

Tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori*.

Dra. María Cleofé Cepero Borrego, Dra. Amelia Cristina Morales Gómez, Dra. Magaly Acosta Alegría, Dra. María del Carmen Cortés Santos

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* es la más extendida en el mundo, afecta a más de la mitad de la población mundial, con una distribución vinculada al porcentaje de desarrollo económico de cada país. El enfoque terapéutico de la infección por *Helicobacter pylori* ha tenido una actualización constante en los últimos años. Este trabajo tiene como objetivo exponer las diferentes alternativas terapéuticas y aspectos significativos de la infección por *Helicobacter pylori* en relación con la enfermedad gastroduodenal. La resistencia antimicrobiana y el incumplimiento del paciente son las principales razones para el fracaso del tratamiento, la monoterapia no ha demostrado efectividad clínica, las pautas de tratamiento erradicador de mayor efectividad son las triples y las cuádruples. No hay consenso de tratamiento para todo paciente con úlcera péptica, el tratamiento varía entre los distintos países, así como en las diferentes zonas geográficas dentro de ellos.

Palabras claves: *Helicobacter pylori*, tratamiento erradicador, enfermedad ulcerosa, linfoma MALT.

SUMMARY

Helicobacter pylori infection is the most widespread in the world, affecting more than half the world population, with a distribution linked to the percentage of each country's economic development. The therapeutic approach of *Helicobacter pylori* in

fection has been constantly updated in recent years. This work aims to present the different therapeutic alternatives and significant aspects of *Helicobacter pylori* infection in relation to gastro duodenal disease. The antibiotic resistance and the compliance of the patient are the main reasons for the failure of the treatment, mono therapy has demonstrated clinical effectiveness, and the eradication treatment regimens are more effective, triple and quadruple rooms, no consensus treatment for all patients with ulcer peptic treatment varies among different countries as well as in the different geographical areas within them.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, ulcer disease, MALT lymphoma.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es la enfermedad bacteriana crónica mas extendida en el mundo, causa directa de gastritis crónica, importante cofactor en la etiología de las úlceras pépticas y fuertemente asociado a la patogenia del cáncer gástrico y el linfoma gástrico tipo MALT. ⁽¹⁾

Las primeras observaciones de las bacterias espirales no son recientes, en 1881 Rappin las observó en el estómago de perros, a inicios del siglo XX (1906), Krienitz las describió en el estómago de pacientes con cáncer gástrico, en 1975 Steer sugirió su implicación en la inflamación gástrica. ⁽²⁾

En 1979 el patólogo Robin Warren observó por primera vez a *Helicobacter pylori* en una biopsia gástrica proveniente de un paciente con gastritis crónica activa, posteriormente el gastroenterólogo Barry Marshall en 1981 se une a la investigación realizada por Warren y confirma lo reportado por éste. La bacteria morfológicamente semejaba a un *Campilobacter sp.*, razón por la que fue llamada *Campilobacter pyloridis*.

No fue hasta 1982 que se aísla *Helicobacter pylori* por primera vez.

En 1984 se publicó en la revista Lancet su asociación con la gastritis crónica y se sugiere por primera vez que la úlcera péptica pudiera ser de etiología infecciosa. Es declarado en 1994 que *Helicobacter pylori* es la principal causa de úlcera péptica, en ese mismo año la agencia internacional para la investigación del cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), declara que *Helicobacter pylori* es un cancerígeno tipo 1 en humanos. ⁽³⁾

Helicobacter pylori se considera como uno de los factores etiológicos fundamentales de la enfermedad péptica ulcerosa y desde 1994 el grupo de estudio del cáncer lo ha incluido entre los agentes carcinógenos tipo 1, por lo que constituye una especie bacteriana de gran interés, su hábitat es la mucosa gástrica.

Actualmente la decisión de cuando instaurar un tratamiento de erradicación y como llevarlo a cabo es todo un desafío, aunque existe el consenso del beneficio del tratamiento erradicador en todo paciente con úlcera péptica bien documentada.

Los tratamientos usados incluyen inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂ y antibacterianos.

Los esquemas de tratamiento son variados, sin embargo existe la unanimidad que deben administrarse

combinados, pues la monoterapia no ha mostrado utilidad clínica.

