

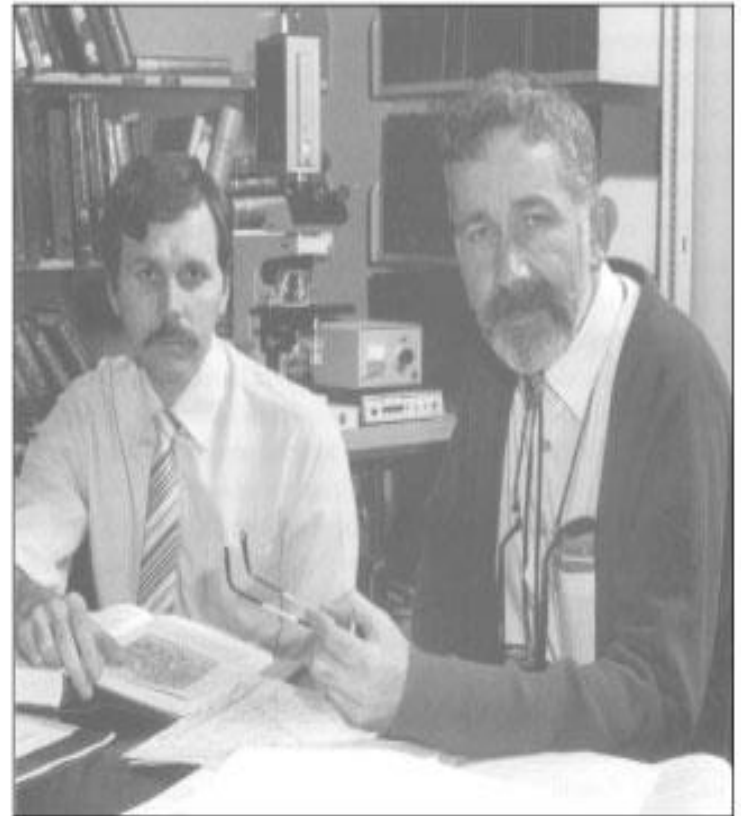
Investigaciones en *Helicobacter pylori*, su relación con la alta incidencia de cáncer gástrico y su concordancia con el manejo del agua de consumo humano en Costa Rica.



Virginia Montero Campos, Ph.D
Escuela de Química
Ingeniería Ambiental

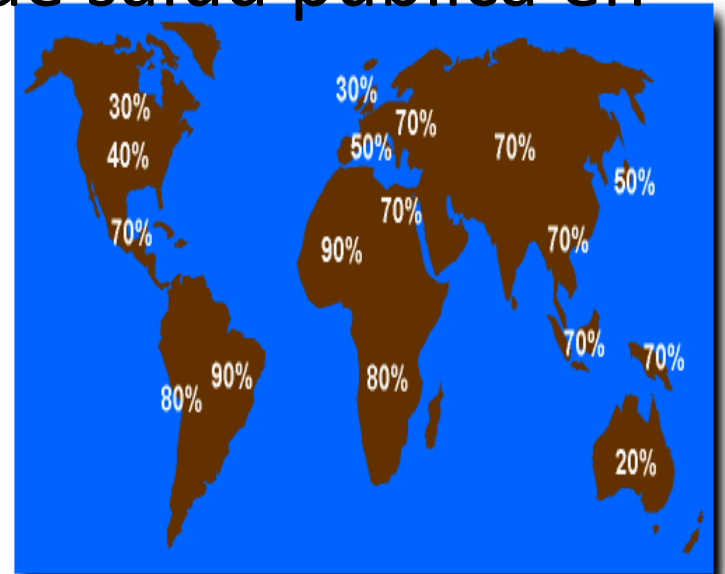
Antecedentes del problema

- *H. pylori*, se descubrió por primera vez en estómagos de pacientes con gastritis y úlceras en los años 1982-83, hace casi 30 años, por los Drs. Barry Marshall y Robin Warren de Perth, Australia.
- En reconocimiento a su descubrimiento fueron galardonados con el Premio Nobel 2005 en Medicina y Fisiología.



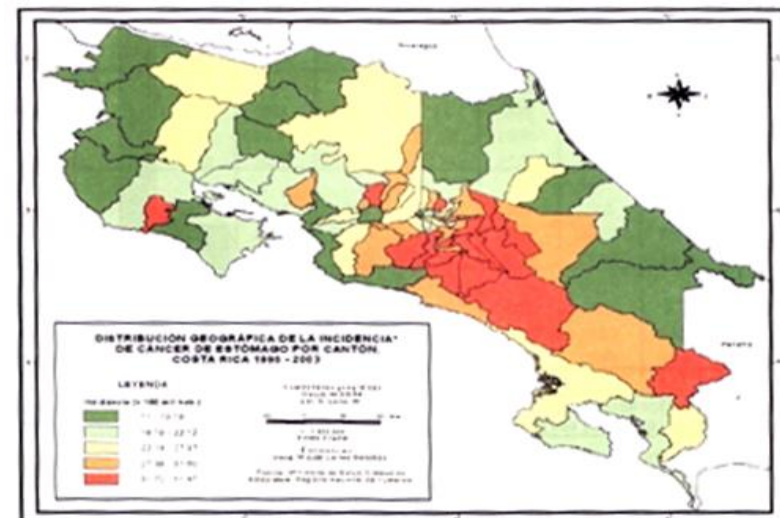
➤ Se considera un problema de salud pública en el mundo:

➤ La prevalencia de infección es alta, y más en los países de origen tropical, asociados al ingreso per capita bajo.

