

ACTUALIZACIÓN

Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos

HELICOBACTER PYLORI. LA BACTERIA QUE MÁS INFECTA AL SER HUMANO

Manuel Hernández Triana¹

RESUMEN

El *Helicobacter pylori* afecta al 50 % de la población mundial. Esta bacteria ha sido identificada como el agente causal de la úlcera péptica y se ha clasificado además como carcinógeno tipo I. Como resultado de su interferencia con la secreción de ácido por el estómago, esta bacteria es capaz de generar deficiencias en la absorción de nutrientes que pueden comprometer el estado nutricional de los individuos afectados y vincularse con la aparición de manifestaciones carenciales o con el agente causal de enfermedades crónicas. Como una alternativa para los métodos de diagnóstico se propone en la actualidad el uso de isótopos estables y radiactivos idóneos para su identificación. El tratamiento de erradicación además de costoso puede ser inefectivo, generar reacciones adversas en los pacientes o cepas resistentes a los antibióticos, por lo que los estudios de búsqueda de una vacuna para terapéutica y prevención centran la atención de las investigaciones actuales.

DeCS: HELICOBACTER PYLORI; INFECCIONES BACTERIANAS; ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES.

El *Helicobacter pylori* (Hp) fue inicialmente observado en pacientes con gastritis, pero desde su descubrimiento se ha asociado, no solo con esta afección, sino también con úlcera péptica, linfomas y adenocarcinomas gástricos. En los países en desarrollo se estiman cifras de contaminación que resultan alarmantes. La vía de contaminación más probable es la oral y se

le atribuye un papel fundamental a las aguas de consumo contaminadas.

Las manifestaciones gástricas son las más evidentes en la infestación por esta bacteria y existe una gran contradicción sobre el hecho de aceptar que una bacteria patógena infecte al ser humano durante toda su vida sin que esto tenga otras consecuencias que las locales relacionadas con afec-

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Bioquímica Clínica. Investigador Titular.

ciones gástricas. Una posible hipótesis sobre secuelas aun no descritas de la presencia gástrica de esta bacteria se refiere a la posible interferencia con la absorción y utilización de vitaminas del complejo B involucradas en el metabolismo de la homocisteína, la cual generaría un incremento sostenido de sus niveles en sangre y afectación del endotelio vascular. Por esta vía existiría un primer y asombroso punto de entrada para una discusión que no resulta infrecuente en la literatura actual y que consiste en el enfoque infeccioso del agente causal de arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, enfermedades crónicas que encabezan las listas de mortalidad.

Las vías terapéuticas de erradicación del Hp existentes se convierten cada vez en menos confiables a causa de su inefectividad, reacciones adversas, elevado costo o la aparición de cepas resistentes a los antibióticos. Las nuevas estrategias se concentran en la utilización de antígenos de Hp combinados con adyuvantes atenuados de cepas de *Salmonella* que puedan generar niveles suficientes de anticuerpos. Para ello resulta previamente necesario clasificar exactamente la cepa circulante sobre la cual se debe centrar la atención en la elaboración de vacunas.

AISLAMIENTO. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Hasta finales del siglo xx los científicos consideraron al estómago como un ambiente hostil para el crecimiento bacteriano. Por primera vez en 1975, la gastritis se asoció con la presencia en la mucosa gástrica, de una bacteria gramnegativa. En 1983 *B.J. Marshall* y *J.R. Warren* cultivaron de la mucosa gástrica humana un microorganismo gramnegativo, microaerofílico y de for-

ma espirada y estudiaron su asociación con la inflamación del aparato gastrointestinal.¹ El microorganismo cultivado fue previamente incluido en el género *Campylobacter*, con el nombre de *Campylobacter pylori*, pero más tarde se insertó en el nuevo género *Helicobacter*, donde además de Hp, se encuentran al menos otras 11 especies que han sido aisladas de la mucosa gástrica e intestinal de otros mamíferos. Después de este resultado se produjo su aislamiento, caracterización y cultivo. Tres años después ya se presentaron 80 artículos científicos en la reunión de la Sociedad Americana de Gastroenterología.

El Hp es un bacilo multiflagelado gramnegativo y microaerofílico que vive en la capa de *mucus* del estómago, donde está parcialmente protegido del ácido clorhídrico. Esta bacteria segrega ciertas proteínas que atraen a los macrófagos y neutrófilos produciendo inflamación en la zona afectada; produce además grandes cantidades de ureasa, la cual al hidrolizar la urea neutraliza el ácido del estómago en su entorno, mecanismo por el cual se protege aún más del medio externo. La bacteria segrega además proteasas, citotoxinas como interleuquinas (IL)-1-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF_{alpha}), factor de activación plaquetaria (PAF), interferon gamma (INF_{gamma}), especies reactivas de oxígeno (ROS), lipopolisacáridos y fosfolipasas que son las principales responsables del daño de la mucosa que genera el Hp.² Muy recientemente ha sido identificado parte del mecanismo mediante el cual el Hp es capaz de sobrevivir en el medio ácido del estómago. *Sachs* y *otros* en mayo del 2000³ describieron una proteína que nombraron Urel, miembro de las amidoporinas que regula la transferencia de urea del medio externo del estómago hacia el citoplasma del Hp mediante canales que atraviesan la membrana celular. Cuando el medio externo

