

Visión actual sobre el *Helicobacter pylori*

Current view of *Helicobacter pylori*

Sonia Dayana Riveros-Bermudez ¹, David Corredor-Rengifo ¹, Ahmed Talat ¹, William Otero ²

¹ Grupo Interinstitucional de Medicina Interna (GIMI1), Especialización en Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Cali, Colombia; ² Posgrado de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Correspondencia: Sonia Dayana Riveros-Bermudez. Correo: soniad-riverosb@unilibre.edu.co

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, terapia, cáncer gástrico, microbiota

Keywords: *Helicobacter pylori*, therapies, gastric cancer, microbiota

Citación: Riveros-Bermudez SD, Corredor-Rengifo D, Talat A, Otero O. Visión actual sobre el *Helicobacter pylori*. iJEPH. 2022; 5(2): e-9889. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.2.9889.

Conflicto de interés
ninguno.

Resumen

El *Helicobacter pylori* infecta más del 50% de la población y es el principal factor de riesgo asociado a cáncer gástrico. Se ha estudiado ampliamente la cascada carcinogénica y los factores relacionados con la misma, por lo cual las terapias de erradicación han tenido un impacto importante en la incidencia de esta enfermedad. Se logró una disminución significativa en aquellas poblaciones sin presencia de las lesiones premalignas, lo que confiere un gran valor al manejo médico como parte de la prevención primaria de esta patología oncológica. Las terapias dirigidas a su erradicación no son universales, ni únicas y dependen en gran medida de la epidemiología local y las características moleculares del microorganismo, por lo cual las pruebas de susceptibilidad genética abren un camino importante en el tratamiento de esta enfermedad. Teniendo en cuenta que los estudios poblacionales realizados internacionalmente con miras de realizar un esquema de tratamiento apropiado pierden validez en ausencia de los conocimientos locales sobre la enfermedad y requieren más investigación al respecto. Teniendo en cuenta la baja disponibilidad de las pruebas de susceptibilidad y la no costo-efectividad de estas, se han implementado diversas líneas de tratamiento en la infección por *H. pylori* basadas en los niveles de resistencia locales que permiten guiar el tratamiento farmacológico apropiado para el paciente infectado.

Abstract

Helicobacter pylori infects more than 50% of the world population and is the main risk factor associated with gastric cancer. The carcinogenic cascade and the factors widely related to itself, for which reason eradication therapies have had a significant impact on the incidence of this disease, achieving a more significant decrease in those populations without the presence of premalignant lesions, which conveyed great value to medical management as part of primary prevention of this oncological pathology. The therapies aimed at its eradication are not universal or unique and depend to a great extent on the local epidemiology and the molecular characteristics of the microorganism, for which the genetic susceptibility tests open an important path in the treatment of these diseases, taking into account that the population studies carried out internationally with a view to carrying out an appropriate treatment scheme lose validity in the absence of local knowledge about the disease and require more research in this regard. Taking into account the low availability of susceptibility tests and their non-cost-effectiveness, various lines of treatment have been implemented in *H. pylori* infection based on local resistance levels that allow guiding the appropriate pharmacological treatment for the disease. operated patient.

Introducción

El *Helicobacter pylori* constituye un problema de salud pública ya que el 60% de la población mundial se encuentra infectada por este patógeno (1), tiene una estrecha relación con las medidas sanitarias y los factores socioeconómicos de cada país, lo que hace que la prevalencia sea diversa, siendo mayor en países de bajos ingresos y encontrándose en disminución en países altamente industrializados (2). La prevalencia de la infección en Colombia es aproximadamente del 38,5% en los últimos años, sin diferencia de género (3), esta bacteria gramnegativa es considerada un carcinógeno tipo I que se encuentra en estrecha relación con el cáncer gástrico, encontrándose en el 89% de los cánceres gástricos por lo cual es de vital importancia en la realización de políticas públicas, teniendo en cuenta que la conducta preventiva primaria es la terapia de erradicación (2-4), terapia que adquiere gran importancia ante el desconocimiento de patrones de susceptibilidad locales y la escasa investigación relacionada con el mismo en nuestro medio (5,6).