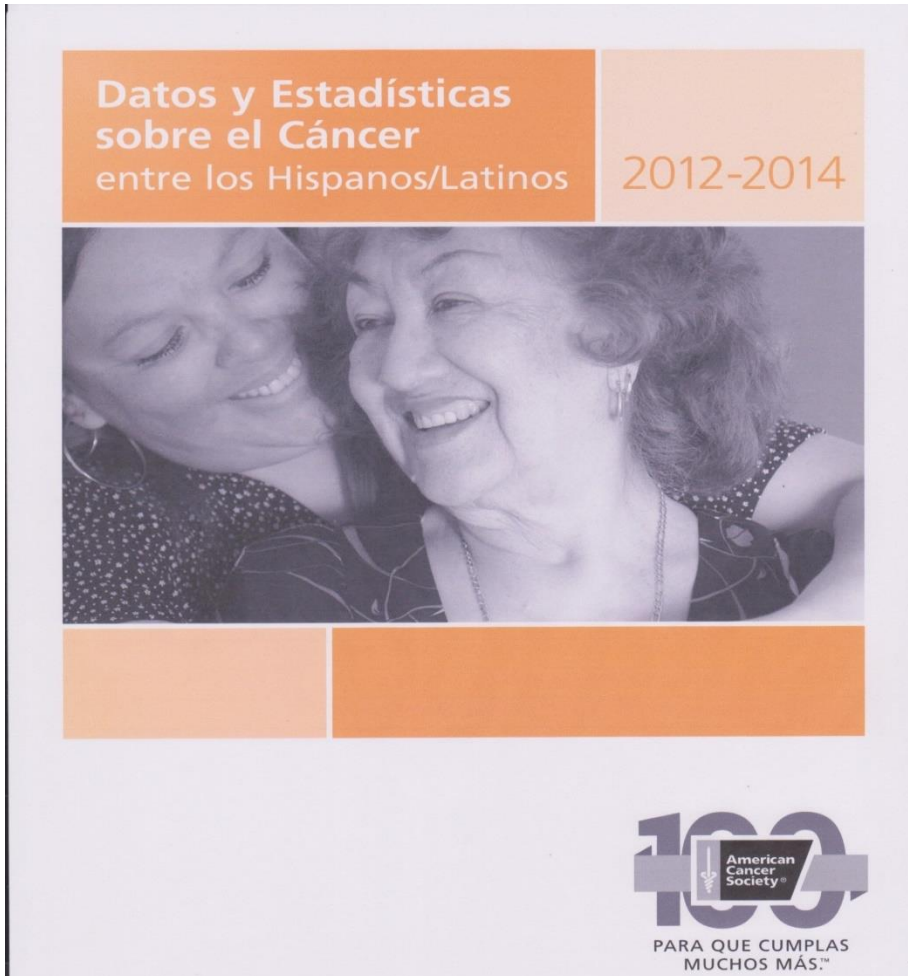


➤ Se ha considerado su erradicación bastante difícil, la re-infección es alta (porque se considera una patología familiar), el tratamiento costoso y de amplios efectos secundarios, la vacuna todavía no es viable.

- ✓ En Costa Rica se le relaciona con gastritis, úlcera duodenal, gastritis atrófica con probabilidades de transformarse en cáncer gástrico especialmente en adenocarcinoma de tipo intestinal (Sierra, 2002); con mayor incidencia en las personas si viven en la parte central, en las provincias de Cartago y San José.



Sociedad Americana de cáncer



1- El bajo consumo de frutas y hortalizas: por el contenido en betacarotenos, tocoferoles y vitaminas C y E contribuyen a la neutralización de nitritos y la reducción de la concentración de N-nitrosaminas y radicales libres.

2- La infección de largo plazo por *H. pylori*.



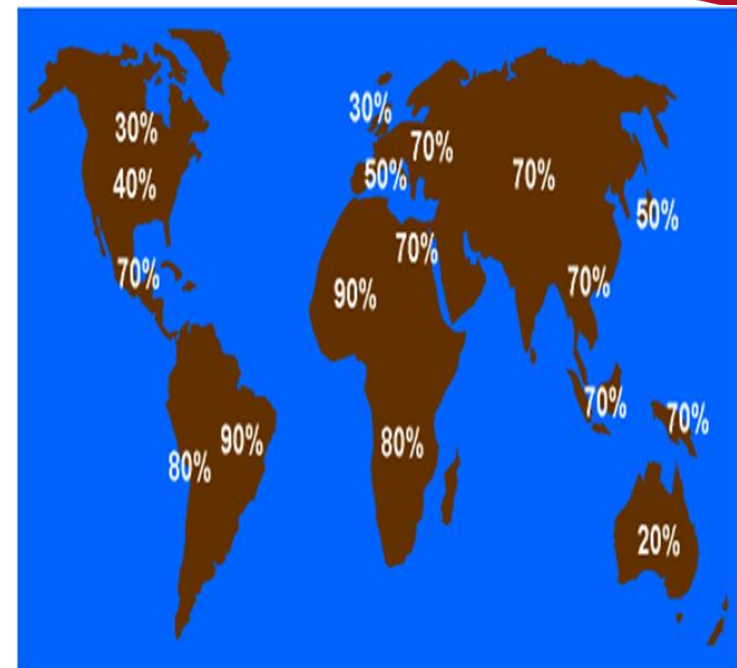
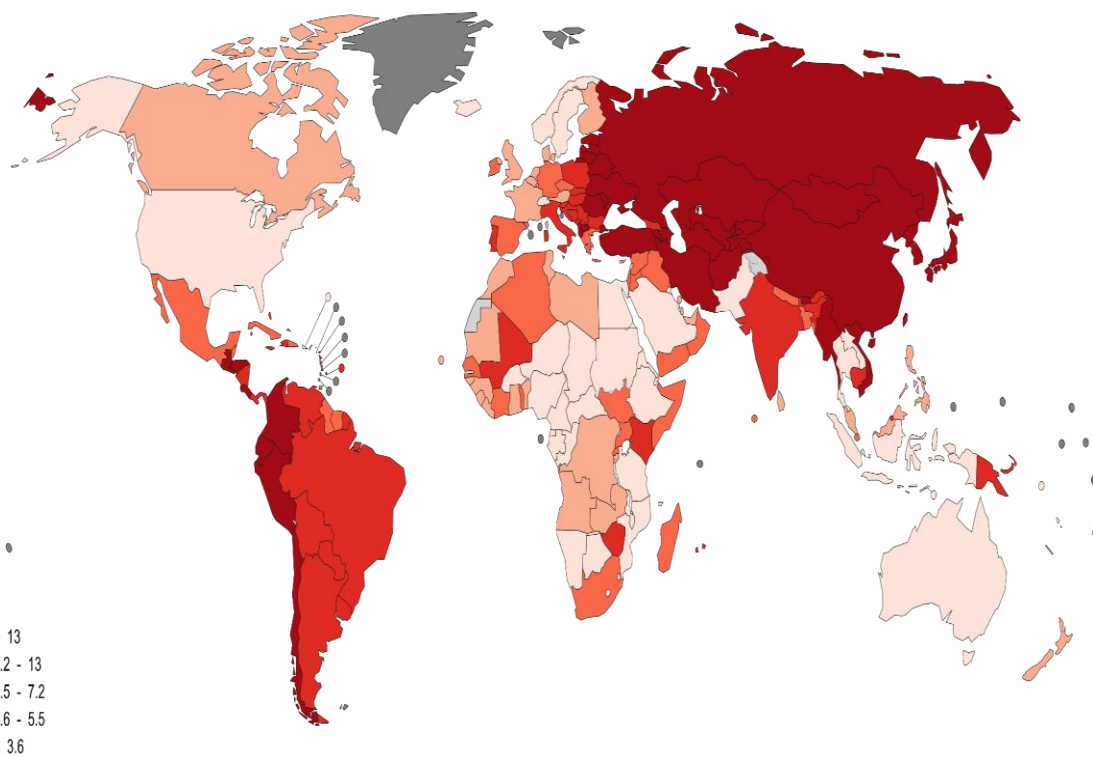
International Agency for Research on Cancer



Desde 1994
(Organización Mundial
de la Salud) OMS
declaró a
Helicobacter pylori
como un carcinógeno
en humanos, del
grupo 1.