es excesivamente ácido, los canales incrementan 300 veces la cantidad de urea que entra al citoplasma del Hp y ello resulta en la suficiente producción de amonio para neutralizar el periplasma (área entre las membranas externas e interna). Si la Urel no se encuentra presente, una insuficiente cantidad de urea entra por esos canales y se genera menos amonio. Sin la capacidad para neutralizar el propio periplasma el Hp se hace vulnerable al pH del estómago. Este es su mecanismo de adaptación, defensa y sobrevivencia en esas condiciones hostiles. Los trabajos del año 2000 sobre Hp se centran en la búsqueda de la forma de generar la inhibición de la urea I.⁴

Algunos factores de virulencia del patógeno se han caracterizado. El microorganismo produce varios factores solubles, entre los que se encuentran: la ureasa que permite la colonización en el medio ácido del estómago e induce daño en las células del epitelio gástrico, la citotoxina (VacA) que produce la formación de vacuolas en las células gastrointestinales, la proteína codificada por el gen asociado con la citotoxina (CagA protein), que al igual que VacA está fuertemente asociada con el desarrollo de las úlceras⁵ y la catalasa que permite a la bacteria resistir el ataque de las células inflamatorias del hospedero. Todas las proteínas anteriores, excepto la catalasa, son producidas por el Hp y absorbidas por el epitelio gastrointestinal, lo que desencadena un grupo de señales proinflamatorias que culminan con el reclutamiento y activación de las células inflamatorias.

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

La infección por Hp está ampliamente diseminada, su prevalencia a nivel mundial es del 30 al 50 %. Existe una relación inversa entre el grado de infección con esta

bacteria y el nivel socioeconómico de la región.

En los países desarrollados, la infección por este agente patógeno es poco frecuente en niños y aumenta gradualmente en función de la edad, llegando a alcanzar niveles del 30 % de infestación a los 30 años de edad, valor que se mantiene constante a edades mayores.⁶ En los países en desarrollo, la mayor parte de sus habitantes se encuentran infectados independientemente de la edad, llegando esta infestación a valores cercanos al 70 %.

La presencia del Hp en el aparato gastrointestinal se acompaña invariablemente de manifestaciones de gastritis y en general las terapias antibióticas para erradicar el microorganismo son hoy en día el procedimiento eficaz en la terapéutica de la úlcera gastroduodenal. La asociación entre la infestación con Hp y cáncer gastroduodenal es tan estrecha que en 1994 la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) y la OMS lo clasificaron como carcinógeno de clase I dentro de los agentes causales. La erradicación del Hp de aparato gastrointestinal disminuye también considerablemente las recidivas en úlceras gastroduodenales. La prevalencia de infección por Hp es más de 2 veces superior (odds ratio 2,4) en hijos de madres con antecedentes de úlceras pépticas o duodenales que en madres sanas. La transmisión está completamente justificada por la frecuencia de informes sobre una mayor prevalencia de la infección en hijos de padres infectados.⁷

Se conoce que la infestación por la bacteria suele ocurrir durante la infancia y su cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal, náuseas, vómitos mucosos y malestar general.

El cuadro clínico puede extenderse una semana después de la cual la sintomatología desaparece permanentemente. Esta enfermedad infecciosa, como muchas otras, puede ser asintomática hasta en el 50 % de los adul-

tos. Una vez que la bacteria coloniza el aparato gastrointestinal humano puede producir en pocas semanas o meses una gastritis superficial crónica, la cual al paso de varios años o incluso décadas, puede degenerar en úlcera péptica o adenocarcinoma gástrico.⁸

HELICOBACTER PYLORI, ÚLCERA PÉPTICA Y ESTRÉS PSÍQUICO

Existen pocas evidencias empíricas sobre una posible relación del estrés psíquico y la contaminación por Hp, y estas se encuentran limitadas a estudios del estrés psicológico en pacientes de gastroenterología. En sujetos con dispepsia no diagnosticada, en los deprimidos y ansiosos se detecta una menor infección con Hp.⁹ En pacientes afectados de úlcera péptica, mientras más elevados son los títulos de anticuerpos anti-Hp, menos ansiedad se detecta.¹⁰ Para no ignorar todos los estudios anteriores a la detección del Hp como agente causal de la úlcera péptica se ha propuesto que la contaminación con Hp y el estrés psíquico promueven la patogénesis de la úlcera por vías patofisiológicas que son mayormente aditivas y por lo tanto independientes y complementarias más que sinérgicas.

