicas se describen métodos invasivos (prueba de ureasa, cultivo, histología y PCR de biopsia), en los cuales la regla de oro es la recuperación del bacilo y los no invasivos (serología, test del aliento con urea marcada, detección de antígenos de heces, PCR en saliva y placa dental), útiles para seguimiento clínico, control de la erradicación; también son una alternativa para niños

y/o pacientes con criterios imprecisos de endoscopia (Dunn y Cols., 1997; Versalovic, 1998; Alarcón y Cols., 1998; Bejarano y Cols., 1999; Chelinsky, 2002).

La finalidad de esta revisión es indagar en el marco teórico las posibles líneas de investigación relacionadas con la importancia de la placa dental en el diagnóstico de *Helicobacter pylori*, a los fines de desarrollar protocolos que siempre conserven el tenor de la epidemiología crítica como herramienta para asegurar el beneficio a la comunidad.

#### MICROBIOLOGIA MOLECULAR DE *Helicobacter pylori*

El genoma de *Helicobacter pylori* tiene un tamaño de 1.6 a 1.73 Mb, con un promedio de 1.67Mb. La composición media de guanina y citosina (G+C) es de 35.2 Mol% con un rango de 34.1 a 37.5 mol%. Aproximadamente el 40% de las cepas recuperadas contienen plásmidos con un tamaño de 1.5 a 23.3 Kb, pero estos no contienen los factores de virulencia reconocidos. Los genes tienen localización variable en el mapa genético, lo cual refiere la extensa reorganización que ocurre en el genoma de *H. pylori* (Dunn y Cols., 1997).

Al respecto, Alm y Col (1999) encontraron en dos cepas estudiadas que los factores de restricción de ADN/modificadores de genes tienen un menor contenido de estas bases (G+C) que el resto del genoma, lo cual se podría asociar con regiones organizadas de diferentes maneras e indicaría que la adquisición de esos genes sería horizontal, desde otras especies bacteriana o transferidas por otras cepas de *H. pylori* a través de una transformación natural.

Entre la secuencia diversa de genes se pueden mencionar los relacionados con proteínas accesorias: flagelina, citotoxina vacuolizante, CagA y la ureasa. Ahora bien, la diversidad genética entre las cepas de diferentes poblaciones que explica por los puntos de mutación, largas substituciones, inserciones, deleciones que involucran a uno o más genes y/o segmentos multigénicos (incluye restricción/modificación de genes o al menos una isla de patogenicidad). Entre 6 y 7% de los genes son específicos para cada cepa y casi la mitad de ellos son agrupados en una misma región hipervariable (Blazer y Cols., 2001).

Schmidt y Helsen (2004) han reconsiderado en revisión reciente la definición inicial de isla de patogenicidad (PAI) referida en la década de los 80s, la cual menciona a un segmento de ADN

correspondiente a los genes de virulencia. Y en el caso de *Helicobacter pylori* el análisis detallado del locus cagA de las cepas tipo I y II indicó que los grupos recientes presentan deleciones en la región larga del cromosoma.

Estos locus tenían características típicas de PAI: ADN diferente al resto del genoma, rango de G+C de 25 a 75% (la mayoría de las bacterias contienen entre 40 y 60%), esta composición de bases remarca la función de la bacteria, localización adyacente a los genes tRNA. Este segmento ha sido denominado PAI cag y tienen un tamaño de 37 a 40 Kb (Schmidt y Cols., 2004).

#### EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR *Helicobacter pylori*

La mitad de la población mundial está afectada por la infección con *Helicobacter pylori*, no obstante solo una fracción de la misma desarrolla enfermedad (Versalovic y Cols., 1998; Fredricks, 2002). Así pues siendo la infección *H. pylori* adquirida desde la infancia, antes de los 10 años de edad (Dunn y Cols., 1997; Malaty y Cols., 2002; Bee Ling y Cols., 2003), los estudios han revelado seroprevalencia en escolares y adolescentes con diferentes marcadas entre países. Así tenemos que en Inglaterra, Noruega y Alemania es 8-20% mientras que en países pobres como Nigeria, India, Sudáfrica oscilan entre 60 y 80%. Ahora bien en el caso de la población infantil se estima que el 30% de los niños en el mundo están infectados por *Helicobacter pylori* y la seroconversión ocurre entre 3 y 5 años, no encontrándose diferencia significativas entre varones y hembras (Bejarano y Cols., 1999).