CAS No	Agent	Group	Volume	Year
002871-01-4	HC Red No. 3	3	57	1993
059820-43-8	HC Yellow No. 4	3	57	1993
	<i>Helicobacter pylori</i> (infection with)	1	61, 100B	2012
	Hepatitis B virus (chronic infection with)	1	59, 100B	2012
	Hepatitis C virus (chronic infection with)	1	59, 100B	2012
	Hepatitis D virus	3	59	1994
000076-44-8	Heptachlor	2B	79	2001
000118-74-1	Hexachlorobenzene	2B	79	2001
000087-68-3	Hexachlorobutadiene	3	73	1999
	Hexachlorocyclohexanes	2B	20, Sup 7	1987
000067-72-1	Hexachloroethane	2B	73	1999
000070-30-4	Hexachlorophene	3	20, Sup 7	1987
000142-83-6	2,4-Hexadienal	2B	101	in prep
000680-31-9	Hexamethylphosphoramide	2B	15, Sup 7, 71	1999
	High-temperature frying (see Frying)			
	Hot mate (see Mate, hot)			
	Household combustion of biomass fuel (see Biomass fuel, indoor emissions from household combustion of)			
	Household combustion of coal (see Coal, indoor emissions from household combustion)			
	Human herpesvirus type 4 (see Epstein-Barr virus)			
	Human herpesvirus type 8 (see Kaposi sarcoma herpesvirus)			
	Human immunodeficiency virus type 1 (infection with)	1	67, 100B	2012
	Human immunodeficiency virus type 2 (infection with)	2B	67	1996
	Human papillomavirus genus beta (except types 5 and 8) and genus gamma	3	90, 100B	2012
	Human papillomavirus types 5 and 8 (in patients with epidermodysplasia verruciformis)	2B	100B	2012
	Human papillomavirus types 6 and 11	3	90, 100B	2012
	Human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59			
	(NB: The HPV types that have been classified as carcinogenic to humans can differ by an order of magnitude in risk for cervical cancer)	1	64, 90, 100B	2012
	Human papillomavirus types 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	2B	100B	2012
	Human papillomavirus types 30, 34, 69, 85, 97			
	(NB: Classified by phylogenetic analogy to the HPV genus alpha types classified in Group 1)	2B	100B	2012
	Human papillomavirus type 68	2A	100B	2012
	Human T-cell lymphotropic virus type I	1	67, 100B	2012
	Human T-cell lymphotropic virus type II	3	67	1996
023255-93-8	Hycanthone mesylate	3	13, Sup 7	1987
000086-54-4	Hydralazine	3	24, Sup 7	1987
000302-01-2	Hydrazine	2B	4, Sup 7, 71	1999
007647-01-0	Hydrochloric acid	3	54	1992
000058-93-5	Hydrochlorothiazide	3	50	1990
007722-84-1	Hydrogen peroxide	3	36, Sup 7, 71	1999
000123-31-9	Hydroquinone	3	15, Sup 7, 71	1999
000129-43-1	1-Hydroxyanthraquinone	2B	82	2002
001689-82-3	4-Hydroxyazobenzene	3	8, Sup 7	1987
000148-24-3	8-Hydroxyquinoline	3	13, Sup 7	1987

Estimación para cáncer de estómago en 2012: hombres



**La prevalencia de la infección
por *Helicobacter pylori*.
correlaciona con
el status socioeconómico
(Efstrom,1997)**

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012
Map production: IARC
World Health Organization



© WHO 2015. All rights reserved

Factores y eventos detectados en carcinogenesis gástrica y patogénesis asociada con *Helicobacter pylori*.

(Serrano et al, Cancerology 4 (2009). H pylori and Gastric Cancer)

Colonización de la mucosa gástrica

- Aumentada cantidad y actividad de Ureasa
- Inducción a la hipoclorhidria
- Adhesinas (BabA, SabA, AlpA, AlpB)
- Proteínas de choque térmico
- Proteínas citotóxicas CagA y VacA

Virginia Montero, PhD

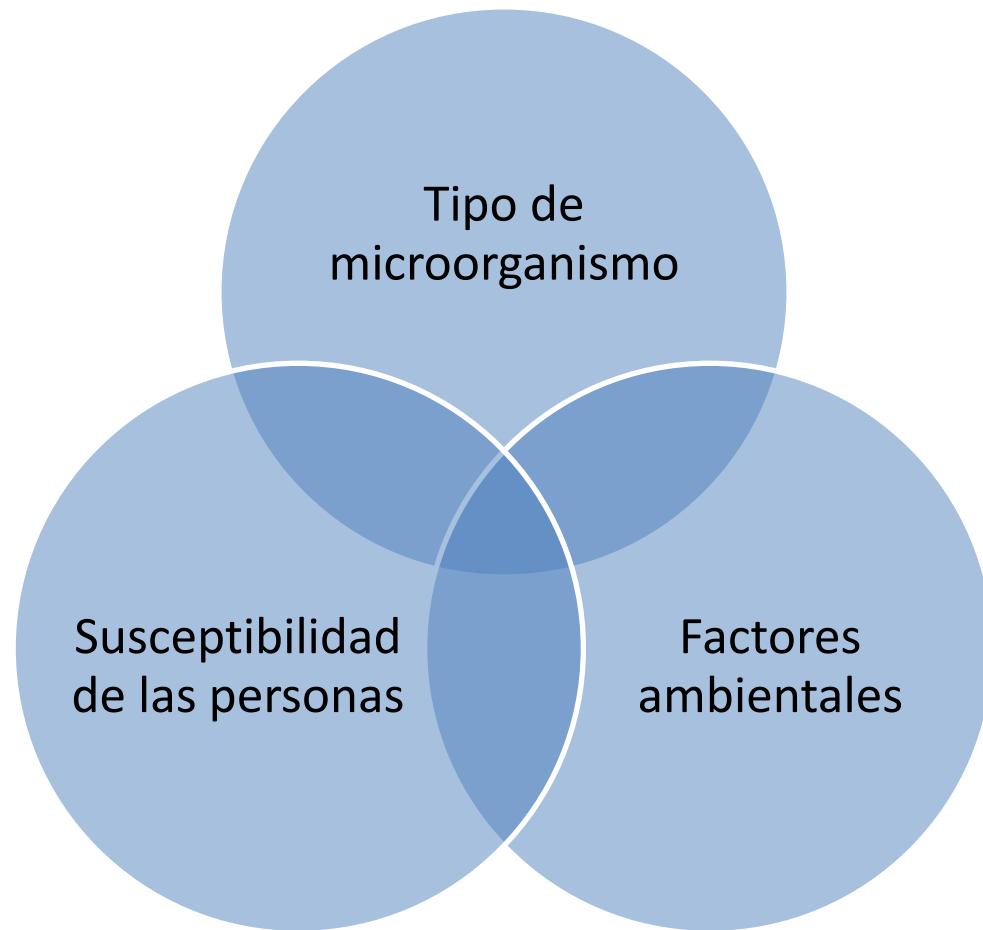
Inflamación de la mucosa gástrica

Interleucina 1, 6 y 8

- cagPAI
- OpiA
- Aumento de COX-2
- Sintetasa de óxido nítrico

Instituto Tecnológico de Costa Rica

Incidencia de cáncer gástrico y *H. pylori* en el mundo.

