

RESISTENCIA DE *HELICOBACTER PYLORI* A FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO

Israel Porto Pereira^{*}, Martha Mayta^{*}, Katherine Rodríguez Ortiz^{**}

^{*} Estudiantes de medicina UNSLP

^{**} Docente de Microbiología UNSLP

RESUMEN

Helicobacter pylori es un patógeno relevante para las enfermedades gastroduodenales en los seres humanos. Aunque su erradicación a menudo mejora las enfermedades producidas por esta bacteria, *Helicobacter pylori* adquirió una elevada tasa de resistencia a varios agentes antimicrobianos, tales como metronidazol, claritromicina, tetraciclina y amoxicilina. La multi-resistencia a los antibióticos es un problema importante para destacar, por lo cual este artículo de revisión analiza los mecanismos de resistencia de *Helicobacter pylori* y da una actualización para mejorar el manejo de los tratamientos convencionales para erradicar *Helicobacter pylori*.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es un patógeno del tracto gastro – duodenal humano más antiguos y cercanos a la historia evolutiva del hombre. La colonización del estómago por *H. pylori* se asocia a un mayor riesgo de desarrollar gastritis crónica, úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma de MALT (mucosa associated lymphoid tissue) 1,3.

Conocimientos derivados de la investigación sobre la fisiología de *H. pylori* y su relación huésped-parásito han cambiado los paradigmas en Medicina sobre el origen, tratamiento y profilaxis de las enfermedades

asociadas con la infección por *H. pylori* y sobre los eventos de carcinogénesis inducida por microorganismos 6.

La erradicación de *H. pylori* disminuye el riesgo de cáncer gástrico en individuos infectados sin lesiones pre-malignas, esto ha sido demostrado con estudios en cohortes de seguimiento en los que la erradicación de *H. pylori* reduce significativamente el desarrollo de lesiones malignas 7.

En estudios realizados in vitro, *H. pylori* mostró ser susceptible a una amplia gama de antibióticos, pero la mayor parte de ellos pierden su

actividad in vivo por las condiciones de pH bajo existentes en el estómago. Esta limitante ha traído como consecuencia el uso de inhibidores de la bomba de protones IBP (omeprazol, lanzoprazol) en la terapia, los cuales facilitan la acción de los antibióticos. Los antibióticos más frecuentemente usados en el tratamiento de la infección con *H. pylori* son el metronidazol, la amoxicilina, la tetraciclina y la claritromicina. No obstante, se han utilizado otros en menor medida, tal es el caso de la ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, azitromicina, eritromicina, furazolidona y nitrofurantoína.

Actualmente, la terapia que se considera correcta por los grupos más prestigiosos que estudian a *H. pylori* es la triple terapia (2 antibióticos y 1 inhibidor de la bomba de protones) y en caso de fallo, la cuádruple terapia que incluye, además de la triple medicación, sales de bismuto 14.

DESARROLLO.

La bacteria *Helicobacter pylori* es un organismo microaerófilo, Gram negativo, ureasa, catalasa y oxidasa positivos, de crecimiento lento, en forma de espiral, con dos a seis flagelos que le dan la motilidad necesaria para soportar el peristaltismo gástrico y penetrar en la

mucosa del estómago. La infección se puede adquirir durante la infancia y el microorganismo puede persistir en la mucosa gástrica durante toda la vida si no es tratado.

Helicobacter. pylori causa gastritis crónica posterior a la infección inicial, puede permanecer silente durante mucho tiempo debido al equilibrio dinámico entre la bacteria y su hospedero, o desarrollar enfermedades más graves. Aproximadamente el 10% de los individuos infectados, desarrolla úlcera péptica; del 1 al 3% desarrolla adenocarcinoma gástrico y menos del 0,1% linfoma gástrico tipo MALT 7.

Existen diferentes cepas bacterianas de *Helicobacter pylori*, cada una de ellas posee factores de virulencia que le confieren una mayor o menor patogenicidad. Muchos de estos factores pueden coexistir incluso en una misma cepa, haciendo difícil predecir cuál de los factores ejerce la mayor importancia 10.