Las cepas de *Helicobacter pylori* son susceptibles in vitro a un elevado número de antibióticos, aunque muchos de ellos no son útiles in vivo, debido a la no distribución adecuada en las profundidades de la mucosa gástrica donde se localiza la bacteria, o por la inactivación del antibiótico con el pH ácido del estómago, además de aparecer mutantes resistentes durante el tratamiento, que varían entre los diferentes países así como en las distintas zonas geográficas dentro de ellos. ⁽⁴⁾

Características microbiológicas

Helicobacter pylori es un bacilo curvo, que se encuentra en la mucosa gástrica del estómago humano asociado a diferentes enfermedades digestivas. Tiene una morfología espiral en forma de sacacorchos cuando se encuentra en la mucosa gástrica, y menos espiral cuando crece en medios artificiales.

Sus dimensiones son de 0,5 micrómetros de ancho y 3 micrómetros de largo, posee las características de los bacilos Gram negativos con una membrana externa. Tiene varios flagelos polares fundamentales para su movilidad, se encuentran recubiertos por una vaina de estructura lipídica igual que la membrana externa que parece tener la misión de proteger a los flagelos de su degradación por el medio ácido. Su característica bioquímica más importante es la **ureasa** considerablemente más potente que la de otras bacterias, posee además oxidasa y catalasa muy útiles en su identificación cuando crece en medios de cultivo. ^(5,6)

Es un microorganismo de crecimiento lento, toma de 5 a 7 días para poder apreciar las colonias en medios sólidos; para su crecimiento en el laboratorio se requieren condiciones de microaerofilia, 10% de CO₂

y medios artificiales ricos en nutrimento como peptona, triptona, extracto de levadura, glucosa y sales como cloruro de sodio y bisulfito de sodio, suplementados con sangre de caballo, poli enriquecimiento, suero fetal bovino o ambos. (7,8)

Patogenia y virulencia

Para su acción patogénica deben adherirse y colonizar la mucosa, para lo primero juegan un papel muy importante dos genes, hpaAc e iceA. A mayor número de bacterias adheridas más daño.

Las responsables del daño tisular son las enzimas que produce, entre las que hay que destacar la ureasa, que al descomponer la urea genera amonio y CO₂. El amonio crea un microclima de pH neutro que permite al microorganismo protegerse del ambiente bactericida del estómago y además favorece la descomposición de la capa de moco, facilitando así la retrodifusión del ácido y la ulterior colonización con *Helicobacter pylori*.

Las fosfolipasas tienen un importante papel al degradar los componentes lipídicos de la mucosa que le proporciona integridad. Otras enzimas con actividad proteolítica son la catalasa y el superóxido dismutasa. (2,9)

Los estudios de investigación se han centrado en dos factores bacterianos, citotoxina vacuolizante VacA, codificada por el gen VacA, presente en todas las cepas, y la proteína CagA, codificada por el gen CagA que no presenta toxicidad por sí misma, pero parece intervenir en la expresión de la toxina vacuolizante y está presente en el 80% de todas las cepas. (7)

Epidemiología

Helicobacter pylori presenta una distribución mundial, en general dos patrones epidemiológicos básicos

definen su extensión, los países con precarias condiciones higiénico sanitarias presentan tasas elevadas de infección en la infancia 70 - 80% son los denominados tipo 1, mientras que en la mayor parte de las naciones desarrolladas el tipo 2 y la infección se concentra en la edad adulta con prevalencia del 11 - 60%.

No se ha demostrado una influencia del sexo en la prevalencia de la infección y tampoco se han identificado evidencias a favor de una relación étnica o racial. En términos generales se ha observado mayor tasa de infección en clases socialmente bajas y con nivel cultural escaso, con malos hábitos higiénico-dietéticos y hacinamiento. (5,10)

Una de las cuestiones más importantes por dilucidar es la forma de transmisión, ya que su total conocimiento podría conllevar a la adopción de medidas sociales o campañas preventivas concretas que atenúen la penetración de la infección.

Actualmente se acepta sin descartar otras rutas que el contagio se realiza de persona a persona bien sea a través de la vía oral-oral o fecal-oral, ambas mediadas por diversos vectores como fómites, saliva, alimentos o aguas contaminadas. La transmisión instrumental ha sido descrita concretamente a través de endoscopios, aunque *Helicobacter pylori* es muy sensible a la mayoría de los desinfectantes y antisépticos endoscópicos, por lo que el riesgo de transmisión por esta vía haciendo uso de una adecuada desinfección es despreciable. (11)

Consideraciones clínicas

Al ser colonizada la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* se produce una gastritis superficial que puede permanecer así durante el resto de la vida, o al cabo de años o décadas desarrollar una úlcera péptica (duodenal o gástrica) o una gastritis atrófica que

podría ser el primer paso para la evolución a cáncer gástrico o desarrollarse un linfoma poco frecuente, el linfoma gástrico tipo MALT.