Adicionalmente la infección por *H pylori* se encuentra relacionada con otras manifestaciones locales o sistémicas, siendo posible observar dentro de las manifestaciones gastrointestinales una incidencia del 100% de gastritis y 10 a 15% de úlcera gástrica en estos pacientes, dispepsia, dolor abdominal, linfoma MALT y cáncer gástrico (7,8), así como otras manifestaciones de carácter sistémico como lo son las anemias carenciales por déficit de hierro y vitamina B12 y la trombocitopenia autoinmune, manifestaciones clínicas que resuelven posterior a realizar la terapia de erradicación (8). La gran variedad de manifestaciones reversibles o prevenibles relacionadas con el tratamiento médico de erradicación del *H pylori* hace relevante la constante actualización sobre el mismo.

***Helicobacter pylori* y cáncer gástrico**

En Colombia el cáncer gástrico constituye la cuarta causa de cáncer con una incidencia del 5.3% y una prevalencia del 7.3% por año, por lo cual se considera de gran importancia epidemiológica (9). Desde 1975 los estudios realizados por el Dr Pelayo Correa nos han esclarecido a través de su modelo fisiopatológico el papel del *H pylori* en la carcinogénesis del cáncer gástrico y por consiguiente la historia natural del mismo en la mucosa gástrica de los pacientes infectados. Los estudios describieron inicialmente como tras la infección de una mucosa sana por *H pylori* progresivamente puede evolucionar a manifestaciones como la gastritis superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y finalmente el cáncer gástrico (8,10). Este modelo ha sido verificado por múltiples estudios observacionales, considerándose que la erradicación de *H pylori* traería consigo la disminución de la incidencia de cáncer gástrico a nivel mundial, teniendo en cuenta que la eficacia tras la erradicación de *H pylori* es menor en el paciente que ya ha presentado gastritis atrófica multifocal o metaplasia intestinal (11). Un metaanálisis que evaluó el efecto de la terapia de erradicación en la incidencia de cáncer gástrico estudiado en seis ensayos clínicos realizados en Asia y Colombia, encontró que la incidencia global de cáncer gástrico disminuye en un 47% y la mortalidad secundaria al mismo un 39% tras la terapia de erradicación, hallazgos que en la población americana describen una reducción del 76% en la incidencia de esta patología oncológica, lo que evidencia la importancia de la

prevención primaria en estos pacientes (12,13). En un estudio japonés a largo plazo, donde la terapia de erradicación presentó una disminución de cáncer gástrico del 43% en la población global, se pudo observar que dicha disminución es más notoria en aquellos pacientes que no presenta lesiones premalignas alcanzando el 63%, por lo cual la terapia de erradicación tiene una importancia significativa como parte de la prevención primaria de esta patología y genera un cambio en las políticas públicas que se basan en la prevención secundaria de este tipo de pacientes (14).

***Helicobacter pylori* y la microbiota**

La infección por *H pylori* contribuye de manera significativa a la disbiosis a nivel gastrointestinal, que en estudios retrospectivos sugieren ser un factor contribuyente al mecanismo de carcinogénesis de esta bacteria, por lo cual la erradicación exitosa de *H pylori* restaura la microbiota a un estado similar a los individuos no infectados (15).

Terapia de erradicación

La infección por *H. pylori* es reconocida como una enfermedad infecciosa que debe recibir tratamiento, debido al amplio espectro clínico relacionado con esta, por lo cual se requieren actualizaciones periódicas que buscan asegurar un tratamiento óptimo para la misma (16). Se debe tener en cuenta que no se cuenta con un tratamiento universal y único para realizar el manejo de *H pylori*, ya que es de vital importancia conocer el patrón de resistencia bacteriano y la farmacogenética de la población para realizar una terapia dirigida eficaz, es en este punto donde adquieren importancia las pruebas de susceptibilidad, pero estas no son costo efectivas para la realización general lo cual limita su uso de manera rutinaria (16,17).

