

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*, UNA REVISIÓN ACTUALIZADA

Helicobacter pylori infection, an actualization review

María Nordmann-Ricardo¹, Yiser Martínez¹, Daniela García¹, Odalys Cardona¹, Andrés Sánchez², Marlon Múnera²

RESUMEN

Antecedentes. *Helicobacter pylori* es una bacteria Gram negativa, microaerofílica en forma de espiral, posee distintos factores de virulencia los cuales le permiten desarrollar la enfermedad e inducen mayor incidencia y prevalencia de su patogenicidad como: la ureasa, flagelo, gen *cagA*, citoxina *vacA* y proteína *babA*. Tiene una amplia capacidad para sobrevivir o adaptarse a condiciones extremadamente ácidas del entorno gástrico. Ocasiona dispepsia, sensación de hinchazón del estómago, náuseas, vómitos, entre otros. Su prevalencia está relacionada con un bajo índice socioeconómico y malas condiciones higiénicas. Además, es considerado la principal causa de gastritis crónica, el principal agente etiológico de cáncer gástrico y la enfermedad ulceropéptica, y por último también se ha relacionado con el linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, por sus siglas en inglés: mucosa-associated lymphoid tissue). **Objetivo.** Generar una actualización del estado del arte sobre *H. pylori*. **Conclusiones.** *H. pylori* sigue siendo considerado un patógeno de alta relevancia para el desarrollo de gastritis, y su papel en el desarrollo de cáncer gástrico se mantiene de interés dado su difícil control.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, neoplasias gástricas, dispepsia, inhibidores de la bomba de protones.

ABSTRACT

Background. *Helicobacter pylori* is a Gram negative bacterium, microaerophilic in the form of a spiral, it has different virulence factors which allow it to develop the disease and induce a higher incidence and prevalence of its pathogenesis such as: urease, flagellum, *cagA* gene, cytotoxin *vacA* and protein *slime*. It has a broad ability to survive or adapt to extremely acidic conditions in the gastric environment. It causes dyspepsia, a feeling of bloating in the stomach, nausea, vomiting, among others. Its prevalence is related to a low socioeconomic index and poor hygienic conditions. In addition, it is considered the main cause of chronic gastritis, the main etiological agent of gastric cancer and peptic ulcer disease and finally it has also been related to mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT, for its acronym: mucosa-associated lymphoid tissue).

Objective: Generate an update on the state of the art on *H. pylori*.

Conclusions: *H. pylori* is still considered a highly relevant pathogen for the development of gastritis, and its role in the development of gastric cancer remains of interest given its difficult control.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastric neoplasms, dyspepsia, proton pump inhibitors.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(4):142-148

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa, microaerofílica en forma de espiral, la cual posee de cinco a seis flagelos que le permiten su movilización y adherencia al epitelio gástrico¹. Esta bacteria está asociada a la gastritis

y a la enfermedad ulcerosa péptica, además se la considera factor de riesgo en el cáncer gástrico.

PATOGENICIDAD

Debemos tener en cuenta que *H. pylori* posee distintos factores de virulencia los cuales le permiten desarrollar la enfermedad e inducen mayor incidencia y prevalencia de su patogenicidad. Los factores de virulencia más importantes que esta tiene son: la ureasa, el flagelo, el gen *cagA*, la citotoxina *vacA* y la proteína *babA*

En primera instancia la ureasa es la enzima más abundante que produce *H. pylori*, la actividad de esta depende del pH en el que se encuentre la bacteria, se debe tener en cuenta que el hábitat natural de *H. pylori* se encuentra por debajo de la capa mucosa, donde el pH se aproxima a la neutralidad, es por esto que el mecanismo que utiliza para protegerse de ese pH ácido durante la colonización se basa en acumular una gran cantidad de ureasa en el citoplasma, en el espacio periplásmico y en la superficie de la bacteria. Por su parte la gran movilidad de esta bacteria está dada por los flagelos: *H. pylori* posee entre dos y seis flagelos. Cada flagelo está compuesto por dos flagelinas, FlaA y FlaB. FlaB se localiza en la base del flagelo, y FlaA, que es

Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia.

Grupo de investigación GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia. Clinical and Experimental Allergy Group (GACE), IPS University, University of Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Marlon Múnera. Grupo de Investigación Médica (GINUMED); Corporación Universitaria Rafael Núñez Claustro 2. San Francisco, Cartagena, Colombia. Tel: +57 300 529 5164. marmunera@gmail.com.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses. Este estudio no recibió ningún apoyo financiero de alguna entidad que pudiera constituir un conflicto de intereses.

Recibido: 23/09/2021 | Aceptado: 08/11/2021

TABLA 1. Prevalencia de *H. pylori* por regiones.