La mayoría de personas adquieren el *Helicobacter* en el ambiente familiar durante la niñez, principalmente a través del contacto materno. De esta manera, la prevalencia de la infección en un grupo etario de la población representa el índice de adquisición de la bacteria durante su niñez. En países en vías de desarrollo, la infección se

adquiriría a edades más tempranas comparada con los países desarrollados 10.

Diversos estudios han demostrado que la resistencia antimicrobiana perjudica significativamente la eficacia de la terapia anti *Helicobacter pylori* 2.

Es claro que la erradicación de *H. pylori* de la mucosa gástrica humana ha sido un reto para la comunidad científica, pues el rol de este patógeno parece cambiar su grado de virulencia, quizá por influencia epigenética aún no clara, como la presión en la bacteria producida por los antimicrobianos, permitiendo relacionar el tratamiento de la infección con el cuadro patológico 8.

Las diferentes terapias antibióticas, frecuentemente, erradican la bacteria. Para alcanzar el éxito en la erradicación de la bacteria ha sido necesario combinar al menos dos a tres antibióticos y una droga que disminuya la secreción gástrica, ya sea un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista de los receptores H2 1,3.

Se han propuesto varios esquemas de tratamiento para la erradicación de *H. pylori*, que van desde monoterapia hasta la combinación de una variedad de medicamentos, desde bloqueadores de la acidez,

como inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol) y antibióticos como amoxicilina, claritromizina o metronidazol. Sin embargo, la terapia de erradicación recomendada es una terapia triple que integra a un inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos (claritromicina, amoxicilina o metronidazol) y el régimen puede ir de una a dos semanas. Aproximadamente 20% de los pacientes no logra la erradicación en la práctica clínica. Una de las principales causas por las que falla la erradicación de *H. pylori* es la presencia de cepas resistentes a los antibióticos usados comúnmente en el tratamiento. Los distintos antibióticos utilizados varía entre países e incluso entre regiones, esta variabilidad depende quizá del uso que se les da a los antibióticos de manera general en la práctica. Uno de los principales puntos a considerar para la selección de esquemas funcionales de erradicación en una población es conocer el patrón de susceptibilidad de *Helicobacter pylori*, principalmente en zonas de alta prevalencia como los países en desarrollo donde el fracaso del tratamiento y la aparición de la resistencia a los antibióticos continúa siendo un problema, en comparación con países desarrollados donde la infección se encuentra disminuyendo debido al éxito de sus terapias en

combinación con mejoras en higiene comunitaria que de alguna manera impiden una reinfección 6.

Las resistencias bacterianas, incluidas la del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), pueden ser de varias clases: a) natural(o primaria), que se define como la imposibilidad intrínseca del antibacteriano para erradicar la infección, la mayoría de las veces debida a un efecto barrera, que impide la penetración del compuesto antibacteriano; b) la resistencia adquirida es la que aparece frente a antibióticos a los que la bacteria era inicialmente susceptible, debida a mutaciones genéticas o a la infección por plásmidos; y c) existe otra resistencia farmacológica, aplicable concretamente a cepas de *H. pylori* que muestran susceptibilidad a un antibiótico in vitro y sin embargo son resistentes in vivo; la causa principal de esta resistencia es la dificultad del antibiótico de llegar al foco de la infección a concentraciones suficientes para alcanzar un efecto antibacteriano 5.

Resistencia de *Helicobacter pylori* a los antibióticos empleados en la terapia.

Metronidazol

En el tratamiento contra *H. pylori*, el metronidazol es uno de los antibióticos más utilizados a escala

mundial, su empleo en otras afecciones de forma indiscriminada ha traído como resultado el desarrollo de altos niveles de resistencia. En la terapia se emplean dosis de 500 mg, 2 veces al día de 1 a 2 semanas. El metronidazol es un antibiótico bactericida que pertenece al grupo de los nitroimidazoles, es un compuesto heterocíclico con un núcleo de 5 átomos de carbono y 1 radical nitro (NO₂), que es su grupo funcional. Cuando entran a la célula diana los nitroimidazoles son activados por un proceso de transferencia de electrones, mediado por la enzima NADPH nitrorreductasa, transformándolos en intermediarios imidazoles que causan daños letales a las estructuras celulares y fragmentando al ADN.