Las relaciones entre muchos de los factores clásicos contribuyentes a la aparición de úlceras pépticas y la contaminación por Hp han sido estudiadas y no se ha encontrado relación para el consumo de alcohol, tabaco, antiinflamatorios no esteroideos o grupo sanguíneo O¹¹ en poblaciones sin úlcera. Sin embargo, el estrés puede facilitar la evolución de la infección por Hp hacia una úlcera a causa de la hiperclorhidria gástrica, el estrés puede reducir las defensas mucosas del estómago a la invasión por Hp mediante factores contribuyentes como

el hábito de fumar, o incluso la hiperclorhidria gástrica inducida por el estrés puede promover la colonización del duodeno por Hp mediante la neutralización del efecto inhibitorio de la bilis.¹²

HELICOBACTER PYLORI Y ESTADO NUTRICIONAL

En estudios con escolares escoceses e italianos se detectó una mayor infección con Hp en los niños con una baja estatura y reducido peso corporal¹³ y en niños franceses que se examinaron a causa de su baja estatura se detectó el 55 % de positividad para Hp. Otros estudios informan sobre la ausencia de asociación¹⁴ y hasta el presente el vínculo no se encuentra completamente establecido.

HELICOBACTER PYLORI Y ANEMIA

El Hp se propone en la actualidad como agente causal del desarrollo de la deficiencia de vitamina B₁₂ en el adulto. La sola erradicación de esta bacteria es capaz de corregir los niveles de vitamina B₁₂ y la anemia.^{15,16}

En 1999, *Brieva y otros* del Servicio de Neurología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza,¹⁷ España, describieron el caso de una paciente con manifestaciones patológicas del sistema nervioso central y periférico debido a una deficiencia de vitamina B₁₂. Los motivos de consulta de la señora de 54 a fueron parestesias y debilidad en miembros inferiores, las cuales habían sido progresivas en los últimos 2 a y se presentaban conjuntamente con hipoestesia, hipoparestesia, hipereflexia distal, marcha atáxico-espástica y signo de Romberg positivo. Los estudios neurológicos fueron compatibles con una polineuropatía motora

desmielinizante. La prueba de Shilling mostró un déficit en la absorción de vitamina B₁₂ que se corrigió con la administración de factor intrínseco. La gastroscopia reveló una gastritis atrófica. Se encontró una contaminación masiva con Hp y *Giardia lamblia*. El solo tratamiento con antibióticos anti-Hp produjo una total remisión de este cuadro clínico.

Como una de las manifestaciones no gastrointestinales de la infección por Hp ha sido referida la anemia ferropénica.¹⁸ En 2 794 adultos daneses, los niveles de ferritina sérica se encontraron reducidos en personas con títulos elevados de anticuerpos anti-Hp.¹⁹ La curación de la infección por Hp se encuentra asociada con la regresión de la dependencia del hierro y la recuperación de la anemia ferropénica. El tratamiento de erradicación de la infección por Hp mejora la anemia aun en pacientes que no reciben terapia de hierro.²⁰

En 1997, *Diez-Ewald y otros* encontraron 54 % de prevalencia de anemia, 28 % de valores bajos de hierro sérico, 20 % de niveles bajos de ferritina y 91 % de deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ en 406 indios Bari de Venezuela. Una dieta inadecuada y una elevada contaminación con Hp fueron los hallazgos adicionales de este estudio.²¹

La mayor parte de los estudios publicados indican, sin embargo, que los pacientes de anemia perniciosa están infectados con Hp menos frecuentemente que sus controles pareados. A pesar de ello, la infección por Hp pudiese estar presente mucho antes de la instauración de la anemia perniciosa. Por ello son necesarios estudios prospectivos sobre la infestación con Hp en el estadio de gastritis atrófica preanemia perniciosa.

Una interesante correlación entre la autoinmunidad y la infección ha sido informada en pacientes afectados de macroglobulinemia de Waldstrom con úlcera

gástrica y autoanticuerpos de células parietales, en los cuales la infección estaba causada por el Hp.²²

La proliferación inflamatoria y miofibroblástica del estómago (IMP) es una entidad extremadamente rara que se menciona sólo en reportes de casos de revistas internacionales. En el noveno caso pediátrico anunciado en la literatura internacional,²³ se repite los síntomas de dolor abdominal, hemorragias del aparato gastrointestinal superior y engrosamiento de las paredes del estómago, ulceraciones de la superficie luminal y anemia ferropénica. En este caso se encontró una infestación masiva por Hp.

HELICOBACTER PYLORI Y MIGRAÑA

Las primeras indicaciones sobre una posible relación entre dolor abdominal recurrente y migraña fueron informadas en 1995.²⁴ En esta observación inicial, los vínculos con la infección por Hp no fueron demostrados.