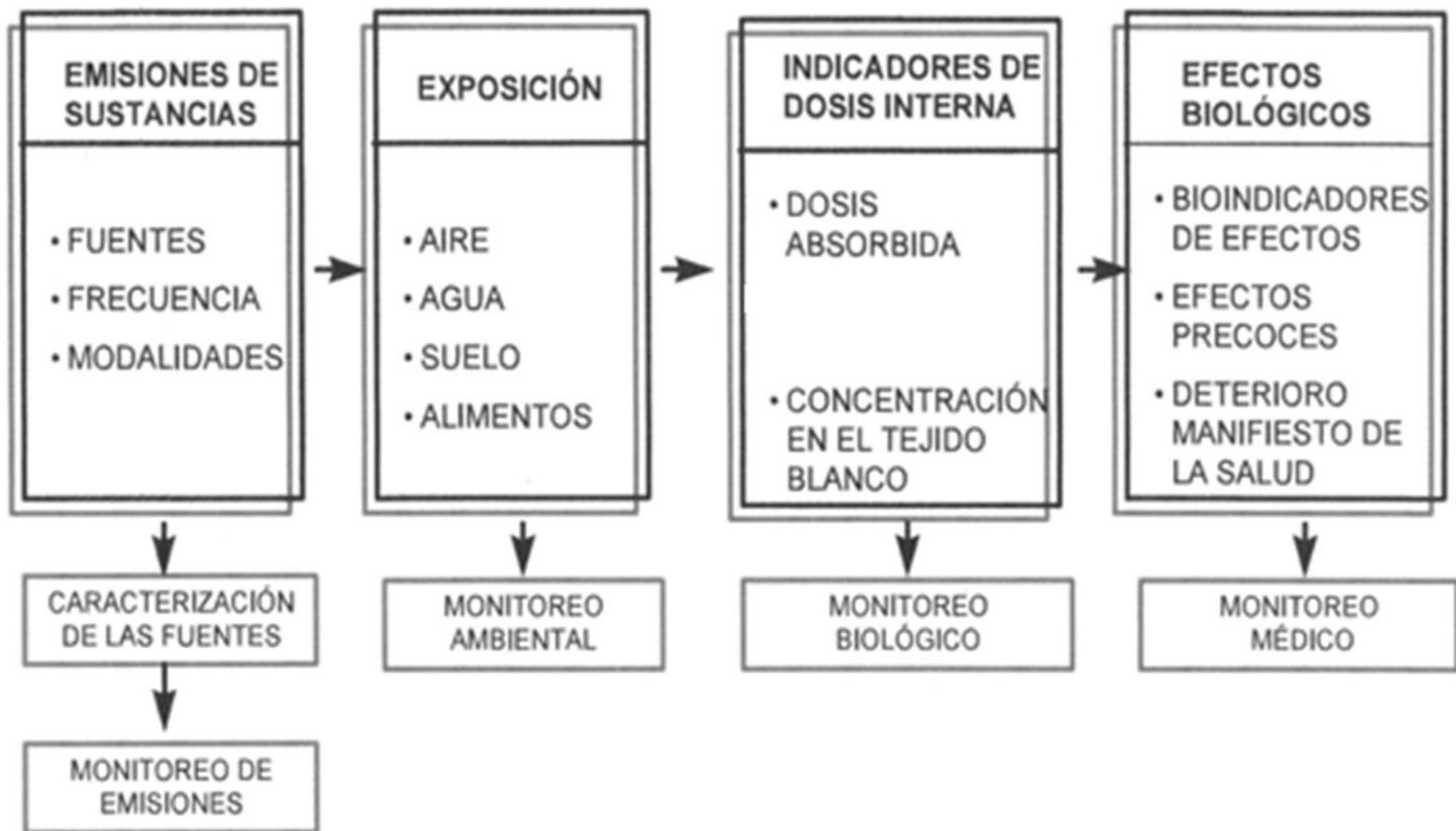


Investigando el problema

- Basado en evidencia epidemiológica y microbiológica varias vías de transmisión han sido supuestas.
- Investigación basada en metodología de:
“Evaluación de Riesgos Ambientales”



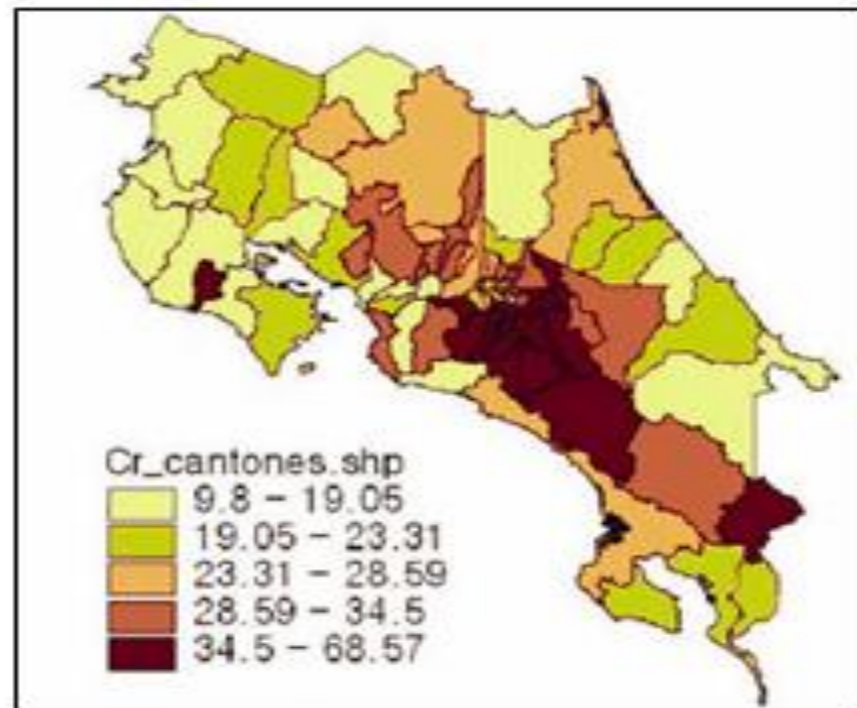
(Azevedo, et al; 2007, Montero et al, 2010)