Existen 2 genes que, se ha demostrado, están involucrados en la resistencia de *H. pylori* a este antibiótico, ellos son *rdxA* y *frxA*. El gen *rdxA*, de aproximadamente 630 pb, codifica para una NADPH nitrorreductasa insensible al oxígeno que dona los electrones reduciendo al metronidazol y activándolo. Uno de los mecanismos más importantes en la resistencia de *H. pylori* a metronidazol son las mutaciones que inactivan al gen *rdxA*. Estas mutaciones pueden presentarse por inserciones de pares de bases, sustituciones que originen codones de parada o simplemente

sustituciones que en su conjunto hacen a la proteína disfuncional. No se ha observado que exista alguna zona del gen más importante o con mayor predisposición a sufrir mutaciones. Entre las mutaciones descritas pudieran citarse los cambios de aminoácidos cisteína por tirosina (C19Y) y treonina por lisina (T49K), que por sí solos hacen que la enzima sea inactiva y la inserción de una adenina en la posición 141 originándose un codón de parada entre otras muchas reportadas en la literatura.

El gen *frxA*, con una talla similar a *rdxA* (654pb), codifica para la enzima NADPH flavinoxidorreductasa que tiene un mecanismo similar a *rdxA* y constituye un importante factor en la activación del metronidazol en el interior celular. La resistencia debida a la disfuncionalidad de este gen se ha observado solo en algunas cepas. En algunos casos *frxA* promueve por sí solo la aparición de resistencia y en otros se presenta mutado junto a *rdxA* provocando ambos la resistencia a este antibiótico. El gen de *frxA* no presenta zonas definidas de mayor probabilidad de mutaciones, o sea, que no se conocen mutaciones que tributen directamente a un fenotipo resistente a metronidazol. No obstante, se ha descrito con cierta regularidad la delección de adenina (A) en la posición 54 y se han observado

también importantes cambios como el de arginina por histidina en la posición 16, y las sustituciones de bases adenina por guanina A217G y citosina por timina C215T.

Amoxicilina

Un antibiótico fundamental en la terapia contra *H. pylori* es la amoxicilina, la cual ha mostrado niveles de resistencia muy bajos en el tratamiento de *H. pylori*. El modo de utilización consiste en 1g, 2 veces al día por 1 o 2 semanas. Tiene acción bactericida y actúa frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos, inhibiendo la biosíntesis y reparación de la pared bacteriana. Es una penicilina semisintética susceptible a la acción de las betalactamasas. La base principal de su elevada especificidad y potencia bacteriana es una estructura cíclica, el anillo β -lactámico, el cual debe permanecer intacto para que la penicilina ejerza su acción. La inadecuada formación de la pared bacteriana, en las especies susceptibles, produce un desequilibrio osmótico que afecta especialmente a las bacterias en fase de crecimiento. La amoxicilina presenta algunas ventajas destacables frente a otras aminopenicilinas como son: mejor absorción a partir del tracto alimentario, mejor capacidad para alcanzar concentraciones efectivas

en los lugares de acción y mayor capacidad para penetrar en la pared celular bacteriana, atributos que la hacen importante en el tratamiento de *H. pylori*. Para que este antibiótico cumpla su función es necesaria la presencia de las proteínas de unión a penicilina (PBPs, del inglés penicillin binding proteins). Éstas se encuentran localizadas en la superficie de la membrana bacteriana y es mediante ellas que se internaliza el antibiótico. Una vez que la amoxicilina entra, bloquea la síntesis de la pared por interferencia del anillo β -lactámico lo que propicia la lisis celular por desequilibrio osmótico.

