

Infección por *Helicobacter pylori*

Alberto Espino E.

Helicobacter pylori infection

Infection with *H. pylori* affects around 50% of the world population. It has a low relative frequency (20-40%) in developed countries and a high frequency (70-90%) in developing countries. Chile has an estimated frequency of 73-78%. Its presence is invariably associated with histologic gastritis of varying severity, usually asymptomatic. Less than 10% will develop a peptic ulcer (PU), gastric or duodenal and less than 1% of gastric cancer (GC) adenocarcinoma or MALT lymphoma. It is also suggested, although weakly supported, its association with extra-digestive diseases (iron deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura and rosacea, etc.). Based on several international consensus and guidance we can determine that there are established indications for diagnosis and treatment, and others that are controversial. The established indications are 1) PU, gastric or duodenal, active or not, complicated or not, with or without intercurrent use of NSAIDs 2) MALT lymphoma and 3) gastric adenocarcinoma after endoscopic resection or partial gastrectomy. A meta-analysis of controlled clinical trials developed in countries with high incidence of CG, concluded that eradication of *H. pylori* reduces the risk of CG, even in patients with pre-neoplastic lesions (gastric atrophy or intestinal metaplasia) established. The first-line therapy most recommended is triple therapy based on proton pump inhibitors with amoxicillin/metronidazole and clarithromycin for 7-14 days. The second-line therapies include: 1) standard triple therapy not previously used, 2) sequential therapy 3) bismuth-based quadruple therapy, 4) levofloxacin or furazolidone based triple therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, epidemiology, eradication, prevention of gastric cancer.

Departamento de
Gastroenterología
Pontificia Universidad
Católica de Chile.

Recibido: 13 de abril
de 2010
Aceptado: 15 de abril
de 2010

Correspondencia a:
Alberto Espino E.
Marcoleta 367,
Santiago-Chile
Fono: (56) 2 3543820
E-mail: aespino@med.
puc.cl

Introducción

En el año 1984 Marshall y Warren, publicaron su investigación inicial respecto al cultivo en mucosa gástrica humana de una bacteria Gram negativa, conocida actualmente como *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y demostraron su rol etiopatogénico en la úlcera péptica (UP). Su trabajo generó una revolución en la comprensión y tratamiento de patologías digestivas tan importantes como UP y cáncer gástrico (CG), por lo que fueron premiados con el Nobel en Fisiología y Medicina 2005.

Recientemente se ha demostrado que el *H. pylori*, ha "coevolucionado" con el *Homo sapiens*, y existen pruebas de que ambas especies han estado íntimamente asociadas antes de los fenómenos migratorios que partieron de África y que son el origen de la distribución actual del ser humano. El único reservorio de *H. pylori* es el *Homo sapiens*, y las complejas variaciones en las relaciones entre la bacteria y el huésped, que en ocasiones acaban en enfermedad, son el resultado de la diversidad de ambos y de las interacciones con otros factores ambientales.

A continuación analizaremos la epidemiología,

patogenia, enfermedades asociadas, diagnóstico y tratamiento, de tal vez, la más importante infección que afecta al tubo digestivo humano.

Epidemiología

La infección por *H. pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población mundial. Presenta una baja frecuencia relativa (20-40%) en países desarrollados y una alta frecuencia (70-90%) en países en desarrollo. Estas diferencias se relacionan con los niveles de saneamiento ambiental, hacinamiento y nivel socio-económico, que son los principales factores de riesgo de adquirir la infección.

En Chile, destacan dos estudios respecto a su frecuencia, uno en población adulta asintomática alcanzando el 73%, con una frecuencia significativamente más alta en comunas con mayor frecuencia relativa de CG; y otro en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna (N = 5.664), con una frecuencia global de 78% y según patología, respecto a endoscopia alta normal, fue úlcera duodenal (UD) 86,6%, OR 2,1 (IC 95% 1,5-2,8) p < 0,001; úlcera

Quinto Módulo: Infecciones del Tubo Digestivo

gástrica (UG) 81,4%, OR 1,8 (IC 95%: 1,4-2,4) $p < 0,001$; gastropatía erosiva 79,9%, OR 1,4 (IC 95% 1,03-1,8) $p < 0,05$ y esofagitis erosiva 77,4%, OR 1,1 (IC 95% 0,9-1,3) $p = NS$.