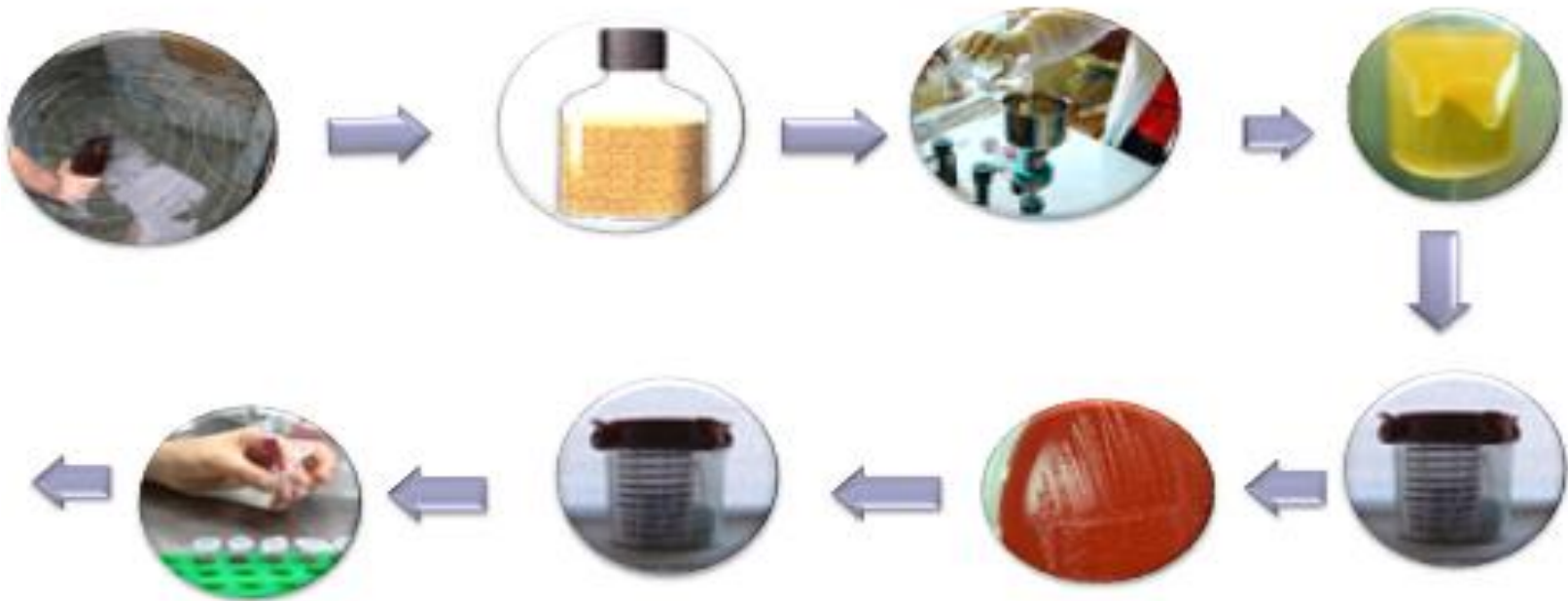
Investigaciones en Costa Rica

Elección de los sitios de muestreo

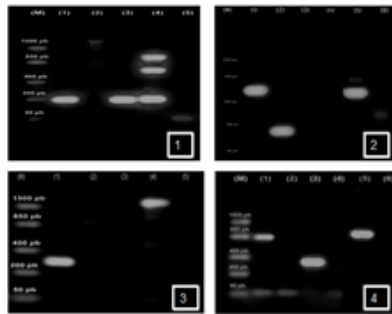
QUINTIL 1		QUINTIL 2		QUINTIL 3		QUINTIL 4		QUINTIL 5	
Cantón	Tasa	Cantón	Tasa	Cantón	Tasa	Cantón	Tasa	Cantón	Tasa
León Cortés	68.57	Jirón	34.50	Tibás	28.59	Gulchiro	23.31	Nocoy	18.97
Tarrazú	55.12	Grecia	34.25	San Domingo	28.55	Orotina	23.00	Taenanca	18.41
El Guano	49.48	La Unión	32.16	Sara	28.35	Upala	22.94	Las Chirles	18.16
Pedernales	43.12	Narajó	31.50	Golconda	27.59	Escazú	22.76	Alajuela	17.96
Coto Brus	42.57	Coronado	30.89	San Carlos	27.48	Santa Ana	22.26	La Cruz	17.88
Alvarado	39.99	Puriscal	30.65	San Bárbara	27.40	Montes de Oca	21.86	Turrores	17.74
Hojancha	38.10	Buenos Aires	30.57	Altamira	27.35	Heredia	21.67	Llano	17.81
Alajuela	37.85	Turkey	30.65	Pococi	26.75	Bogotá	20.74	Almar	16.06
Aserrí	36.97	San Ramón	30.17	Agüirre	26.35	Corredores	20.65	Santa Cruz	15.90
Cartago	36.91	Folke	30.12	Pérez	25.92	Calles	20.57	Tibás	15.49
Acosta	36.58	Valiente Vega	29.92	San José	24.78	Golfo	20.41	Marina	15.04
Pérez Zeledón	36.44	García	29.65	Moravia	24.70	Curubatan	20.09	Nandayé	14.25
Tibás	35.50	San Isidro	29.59	Gustavo	24.55	Sigües	19.95	Sarapiquí	14.06
Oreamuno	35.22	Montes Oro	29.08	Belen	23.35	Puntarenas	19.90	Punta	12.94
Desamparados	34.67	Palmare	29.06	Oca	23.35	Unión	19.13	San Vito	11.94
Dota	34.58	San Rafael	29.03	Alajuela	23.71	Esparza	19.05	Carli	9.80
				San Pablo	23.31				