El mecanismo de resistencia que *H. pylori* ha creado contra la amoxicilina consiste en mutaciones en las PBPs. Particularmente, mutaciones en la PBP1A, que presenta mayor afinidad por la amoxicilina que las restantes proteínas de la familia por lo que al mutar se afecta la efectividad del antibiótico. Las mutaciones descritas en este gen se localizan fundamentalmente en el motivo II, cuya secuencia aminoacídica es serina-lisina-asparagina (SKN402-404) y en el motivo III, compuesto por los residuos lisina-treonina-glicina (KTG555-557) o en regiones adyacentes (región C-terminal de la proteína). Esto provoca cambios conformacionales en las PBPs que disminuyen la afinidad de unión a la amoxicilina y por tanto podrían dar lugar a fenotipos resistentes. Existen

mutaciones que se han reportado en la literatura como las más frecuentes en las cepas resistentes, la mutación universal es la sustitución de la serina de la posición 414 por arginina (S414R) la cual se ha demostrado que por sí sola tributa a un fenotipo resistente.

También existen otras mutaciones con alta frecuencia de aparición como las sustituciones de: serina por glicina (S402G), glutamato por alanina (E406A), serina por treonina (S417T), treonina por serina (T555S), asparagina por tirosina (N561Y), serina por arginina (S542R), treonina por isoleucina (T540I) e isoleucina por valina (I562V) que en su conjunto favorecen la aparición de resistencia. El mecanismo de resistencia de *H. pylori* a la amoxicilina ha sido bien descrito y demostrado.

Tetraciclina

La tetraciclina es otro de los antibióticos bacteriostáticos que se usa frecuentemente en la terapia erradicadora, sobre todo en el régimen de segunda línea. Su estructura química lo ubica en el grupo de las tetraciclinas y es sintetizada de forma natural por 3 microorganismos: *S. aureofaciens*, *S. rimosus* y *S. viridofaciens*.

En la terapia erradicadora, la dosis de tetraciclina prescrita por los

médicos es de 500 mg cada 8 h alrededor de 10 días. El mecanismo de acción de la tetraciclina consiste en bloquear la síntesis de proteínas en las bacterias. Esto lo realiza uniéndose a la subunidad ribosomal 30S del ribosoma e impidiendo la unión del ARN de transferencia aminoacil (ARNt-aa) a su sitio de unión. De esta forma, se bloquea el paso de elongación y, en consecuencia, se detiene la síntesis de proteínas. Esto provoca que los microorganismos no puedan multiplicarse, lo cual convierte a este fármaco en un potente bacteriostático.

Desde el año 1950, este antibiótico ha sido ampliamente empleado en la práctica médica y, por este uso extensivo, muchos patógenos bacterianos han desarrollado resistencia a este fármaco. En *H. Pylori*, el mecanismo de resistencia a tetraciclina demostrado es la presencia de mutaciones en el gen *rrn 16S* que codifica para el ácido ribonucleico ribosomal 16S de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Las mutaciones se producen fundamentalmente en el triplete de bases adenina, guanina y adenina de las posiciones 926 a la 928 (AGA926-928) del gen *rrn 16S*, justo en la llamada caja C y pueden producirse como simple, dobles o hasta triples sustituciones.

Es un hecho ya demostrado que la concentración del antibiótico que una cepa resistente es capaz de tolerar, depende directamente del número de mutaciones que presenta en el triplete de bases AGA926-928. De esta forma, la triple sustitución de las bases AGA926-928 por timina, timina y citosina, respectivamente (AGA926-928 → TTC), permite que las cepas toleren concentraciones del antibiótico de hasta 64 mg/L, las dobles mutaciones permiten tolerar concentraciones de hasta 8 mg/L y la simple sustitución de una de estas bases permite tolerar concentraciones mayores o iguales de 2 mg/L.

En los últimos años se ha estado debatiendo la existencia de otros posibles mecanismos de resistencia a tetraciclina en *H. pylori*. Son los casos de la acción de la proteína de eflujo TetA (P) y de un mecanismo de reducción de la permeabilidad de la membrana.

En el año 2006, Li y Dannelly evidenciaron, *in vitro*, el aporte de esta proteína de eflujo TetA (P) en un evento transitorio de resistencia a tetraciclina que depende de la presencia sostenida del antibiótico en *H. pylori* (resistencia inducible). Estos investigadores realizaron experimentos donde mostraron que las mutaciones en el gen que codifica para esta proteína favorecieron la

pérdida de la resistencia inducible a tetraciclina. Entre las funciones de esta proteína pudiera estar la expulsión del antibiótico fuera de la célula y la disminución de su concentración intracelular minimizando su efecto.