Región	Prevalencia
África	70.1%
América del Sur	69.4%
Norte de Asia	66.6%
Norteamérica	37.1%
Norte de Europa	34.3%
Oceania	24.4%

la más abundante, se encuentra en el exterior. Estos flagelos son fundamentales para colonizar la mucosa gástrica, contrarrestando el peristaltismo y penetrando la capa de mucina secretada por las células de la superficie de la mucosa para alcanzar la superficie epitelial y escapar del ácido que la rodea.

En cuanto al gen *cagA*, se asocia a un riesgo incrementado para cáncer gástrico. Este es una proteína que es inyectada al interior celular a través de un sistema de secreción tipo IV, en el interior celular es fosforada e induce cambios morfológicos y probablemente de proliferación celular lo que favorece el desarrollo de gastritis y cáncer gástrico³. Las cepas CagA se han clasificado en dos tipos: cepas CagA positivas (CagA+) y cepas CagA negativas (CagA-), esta clasificación se basa en la presencia o no del gen asociado a la citotoxina A (*cagA*), el cual es uno de los 32 genes que constituyen la isla de patogenicidad Cag-PAI. Se ha demostrado que la proteína CagA que es inyectada en las células epiteliales gástricas a través del sistema de secreción tipo IV (T4SS) se comporta como una bacteria oncoproteica, por lo tanto cabe resaltar que las cepas que poseen un Cag-PAI positivo confieren mayor riesgo de cáncer gástrico que aquellas que tiene cepas cag negativos⁴. Las cepas cagA positivas (CagA+) inducen la reorganización de la actina en la célula huésped y en las proteínas de las células adyacentes al sitio de adherencia, mientras que las cepas CagA negativas (CagA-) inducen cambios mínimos en la actina en el sitio de adherencia².

Por otro lado, la toxina vacuolizante (*vacA*) es codificada por el gen *vaca*, el cual se encuentra en la mayoría de las cepas. Esta tiene como función inducir la vacuolización, así como múltiples actividades celulares, incluyendo la formación de canales en la membrana, liberación del citocromo C de la mitocondria, el cual induce apoptosis, además se une a los receptores de las células de la membrana iniciando una respuesta proinflamatoria⁵. Cabe resaltar que el gen *vaca* posee tres regiones polimórficas denominadas región señal s1 (subtipos s1a, s1b y s1c) y s2; región intermedia (i1 e i2) y región media (m1 y m2). Debido a las combinaciones alélicas de las regiones señal y media, se presenta una variación en la actividad vacuolizante de las diferentes cepas de *H. pylori*, es decir, los aislamientos que presentan las combinaciones s1m1 y s1m2 producen niveles altos y moderados de citotoxina, respectivamente, mientras que los aislamientos con la combinación s2m2

TABLA 2. Prevalencia de *H. pylori* en Colombia por ciudades.

Ciudad de Colombia	Prevalencia
Tunja	99.1%
Popayán	86.5%
Manizales	85.5%
Neiva	84%
Sincedejo	82%
Armenia	80%
Bogotá	74.4%
Cartagena	70.6%

producen muy poca citotoxina o no la producen. Todas estas variaciones alélicas de *vacA* pueden desencadenar una acción más persistente de la bacteria y una mayor progresión clínica de la lesión gástrica como factor de riesgo para cáncer gástrico¹, es decir que la presencia de estas variaciones son de mal pronóstico para los pacientes que presentan infección por *H. pylori*.

Cabe resaltar que esta bacteria tiene una amplia capacidad para sobrevivir o adaptarse a condiciones extremadamente ácidas del entorno gástrico, estableciendo una infección persistente y desregulación de las funciones del huésped, lo que conduce a la patogénesis gástrica y al cáncer⁶, siendo el ambiente ácido uno los mecanismos de defensa de nuestro organismo contra las bacterias que son ingeridas con los alimentos⁷, por lo tanto, *H. pylori* presenta factores de patogenicidad que le permiten adaptarse al medio, produciendo sustancias que neutralizan los ácidos y formando una especie de nube protectora a su alrededor⁷, dentro de la cual se presenta la ureasa, la adhesina y genes como el *vaca* y el *cagA*, de modo que estos le proporcionan un medio de sobrevivencia y ayudan a la colonización del epitelio del estómago e intestino, de manera que si no es controlada de forma adecuada puede conllevar a causas como la gastritis crónica, dando como cofactor la formación de úlceras y en peor instancia el cáncer gástrico⁸.