La infección por *H. pylori* se adquiere mayoritariamente en la infancia y parece ocurrir persona a persona; no se ha logrado identificar un reservorio ambiental significativo. Se han propuesto dos vías de transmisión, fecal-oral y la vía oro-oral o gastro-oral.

Su presencia se asocia invariablemente a una gastritis histológica de intensidad variable, generalmente asintomática y sin alteraciones endoscópicas significativas. Menos del 10% desarrollará una UP (gástrica o duodenal) y menos del 1% un CG (adenocarcinoma o linfoma).

Patogenia

H. pylori es una bacteria Gram (-), espiroidea, flagelada (4-6 flagelos), capaz de sobrevivir a la acidez gástrica por la acción específica de la enzima ureasa, la cual metaboliza la urea del lumen gástrico generando amonio, lo que eleva el pH a su alrededor y le permite sobrevivir. El *H. pylori* se moviliza a través de la capa de mucus y alcanza la superficie apical de las células del epitelio gástrico. La pared bacteriana expresa moléculas que reconocen otras presentes en la célula epitelial gástrica y que le sirven como factores de adherencia, pero sin invadir la mucosa y todos los efectos posteriores son indirectos, debido a sus productos y a la respuesta inmune del huésped. El pH óptimo para su desarrollo varía entre 4,5 y 5,5; por lo que su ubicación más habitual es el antro, sin embargo, puede extenderse por toda la superficie del estómago e incluso a zonas de metaplasia gástrica en el bulbo duodenal, lo que tiene importancia en la patogenia de la UD.

Los múltiples mecanismos de patogenia, se pueden agrupar en aquellos dependientes de la bacteria (como su motilidad, las adhesinas que posee y la capacidad de producción de ureasa y catalasa, su fenotipo CagA y VacA), del huésped (principalmente factores inmunogenéticos) y del ambiente (tabaquismo, toma de antiinflamatorios no esteroideos [AINE], sal, nitratos, proporción de verduras en la dieta, vitamina C, vitamina A y otros factores no conocidos).

Dentro de los factores de virulencia de la bacteria destacan los fenotipos VacA y CagA. El gen vacA, altamente conservado y presente en la mayoría de las cepas, codifica una citotoxina vacuolizante (VacA), capaz de inducir la formación de vacuolas en numerosas células epiteliales. El gen vacA posee regiones variables, asociadas a diferencias en la producción de la citotoxina. Cepas que expresan el alelo s1 se asocian con UP, mayor inflamación gástrica y mayor producción de citotoxina, comparadas con cepas s2.

El gen cagA, codifica la proteína CagA, este gen es un marcador de una región del genoma de *H. pylori* llamado "islot de patogenia" (PAI). El PAI codifica alrededor de 30 genes distintos, que modulan la respuesta inflamatoria local, la producción de citoquinas y las consecuencias de la infección mediante mecanismos no bien determinados. Existe correlación entre la presencia de cagA y el riesgo de UP. Entre 80-95% de los pacientes ulcerosos o con CG están infectados por cepas de *H. pylori* CagA(+), pero la frecuencia de CagA(+) en población general supera el 60%, lo que lo hace poco útil como único predictor de patología clínicamente significativa.

Probablemente, para cada proceso patológico final son necesarios varios pasos a los que puede contribuir el conjunto de factores genéticos (del huésped y de la bacteria) y ambientales. El momento de la infección puede ser también decisivo, ya que el sistema inmunológico y otros factores ambientales no son iguales a todas las edades.

Enfermedades asociadas

Se ha demostrado una fuerte asociación, sustentada en pruebas epidemiológicas, clínicas y experimentales, entre la infección por *H. pylori* y la gastritis crónica, UP, adenocarcinoma gástrico y el linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). Más controvertida es la asociación entre la infección por *H. pylori* con dos entidades de gran prevalencia: la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) y la dispepsia funcional. En ambos casos, la mayoría de las publicaciones de calidad no han logrado demostrar que esta asociación sea de causa-efecto ni que la erradicación del *H. pylori* tenga un claro efecto favorable sobre la evolución de los pacientes.

Se ha sugerido, además, una relación entre la infección por *H. pylori* y un sinnúmero de patologías extra-digestivas (anemia ferropiva, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), rosácea, enfermedad coronaria, patología hepatobiliar, Parkinson, tiroiditis autoinmune, diabetes, insulinoresistencia, entre otras). Sin embargo, las pruebas son en la mayoría de los casos, muy débiles metodológicamente y es difícil extraer conclusiones. La existencia de una relación epidemiológica (o incluso causal) no prueba, sin embargo, que tratar la infección sea beneficioso para el paciente. Sólo los ensayos clínicos controlados pueden responder a la pregunta esencial para el clínico: **¿debo tratar la infección?** Y sólo si la respuesta es positiva está justificado buscar la infección.