La migraña ha sido asociada con desórdenes del tono vascular. El Hp ha sido asociado con típicos desórdenes funcionales vasculares, tales como el fenómeno de Raynaud. La infección por Hp se diagnostica frecuentemente en sujetos con migraña y la erradicación de la infección genera una reducción considerable de la frecuencia de los ataques; la reducción de las sustancias vasoactivas producidas durante la infección se postula que sea el factor patogénico. Los pacientes afectados de infartos miocárdicos y coronariopatías refieren tener más ataques febriles previos al ataque miocárdico y la frecuencia de migraña y prevalencia de anticuerpos anti-Hp en ellos es también significativamente superior cuando se les compara con controles pareados sanos.²⁵

HELICOBACTER PYLORI COMO FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La infección por Hp ha sido asociada con un riesgo, hasta 2 veces mayor de padecer enfermedades cardiovasculares. La asociación es independiente de otros factores, como hábito de fumar, hipertensión arterial e hiperlipidemias.²⁶ A pesar de informes contradictorios,²⁷ la infección por Hp ha sido relacionada en estudios prospectivos, con el infarto del miocardio²⁸ y con la enfermedad coronaria.²⁹ En diabéticos, la presencia de Hp en el aparato gastrointestinal se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.³⁰

Una de las hipótesis se centra en la modificación del metabolismo lipídico. En un estudio de casos y controles en Finlandia se detectó una asociación entre la presencia de Hp y una concentración elevada de triglicéridos en suero y una menor concentración de HDL-colesterol.³¹ La infección crónica por Hp, acompañada de inflamación persistente de la mucosa gástrica, incrementa la concentración de proteínas de fase aguda, como fibrinógeno y ácido siálico, los cuales son predictores de la enfermedad coronaria.³²

Una interesante hipótesis con vinculación a la deficiencia de vitaminas del complejo B, propone a los elevados niveles de homocisteína como factor generador del elevado riesgo prematuro de arteriosclerosis y trombosis venosa. En estudios en animales se ha demostrado el daño epitelial generado por la homocisteína.³³ La homocisteína inhibe la secreción de óxido nítrico por las células endoteliales y esta acción facilita la agregación plaquetaria y la vasoconstricción.³⁴ La homocisteína puede además alterar el balance entre agentes favorecedores e inhibidores de la coagulación sanguínea.³⁵ Existen informes de

hiperhomocisteinemia en adultos (asiáticos y caucásicos) con enfermedad coronaria y que no tenían otras características de la homocistinuria homocigótica.³⁶ Una fuerte correlación ha sido encontrada entre la baja ingestión o bajos niveles plasmáticos de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico. La deficiencia de estas vitaminas se acompaña de hiperhomocisteinemia y sus niveles regresan a la normalidad con la suplementación vitamínica.³⁷ A causa de la diferenciada participación de estas vitaminas en los pasos de remetilación y transulfuración de la homocisteína, los niveles inadecuados de ácido fólico y vitamina B₁₂ conducen generalmente a niveles elevados de homocisteína en ayunas o después de la sobrecarga con metionina respectivamente.³⁸

Una infestación con Hp durante un tiempo muy prolongado es capaz de generar afectaciones del crecimiento en niños por modificaciones gástricas que desembocan en una absorción deteriorada de nutrientes³⁹. Los pacientes infectados con Hp sufren además de una absorción disminuida de ácido fólico⁴⁰ y cobalamina, la cual puede generar incluso las manifestaciones polineuropáticas de la deficiencia de vitamina B₁₂ por la infestación con Hp asociada a giardiasis.⁴¹ Por lo tanto, hipotéticamente, la infestación con Hp es capaz de generar una deficiencia nutricional de esas vitaminas y predisponer a la acumulación de homocisteína. Ya que la infestación con Hp generalmente ocurre en la infancia y persiste durante un tiempo muy prolongado, un estado subclínico de deficiencia de estas vitaminas puede permanecer silente durante un tiempo prolongado y condicionar así el desarrollo de la arteriosclerosis.

Los fenómenos de inflamación crónica se encuentran posiblemente relacionados etiológicamente con la arteriosclerosis, aunque las evidencias son equívocas.⁴² En las placas arterioscleróticas de los vasos

sanguíneos no se detecta al Hp.⁴³ En muestras de suero de 880 adultos varones que participaron en la encuesta de salud del Norte de Finlandia en 1989 se analizó la contaminación por Hp por métodos serológicos. El 52 % mostró resultados positivos. Las concentraciones séricas de colesterol fueron significativamente superiores en hombres infectados por Hp. Esta asociación continuó siendo positiva después de ajustar los valores por edad, índice de masa corporal y clase social. Estos resultados soportan la hipótesis de que las infecciones crónicas modifican el perfil lipídico favoreciendo el desarrollo de la arteriosclerosis, aunque el agente infeccioso no se aísla directamente del órgano afectado.⁴⁴ La infección crónica puede además agravar el desarrollo de placas de ateromas ya en existencia aumentando la activación de las células T, como una respuesta inflamatoria adicional que puede participar en la desestabilización de la íntima de las arterias, resultando en la ruptura de las placas y la precipitación de los síndromes isquémicos agudos y el resultante engrosamiento de la íntima. Una deficiencia de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y especialmente el ácido gamma linoléico, dihomo-gamma linoléico, araquidónico y eicosapentaenoico pueden ser factores responsables de la úlcera duodenal. Pacientes afectados de úlceras duodenales activas tienen bajas concentraciones de estos ácidos grasos en la fracción de los fosfolípidos del plasma, la cual regresa a valores normales después del tratamiento con bloqueadores de la bomba de protones.⁴⁵