No se conoce con claridad el por qué en unos pacientes la enfermedad es asintomática y en otros se producen enfermedades digestivas de diferente gravedad. (3, 4,12)

Diagnóstico

Se efectúa mediante métodos invasivos (biopsia por gastroscopía para prueba de ureasa, histología, cultivo y tinción de Gram) y los métodos no invasivos (serología, prueba del aliento con urea marcada con C 13 y C 14 y una prueba de antígenos en materia fecal. Se han desarrollado varias pruebas serológicas que miden anticuerpos contra *Helicobacter pylori*, usando métodos de fijación del complemento, aglutinación bacteriana, inmunofluorescencia, pruebas inmunoenzimáticas, ELISA, o citometría de flujo para descubrir IgG específica de *Helicobacter pylori* en el suero. (13)

Tratamiento

¿La infección por *Helicobacter pylori* se debe considerar una enfermedad en todos los casos, o por el contrario el microorganismo es peligroso sólo en algunas circunstancias?

Esta respuesta tiene una gran implicación terapéutica, por la decisión de administrar una terapia de erradicación a cada paciente o solo en algunos.

Existen numerosos estudios al respecto, así como discrepancias en cuanto a las pautas de tratamiento y a quienes tratar. En los últimos años se han realizado diferentes reuniones de consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Entre ellas se destacan la del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. por ser el

primero que recomendó el tratamiento erradicador en pacientes infectados por *Helicobacter pylori* y úlcera duodenal, pero también las que se realizaron en Canadá en 1997 y 1999, el Consenso Asiático (Asia Pacific Consensus Conference, 1999), el Consenso Latino-americano (2000), el Consenso Europeo (Europeo: Maastricht Consensus, 1997 y 2000), y el Consenso Español (1999).

El Consenso de Maastricht del año 2000 considera que existe una indicación clara de tratamiento en el caso de:

- (a) enfermedad ulcerosa péptica: duodenal activa o cicatrizada, gástrica o complicada,
- (b) linfoma MALT de bajo grado,
- (c) gastritis atrófica,
- (d) resección después de cáncer gástrico.

El Consenso Español realizado en 1999 recomienda también tratamiento en la duodenitis erosiva y el de Maastricht considera una indicación clara para diagnosticar y tratar:

- (a) los familiares en primer grado de pacientes con cáncer gástrico,
- (b) por deseo del paciente. (4)

Para muchos, al estar implicado *Helicobacter pylori* en la patogenia de la úlcera péptica su tratamiento erradicador está justificado, ya que esto alteraría el curso natural de la enfermedad y traería efectos beneficiosos como por ejemplo:

Reducción de las recidivas ulcerosas: Al comparar el índice de recurrencia ulcerosa en función de la eliminación o no del microorganismo, se obtiene una tasa de recidivas inferior al 10% cuando se logra la elim

inación permanente del germen, frente al 50 – 90% de recidivas que presentan los pacientes que reciben tratamiento antiulceroso clásico.

Reducción de costos: Aunque inicialmente suponga un gasto superior al de las terapias anti secretoras convencionales, el costo de la terapia erradicadora es inferior al de la terapia de mantenimiento. Además hay disminución indirecta de los costos derivados del ausentismo laboral, consultas hospitalarias, etc.

Posible aceleración del proceso de cicatrización de la úlcera:

Aunque la erradicación de la bacteria acelera el proceso, no es fundamental para ello.

Mejoría de la lesión histológica: Tras la erradicación existe una clara mejoría de la lesión.

Además de las ventajas del tratamiento erradicador existen una serie de inconvenientes, como la posible aparición de resistencias bacterianas (fundamentalmente al metronidazol), aparición de mayor número de efectos colaterales, (dada la alta variedad de medicamentos empleados), ausencia de datos, (acerca de la dosis ideal de cada fármaco, duración del tratamiento y eficacia a largo plazo), escasos estudios sobre las formulaciones galénicas apropiadas, (no hay estudios que demuestren que la administración de sobres y jarabes sea más eficaz que la administración de comprimidos).⁽¹⁴⁾