Es importante señalar de manera detallada la patogenia de la infección por el *H. pylori*, la cual incluye dos etapas⁹: la primera se caracteriza por el ingreso de la bacteria, esta evade la actividad bactericida penetrando la mucosa gástrica, gracias a su motilidad y a la ureasa que como se dijo anteriormente hidroliza la urea en dióxido de carbono y amonio brindando la supervivencia de la bacteria en un medio ácido y la adhesina que la ayuda a adherirse a las células epiteliales¹¹. *H. pylori* expresa la citosina vacuolizante (*vacA*), la cual tiene dos funciones, la primera adherirse a la membrana del epitelio gástrico, para promover nutrición de la bacteria, y la segunda es inducir la liberación de citocromo C de la mitocondria dando inicio a la apoptosis¹⁰.

La segunda etapa se caracteriza por la entrada de *H. pylori* al organismo causando una respuesta inespecífica que cumple un papel como respuesta inflamatoria, la cual está

TABLA 3. Variación de las pruebas diagnósticas de *H. pylori*.

Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo
Prueba rápida de ureasa	>98%	99%	99%
Histología	>95%	>95%	
Prueba de aliento con urea C14 y C13 radiactivo	95%	96%	88%
Antígenos fecales	95%	94%	84%
Serología ELISA	85-92%	79-83%	64%
Cultivo			
PCR			

Tomado de: Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, León-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: *H. pylori* en los países en desarrollo Gastroenterol Latinoam 2010;21:165-81.

dada por el reclutamiento de células inflamatorias como macrófagos, neutrófilos y linfocitos, de manera que hacen parte de la defensa del huésped⁹. También proporciona el reconocimiento de agentes extraños, el cual se lleva a cabo por los macrófagos; estos se encargan de liberar citosinas como IL-6, induciendo una inflamación crónica y aumento de la producción de TNF-A como una sustancia proinflamatoria, IL-8, que se encarga de aumentar la permeabilidad celular y el reclutamiento y activación de los neutrófilos y la IL-10, la cual inhibe los linfocitos Th1, brindando una respuesta específica¹¹. Esta etapa es muy importante debido a que se da la participación del sistema inmune local y sistémico en el control de la infección, y la neutralización de las toxinas bacterianas. Asimismo aumenta la destrucción tisular, ya sea según su intensidad y duración, la cual puede conducir a lesiones severas⁹.

Diversos estudios han mostrado una variabilidad de cepas de *H. pylori*, que explica la aparición de los síntomas, dentro de los cuales se presentan dolor, quemazón en la parte superior del abdomen, sensación de hinchazón del estómago, náuseas, vómitos, heces oscuras, anemia y saciedad rápida del hambre, por lo general, después de comer⁷.

EPIDEMIOLOGÍA DE *H. PYLORI* Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE OTRAS ENFERMEDADES

Actualmente la presencia de la *H. pylori* es considerada omnipresente en diferentes países, principalmente en el lejano Oriente. Su prevalencia está relacionada con un bajo índice socioeconómico y malas condiciones higiénicas. De acuerdo con un estudio de prevalencia se reportó una cifra de 48,5% a nivel mundial, con un rango de 70,1-24,4%^{12,13} (Tabla 1). Para países de Latinoamérica como Colombia, la prevalencia general de *H. pylorides* 69,1% en las biopsias de estómago; sin embargo, los estudios son escasos¹⁴ (Tabla 2).

Este patógeno es considerado la principal causa de gastritis crónica, el principal agente etiológico de cáncer gástri-

TABLA 4. 29 pacientes estaban infectados con *H. pylori*. (30.9%)

Nombre de la prueba	Prevalencia (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión (%)
Test de urea	25.5	82.8	100	95.7
Histopatología	28.7	93.1	100	97.9
cultivo	29.8	93.1	100	97.9
Test de orina	32.9	86.2	90.8	89.4

co y la enfermedad ulceropéptica y, por último, también se ha relacionado con el linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, por sus siglas en inglés: *mucosa-associated lymphoid tissue*)^{15,16}. Actualmente existen estudios que relacionan la *H. pylori* con otras enfermedades como la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés: *non alcoholic fat liver disease*). Un estudio llevado a cabo para evaluar la asociación entre la infección por *H. pylori* y el riesgo de NAFLD mostró que la infección por *H. pylori* se asoció con un riesgo de 1,20 de NAFLD prevalente. Estos valores de riesgo se mantuvieron incluso después de corregir factores de confusión. También se mostró que la infección por *H. pylori* estaba asociada con aumento de la incidencia de NAFLD de 1,14¹⁷.