Adicionalmente, estos PUFAs tienen la habilidad de inhibir el crecimiento del Hp, suprimir la producción de ácido por el estómago y tanto en animales de experimentación como en el hombre, tienen la facultad de curar las úlceras y proteger a la mucosa gástrica del daño que puede gene-

rar la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos. Como adicionalmente son conocidos por su capacidad para reducir los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, se encuentran indicados en el tratamiento ulceroso.⁴⁶

Es un tema actual desde hace varios años el hecho de que la exposición al Hp, la *Chlamidia pneumoniae* y el Citomegalovirus puede conducir a un elevado riesgo de manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria mediada por procesos autoinmunes.⁴⁷

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA DETECCIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

Inicialmente se consideraba como método estándar de oro de confirmación de la infección por Hp su identificación mediante pruebas histológicas y cultivo provenientes de una muestra de la mucosa gástrica obtenida por endoscopia. Posteriormente se desarrollaron pruebas alternativas con esta muestra que comprendían a la prueba de ureasa rápida, la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) y la tipificación molecular (PCR-RFLP), pero todos ellos tienen el inconveniente de la invasividad y por tanto no son aplicables a portadores sanos; adicionalmente representan el resultado local de la muestra del estómago utilizada y no de todo el órgano, por tanto posible de mostrar falsos negativos.

Las proteínas bacterianas inducibles por estrés térmico tienen reacción cruzada con algunos antígenos de los tejidos humanos creando las bases de la autoinmunidad; estas macromoléculas están relacionadas también con los procesos inflamatorios producidos por el microorganismo.

Sobre esta base, *Evans* desarrolló en 1988 una prueba ELISA, basado en las pro-

teínas de alto peso molecular asociadas al Hp.⁴⁸ Esta prueba tiene ventajas de costo en estudios epidemiológicos: su intervalo de sensibilidad oscila entre 63-97 %. Los estudios serológicos, sin embargo, a pesar de su comprobada eficacia en estudios de terreno presentan el inconveniente de que los anticuerpos una vez que se han producido pueden mantenerse elevados hasta 6 meses después de su erradicación, lo que limita la utilidad de la prueba en los controles de tratamiento.

El Hp se encuentra también localizada en la boca. Las placas dentarias actúan como reservorio. Estudios de cuantificación están actualmente en curso.

El método considerado en la actualidad como el estándar de oro es la prueba del aliento, que utiliza urea marcada con ¹³C ó ¹⁴C. La prueba desarrollada por *Graham y Klein* en 1987 documenta la presencia de la infección momentánea y tiene una respuesta rápida a los efectos de tratamiento y a las reinfecciones que suelen producirse. El Hp produce ureasa, una enzima ausente en el aparato digestivo alto. Por ello al suministrar urea marcada a un paciente y medir la excreción del isótopo por el aire espirado, 30 min después de su ingestión, puede diagnosticarse la infección por esta bacteria. A diferencia de otros métodos, un resultado positivo con la prueba del aliento es confirmatorio de contaminación.⁴⁹ Una modificación de este método ha sido propuesta por el Laboratorio de Radioisótopos de la Universidad de Buenos Aires, en el cual se suministra conjuntamente una solución de urea marcada con ¹⁴C y un coloide de ^{99m}Tc que no se absorbe en el aparato digestivo. Este coloide permite la visualización de la solución de urea dentro del aparato digestivo mediante la utilización de una cámara gamma, lo cual permite localizar exactamente el sitio donde se está produciendo el ¹⁴CO₂ como consecuencia de la

hidrólisis de la urea por el Hp. Esta combinación de la prueba del aliento con ¹⁴C-Urea y la visualización del desplazamiento intragástrico de la solución de Urea-¹⁴C permitió elevar la sensibilidad del método al 98 % y la especificidad al 96 %.⁵⁰

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Los pacientes con úlcera péptica y Hp-positivos deben ser tratados con terapia de erradicación, pero no está definido cuanto debe extenderse esta terapia de erradicación.

Todos los pacientes con historia de úlcera que hacen uso frecuente de antiácidos necesitan ser identificados y tratados. Se desconoce si los pacientes sin úlcera se benefician del tratamiento antibiótico. Un tratamiento empírico ha sido sugerido para la dispepsia con el objetivo de curar a todos los pacientes con úlcera oculta. En poblaciones con una elevada incidencia de enfermedad ulcerosa debe ser más barato prescribir antibióticos a todos los pacientes dispépticos con prueba de Hp positiva que investigar a todos los dispépticos para confirmar el diagnóstico de úlcera.