Por otra parte, también se ha expuesto la hipótesis sobre la existencia de una reducción de la permeabilidad de la membrana a tetraciclina. Este mecanismo hipotético permitiría explicar la aparición de aislados de *H. pylori* resistentes, que no tienen mutaciones en la secuencia AGA926-928 de su *rrn* 16S, pero muestran menor acumulación intracelular de este fármaco. Sin embargo, sólo ha sido demostrada la presencia del gen que codifica para la supuesta proteína de eflujo TetA (P) en todas las cepas de *H. pylori*, pudiendo o no su acción constituir otro posible mecanismo de resistencia a tetraciclina. Se estima que la prevalencia de la resistencia a tetraciclina es menor del 1%, excepto en algunos pocos países asiáticos como Corea del Sur, China y en Japón.

Clarithromicina

La claritromicina es el antibiótico menos usado en la terapia anti-*H. pylori* en Cuba.

Pertenece al grupo de los macrólidos es un derivado semisintético de la eritromicina y constituye la droga de más potencia contra *H. pylori*. Este fármaco se absorbe mejor en la mucosa gástrica, es más estable en pH ácido y, por tanto, más efectiva contra *H. pylori*.

La claritromicina es prescrita por los médicos en una dosis de 500 mg cada 12 h por 10 d. Al igual que la tetraciclina, es un antibiótico bacteriostático que afecta la síntesis de proteínas. La unión del macrólido a la subunidad ribosomal 50S del ribosoma bacteriano impide la translocación del complejo terciario: ARNt-aa, factor de elongación Ef-Tu, molécula de GTP, del sitio A al P del ribosoma, interfiriendo con la etapa de elongación en la síntesis de proteínas. La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales hidroxilo del macrólido y determinadas bases del ARNr 23S.

La resistencia a claritromicina en *H. pylori* es el resultado de mutaciones puntuales que se presentan en el gen *rrn* 23S que codifica para el ARNr 23S de la subunidad ribosomal 50S. Las mutaciones más frecuentes son la sustitución de la adenina por una citosina o guanina en las posición 2142 (A2142C, A2142G) o por una guanina en la posición 2143 (A2143G). Como consecuencia se produce una modificación en la

estructura del ribosoma que afecta la unión permanente del antibiótico y, por tanto, no se afecta la síntesis de proteínas.

Estas mutaciones provocan que las cepas resistentes toleren concentraciones crecientes del antibiótico que van desde 1mg/L hasta 64 mg/L.

La prevalencia de la resistencia a claritromicina varía según su consumo en las diferentes regiones. En Europa y en Estados Unidos de Norteamérica se pueden encontrar valores entre 9 y 18 %,38 y en Canadá se estiman valores de prevalencia menores del 4 %.

Los valores más preocupantes de prevalencia se encuentran en América del Sur, específicamente en Perú con 50 %,39 y en el sureste asiático con 29 %,40 valores que son el resultado de un mayor consumo de este antibiótico en esos países 14.

CONCLUSIONES.

La revisión demostró que hay mayor porcentaje de resistencia a tetraciclina.

Las mutaciones puntuales en las cepas susceptibles a este antibiótico se asocian con bajos niveles de concentración mínima inhibitoria. Esto se realizó con el fin de comprobar que las mutaciones en

uno o dos nucleótidos, efectivamente generaban resistencias en bajas concentraciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Cristian Vallejos, Leonardo Garrido, Dante Cáceres, Ana María Madri, Claudia Defilippi, Carlos Defilippi, Héctor Toledo. Prevalencia de la resistencia a metronidazol, claritromicina y tetraciclina en *Helicobacter pylori* aislado de pacientes de la Región Metropolitana. Rev Méd Chile 2007; 135: 287-293
- Adalucy Álvarez^{1a}, José Ignacio Moncayo, Jorge Javier Santacruz, Luisa Fernanda Corredor, Elizabeth Reinoso, José William Martínez, Leonardo Beltrán. Resistencia a metronidazol y claritromicina en aislamientos de *Helicobacter pylori* de pacientes
- dispépticos en Colombia. Rev Méd Chile 2009; 137: 1309-1314.
- Norma Fariña, Elena Kasamatsu, Margarita Samudio, Miryam Morán, Rosa Sanabria, Florentina Laspina. Susceptibilidad a antibióticos de cepas paraguayas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes con enfermedad gastro-duodenal. Rev Méd Chile 2007; 135: 1009-1014
- Cristián Vallejos Ma, Oscar Cerda, Manuel Valenzuela, Héctor Toledo. Resistencia antimicrobiana en *Helicobacter pylori*: aspectos