Es trascendental acotar que la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* está íntimamente con la baja condiciones de vida (necesidades básicas y satisfechas – NBI), fundamentalmente con hacinamiento crítico y mal saneamiento ambiental. En tal sentido, en países en vía de desarrollo el número de casos nuevos y viejos es mayor (Sinatra, 1996; Dunn y Cols., 1997; Versalovic., 1998; Fredricks, 2002).

En el mismo orden de ideas, conviene aclarar que la prevalencia de la colonización por *Helicobacter pylori* aumenta con la edad. Así, Sinatra y Cols (1996) reportan los hallazgos de Blecket quien encontró la seroprevalencia en niños de esta manera: 1-5 años (6%), 11-15 años (12%). Comparando con las edades posteriores el porcentaje es diferente: 16-20 años (16%), 36-40 años (31%). De la misma manera, estudios realizados en Belo Horizonte (Brasil)

reafirman el incremento de la seroconversión con la edad: < de 2 años (16%), 3-5 años (37%), 12 a 14 años (43%) y (64%) 15 a 18 años (Oliveira y Cols., 1994).

En relación a las vías de transmisión consideradas en la cadena epidemiológica, se han referido las siguientes:

- Persona a Persona: hay mayor incidencia de infección en niños cuyo padre o madre están infectados (Perdomo y Cols., 2002).
- Fecal-Oral: a través del agua y alimentos contaminados (González-Cuevas y Cols., 2000).
- Oral-Oral: se ha aislado *Helicobacter pylori* de la saliva y placa dental, lo cual sugiere que la cavidad oral es un reservorio natural de la bacteria y/o un hábitat transitorio (Allaker y Cols., 2002).

#### LA PLACA DENTAL COMO RESERVORIO DE *Helicobacter pylori*

La función de la microbiota oral es impedir la adhesión de patógenos colaborando con los mecanismos de defensa tisular. Por lo tanto, cuidar su composición previene entre otras la enfermedad local y/o podría mermar la expresión de patologías sistémicas en la cavidad oral. No obstante, la comunidad bacteriana de la superficie dentaria forma parte de la microflora residente y transeúnte ocasional del cuerpo humano. Se organiza inicialmente desde la niñez como una película glucoproteica (Biofilm) a la cual se van agregando las especies bacterianas interrelacionadas hasta formar una capa densa que trasciende la colonización primaria de bacterias, denominada placa dental (Lindhe y Cols., 2001; Marsh, 2003).

Las Bacterias gramnegativas pueden interrelacionarse con la placa dental y competir por los nutrientes necesarios para la microflora local, además de aprovechar ciertas condiciones de menor tensión de oxígeno en las zonas dentales posteriores, colonizando transitoriamente y a la vez establece un ecosistema dinámico. Por consiguiente, se ha podido recuperar *Helicobacter pylori* en placa dental, detectándose también por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) y cultivo bacteriológico. Esto refiere la posibilidad de considerar a la cavidad oral como reservorio para este microorganismo (Nguyen y Cols., 1993; Madinier y Cols., 1997; Song y Cols., 2000; Okuda y Cols., 2003).

Otros autores también han considerado a la cavidad oral como un segundo reservorio natural para *Helicobacter pylori* y tratan de explicar las recaídas de la enfermedad ulceropéptica posterior al

tratamiento de erradicación según esta condición (Medinier y Cols., 1997). Adicionalmente se ha aclarado, que la colonización no ha trascendido hasta la enfermedad local aunque Umeda y Cols., 2003 encontraron alta prevalencia en la placa dental de pacientes con periodontitis.

Hay condiciones que pueden facilitar la colonización oral de *Helicobacter pylori*, tales como reflujo gastroesofágico, lo malos hábitos de higiene y entre otros la infección intrafamiliar ha cobrado posicionamiento en la transmisión de este microorganismo (Perdomo y Cols., 2002). Ahora bien, tal como señalan los estudios con enfoque epidemiológico, la adquisición de la infección desde edades tempranas de la vida aunada a la relación directamente proporcional con la seroprevalencia, probablemente refieren un fortalecimiento de las vías de transmisión de la bacteria.