El cambio más significativo de la terapéutica en los últimos 5a ha sido el desarrollo de tratamientos cortos efectivos. La primera terapia definida en 1988 comprendía el suministro triple de la combinación de bismuto con 2 antibióticos. Este resultó al final ser un régimen complicado con marcados efectos colaterales, variable de un centro a otro e inefectivo con bacterias resistentes al metronidazol. Con el objetivo de simplificar el régimen, se introdujo la terapia dual.

La amoxicilina es generalmente más eficaz a pH neutral y mediante su combinación con un inhibidor de la bomba de protones como omeprazol se podían obtener

porcentajes de erradicación del 55 % después de 2 semanas y con escasos efectos colaterales.⁵¹ Una terapia dual en la cual se combina el omeprazol con la claritromicina resultó ser más consistente,⁵² pero los resultados también variaban y frecuentemente se encontraban por debajo del 70 %. Por todo lo anterior estos procedimientos han caído en desuso en Europa.

La introducción del RBC (ranitidine bismuth citrate) vino entonces a aportar nuevas ventajas terapéuticas. La ranitidina como antagonista de los receptores de H₂ genera una disminución de la acidez gástrica mientras que el bismuto, como agente citoprotectivo es activo en contra del Hp. El RBC solo es inefectivo cuando se usa en la erradicación del Hp, sin embargo, cuando se usa en combinación con la amoxicilina, los resultados son muy favorables. Cuando se desean alcanzar niveles de erradicación superiores al 85 % debe utilizarse el RBC en combinación con la claritromicina,⁵³ un antibiótico que es particularmente efectivo contra el Hp, posiblemente porque se concentra por la mucosa gástrica. En la actualidad se recomienda utilizar RBC con claritromicina 500 mg 2 veces al día durante 2 semanas. Por supuesto, que a estas elevadas dosis, las 2 desventajas del método son su elevado costo y la posibilidad de efectos colaterales. Buenos resultados en comparación con los que se logran usando la terapia triple, se obtienen cuando se utiliza un régimen como este propuesto durante 7 d.

Una terapia adicional que reduce el costo y que da buenos resultados con el tratamiento por una semana es la clásica terapia triple con bismuto y en combinación con un inhibidor de la bomba de protones. Algunas veces a esta se la conoce también como terapia cuádruple y tiene todas las

desventajas de los regímenes complicados pero la duración es corta y por ello reduce el riesgo de los efectos colaterales.⁵⁴

La variante más ampliamente utilizada e investigada es la terapia triple basada en un inhibidor de la bomba ácida que se suministra durante 7 d. Se estructura de forma tal que se suministra un inhibidor de la bomba ácida con 2 de los siguientes 3 antibióticos: nitroimidazol, amoxicilina y claritromicina.⁵⁵ Su ventaja es que el tratamiento tiene lugar por 7 d con 2 dosis diarias. El inhibidor que se recomienda es el omeprazol, aunque otras drogas similares son igualmente efectivas. La sustitución de un antagonista de los receptores H₂ por el inhibidor de la bomba ácida ha sido también usado con éxito en algunos estudios.

Un régimen usado con frecuencia es la combinación de omeprazol con metronidazol, 400 mg 2 veces al día y claritromicina 250 mg 2 veces al día. Su mayor crítica es que en muchos países el Hp tiene una elevada resistencia al metronidazol y se supone que en los países desarrollados hasta el 80 % de los individuos pueden ser portadores de Hp resistentes. Los más recientes estudios en este campo indican que el omeprazol desempeña una función fundamental en la erradicación del Hp a pesar de la presencia de cepas resistentes de esta bacteria.⁵⁶

Por todo lo anterior la combinación de la terapia triple con omeprazol-amoxicilina-claritromicina, con la cual la mayor parte de los estudios publicados muestran cifras de erradicación superiores al 90 %, elimina las interferencias que pudiese producir la posible resistencia, se ha convertido en la más popular en el momento actual y es tan efectiva como la que incluye al metronidazol (omeprazol-amoxicilina-metronidazol, porcentaje de erradicación 80 %).

TENDENCIA ACTUAL E INVESTIGACIONES FUTURAS SOBRE *HELICOBACTER PYLORI*

La definición de las relaciones entre esta infección y la génesis de cáncer estomacal debe ser definida, más particularmente los mecanismos de interacción entre la infección por Hp, los factores genético del huésped y los factores dietarios. También requiere de definiciones la reversibilidad de las anormalidades relacionadas con el cáncer (hipoclorhidria, atrofia y metaplasia intestinal) una vez que haya tenido lugar la erradicación de la infección por Hp. Se requiere también de métodos seguros y extensibles para la identificación y terapia de sujetos Hp-positivos y en elevado riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Debe definirse también la interacción entre el Hp y los inhibidores de la bomba de protones que pueden elevar la predisposición al cáncer gástrico. El remplazamiento de la endoscopia como método diagnóstico para pacientes adultos afectados de dispepsia no complicada y no asociada a antiinflamatorios no esteroideos. El mejoramiento de las terapias de erradicación estará en dependencia del desarrollo de antibióticos más eficaces y de vacunas terapéuticas.