El enfoque terapéutico de la infección por *Helicobacter pylori* ha tenido una actualización constante en los últimos años, habiéndose modificado sustancialmente la actitud ante la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. El tratamiento erradicador se indica en casos de enfermedad ulcerosa asociada a *Helicobacter pylori* y en el linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado, no existiendo criterios concluyentes para su recomen-

dación en individuos infectados asintomáticos, tratamientos empíricos de sintomatología similar a la ulcerosa, situaciones de hipersecreción ácida, adenocarcinoma gástrico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger Ellison, factores de riesgo como el consumo de alcohol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o tabaco, gastritis específicas y cuadros de dispepsia funcional. En el caso de pacientes con *Helicobacter pylori* (+) consumidores habituales de AINE, el beneficio de la erradicación de *Helicobacter pylori* es controvertido, y no existe consenso definido sobre las ventajas de la terapia erradicadora en pacientes con ingesta crónica de AINE respecto a la cicatrización de la úlcera. En cualquier caso, tiende a admitirse que los pacientes que se beneficiarían de una terapia erradicadora serían quienes padecieran úlcera duodenal o gástrica con *Helicobacter pylori* positivos y no fuesen a recibir tratamiento continuado con AINE o AAS, dado el riesgo adicional de gastrolesividad de estos fármacos.

Helicobacter pylori es sensible a un gran número de antibióticos in vitro aunque no son siempre útiles in vivo, debido a diversos factores como:

- El antimicrobiano no llega a las zonas profundas de la mucosa gástrica donde se encuentra *Helicobacter pylori*.
- El antimicrobiano es inactivado por el pH ácido del estómago.
- Las condiciones en las que las bacterias se encuentran en el estómago, no son fácilmente reproducibles en el laboratorio.
- Se pueden desarrollar resistencias durante el tratamiento.⁽²⁾

Se han realizado gran variedad de estudios con distintos fármacos, dosis y duración

del tratamiento, con resultados variables.

A pesar de que *Helicobacter pylori* es sensible in vitro a gran variedad de fármacos al ser aplicados en la clínica, muchos de ellos no han resultado eficaces en la erradicación, por lo que desde el descubrimiento de esta bacteria se han empleado múltiples combinaciones de uno o más fármacos con resultados desiguales.

Actualmente tres grupos de fármacos resultan ser eficaces utilizados en combinación frente a *Helicobacter pylori*, ellos son:

Inhibidores de la bomba de protones: (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol).

Antagonistas de los receptores H₂: (Ranitidina, Famotidina, Cimetidina).

Antimicrobianos.

Betalactámicos: Amoxicilina.

Macrólidos: Azitromicina, Claritromicina, Roxitromicina. Tetraciclina.

Nitroimidazoles: Metronidazol y Tinidazol.

Compuestos de bismuto: Subsalicilato de Bismuto, Ranitidina - citrato de Bismuto (2, 8, 9, 15)

Las **pautas** que se aceptan para el tratamiento deben cumplir una serie de criterios: (9)

- Que logren índices de erradicación superiores al 90%.
- Efectos secundarios inferiores al 5%

- Fáciles de cumplir por el paciente.
- Que induzcan bajas tasas de resistencia antibiótica.
- Corta duración (7 - 10 días).
- Bajo costo.

Estas condiciones solo las cumplen en la actualidad tres tipos de combinaciones: las denominadas pautas triples, basadas en la combinación de dos antimicrobianos con un compuesto de bismuto (triple clásica) o con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (triple) y las pautas cuádruples, asociación de un IBP con la triple clásica.

Los factores que condicionan el éxito de un tratamiento erradicador son, la duración del tratamiento, las resistencias antimicrobianas, y el cumplimiento por parte del paciente.

La triple terapia clásica consiste en un compuesto de bismuto, metronidazol y tetraciclina, esta última puede ser sustituida por amoxicilina, ha sido bien investigada y es de bajo costo. Su eficacia es alta cuando no hay resistencia al metronidazol, cuando esto ocurre las tasas de erradicación son más bajas. Sus principales inconvenientes son la elevada cantidad de tabletas que el paciente debe consumir y la duración del tratamiento que debe ser por dos semanas. La tasa de erradicación de esta pauta "clásica" es muy alta cercana al 90%.

Las pautas triples que combinan un IBP y dos antibióticos (amoxicilina, claritromicina y/o metronidazol) tienen la ventaja de una menor duración del tratamiento (7 días) poseen el inconveniente de su poca efectividad en presencia de cepas resistentes a la claritromicina, la asociación de amoxicilina con metronidazol es poco eficaz cuando las cepas son

resistentes al metronidazol y la duración de la pauta es de 7 días, por lo que en áreas de resistencia al metronidazol es necesario prolongar el tratamiento de esta combinación 14 días, aunque es preferible en estas zonas evitar esta combinación. Una variante de la pauta triple es sustituir el IBP por ranitidina - citrato de bismuto, con esta se obtiene una menor supresión ácida gástrica pero asocia el efecto antimicrobiano del bismuto a los otros antibióticos, con esta pauta puede prevenirse la inducción de resistencia bacteriana cuando los tratamientos fracasan, siendo la tasa de curación algo mayor a la obtenida cuando se utiliza la combinación con IBP, la tasa de curación está aproximadamente en un 85%.