- clínicos y moleculares. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1313-1320.
- *Helicobacter pylori*: resistencia a los antibióticos. *REV ESP ENFERM DIG* (Madrid) Vol. 99, N.º 2, pp. 63-70, 2007
 - Carolina Romo González, Víctor Rafael Coria Jiménez. *Helicobacter pylori*, un modelo de bacteria carcinogénica. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2010;15(4):242-251.
 - Paola Ramírez-Bulla, Marcela Mercado-Reyes, Alba Alicia Trespacios-Rangel, Jenny Avila-Coy; William Otero-Regino. Estado actual de la resistencia de *Helicobacter pylori* a tetraciclina: revisión sistemática de la literatura. *Universitas.Scientiarum*.
 - Mercedes Figueroa, Armando Cortés, Álvaro Pazos, Luis Eduardo Bravo. Sensibilidad in vitro a amoxicilina y claritromicina de *Helicobacter pylori* obtenido de biopsias gástricas de pacientes en zona de bajo riesgo para cáncer gástrico. Figueroa M, Cortés A, Paz.
 - Roger Araujo Castillo, José Luis Pinto Valdivia, Dhanny Ramírez, Jaime Cok García, Alejandro Bussalleu Rivera. Nuevo esquema ultracorto para erradicar la infección por *Helicobacter pylori* utilizando tetraciclina, furazolidona y subcitrate de bismuto coloidal en pacientes dispepticos con o sin úlcera péptica en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2005; 25: 23-41.
 - Alberto Ramírez Ramos, Rolando Sánchez Sánchez. *Helicobacter pylori* 25 años después (1983 - 2008): Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev. Gastroenterol. Perú*; 2009; 29-2: 158-170.
 - M.S. González-Huezoa, A. Rojas-Sánchez, A.A. Rosales-Solís, R.M. Miranda-Cordero, A. Hinojosa-Ruiza, E. Mejía-García y E.G. Cruz-González. Frecuencia de erradicación del *Helicobacter pylori* con triple esquema convencional en pacientes adultos del Centro Médico Issemym. *Revista de Gastroenterología de México*. 2012;77(3):114---118
 - J. Monés¹, J. P. Gisbert², F. Borda³, E. Domínguez-Muñoz⁴, and Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Indications, diagnostic tests and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the 2nd Spanish Consensus Conference. *REV ESP ENFERM DIG* (Madrid) Vol. 97. N.º 5, pp. 348-374, 2005
 - M. Castro-Fernández, E. Lamas, A. Pérez-Pastor, M. Pabón, R. Aparcero, J. Vargas-Romero, J. L. Larraona and M. Romero-Gómez. Efficacy of triple therapy

with a proton pump inhibitor, levofloxacin, and amoxicillin as first-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori*. REV ESP ENFERM DIG (Madrid) Vol. 101. N.º 6, pp. 395-402, 2009

- Mayrín Hernández Power; Orlando Reyes Zamora; Boris L. Rodríguez González. La resistencia a antibióticos en *Helicobacter pylori*.
- ¿Estamos haciendo lo correcto con el *Helicobacter pylori*?. Revista de Gastroenterología de México. 2012;77(3):106---107.
- Drs. Nelson Ramirez Rodríguez, Paola Quintanilla Dehne. Infección por *Helicobacter pylori* en niños. Rev Soc Bol Ped 2006; 45 (2): 102 – 7.
- Heriberto Fernández. Género *Helicobacter*: un grupo bacteriano en expansión, con características zoonóticas. La gaceta de infectología y microbiología clínica latinoamericana vol 2 nº1 – marzo 2012.