Metodología



Resultados

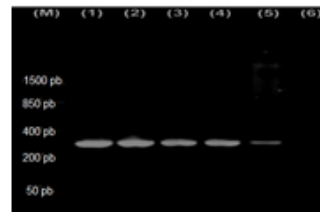


Productos de PCR para VacA: 1- s1a, 2- s1b, 3- m1, 4- m2

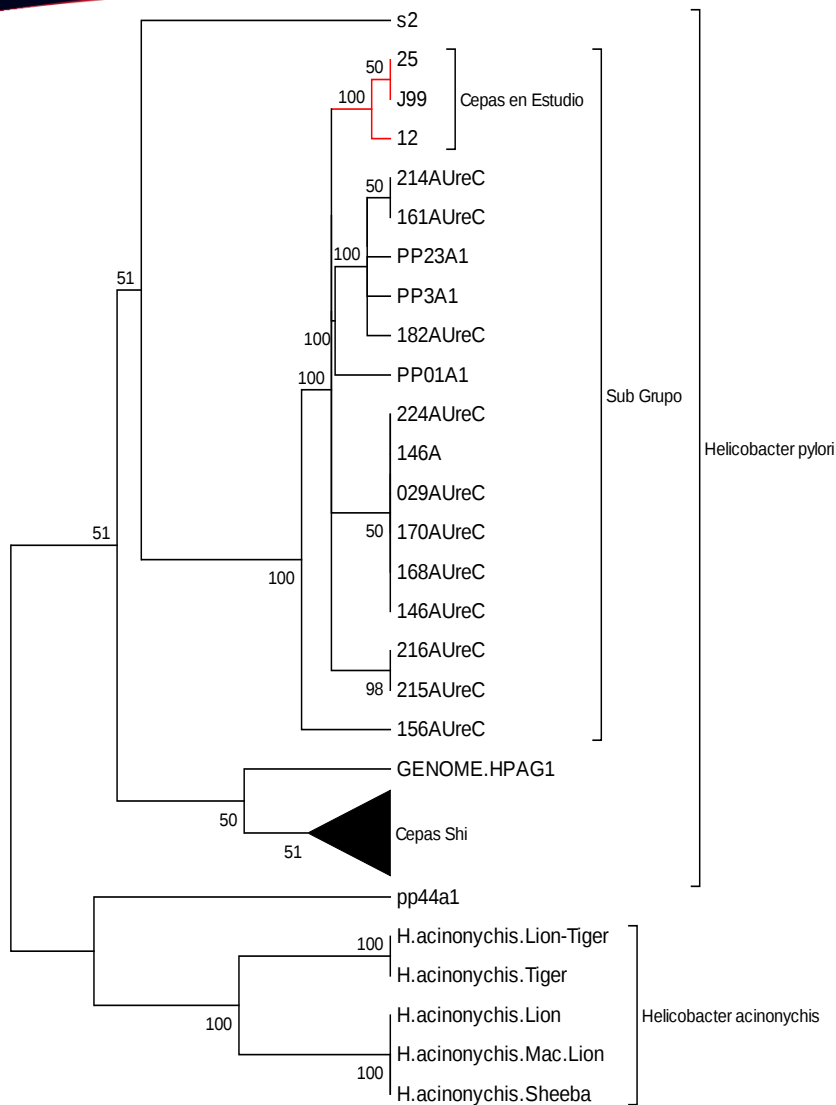
Visualización de productos de PCR para glmM, se demostró que era una cepa s1 a



Visualización de productos de PCR para CagA



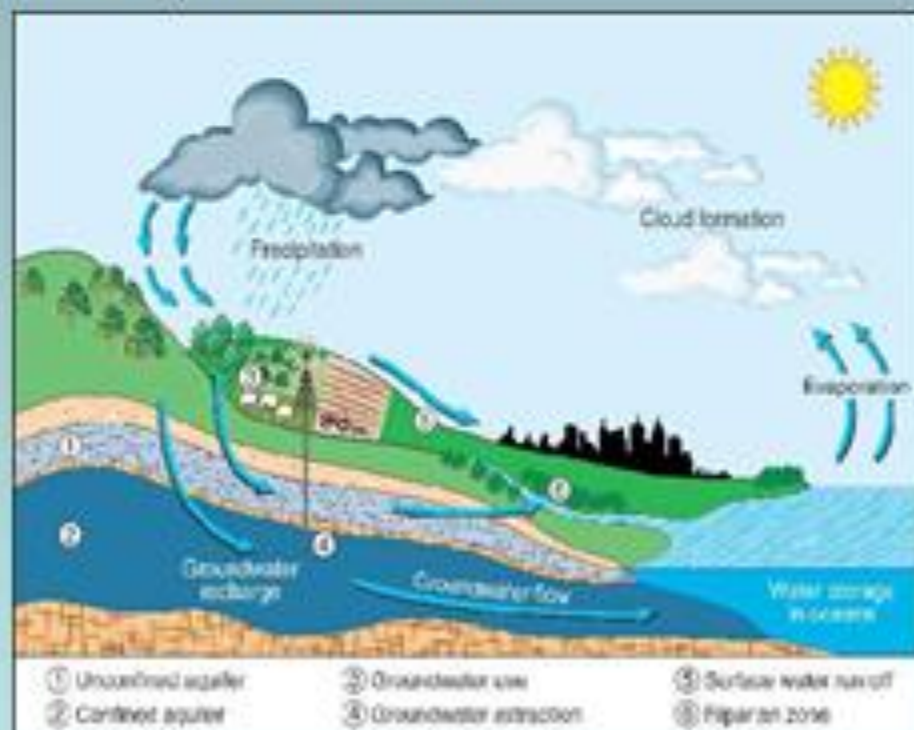
Muestras de agua por muestreo	Lugares de alta incidencia +/total	Lugares de baja incidencia +/total
1 ^{er} (12)	6/12	N.R
2 ^{do} (40)	12/30	0/10
3 ^{er} (60)	10/30	3/30
Total muestras	28/72	3/40
% Total positividad	39	7,5