Diagnóstico

Los test diagnósticos para evaluar la presencia de infección por *H. pylori* se pueden clasificar en directos

(demuestran la presencia de la bacteria) e indirectos (sugieren la presencia indirectamente por la presencia de su actividad metabólica, especialmente su potente actividad ureasa; o bien al comprobar la reacción inmunológica del huésped por la presencia de anticuerpos). También pueden clasificarse en invasivos y no-invasivos, según requieran o no el uso de endoscopia. Todos los métodos descritos presentan ventajas y desventajas, en relación a disponibilidad, rapidez en resultados, costo y precisión diagnóstica (Tabla 1). Es importante asegurar que los pacientes sometidos a las pruebas más ampliamente usadas, tales como, el test rápido de ureasa (TRU) o prueba de aire espirado, no hayan recibido tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP) como mínimo 2 semanas antes del examen, ni tampoco antibióticos (AB) concomitantemente. Considerar también que la presencia de sangre disminuye considerablemente la sensibilidad del TRU.

Indicaciones de diagnóstico y tratamiento

Existe una enorme cantidad de información disponible en literatura médica respecto a este tema, con diferencias poblacionales. Afortunadamente, hoy disponemos de varias fuentes recientes que sistematizan los datos disponibles con metodología de medicina basada en la evidencia, en guías de consensos de manejo y revisiones sistemáticas, tales como: Second Asia-Pacific Consensus (2009), American College of Gastroenterology Guidelines (2007), World Gastroen-

terology Organisation Practice Guidelines (2006) y The Maastricht III Consensus Report (2005).

Basados en estos consensos podemos establecer que existen indicaciones claramente establecidas y otras controvertidas, pero generalmente aceptadas:

Indicaciones establecidas:

- 1) UP, gástrica o duodenal, activa o no, complicada o no, con o sin AINE intercurrentes.
- 2) Linfoma MALT gástrico o duodenal. Terapia única en MALT de bajo grado, con compromiso superficial de la pared del estómago.
- 3) Adenocarcinoma gástrico posterior a gastrectomía parcial o resección endoscópica.

Indicaciones controvertidas:

- 4) Antecedente familiar de primer grado de CG.
- 5) Demostración de lesión pre-neoplásica (atrofia gástrica o metaplasia intestinal).
- 6) Dispepsia no investigada, en menores de 40 años, sin antecedentes de CG familiar, sin signos clínicos de alarma, siguiendo la estrategia "test and treat".
- 7) Dispepsia funcional.
- 8) Necesidad de tratamiento crónico con AINE.
- 9) Enfermedades extra-digestivas (Rosácea, PTI, anemia ferropriva inexplicable).
- 10) Personas asintomáticas con test diagnóstico positivo para *Hp* (deseo del paciente).

Considerar que las indicaciones establecidas son

Tabla 1. Test diagnósticos en infección por *H. pylori*

Test diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Ventajas/Desventajas	Utilidad
Invasivos				
Test rápido de ureasa	95-100	> 95	Bajo costo, rápido, disponible. Uso de antibióticos, IBP, bismuto y sangre disminuye su sensibilidad	Pacientes sintomáticos sometidos a endoscopia.
Histología	> 90	100	Alto costo, disponible. Uso de AB, IBP y bismuto disminuyen su sensibilidad	En UG (tomar biopsias antrales). Test confirmatorio post-test de ureasa
Cultivo	50-90	100	Alto costo, baja disponibilidad en práctica clínica (En Chile no disponible). Técnicamente demandante	Orienta esquema AB post-fracaso terapéutico
No invasivos				
Aire espirado C13/C14	> 95	90-95	Disponible, C14 no en embarazadas o niños, C13 requiere comida de prueba. Uso de AB, IBP y bismuto disminuyen su sensibilidad	Elección para confirmar erradicación 6 semanas post- tratamiento
Serología IgG	80-90	70-90	Bajo costo, rápido, no se altera con uso de antibióticos e IBP. Test comerciales poco confiables en poblaciones distintas a las originales. Resultados positivos pueden persistir por meses luego de erradicación	Estudios epidemiológicos. Diagnóstico en niños
Antígenos en deposiciones	> 90	95	Rendimiento no comprobado luego de tratamiento AB	Diagnóstico inicial no invasivo. Uso post tratamiento requiere más información