Las denominadas pautas cuádruples combina un IBP con tetraciclina, metronidazol y un compuesto de bismuto, la duración del tratamiento es de 7 y 14 días. Los antibióticos pueden ser sustituidos por amoxicilina y claritromicina respectivamente. Con esta pauta se logran tasas de curación muy elevadas, superiores al 90%. (9)

Las pautas duales combinando un IBP con un antibiótico están abandonadas por su baja efectividad erradicadora. No obstante la pauta que combina ranitidina - citrato de bismuto con claritromicina durante 14 días es efectiva, con pocos efectos secundarios y superior a otros tratamientos duales, puede usarse en pacientes alérgicos a las penicilinas, sin embargo realmente esta es una pauta triple pues combina tres fármacos ranitidina, bismuto y claritromicina.

La monoterapia no ha demostrado efectividad clínica. La elección de la pauta viene dada por la prevalencia local en las resistencias antimicrobianas a metronidazol y claritromicina. Estas resistencias varían entre los diferentes países, así como en las distintas

zonas geográficas dentro de un mismo país. (9)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- III Simposio Internacional de patología gastro-duodenal "Helicobacter pylori" Primer consenso argentino para su diagnóstico y tratamiento. Neuquen, abril del 2000) fecha de ingreso 18 de septiembre de 2004) URL disponible en http://www.caded.org/helicobacter_pylori.htm.
- 2.- Fochesato NA, Guayán VA, Morán ELI, Vizcaino AA. *Helicobacter pylori* y enfermedad gastroduodenal. Bases para el diagnóstico y tratamiento. Rev Posg de la VIA Cátedra Med. 2010; (138): 11-17.
- 3.-González-Carvajal M, Hernández-Garcés H. *Helicobacter pylori*: Su importancia como problema de salud en la comunidad. Rev cub Med Gen Int; 2010; 14(6):11-18.
- 4.- López-Brea M, Alarcón T, Baquero M, Domingo D, Royo G. Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Editores Emilia Cercenado y Rafael Cantón; 2009.
- 5.-Gutierrez B, Vidal T, Valmaña CE, Santiesteban N, González N, Leonard I, et.al. Primer informe sobre el aislamiento de *Helicobacter pylori* asociado a enfermedades digestivas en ciudad de la Habana. Vacci monitor 2009; 24 (1): 22-26.
- 6.- Pueyo AM, Huarte MP, Jiménez C. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*.

- Anales 2010; Vol 21 (2): 18-19.
- 7.-Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Correa P, Ordoñez N. Seroprevalencia de anticuerpos anti *Helicobacter pylori* en donantes de sangre de regiones colombianas con diferencias en la mortalidad por cáncer gástrico. Colombia Médica 2010; 31: 122-130.
- 8.-Hernández Tapias S, Poquet Jornet JE, Borrego Hernando MI, Arias Fernández I. Tratamiento de la úlcera péptica por *Helicobacter pylori*. Farm Hosp. 2007; 20 (1): 17-22.
- 9.- Boixeda de Miquel D, Martín de Argila C. Inf Ter Sist Nac Salud 2010; 24: 141-146.
- 10.-González CC, García CA, Daroch MF, Kawuaguchi PF, Solar RH, Rivera FN, et.al. Suceptibilidad in vitro de cepas de *Helicobacter pylori*. Aislamiento de cepas resistentes a claritromicina. Rev Med Chile. 2010; 129 (6): 43-46.
- 11.-Salas AR, Paéz SR, Avendaño AG, Ávalos GA, Barahona GR, Lang L, et.al. Erradicación de *Helicobacter pylori* mediante triple terapia (amoxicilina, claritromicina y omeprazol) en pacientes del hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Acta Med Costarricense. 2009; 45(2).
- 12.- Álvarez A, Arrieché D, Cala E, Aristimuño L, Rodríguez R. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes mediante determinación de IgG. Rev Soc Ven Microbiol. 2008; 22 (2).
- 13.- Fernández CNA, Fochesatto NA, Guayán VA, Haro RPM, Aragués AV. *Helicobacter pylori* ¿Un riesgo cardiovascular? Rev Posg de la VIA Cátedra Med. 2008; (139): 10- 14.