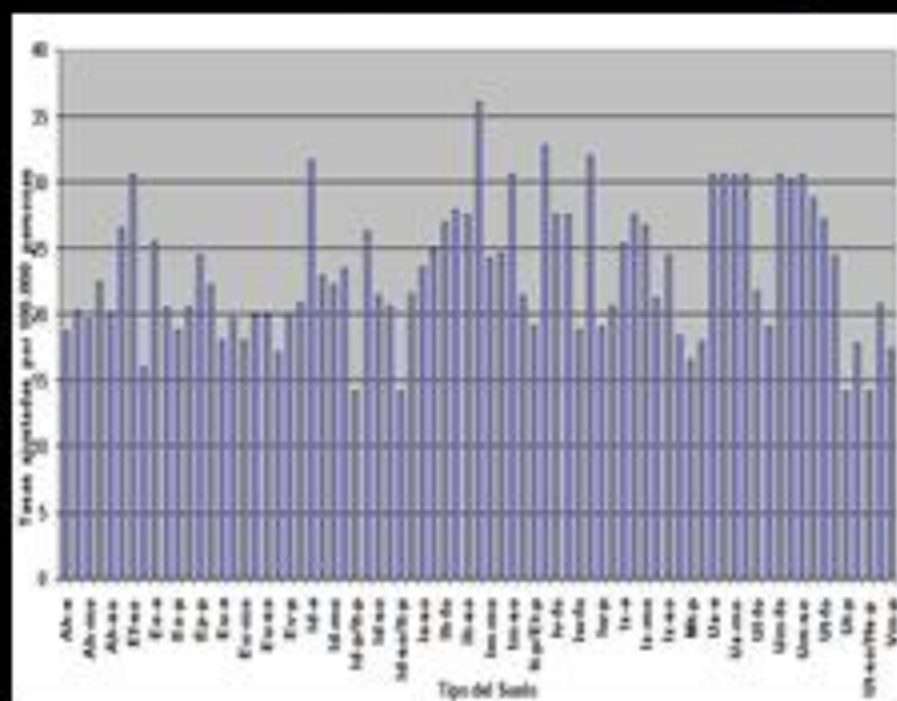
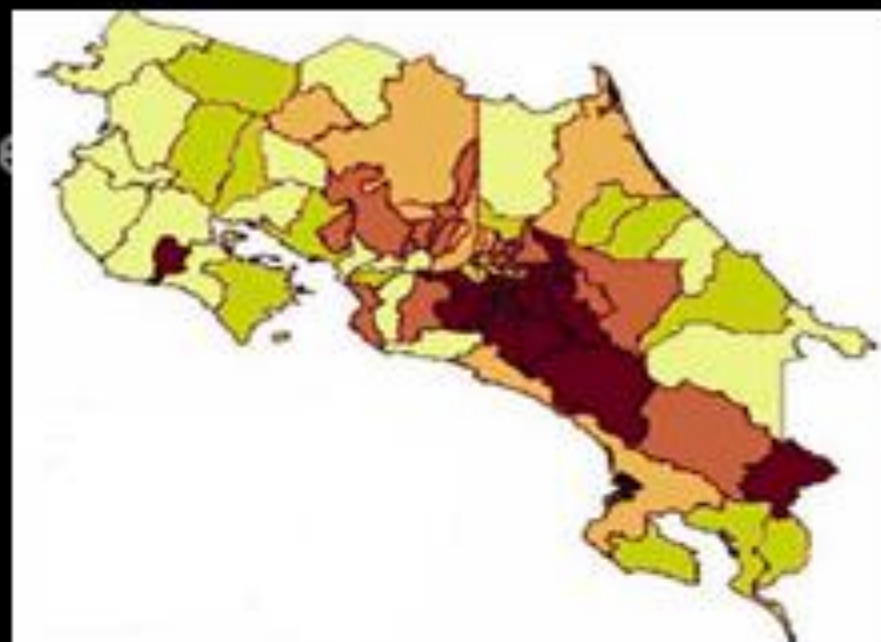
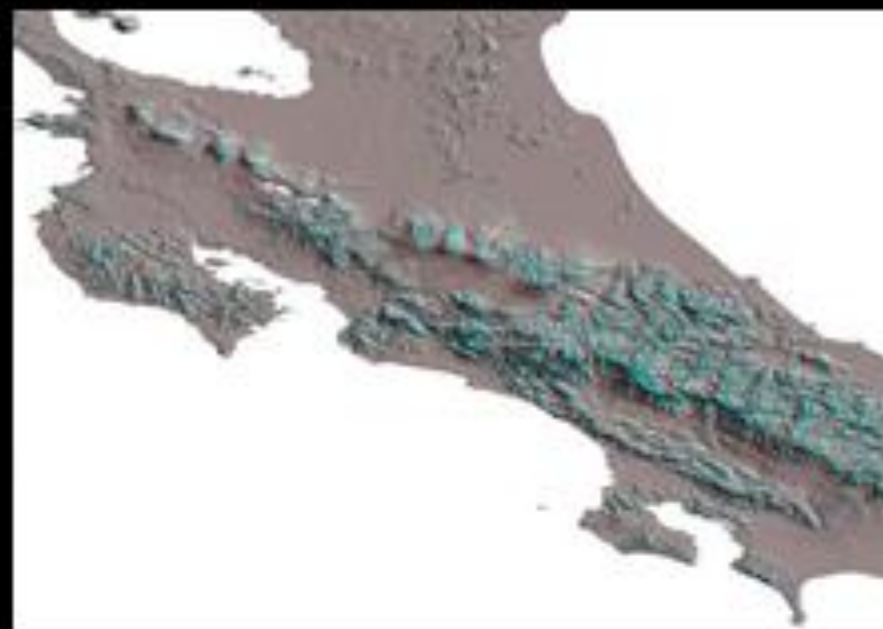


- Origen filogenético de las cepas aisladas en Costa Rica en agua de consumo humano en lugares de alta incidencia de cáncer gástrico, bajo el marcador *glmM* por cultivo y análisis molecular en 2010.

•Al valorar la diferencia de las fuentes de abastecimiento de zonas de alta y baja incidencia, se encuentra una diferencia importante y se **propone** que es la influencia del suelo en la captación del agua por el Ente Operador y al que se le proporciona de diferente manera directamente la materia orgánica que contiene.

•Esta influencia del suelo puede ser mayor cuando el agua es dispensada a partir de nacientes que cuando es dispensada a partir de pozos profundos.



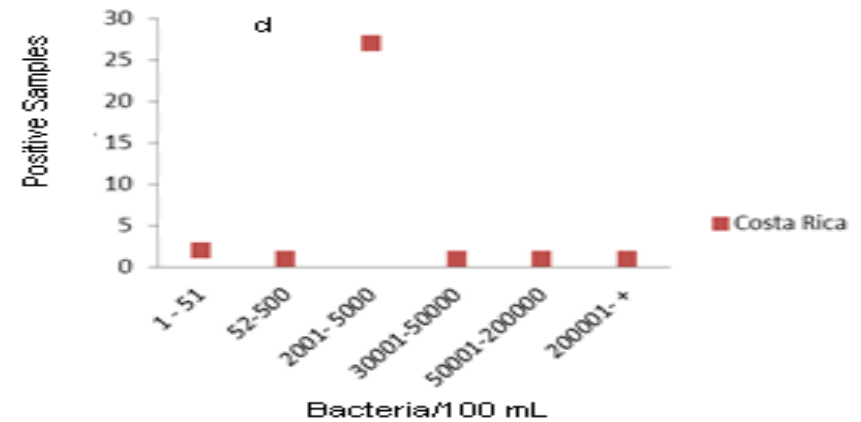
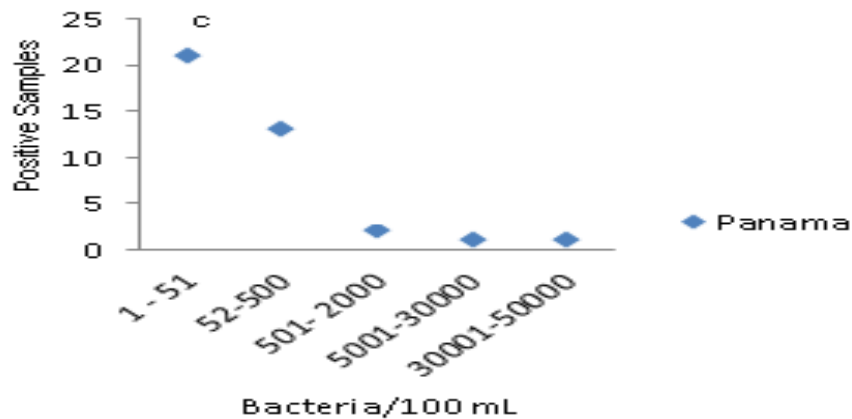
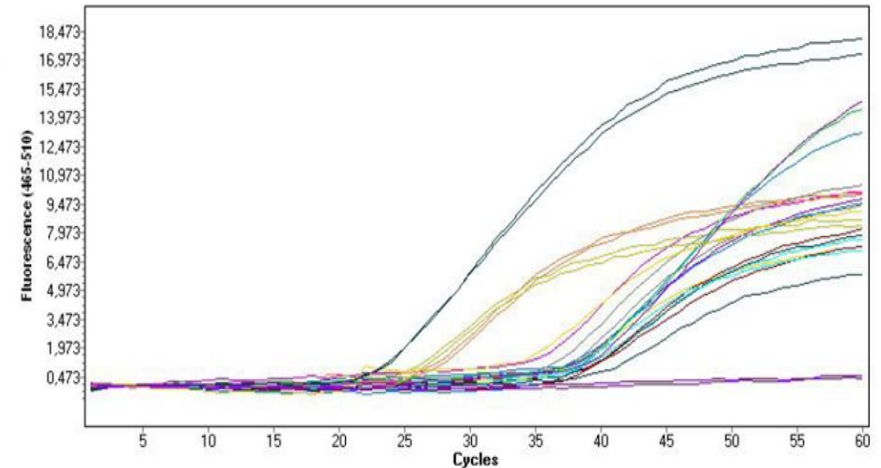
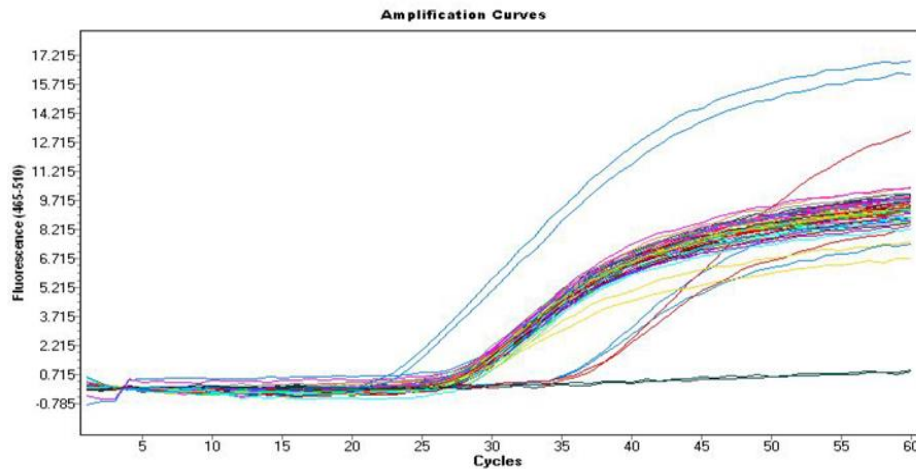