La eliminación de la infección a gran escala dependerá de la prevención de su transmisión de persona a persona. La obtención de esta meta requerirá, sin embargo, de conocimientos adicionales sobre el

modo de transmisión, particularmente en la infancia, y de desarrollo de vacunas profilácticas.⁵⁷ Se requiere de estudios adicionales sobre la función de la infección por Hp y la predisposición a otras infecciones entéricas en el Tercer Mundo, como resultado de la hipoclorhidria inducida por el Hp, la dispepsia no ulcerosa, la anemia perniciosa, arteriosclerosis y la enfermedad ulcerosa por antiinflamatorios no esteroideos.

Un gran interés actual se encuentra centrado en las manifestaciones extraintestinales de la infestación por Hp como son el retraso en el crecimiento corporal, la anemia ferropénica, arteriosclerosis y migraña. Estos aspectos quedan en la actualidad en el campo de lo controversial.

Un aspecto de debate importante a nivel internacional es la magnitud de la infección por Hp como una peligrosa enfermedad de magnitud a considerar como elevada en el mundo desarrollado o con niveles alarmantes en el mundo en desarrollo. La gran interrogante en el momento actual se centra en la discusión de si deben introducirse o no medidas masivas para su erradicación, ¿cuáles son sus vías de transmisión?, ¿contribuye el Hp al desarrollo de otras afecciones gástricas o contrariamente puede la infección por Hp conferir al individuo infectado algunos beneficios aún no identificados? Transcurrirán algunos años antes de que estas interrogantes estén completamente aclaradas.

SUMMARY

Helicobacter pylori affects around 50 % of the world population. This bacterium has been identified as the causal agent of peptic ulcer and it has also been classified as type I carcinogen. As a result of its interference with the secretion of acid by the stomach, this bacterium is able to generate deficiencies in the absorption of nutrients that may compromise the nutritional status of the affected individuals and may be linked to the appearance of deficiency manifestations or to the causal agent of chronic diseases. The use of stable and radioactive isotopes suitable for its identification is proposed at present as an alternative for the diagnostic method. The eradication

treatment may be not only expensive but ineffective and it may also generate adverse reactions in patients or strains be resistant to antibiotics. Therefore, the studies to find a vaccine for therapy and prevention are the center of present research.

Subject headings: HELICOBACTER PYLORI; BACTERIAL INFECTIONS; GASTROINTESTINAL DISEASES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
2. Konturek SJ, Konturek PC, Pieniazek P, Bielanski W. Role of *Helicobacter pylori* infection in extragastrroduodenal disorders: introductory remarks. *J Physiol Pharmacol* 1999;50(5):683-94.
3. Sachs G, et al. Urel regulates the amonia production of *Helicobacter pylori*. *Science* 2000;287:482-5.
4. Berger A. Scientists discover how *Helicobacter* survives gastric acid. *BMJ* 2000;320:268.
5. Martin JB. Role of VacA and the CagA locus of H Pylori in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(Suppl 1):73-8.
6. Pounder RE, Ng D. the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:833-9.
7. Dominici P, Bellentani S, Di Biase Anna Rita, Saccoccio G, Le Rose et al. Familia cluestring of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999;319:537-41.
8. Martin JB. The role of *H. pylori* in gastritis and its progress to peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:27-30.
9. Jaakimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999;319:1040-4.
10. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scibano ML, Berto E, Spinella S, et al. Pattern of biologic and psychologic risk factors for duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:110-7.
11. Lee A, Dixon MF, Danon SJ, Kuipers E, Megraud F, Larwsson M, et al. Local acid production and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:461-5.
12. Han SW, Evans DG, el-Zaatari FA, Go MF, Graham DY. The interaction of pH, bile, and *Helicobacter pylori* may explain duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1135-7.
13. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Northfiel TC, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. *BMJ* 1994;309:1119-23.
14. Oderda G, Palli D, Saieva C, Chiorboli E, Bona G. Short stature and *Helicobacter pylori* infection in Italian children prospective multicentre hospital based case-control study. *BMJ* 1998;317:514-5.
15. Stopeck A. Links between *Helicobacter pylori* infection, cobalamin deficiency, and pernicious anemia. *Arch Intern Med* 2000;160(9):1229-30.
16. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. *Helicobacter pylori*-is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160(9):1349-53.
17. Brieve L, Ara JR, Bertol V, Canellas A, Agua C del. Polyneuropathy caused by vitamin B12 deficiency secondary to chronic atrophic gastritis and giardiasis. *Rev Neurol* 1998;154:1019-20.
18. Capurso G, Marignani M, Delle Fave G, Annibale B. Iron-deficiency anemia in premenopausal women: why not consider artrophic body gastritis and *Helicobacter pylori* role? *Am J Gastroenterol* 1999;94:109-15.
19. Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, De Alessandri A. Unexplained refractory irondeficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:116-9.
20. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998;115:268-74.
21. Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668-72.
22. Diez Ewald M, Torres Guerra E, Layrisse M, Leets I, Vizcaino G, Arteaga Vizcaino M. Prevalence of anemia, iron, folic acid and vitamin B12 deficiency in two Bari Indian communities from western Venezuela. *Invest Clin* 1997;38:191-201.