Estudios recientes han determinado que la *H. pylori* interfiere con procesos biológicos que influyen en la aparición de muchas enfermedades fuera del estómago y el duodeno, también se ha determinado un papel de *H. pylori* en la púrpura trombocitopénica idiopática y la anemia por deficiencia de hierro. La evidencia emergente sugiere que además puede contribuir a la deficiencia de vitamina B12, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes mellitus, incluso puede aumentar el riesgo de síndrome coronario agudo, enfermedad cerebrovascular, enfermedad neurodegenerativa y otros trastornos. Se han formulado diversas hipótesis sobre mecanismos patógenos, incluida la aparición de mimetismo molecular y la inducción de una inflamación de bajo grado persistente que podría dar lugar a la presencia de estas patologías, lo que hace evidente la necesidad de una terapia de erradicación eficaz para combatir los efectos de la infección por *H. Pylori*¹⁵.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico actual incluye métodos endoscópicos y no endoscópicos o también llamados invasivos y no invasivos. Las técnicas utilizadas pueden ser directas (cultivo, demostración microscópica del microorganismo) o indirectas (utilizando ureasa, antígenos fecales, o una respuesta de anticuerpos como marcador de enfermedad). La elección del examen dependerá en su gran mayoría de la disponibilidad y el costo de estos, y además se debe tener en

TABLA 5. Terapias para la erradicación de *H. pylori*.

Terapia triple estándar (durante 14 días)	Terapia triple secuencial	Terapia cuádruple con bismuto (durante 14 días)	Terapias concomitantes (durante 5, 10 o 14 días)
IBP (2 v/día)	lbp(2 v/día) + amoxicilina durante 5-7 días iniciales	Un IBP 2 veces al día	IBP
Amoxicilina (1 g 2 v/día)	lbp (2 v/día) más claritromicina (500 mg 2 v/día)+ metronidazol/tinidazol (500 mg 2 v/día) durante 5-7 días	Subsalicilato de bismuto (550 mg 4 v/día)	3 antibióticos sin bismuto
Claritromicina (500 mg 2 v/día)		metronidazol (500 mg 3 v/día)	
Ómetronidazol (500 mg 2 v/día)		tetraciclina HCl (500 4 v/día)	

cuenta si estos exámenes son para evaluar si existe la infección o si ya ha sido erradicada la bacteria. Las pruebas con endoscopia incluyen la prueba rápida de ureasa (PRU), histología, cultivo, hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y entre los exámenes sin endoscopia encontramos la prueba de antígenos fecales (SAT por su sigla en inglés), la prueba serológica por digitopunción, serología de sangre total, test de aliento con urea marcada con C13, test de aliento con urea marcada con C14¹⁸ (Tabla 3).

La prueba de ureasa se caracteriza por ser una prueba cualitativa en la que se busca valorar la actividad de la enzima ureasa, la cual indica de la presencia del microorganismo. Se realiza colocando una muestra de biopsia en un tubo de ensayo con urea que además contiene un indicador de cambio de pH. Lo que se espera es que si el microorganismo está presente la ureasa descomponga la urea en dióxido de carbono y amoníaco, lo cual aumenta el pH de la muestra y produce un cambio del color. Por su sencillez y rapidez puede ser usada para el diagnóstico inicial en aquellos pacientes que se someten a una endoscopia; sin embargo, dicha prueba suele perder sensibilidad cuando el paciente ha recibido tratamiento previo^{19,20}.

Por su parte, la histología también es un método sencillo para determinar presencia de la *H. pylori*, específicamente la densidad de su colonización. Suelen utilizarse diferentes tinciones, entre ellas, hematoxilina-eosina, la de Warthin-Starry con nitrato de plata y la tinción con azul de metileno, actualmente sustituida por Giemsa por su bajo costo. Esta prueba es considerada como el estándar de oro para la detección de *H. pylori* debido a la observación directa de los cambios patológicos producidos por este patógeno. Debido a la migración y adaptación a cambios bioquímicos que puede tener la bacteria alrededor de la mucosa gástrica se recomienda la obtención de 3 biopsias en dos localizaciones diferentes, las cuales deben incluir el cuerpo y el antro; también es importante retirar los IBP (inhibidores de la bomba de protones) dos semanas antes de realizar el procedimiento^{18,19}.

Existen técnicas complementarias como la histoquímica y la técnica de FISH que se han empleado para la detección de este patógeno; sin embargo es necesario un mi-

croscopio de fluorescencia, oligonucleótidos fluorescentes específicos y varios reactivos para su realización, por lo que suele ser poco utilizada debido a su alto costo¹⁹.

El cultivo suele ser altamente específico y resulta útil para la clasificación genotípica de la *H. pylori*, diagnóstico microbiológico y determinación de sensibilidad y resistencia a antibióticos. Este microorganismo requiere una atmosfera microaerofílica, alta humedad, concentraciones de dióxido de carbono al 10% y temperaturas entre 36-37°C con un período de incubación de 3-14 días. Esta técnica es ideal para aquellos pacientes que presentan fallas en el tratamiento inicial ya que nos permite observar la sensibilidad del microorganismo y hacer un reajuste en el tratamiento. Sin embargo, se debe mencionar que, debido a la distribución heterogénea o también llamada en “parches” de *H. pylori*, resulta difícil la obtención de una muestra ideal, que sumado a los exigentes requerimientos de la bacteria para su crecimiento constituyen su principal desventaja^{19,20}.