Porque estudiar la placa dental en el niño

El aumento de la infección *Helicobacter pylori* en la población general y la adquisición temprana son pre-requisitos importantes para inquirir este microorganismo en los grupos de edades pediátricos. Si bien los niños pueden estar asintomático, también existen reportes de dolor abdominal recurrente y/o síntomas variados de dispepsia (Vandemplas, 2001; Chelinsky y Cols., 2002).

Adicionalmente es importante valorar los factores de riesgo para controlar las vías de transmisión de la infección durante la cadena epidemiológica de la infección, instalando en consecuencia acciones preponderantes relacionadas con la prevención primordial y primaria, a los fines de evitar en edades posteriores el desarrollo de las complicaciones máximas: adenocarcinoma gástrico, linfoma gástrico.

Estudios relacionados con el diagnóstico de la infección han preconizado fundamentalmente los métodos invasivos para obtener la muestra de biopsia gástrica y posteriormente analizarla a través de cultivo, histología y técnicas moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Sin embargo, el test del aliento ha mostrado un excelente rendimiento y analizar la placa dental podría ser entre otras una opción para el diagnóstico temprano de la infección y el seguimiento en el caso de reflujo gastroesofágico. Estas pruebas no requieren realización de endoscopia.

El método convencional representado por el cultivo microbiano es un exigente la placa dental, ya que *Helicobacter pylori* con frecuencia adopta en la

cavidad oral la forma cocoide de resistencia, ante la competencia con la microbiota de la zona, la cual inhibe su crecimiento en el medio de cultivo. No obstante gracias a los medios selectivos con antibióticos se ha mejorado el rendimiento de la prueba (Okuda y cols., 2003).

Ahora bien, el rendimiento de la PCR en la placa dental se ha mejorado en el transcurso de las investigaciones, considerando las características de la muestra: presencia de inhibidores, competitividad de la microbiota con los patógenos habituales en el caso de gingivitis y enfermedad periodontal y la poca carga de *Helicobacter pylori* presente. Santamaría y Cols., 1999 sugieren que la toma de muestra sea en las zonas interdetales y subgingivales por tener menos tensión de oxígeno. Así también, la procedencia de la muestra de diferentes zonas (molares, premolares) aumenta la posibilidad de detectar ADN de *Helicobacter pylori*.

Al respecto, Song y Cols., 2000 reportaron el porcentaje de positividad de la PCR de varias muestras de cavidad oral en un mismo paciente en un grupo de estudio (20 sujetos) de la siguiente manera: 5%(1 localización), 25%(2 localizaciones), 45%(3 localizaciones), 25%(4 localizaciones).

Diversos pares de primers se han utilizado para amplificar la secuencia blanco estudiada de *Helicobacter pylori*, así tenemos, ureA, glmM, cagA, 16 rRNA entre otros (Medinier y cols., 1997; Lu y cols., 1999; Berroteran y cols., 2002; Umeda y cols., 2003). El rendimiento ha sido variable y guarda relación con la estandarización de las pruebas en el laboratorio. (Tabla 1).

Song y cols., (2000), en un estudio realizaron un cPCR

(Reacción en Cadena de la Polimerasa competitiva) para cuantificar la cantidad de *Helicobacter pylori* presente en la muestra de placa dental. Este método puede detectar el ADN de microorganismos incluyendo *Helicobacter pylori* cPCR es apropiado para cuantificar pequeñas secuencias del blanco sin restringir el número de ciclos de amplificación. La mayoría de las muestras presentaban menos de 50 *Helicobacter pylori* por mg de placa dental.