Quinto Módulo: Infecciones del Tubo Digestivo

obligatorias de tratamiento, debido a su demostrado beneficio, en cambio, que las indicaciones controvertidas presentan un beneficio principalmente epidemiológico, por lo que se sugiere una evaluación individualizada, discutiendo riesgos, beneficios y costos en cada paciente. Además, el uso indiscriminado de antibióticos aumenta la resistencia bacteriana y puede tener efectos indeseados que en ocasiones son intensos y obligan a abandonar prematuramente el intento de erradicación.

Prevención de cáncer gástrico

La asociación entre infección crónica por *H. pylori* y desarrollo de CG está bien establecida. La IARC (International Agency for Research on Cancer) ha categorizado al *H. pylori* como un carcinógeno tipo 1 (definitivo). El mecanismo estaría mediado por una metilación aberrante del ADN en las células epiteliales gástricas. El modelo de Pelayo Correa de desarrollo del CG sugiere una progresión en etapas desde infección, gastritis crónica, atrofia glandular, metaplasia intestinal, displasia y finalmente adenocarcinoma.

Recientemente, un meta-análisis de estudios

clínicos controlados realizados en países con alta incidencia de CG, principalmente en Asia, concluye que la erradicación de *H. pylori* disminuye leve, pero significativamente el riesgo de CG en tratados (1,1%) comparados con no tratados-control (1,7%), con un seguimiento de 4 a 10 años. El riesgo relativo para CG fue 0,65 (95% IC, 0,43 a 0,98). Destaca que el beneficio de erradicar incluso se lograría en pacientes con lesiones pre-neoplásicas (atrofia gástrica y/o metaplasia) ya establecidas.

Tratamiento

Actualmente la terapia de primera línea más recomendada es la triple terapia basada en IBP con amoxicilina/metronidazol y claritromicina por 7-14 días. Múltiples estudios, incluido un meta-análisis, sugieren que la efectividad aumenta si la duración del tratamiento se prolonga por 14 días vs 7 días. La tasa de erradicación esperable es cercana al 85%, aunque ha tendido a la baja. Un reciente estudio clínico en Chile no demostró diferencias significativas entre 14 vs 7 días (usando Omeprazol-Amoxicilina-Claritromicina), 85,5% vs 78,3% respectivamente (n = 0,37).

El factor más frecuente de fracaso del tratamiento es la resistencia a antibióticos y la mala adherencia. Por esto, es importante considerar las tasas de resistencia al momento de elegir o reemplazar antibióticos. A nivel mundial estas tasas son: metronidazol (50-80%), claritromicina (5-25%), tetraciclina (0-5%) y amoxicilina (0-1%). Algunos grupos son más difíciles de erradicar, los fumadores y los con endoscopia normal (sin úlcera). También influirían diferencias genéticas en el metabolismo de los IBP condicionado por el polimorfismo genético del CYP2C19.

En un reciente meta-análisis, la terapia secuencial consistente en 5 días de IBP más amoxicilina, seguido por 5 días de IBP más claritromicina y tinidazol/metronidazol ha demostrado ser mejor que la triple terapia en erradicar *H. pylori*. Esta es una prometedora terapia, pero son necesarios más estudios en diferentes regiones antes de ser recomendado como primera línea de tratamiento.

En caso de fracaso al tratamiento de primera línea se debe considerar re-evaluar la indicación de erradicación. Si la indicación es discutible, discutir con el paciente los riesgos, los beneficios y factores de fracaso del tratamiento. Luego si decide re-tratar debe evaluar una segunda línea de tratamiento como: 1) terapia estándar triple no usada previamente; 2) terapia secuencial; 3) terapia cuádruple basada en bismuto; 4) terapia triple "sustituida" basada en levofloxacin o furazolidona (Tabla 2).