La reacción en cadena de la polimerasa permite la detección del ADN de la bacteria en la cual se logra la secuenciación de diferentes genes a través de unos cebadores. De todos los genes amplificados, el que se usa para el diagnóstico es el *glmM*, el cual ha permitido reportar una alta sensibilidad y especificidad con su uso. La PCR suele ser tan efectiva como el cultivo para confirmar la erradicación de la bacteria y determinar las fallas terapéuticas, además es muy útil con diferentes tipos de muestras. Una de sus desventajas la conforman los restos de las muestras de mucosa gástrica, lípidos y componentes que pueden originar falsos negativos¹⁹.

Las técnicas invasivas mencionadas anteriormente permiten estimar el compromiso del tejido gástrico y determinar la presencia de *H. pylori*, mientras que las técnicas no invasivas son útiles en la detección de infección activa. Entre las técnicas no invasivas encontramos a las pruebas serológicas que nos permiten la detección de anticuerpos IgG o IgA contra antígenos específicos de este patógeno. La IgG suele estar presente incluso 21 días después de adquirir la infección, lo cual revela infección activa o previa, constituyéndose como su principal desventaja. Los métodos más usados son: ensayo inmunoenzimático de enzima ligada

(ELISA), aglutinación en látex, *immunoblotting* e inmunocromatografías (ICM), entre otras^{19,20}.

La detección de antígenos fecales es otra técnica no invasiva que suele utilizarse cuando el test de aliento no está disponible, técnica que suele ser muy útil en niños por presentar mayor seguridad y menores costos. Actualmente hay dos pruebas disponibles en el mercado: la ELISA y el Ensayo Rápido inmunocromatográfico (ICT) utilizando anticuerpos policlonales o anticuerpos monoclonales. Las pruebas basadas en anticuerpos monoclonales muestran mejores resultados en comparación con las pruebas basadas en policlonales principalmente debido a la dificultad de obtener anticuerpos policlonales de calidad constante en todo momento. Las muestras de heces deben refrigerarse cuando se almacenan antes del análisis; de lo contrario, la sensibilidad de esta prueba se reducirá considerablemente. La precisión de esta prueba puede verse afectada por algunos problemas gastrointestinales, IBP, antibióticos y tratamientos con N-acetilcisteína (NAC) y úlceras sangrantes. Al igual que en la prueba de aliento con urea, los resultados falsos negativos se producen cuando la carga bacteriana es relativamente baja y debido al uso de antibióticos, bismuto e inhibidores de la bomba de protones²⁰. La prueba de aliento es considerada el *gold standard* de los métodos no invasivos para la detección de *H. pylori*. Esta prueba detecta la infección indirectamente midiendo la actividad de la ureasa bacteriana producida por *H. pylori* en el estómago. Se ingiere una suspensión de urea marcada con C13 o C14, se prefiere una urea marcada con C13 sobre C14 puesto que el C13 es estable y no radiactivo. La urea marcada se hidroliza en amoníaco y dióxido de carbono, que se difunde directamente en la sangre y se excreta a través de los pulmones y es exhalado a través del aliento, la cantidad de CO₂ se mide para conocer la intensidad de hidrólisis de la urea, que estaría en relación con la presencia de ureasa y, por consiguiente, el microorganismo. Esta técnica es muy sensible y específica y, a diferencia de la prueba de ureasa, estudia toda la superficie del estómago. Sin embargo, resulta costosa y requiere de mucha habilidad, siendo esta su única desventaja²¹.

La utilización de una prueba u otra dependerá del contexto clínico. Cabe destacar que cada prueba tiene un propósito distinto: algunas son usadas para el diagnóstico de la infección antes del tratamiento y otras para confirmar su erradicación. De acuerdo con un estudio comparativo entre la prueba de antígenos fecales y el test de aliento con la histología (considerada el *gold standard*) se mostró una sensibilidad (S) y especificidad (E) de las pruebas en pretratamiento: Antígenos fecales S: 98%, E: 95%; pruebas del aliento, S y E de 100%; y en postratamiento ambas pruebas tuvieron S y E de 100%. Sin embargo, argumentan algunos sesgos en las publicaciones revisadas que pueden estar asociados según el estudio a un tamaño reduci-

do o la calidad metodológica, concluyendo que la histología resulta ser el método más efectivo para el diagnóstico pretratamiento pero en el postratamiento son muy útiles las pruebas no invasivas como los antígenos fecales y el test de aliento²².