23. Jonsson V, Kierkegaard A, Salling S, Molander S, Andersen LP, Christiansen M, et al. Autoimmunity in Waldenström's macroglobulinaemia. *Leuk Lymphom* 1999;34:373-9.
24. Esteveao Costa J, Correia Pinto J, Rodrigues FC, Carvalho JL, Campos M, Dias JA, et al. Gastric inflammatory myofibroblastic proliferation in children. *Pediatr Surg Int* 1998;13:95-9.
25. Mavromichalis I, Zaramboukas T, Giala MM. Migraine of gastrointestinal origin. *Eur J Pediatr* 1995;154:406-10.
26. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Gambrielli M, Franceschi F, Ojetti V, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatogastroenterology* 1998;45:765-70.
27. Martide-de-Argila C, Boixeda D, Fuertes A, Canton R, Barba M, Gispert JP, et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Gut* 1995;37(Suppl 1):A25.
28. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998;316:1130-2.
29. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1998;98:845-50.
30. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men [see comments]. *Heart* 1996;75:568-72.
31. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996;75:573-5.
32. Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *Br Med J* 1991;302:143-6.
33. Sung JY, Sanderson JE. Hyperhomocysteinaemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1996;76:305-7.
34. Harker LA, Slichter SL, Scott CR, Ross R. Homocystinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974;291:537-43.
35. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki M, Rabbini LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308-18.
36. Stampfer MJ, Malinow MR, Wiler WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-81.
37. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1988;81:466-74.
38. Miller JW, Nadeau MR, Smith D, Selhub J. Vitamin B6 deficiency vs. Folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1033-9.
39. Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C. A two-year of *H. pylori* infection in children. *J Clin Microbiol* 1994;32:461-3.
40. Markle HV. Coronary artery disease associated with *Helicobacter pylori* infection is at least partially due to inadequate folate status. *Med Hypotheses* 1997;49:289-92.
41. Brieva L, Ara JR, Bertol V, Canellas A, Agua C del. Polyneuropathy caused by vitamin B₁₂ deficiency secondary to chronic atrophic gastritis and giardiasis. *Rev Neurol* 1998;26:1019-20.
42. Pilotto A, Rumor F, Franceschi M, Leandro G, Novello R, Soffiati G, et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and extracardiac atherosclerosis in dyspeptic elderly subjects. *Age Ageing* 1999;28:367-71.
43. Malnick SD, Goland S, Kaftoury A, Schwarz H, Pasik S, Mashiach A, et al. Evaluation of carotid arterial plaques after endarterectomy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Cardiol* 1999;83:1586-7, A8.
44. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis* 1999;142:207-10.
45. Muhlestein JB. Bacterial infections and atherosclerosis. *J Investig Med* 1998;46:396-402.
46. Das UN. Hypothesis: cis-unsaturated fatty acids as potential anti-peptic ulcer drugs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;58:377-80.
47. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, Hood S, McColl KE, Hillis WS. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998;19:387-94.

48. Pérez-Pérez GI, Brown WR, Cover TL, Dunn BE, Cao P, Martin JB. Correlation between serological and mucosal inflammatory responses to *H. pylori*. Clin Diagn Lab Immunol 1994;1:325-9.
49. Boccio J, Zubillaga M. *Helicobacter pylori*. Conceptos actuales. Editorial. APPTLA 1997;47:194-6.
50. Zubillaga M, Oliverti P, Calcagno ML, Coldman C, Caro R, Mitta A, et al. Min 14C-UBT: A combination of gastric basal transit and ¹⁴C-Urea Breath Test for the detection of *Helicobacter pylori* infection in human beings. Nuclear Med Biol 1997;24:565-9.
51. Curren European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection, the Maastricht consensus report. Gut 1997;41:8-13.
52. Axon ATR, Moayyedi P. Eradication of *Helicobacter pylori*: omeprazole in combination with antibiotics. Scan J Gastroenterol 1996;31 Suppl:82-9.
53. Bardhan KD, Dallaire C, Eisold H, Duggan AE. Ranitidine bismuth citrate with claritromycin for the treatment of duodenal ulcer. Gut 1997;41:181-6.
54. de Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995;345:817-20.
55. Labenz J, Stolte M, Peitz U, Tillenberg B, Becker T, Boersch T. One week triple therapy with omeprazole, amoxicillin and either claritromycin or metronidazole for cure of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:207-10.
56. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, Batyerdoerffer E, O'Morain C, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. Helicobacter 1996;1:138-44.
57. McColl KE. What remaining questions regarding *Helicobacter pylori* and associated diseases should be addressed by future research view from Europe. Gastroenterology 1997;113:5158-62.

Recibido: 9 de octubre del 2000. Aprobado: 13 de noviembre del 2000.

Dr. Manuel Hernández Triana. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta No. 1158, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, CP 10300, Cuba.