La frecuencia de reinfección luego de un tratamiento efectivo es baja. En Chile, alcanza 15% a 3 años y la mayoría corresponden a recurrencias dentro del

Tabla 2. Esquemas de tratamiento de la infección por *H. pylori*

Primera línea
Terapia triple
<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor bomba de protones (IBP) + amoxicilina 1 g/12 horas + claritromicina 500 mg/12 horas de 7 a 14 días (Alergia a PNC) IBP + metronidazol 500 mg/12 horas + claritromicina 250 mg/12 horas de 7 a 14 días
Segunda línea
Terapia estándar triple no usada previamente
<ul style="list-style-type: none"> Reemplazar ATB: metronidazol >> claritromicina >> amoxicilina
Terapia secuencial (10 días)
<ul style="list-style-type: none"> IBP + amoxicilina 1 g/12 horas durante 5 días + IBP + claritromicina 500 mg/12 horas + metronidazol 500 mg/12 horas durante 5 días
Terapia cuádruple: más bismuto
<ul style="list-style-type: none"> Bismuto 240 mg/6 horas + IBP + metronidazol 500 mg/12 horas + tetraciclina 500 mg/6 horas durante 10-14 días
Terapia triple "sustituida": levofloxacin o furazolidona
<ul style="list-style-type: none"> IBP + levofloxacin 500 mg/12 horas + amoxicilina 1 g/12 horas de 10 días IBP + furazolidona 200 mg/12 horas + amoxicilina 1g/12 horas de 10 días

primer año, probablemente debidas al fracaso inicial del tratamiento de primera línea.

Resumen

La infección por *H. pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población mundial. Presenta una baja frecuencia relativa (20-40%) en países desarrollados y una alta frecuencia (70-90%) en países en desarrollo. En Chile, su frecuencia se estima entre 73-78%. Su presencia se asocia invariablemente a una gastritis histológica de intensidad variable, generalmente asintomática. Menos del 10% desarrollará una úlcera péptica (UP) gástrica o duodenal y menos del 1% un cáncer gástrico (CG) adenocarcinoma o linfoma MALT. Se ha sugerido también, aunque débilmente, su asociación con patologías extra-digestivas (anemia ferropiva, púrpura trombocitopénico idiopático y rosácea, entre otras). Basados en varios consensos y guías internacionales podemos establecer que existen indicaciones establecidas de diagnóstico y

tratamiento, y otras controvertidas. Las indicaciones establecidas son: 1) UP, gástrica o duodenal, activa o no, complicada o no, con o sin antiinflamatorios no esteroideos (AINE) intercurrentes; 2) linfoma MALT y 3) adenocarcinoma gástrico posterior a gastrectomía parcial o resección endoscópica. Un meta-análisis de estudios clínicos controlados realizados en países con alta incidencia de CG, concluye que la erradicación de *H. pylori* disminuye el riesgo de CG, incluso en pacientes con lesiones pre-neoplásicas (atrofia gástrica y/o metaplasia intestinal) establecidas. La terapia de primera línea más recomendada es la triple terapia basada en inhibidores de bomba de protones con amoxicilina/metronidazol y claritromicina por 7-14 días. Las terapias de segunda línea consisten en: 1) terapia estándar triple no usada previamente; 2) terapia secuencial; 3) terapia cuádruple basada en bismuto; 4) terapia triple basada en levofloxacino o furazolidona.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, epidemiología, erradicación, prevención de cáncer gástrico.

Referencias

- 1.- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
- 2.- Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445: 915-8.
- 3.- Johannes GK, Arnoud HM, Ernst JK. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449-90.
- 4.- Vakil N, Megraud F. Eradication Therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 985-1001.
- 5.- Ferreccio C, Rollán A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 662-7.
- 6.- Ortega JP, Espino A, Calvo A, Verdugo P, Pruyas M, Nilsen E, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna. Análisis de 5664 pacientes. *Rev Med Chile* 2010 (en prensa).
- 7.- Riquelme A, Soza A, Pedreros C, Bustamante A, Valenzuela F, Otarola F, et al. Optimal length of triple therapy for *H. pylori* eradication in a population with high prevalence of infection in Chile. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2967-72.
- 8.- Rollan A, Giancaspero R, Fuster F, Acevedo C, Figueroa C, Hola K, et al. The long-term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 50-6.
- 9.- Fuccio L, Zagari R, Eusebi L, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151: 121-8.
- 10.- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002096. Disponible en: www.cochrane.org [Consultado el 20 de septiembre de 2009].
- 11.- Gwee KA, Leyan T, Wong RK, Ho KY, Sutedja DS, Yeoh KG. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 417-24.
- 12.- Chey W, Wong B. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-25.
- 13.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
- 14.- Fock M, Katelaris P, Sugano K, Ang Tiing, Hunt R, Talley N, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1587-600.
- 15.- Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-79.