Estas dos últimas técnicas también han sido estudiadas en análisis comparativos para observar su eficacia en el postratamiento, concluyendo una menor especificidad por parte de la prueba de antígenos fecales, como muestra un estudio llevado a cabo por Bilardi et al., en donde luego de pruebas basadas en biopsias, la infección por *H. pylori* se erradicó en 77 pacientes pero continuó en 23, donde se observaron tres falsos negativos con HpSA (prueba de antígenos fecales) y dos con 13C-UBT (test de aliento con urea). Además, el número de falsos positivos fue significativamente mayor con HpSA que con 13C-UBT (nueve frente a uno)²³.

Actualmente han surgido nuevas técnicas para intentar realizar el diagnóstico de una manera más rápida, buscando métodos con una mayor sensibilidad, pero menos invasivos. Entre estos, la prueba de orina o RAPIRUN (por sus siglas en inglés), que fue inventada por Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. (Tokio, Japón) utilizando un ensayo inmunocromatográfico para la detección cualitativa de anticuerpos contra *H. pylori* en orina, fue aprobada por la FDA en 2006 y es usada en muchos países. Un estudio realizado para evaluar la eficacia de esta prueba en una población tailandesa mostró una alta sensibilidad y especificidad para dicha prueba, pero no superior a la de la histopatología, el cultivo y la prueba de ureasa²⁴ (Tabla 4).

PAUTAS TERAPÉUTICAS

En cuanto al tratamiento, es posible decir que se ha avanzado en la investigación de nuevos fármacos eficaces contra la erradicación de la *H. pylori*, aunque actualmente la resistencia sigue incrementando. Originalmente la terapia contra este patógeno incluye los inhibidores de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina, durante 7-14 días, pero debido a la creciente resistencia a la claritromicina también se ha venido sustituyendo con fármacos como el metronidazol y levofloxacino, que, sin embargo, también han reportado resistencia²⁵. En algunos países la resistencia a la claritromicina puede llegar incluso al 80%²⁶. Las guías actuales recomiendan el uso de esta en casos de que la resistencia sea inferior al 15% y, en el caso del metronidazol, menor de 40%, cuando sea necesario iniciar terapia empírica²⁷.

En nuestro país la resistencia a la claritromicina, el metronidazol y levofloxacina es alta, de 13,6, 88 y 27,3 %, respectivamente²⁸⁻³⁰. Ello se debe al consumo generalizado de estos antibióticos y al inicio de terapias de manera empírica, porque no todos los centros cuentan con esta herra-

mienta, lo cual puede conducir al fracaso terapéutico. Esto se evidencia a través de un estudio llevado a cabo en la ciudad de Bogotá, donde se muestra una multiresistencia a *H. pylori* en pacientes que fueron tratados previamente de manera empírica resultando en fracasos, donde ocho de los aislamientos presentaron resistencia a dos o más antibióticos, entre ellos amoxicilina, claritromicina y metronidazol, y además todos fueron resistentes a la levofloxacina. Por lo tanto, se ha venido recomendando utilizar las pruebas de susceptibilidad en los centros que cuenten con su disponibilidad para realizar la terapia inicial en todos los pacientes sin previo tratamiento³¹.

Actualmente en Colombia se sugiere utilizar la terapia triple secuencial o la triple estándar como primera línea teniendo en cuenta la resistencia antibiótica local y la terapia con mayor eficacia demostrada en la zona, esto debido a que los estudios han demostrado que el uso de terapia secuencial ha sido más eficaz (84,1 vs. 75,1) al erradicar la bacteria que la terapia triple estándar. Además, en aquellas zonas donde exista resistencia a los antibióticos claritromicina y metronidazol, se recomienda empezar con las terapias cuádruples con bismuto o terapias concomitantes²⁷ (Tabla 5).

Recientemente se ha creado una cápsula denominada *Pylera*, comercializada principalmente en Europa, que contiene (bismuto, metronidazol y tetraciclina) para la terapia cuádruple con bismuto, con el fin de unificar el tiempo de toma de los antibióticos y reducir el volumen de fármacos, la cual ha tenido una eficacia en las cepas resistentes a metronidazol del 80-90% y también ha mostrado una ventaja estadísticamente significativa frente a la terapia triple estándar, por lo tanto se puede considerar como una terapia de primera línea eficaz en aquellos casos de resistencia al metronidazol¹³. Además, sus efectos adversos son escasos, un estudio que buscaba evaluar los efectos adversos en pacientes tratados con *Pylera* y un IBP mostró que solo 28,5% (57/200) de los pacientes experimentó efectos adversos y de estos solo a 7 sujetos los llevó a abandonar el tratamiento. Además, la efectividad basada en la intención de tratar fue de 91,5% y por protocolo fue de 95,2%³².