Dichas limitaciones buscan ser abordadas por lo estudios poblacionales que entregan esquemas de primera línea y rescate para los pacientes infectados, los cuales pierden importancia en el contexto local ante el desconocimiento de los perfiles de resistencia propios y requieren una mayor investigación local para la identificación de los mismos (16,17).

El grupo europeo de seguimiento de *H pylori* ha realizado amplios estudios sobre el tratamiento de erradicación eficaz, que han permitido a España contar con terapias farmacológicas de primera y segunda línea, y han inspirado la realización de protocolos locales (Figura 1) (5,6,18). En ausencia de pruebas de susceptibilidad se debe realizar un manejo racional de la terapia empírica basada en los perfiles de resistencia a nivel local que permitan un tratamiento eficaz de la infección (>90%) y la posterior realización de estudios propios en nuestra población que permitan la realización de protocolos basados en el perfil de resistencia local (19).

La duración recomendada para el tratamiento de erradicación es de 14 días a fin de aumentar la eficacia del tratamiento en un 5%, con múltiples estudios que apoyan una mayor efectividad en cuando se compara con tratamientos de 7 o 10 días (20,21,22), en terapias cuádruples con bismuto o en aquellos que contienen rifabutina este tiempo de tratamiento puede ser llevado a 10 días sin comprometer la efectividad de este (23,24).



Figura 1. Terapia cuádruple: IBP + Bismuto subsalicilato + Metronidazol + Tetraciclina HCL por 14 días, Terapia triple: IBP + Amoxicilina + Bismuto + Claritromicina o Levofloxacina, Terapia concomitante IBP + Amoxicilina+ Claritromicina + Metronidazol por 14 días Claritro: Claritromicina, Levo Levofloxacina, IBP inhibidor de bomba de protones.

Se han adoptado múltiples estrategias de manejo farmacológico que son eficaces en la erradicación del *H pylori*. Diferentes líneas de tratamiento dan una gamma amplia a elegir en el paciente que es llevado a terapia de erradicación. Dentro de los medicamentos que las componen está el bismuto que ha recuperado un interés dentro de la terapia farmacológica para *H pylori* ya que al adicionarse a la terapia triple puede aumentar la eficacia del tratamiento entre un 10 a un 30%, cuenta con múltiples efectos que contribuyen al tratamiento de erradicación, es un medicamento antioxidante y bloquea los factores de virulencia de la bacteria por lo cual es de gran utilidad en la terapia farmacológica actual y hace parte de la totalidad de líneas de tratamiento (25,26)

Al evaluar los factores que contribuyen al éxito o fracaso del tratamiento de erradicación para *H pylori* se encuentra una relación especial con factores ambientales como el tabaquismo y el uso de probióticos que ha sido controversial en el manejo de estos pacientes (27)

El tabaquismo aumenta la tasa de fracaso al tratamiento de erradicación, que se puede relacionar con una inducción fuerte de la producción de ácido clorhídrico, el aumento de bacterias no replicativas, la disminución del flujo sanguíneo gástrico y de la actividad de la CYP1219. Un metaanálisis que incluyó 39 estudios donde se buscó evaluar el efecto del tabaquismo sobre el tratamiento de erradicación, encontró que fumar aumentó el riesgo de fracaso de la terapia de erradicación (OR 1.7) que fue más evidente en aquellos pacientes con un aumento en la dosis de tabaquismo de más de 5 cigarrillos día (OR 2.59 IC 95: 1.28 - 5.24), pero en aquellos pacientes en quienes se utilizaba vanoprozán como parte del tratamiento para infección el cigarrillo no afectó las tasas de erradicación (27).

Por su parte los probióticos como eslabón del tratamiento para *H pylori* se relacionan con la disminución de los efectos adversos

que se presentan con la triple terapia, como lo son las náuseas, la disgeusia y la diarrea, además aumentan la efectividad de la terapia triple en un 8.3% sin llegar al 90% de efectividad total, sin presentar efectos adicionales en los pacientes que reciben terapia cuádruple. Las guías de práctica clínica de la Asociación Americana de gastroenterología incluyen el uso de probióticos como terapia experimental (28).