Condición del suelo	Zonas de alta incidencia (A.I)	Zonas de baja incidencia (B.I)	Observaciones
Geomorfología, (Denyer y Kussmaul 2000).	Predominan materiales volcánicos de composición andesítica: SiO_2 (54,5%), Fe_2O_3 (3,2%), FeO (3,5%)	Predominan formaciones de composición riolítica SiO_2 (70,7%), Fe_2O_3 (1,9%) FeO (0,3%)	Implica la presencia de rocas que contienen mayores porcentajes de hierro sobre el área de alta incidencia. Sobre la formación andesítica, los procesos de meteorización que actúan en las rocas pueden liberar mayores concentraciones de hierro en el suelo.
Relieve y elevación	La mayor elevación y bajas temperaturas favorecen mayores contenidos de materia orgánica en el suelo (MOS)	Mayores temperaturas y un relieve ligeramente ondulado	La actividad microbiana depende de la humedad y la temperatura del suelo, y más aún de la disponibilidad de carbono fácilmente accesible que es utilizado como fuente de energía por los microorganismos. (Bernal 2003).
Proceso de acidificación del suelo	Predominan mayores concentraciones de MOS, la materia orgánica experimenta un proceso natural de mineralización que permanentemente acidifica el suelo (Bertsch 1998), a su vez incrementa la solubilidad del hierro en sus formas Fe^{2+} y Fe^{3+} condicionados por los cambios del "potencial oxidación/reducción" en el suelo	Los suelos en promedio pueden exhibir mayores pH que los suelos de las regiones de alta incidencia.	A mayor basicidad en los suelos o sea a un pH mayor, se presenta una menor disponibilidad del hierro (Barber 1984)
Relación entre la precipitación anual y la tasa de infiltración de agua en el suelo.	A una precipitación media anual comparable entre las dos zonas, la evapotranspiración es menor, este fenómeno también puede ser apoyado por una menor temperatura mensual, lo que puede implicar mayores tasas de infiltración de sustancias solubles hasta el suelo profundo	Comparativamente la evapotranspiración es mayor, por una temperatura comparativamente mayor.	Normalmente metales pesados que puedan estar presentes en el suelo, tales como el níquel, pueden experimentar una alta movilidad. $\text{Ni} > \text{Cd} > \text{Zn} > \text{Pb} > \text{Cu}$

Recientemente Pérez et al ,
2015, determinaron y
cuantificaron la presencia de
H. pylori en suelos de
España, en concentraciones
que van de 10^4 a 10^7 / g



Investigación en agua de Costa Rica y Panamá

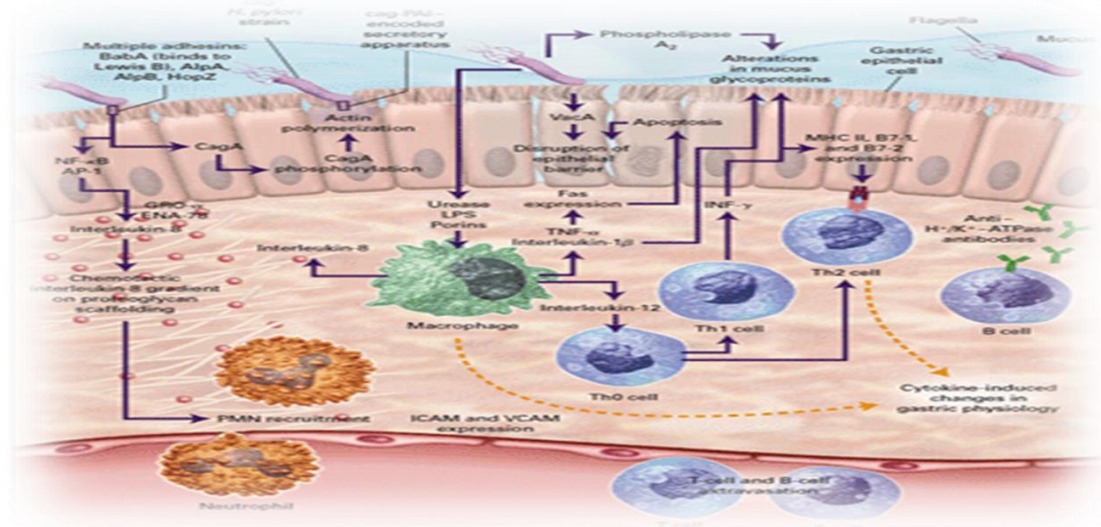


Virginia Montero, PhD

Instituto Tecnológico de Costa Rica

Además la población costarricense tiene:

- Sistema sanguíneo o grupo de Lewis Le B⁺ es el receptor de *H. pylori* en la mucosa gástrica: 72.4% costarricenses es positiva (León, et al, 1999).
- Interleucinas proinflamatorias:
Grupos 1,6 y 8
(INISA, UCR)







Dr Sergio Kon Wong, Ing Karina Barboza, Ing Gustavo López, Ing Milena Gonzalez, Ing Jimena Orozco, Ing Shirley Arias, MSc Alejandro Hernández, Dr Federico Masís, Dr Jorge Camacho, MSc Benedicto Valdez, Dr Fernando García.