Es importante resaltar que para la selección de antibióticos se requieren los antecedentes farmacológicos de los pacientes, ya que las bacterias suelen hacer resistencias secundarias a fármacos como es el caso de la claritromicina y levofloxacino, a diferencia de lo que ocurre con el bismuto, la amoxicilina y la tetraciclina donde se reportan resistencias secundarias menores a 5%. En consecuencia, se debe interrogar al paciente por consumo previo de macrólidos en el caso de faringo amigdalitis o infecciones respiratorias previas, el uso de nitroimidazoles en el caso de las gastroenteritis o quinolonas para infecciones del tracto urina-

rio o vías respiratorias, y por último indagar por el uso previo de tratamiento erradicador contra *H. pylori*. Es importante resaltar que nunca se debe repetir claritromicina o levofloxacino, en el caso de haberlo usado antes²⁵.

Para las terapias de segunda línea se recomienda seguir con dos antibióticos diferentes a los usados en la terapia inicial. También se recomienda la terapia triple con moxifloxacino, levofloxacino o cuádruple con bismuto en aquellos casos en que no hayan sido utilizados como primera línea. Esto debido a una revisión de Zhang et al. donde se encontró diferencias en la seguridad y efectividad de las terapias de segunda línea con moxifloxacino en comparación con las terapias cuádruples con o sin bismuto (73,3% vs. 60,2%)^{27,33}.

Por último, en cuanto a la supresión gástrica se ha recomendado el uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones con una potente supresión del ácido gástrico debido a que a medida que aumenta el pH a 6-7 y se alcaliniza el medio gástrico, la *H. pylori* comienza su estado replicativo, pero con mayor susceptibilidad a antibióticos como la amoxicilina y la claritromicina²⁴. Los IBP más usados frecuentemente son omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol. Recientemente ha surgido un nuevo fármaco inhibidor competitivo de los canales de potasio llamado vonoprazán, solamente disponible en Corea y Japón, que alcanza una supresión inmediata potente y sostenida, desarrollado por Takeda²⁴. Un metaanálisis reciente encontró que las terapias con vonoprazán son más eficaces que las que utilizan los IBP convencionales, donde la tasa bruta de erradicación de *H. pylori* determinada por análisis de intención de tratar fue de 87,9% y 72,8% en la terapia triple basada en vonoprazán y la terapia triple basada en IBP, respectivamente³⁴.