Referencias

1. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017; 22(Suppl 1). doi: 10.1111/hel.12405.
2. Hooi J, Lai WY, Ng WK, Suen M, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153(2): 420-429. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
3. Sepulveda M, Maldonado C, Bravo J, Satizabal N, Gempeler A, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes llevados a endoscopia de vías digestivas altas en un hospital de referencia en Cali, Colombia, en 2020. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2022; 37(4), 355-361. Doi: 10.22516/25007440.868
4. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(9): 2373-2379. Doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01360.x
5. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP. Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2019; 24(5): e12630. Doi: 10.1111/hel.12630

6. Bordin DS, Embutnieks YV, Vologzhanina LG, Il'inskiy A, Chishina TA, Voinovan IN, Sarsenbaeva AS, et al. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90(2): 35-42. Doi: 10.26442/terarkh201890235-42
7. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Noto A, Miraglia C, Nouvenne A, Leandro G, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2018; 89(8-S): 88-92. Doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7921
8. González CA, Pardo ML, Ruiz LJM, Alonso P, Bonet C, Garcia RM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: A long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer* 2010; 127: 2654-60. DOI: 10.1002/ijc.25273.
9. Organización Mundial de la Salud. Colombia. GLOBOCAN; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
10. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol*. 2007; 133(2), 659-672.
11. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New Engl J Med*. 2001; 345(11): 784-789. Doi: 10.1056/NEJMoa001999
12. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol*. 2016; 150(5): 1113-1124.e5. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
13. Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk Factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: a large cohort study. *Gastroenterology*. 2020; 158(3): 527-536.e7. Doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.019
14. Yan L, Chen Y, Chen F, Tao T, Hu Z, Wang J, You J, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer prevention: updated report from a randomized controlled trial with 26.5 years of follow-up. *Gastroenterology*. 2022; 163(1): 154-162.e3. Doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.039
15. Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, Gao JJ, Mejias-Luque R, Zhang L, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut*. 2020; 69(9): 1598-1607. Doi: 10.1136/gutjnl-2019-319696
16. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; gutjnl-2022-327745. Doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745
17. Hanafiah A, Lopes BS. Genetic diversity and virulence characteristics of *Helicobacter pylori* isolates in different human ethnic groups. *Infect Genet Evol*. 2020; 78: 104135. Doi: 10.1016/j.meegid.2019.104135
18. Nyssen OP, Vaira D, Pérez AA, Rodrigo L, Castro-Fernandez M, Jonaitis L, et al. Empirical second-line therapy in 5000 patients of the European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20(10): 2243-2257. Doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.025
19. Morcillo J, Otero W, Gómez M. *Helicobacter pylori*: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación?. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2018; 33: 437. Doi: 10.22516/25007440.314.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61(5): 646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084
21. Molina J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(30): 10338-47. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10338
22. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12: CD008337. doi: 10.1002/14651858.CD008337.pub2
23. Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo M, Torres M, Pardo R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2015; 30(Suppl 1): 17-33
24. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
25. Graham DY, Dore MP, Lu H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018; 16(9): 679-687. Doi: 10.1080/14787210.2018.1511427
26. Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a clinical practice update. *Minerva Medica*. 2021; 112(2): 281-287. Doi: 10.23736/S0026-4806.20.06810-X
27. Yu J, Yang P, Qin X, Li C, Lv Y, Wang X. Impact of smoking on the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2022; 27(1): e12860. doi: 10.1111/hel.12860
28. Jaramillo-Trujillo G, Otero-Regino WA, Camacho-Montaña AM, Estrada-Orozco KP. Efficacy and safety of using probiotics as adjuvants in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Systematic review and meta-analysis*. *Rev Fac Med*. 2023; 71(2): e98018. doi: 10.15446/revfacmed.v71n2.98018.

©Universidad Libre 2022. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