## CONCLUSIÓN

El análisis de la placa dental del niño para indagar *Helicobacter pylori* es una respuesta al llamado epidemiológico dado por el aumento de la prevalencia de dicha infección con la ulterior posibilidad de desarrollar la enfermedad, considerando además, sus implicaciones en la enfermedad periodontal. Evidentemente esto permitirá afinar y ampliar el diagnóstico diferencial pertinente, especialmente en el niño asintomático y/o con síntomas de dispepsia. Por lo tanto, las estandarización de los métodos convencionales y moleculares en el laboratorio permite obtener resultados confiables, más rápidos en el caso de la PCR y ofrece una alternativa para el seguimiento clínico y vigilancia epidemiológica de la enfermedad.

Tabla 1. Detección de *Helicobacter pylori* en la placa dental por cultivo y PCR.

Referencia	Primers	<i>Helicobacter pylori</i> PCR (%)	Presente Cultivo (%)
Nguyen y cols., (1993)	ureA	28	NR
Berroteran y cols., (1994)	ureA	37.5	NR
Banatvala y cols., (1994)	ureA	57.9	0
Nomovar y cols., (1995)	16S RNA	20	10
Jang-Jih y cols., (1999)	glmM	36	36

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

Alarcón., T. Domingo, D., Sans, J. 1998. Utilización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes pediátricos. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 16: 395-399.

Allaker, RP., Young, KA., Hardie, JM., Domizio, P. 2002. Prevalence of *Helicobacter pylori* at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral to aral transmission. *J Med Microbiol.* 51 (4): 312-317.

Banatvala, N., López, CR, Owen., RJ. 1994. Use of the polimerase Caín reaction to detect *Helicobacter pylori* in the dental plaque of helthy and symptomatic individuals. *Microb Ecol Health Dis.* 7: 1-8.

Bajarano, R., Rodriguez-Ocon, L., García J. 1999. Enfermedad gastroduodenal por *Helicobacter pylori* en niños. *Bol Med Infact Mex.* 56(5): 269-279.

- Berroteran, A. Perrone, M. Correnti, M. Cavaza, ME., Tombazzi, C. 2002. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of a Venezuelan population. *J Med Microbiol.* 51 (9): 764-70.
- Blaser, M., Berg, D. 2001. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest.* 107(7): 767-773.
- Chelimsky, G., Zcinn, S. 2002. Enfermedad ulceropeptica en la Infancia. *Pediatric Rev.* 22(10): 349-358.
- Dunn, B., Cohen, H., Blaser., M. 1997. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev.* 10(4): 720-741.
- Fredricks, D. 2002. Novel pathogens and chronic diseases. *Clin Microbiol Newsletter.* 24(6): 41-44.
- Grubel, P., Hoffman, JS. 1997. Vector potencial of houseflies (*Musca domestica*) for *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol.* 36: 783-787
- Lindhe, J. 2001. Periodontología clínica e implantología odontológica. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. 102-190.
- Jang-Jih, L., Cherng-Lih, P., Rong-Yaun, S., Chi-Hsiang, C., Qinyuan, L. 1999. Comparison of five PCR methods for detection of *Helicobacter pylori* DNA in gastric tissues. *J Clin Microbiol* 37(3): 772-774.
- Malaty, H., El Kasabang, A., Graham, DY., Millar, C. 2002. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adult hood. *Lancet.* 359: 931-935.
- Madinier, I., Fosse, Thierry., Monteil, R. 1997. Oral Carriage of *Helicobacter pylori*: a review. *J Periodontol.* 68(1): 2-6.
- Marsh, PD. 2003. Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub-and supragingival environment. *Oral Disease.* 9: 16-22.
- Nguyen, AM., Engstrand L., Genta, RM., Graham, DY. 1993. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 31(4): 783-787.
- Oliveira, AMR., Queiroz, DMM., Rocha, GA. 1994. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socio-economic level in Belo Horizonte, Brazil. *Am J Gastroenterol.* 89: 2201-2204.
- Okuda, K., Kimizuka, R., Katakura, T., Ishihara, K. 2003. Ecological and immunopathological implications of oral bacteria in *Helicobacter pylori* infected disease. *J Periodontol.* 74: 123-128.
- Santamaría, M., Calderón, V. 1999. Estudio de la placa dental en la infección por *Helicobacter pylori*. *An Esp Pediatric.* 50: 244-246.
- Schmidt., H., Hensel, M. 2004. Pathogenicity island in bacterial pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* 17(1) 2004.