Los datos publicados sobre la eficacia y seguridad del vonoprazán en el tratamiento de la infección por *H. pylori* son todavía limitados. Un régimen de erradicación de 20 mg de vonoprazán + 750 mg de amoxicilina + 200 o 400 mg de claritromicina, dos veces al día durante 7 días, ha sido aprobado y está cubierto por el seguro de salud para tratamiento de primera línea en Japón desde 2015³⁵. En un estudio clínico de fase III, Murakami et al. observaron una tasa de erradicación de *H. pylori* de 92,6% con vonoprazán contra una tasa de 75,9% con lansoprazol, como parte de la terapia de primera línea³⁶, además en los tratamientos de segunda línea la triple terapia con 250 mg de metronidazol + 750 mg de amoxicilina + 20 mg de vonoprazán, dos veces al día durante 7 días (aprobado y cubierto por el seguro de salud en Japón como terapia de segunda línea), resultó en una tasa de erradicación del 98%, posicionándose como uno de los fármacos más prometedores para la supresión gástrica del mercado³⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uribe Echeverry PT, Acosta Cerquera MA, Arturo Arias BL, Jaramillo Arredondo MDS, Betancur Pérez JF, Pérez Agudelo JM. Prevalencia genotípica de *cagA* y *vacA* en aislamientos de *Helicobacter pylori* de pacientes colombianos. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 2018;70:18-26.
2. Martínez L, Márquez Y, Rodríguez BL, Reyes O, Mora S. Presencia del gen *cagA* y de la citotoxina *vacA* del *Helicobacter pylori* en pacientes dispépticos. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2016;45:1-9.
3. González Vázquez R, Córdova Espinoza MG, Escamilla Gutiérrez A, Morales Méndez I, Ochoa Pérez SA, Armendáriz Toledano F, et al. Frecuencia de genes de virulencia en infecciones mixtas con cepas de *Helicobacter pylori* de una población mexicana. *Revista de Gastroenterología de México* 2016;81:11-20.
4. Yong X, Tang B, Li BS, Xie R, Hu CJ, Luo Get al. *Helicobacter pylori* virulence factor *CagA* promotes tumorigenesis of gastric cancer via multiple signaling pathways. *Cell Commun Signal* 2015;13:1-13.
5. Cervantes-García E. *Helicobacter pylori*: mecanismos de patogenicidad. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* 2016;63:100-9.
6. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2017;22:1-6.
7. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection. *Deutsches Arzteblatt International* 2018;115:429-36.
8. Bagheri N, Shirzad H, Elahi S, Azadegan Dehkordi F, Rahimian G, Shafiq M, et al. Downregulated regulatory T cell function is associated with increased peptic ulcer in *Helicobacter pylori*-infection. *Microbial Pathogenesis* 2017;110:165-75.
9. González Sosa G, Piñol Jiménez F. Etiopatogenia de la hemorragia digestiva alta no variceal, respuesta inflamatoria y *Helicobacter pylori*. *Revista Médica Electrónica* 2018;40:159-71.
10. Liu W, Zeng Z, Luo S, Hu C, Xu N, Huang A, et al. Gastric subserous vaccination with *Helicobacter pylori* vaccine: An attempt to establish tissue-resident CD4+ memory T cells and induce prolonged protection. *Frontiers in Immunology* 2019;10:1-15.
11. Schmaußer B, Andrusis M, Endrich S, Lee SK, Josenhans C, Müller-Hermelink HK, et al. Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection. *Clinical and Experimental Immunology* 2004;136:521-6.
12. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-9.
13. Leja M, Grinberga I, Bilgiler C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2019;24:1-5.
14. Bravo LE, Jaramillo R, Bravo PA. *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colombia Médica* 2003;34:124-31.
15. Tsay FW, Hsu PI. H. pylori infection and extra-gastrointestinal diseases. *Journal of Biomedical Science* 2018;25:65.
16. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1984;1:1311-5.
17. Mantovani A, Turino T, Altomari A, Lonardo A, Zoppini G, Valenti L, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and risk of nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Metabolism* 2019;96:56-65.
18. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, León-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. *Gastroenterología latinoamericana* 2010; 21: 165-81.
19. Bermudez Díaz L, Torres Domínguez LE, Luis B, Rodríguez González BR. Métodos para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Cubana de Medicina* 2008; 48: 1-14.
20. Frías Ordoñez JS, Otero Regino W. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa. *Revista de Gastroenterología de Perú* 2017;37:246-53.
21. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2019;38:55-66.
22. Poveda YC, Reyes MM, Trespalacios AA, Otero W. Comparación de la prueba de antígenos fecales (Elisa) y test de aliento de la urea frente a histología para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*: Revisión sistemática de la literatura. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2009;24:373-81.
23. Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iiritano E, Gambaro C, Mele MR, et al. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2002;16:1733-8.
24. Aumpan N, Vilaichone R-K, Chotivitayatarakorn P, Pornthisarn B, Chonprasertsuk S, Bhanthumkomol P, et al. High Efficacy of Rapid Urine Test for Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Thai People. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2019;20:1525-9.
25. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl AG, Gisbert JP. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Acta gastroenterológica latinoamericana* 2017;75-85.
26. Escobedo-Belloc M, Bosques-Padilla F. El incremento en la resistencia al antibiótico de *Helicobacter pylori* en México: ¿son la azitromicina más levofloxacina la respuesta? *Revista de Gastroenterología de México* 2019;84: 271-73.
27. Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo MT, Torres M, Pardo R, Sabbagh L. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2015;30:17-33.
28. Atehortúa-Rendón JD, Martínez A, Pérez-Cala TL. Descripción de la resistencia de *Helicobacter pylori* a seis antibióticos de uso frecuente en Colombia. *Revista colombiana de Gastroenterología* 2020;35:351-361.
29. Trespalacios AA, Otero Regino W, Mercado Reyes M. *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in Colombian patients. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2010;25:31-8.
30. Trespalacios AA, Otero W, Arévalo GA, Poutou RA, Rimbara E, Graham DY. Surveillance of levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Bogotá-Colombia (2009-2014). *PLoS ONE* 2016;11:1-10.
31. Arévalo GA, Otero W, Trespalacios AA. *Helicobacter pylori*: resistencia múltiple en pacientes de Bogotá, Colombia. *Biomédica* 2019;39:125-3.
32. Castro Fernández M, Romero García T, Keco Huerga A, Pabón Jaén M, Lamas Rojas E, Llorca Fernández R, et al. Compliance, adverse effects and effectiveness of first line bismuth-containing quadruple treatment (Pylera) to eradicate *Helicobacter pylori* infection in 200 patients. *Revista Española de Gastroenterología* 2019;111:467-70.
33. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014;29:1371-86.
34. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2017;46:106-14.
35. Akazawa Y, Fukuda D, Fukuda Y. Vonoprazan-based therapy for *Helicobacter pylori* eradication: experience and clinical evidence. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2016;9:845-52.
36. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016 ;65: 1439-1446.
37. O'Connor A, Furuta T, Gisbert JP, O'Morain C. Review - Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2020. *Helicobacter* 2020;25:1-9.