



# HELICOBACTER PYLORI Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

Revisión de tema en Medicina Interna y Gastroenterología  
Equipo de Trabajo Nasajpg of medicine

## Definición

El *Helicobacter Pylori* se ha descrito en diferentes cuadros clínicos asociados a la infección por esta bacteria, entre los cuales tenemos; dispepsia no ulcerosa (DNU), úlcera duodenal, úlcera gástrica, cáncer gástrico, linfoma gástrico, gastropatía hipertrófica.

## Epidemiología

En la actualidad se considera que dicha bacteria produce la infección crónica más común en el mundo y es la causa más frecuente de gastritis. En los países subdesarrollados se presenta en 75% de la población menor de 20 años, y en 90 a 100% en mayores de 50 años con afección similar en ambos géneros y aproximadamente el 40% de las personas en los países desarrollados está afectada. En todas las áreas, la prevalencia se asocia con un nivel socioeconómico bajo y con una edad avanzada. La mayoría de las personas continúan infectadas de por vida a no ser que reciban tratamiento.

## Etiología

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria gramnegativa que se relaciona con la enfermedad acidopéptica descrita en 1983 por Marshall y Warren. Tiene forma curva y espiral, lo cual le permite una gran movilidad. Cuenta con varios flagelos unipolares que hacen que la bacteria atraviese la capa de moco. Al parecer, dichos flagelos son sensores de pH en el ambiente acidófilo, variable de la luz gástrica y de la capa de moco. Se identificaron genes Fla A y Fla B que regulan a dichos flagelos, la deficiencia de ellos por mutaciones impide la colonización bacteriana. El *H. pylori* es un parásito obligado, se beneficia de otra especie, no se encuentra en forma libre en la naturaleza y la infección natural es específica de primates, entre ellos el humano.



Figura 12-1. Aspecto microscópico del Hp

### Factores de riesgo: hacinamiento

Los datos sobre cómo se contrae el microorganismo son controvertidos, aunque las condiciones de vida con hacinamiento e higiene deficiente guardan relación con tasas más altas de infección. La transmisión parece basarse en la diseminación persona a persona. No obstante, no se conoce con precisión el mecanismo exacto de transmisión.

### Fisiopatología

La presencia de la bacteria en la cámara gástrica se vincula con mecanismos patogénicos a través de dos teorías: la teoría Gastrin-link asociada con el aumento en la producción de ácido y pepsina, y la teoría Leaking-roof por daño a los mecanismos de citoprotección. Los organismos que colonizan el estómago exportan los iones de hidrógeno desde el citoplasma, con lo cual crean un microambiente alcalino alrededor de ellas, con un pH entre 6 y 7, que le permite protegerse del medio acidófilo del estómago, con bajas atmósferas de O<sub>2</sub> (5-15%) adicionando bióxido de

carbono (CO<sub>2</sub>). Aunque la mayoría de las bacterias nadan con libertad en el moco gástrico, el *H. pylori* coloniza el antro gástrico, que se facilita por la acción hidrolizante de la enzima ureasa y por su movilidad.

La densidad bacteriana es mucho menor en el cuerpo gástrico. Alrededor de 21% de las bacterias tiene una molécula adhesiva que le permite fijarse a la superficie de las células del cuello del antro. La bacteria produce varias enzimas, entre ellas la fosfolipasa A2 y la fosfolipasa C, que están envueltas en la rotura de la capa de moco gástrico y de los fosfolípidos de la capa de surfactante que recubre las células epiteliales gástricas con una pérdida de su hidrofobicidad y generación de lisofosfolípidos que tienen actividad lítica.

La ureasa, proteína de 500-600 kD, es otra enzima vital para la bacteria; la ureasa hidroliza la urea del jugo gástrico, del moco y de la mucosa, con lo que producen hidróxido de amonio, que contribuye directamente al daño histológico, y el bióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Esta enzima protege a la bacteria del ácido al producir amonio, que neutraliza el ácido clorhídrico y crea un microambiente alcalino. Por otra parte, se sugiere que el amonio puede ser una fuente de nitrógeno (N) para la síntesis proteica necesaria para la adhesión bacteriana. Otras enzimas



bacterianas son: la lipasa y la proteasa, que degradan el moco gástrico, el cual pierde sus cualidades protectoras al desintegrar la estructura polimérica de mucina; la catalasa y superóxido dismutasa que detoxifican los radicales tóxicos del oxígeno, y la lipopolisacaridasa, que puede favorecer la persistencia bacteriana.

La colonización bacteriana produce la liberación de citocinas con una marcada respuesta inflamatoria de la mucosa, con lo cual dañan y alteran los mecanismos secretorios al inhibir la liberación de somatostatina y gastrina. Por otra parte, el huésped responde para protegerse de la infección y produce inmunoglobulinas (Ig) del tipo secretorio Ig A, que estimula la célula T reguladora, que origina distintos tipos de citocinas. Además, se incrementa la producción de interleucinas: Il-1, Il-6, Il-8 y factor de necrosis tumoral y gamma-interferón.

La gastritis superficial se caracteriza por un infiltrado, semejando bandas, de linfocitos y células plasmáticas que ocupan la porción superficial de la mucosa gástrica. La gastritis atrófica, que provoca la infección *H. pylori* en la mayoría de los pacientes, se define como la pérdida de la estructura glandular y colapso del esqueleto de reticulina de la mucosa, por lo regular es producto de una gastritis crónica persistente. El *H. pylori* produce una

respuesta inflamatoria de intensidad variable. En la fase aguda, la infección se caracteriza por una marcada acumulación de neutrófilos polimorfonucleares que dañan de manera directa la mucosa e incrementan la permeabilidad epitelial; en la fase crónica el proceso se atribuye al infiltrado mononuclear y linfoplasmacitario dentro de la mucosa. El grado de la infección y la severidad del daño a la mucosa se relacionan con la extensión de la infiltración por neutrófilos. Existe una correlación estrecha entre la prevalencia de los folículos linfoides y el infiltrado de células mononucleares y la colonización por *H. pylori*; los folículos linfoides nunca se encuentran en la mucosa normal gástrica.

### **Enfermedades asociadas**

El *H. pylori* se relaciona, de manera directa, con la úlcera péptica gastroduodenal, con el cáncer y el linfoma (maltoma) gástricos y con otras entidades, como la dispepsia no ulcerosa, la gastritis linfocítica, la enfermedad de Ménétrier y la enteropatía perdedora de proteínas. Se conoce que la infección por *H. pylori* es la mayor causa de la inflamación crónica de la mucosa gástrica, que evoluciona con los años a gastritis atrófica y metaplasia intestinal, que son consideradas como los cambios fenotípicos o marcadores de riesgo



más tempranos en la cascada de eventos que llevan al desarrollo del cáncer gástrico de tipo intestinal; la infección persistente incrementa este riesgo, en promedio el adenocarcinoma aparece en el transcurso de 15 a 20 años.

Existen dos datos que llaman la atención:

1) A pesar de que la bacteria es cosmopolita sólo unos cuantos individuos evolucionarán a la degeneración maligna.

2) Que existe una gran variabilidad geográfica de cáncer gástrico. La relación de la bacteria con el adenocarcinoma gástrico se demostró en el Modelo de Pelayo Correa, mediante la progresión de mucosa normal a gastritis crónica activa, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y cáncer.

Los mediadores de la inflamación, como los radicales libres del oxígeno al liberarse, producirán un daño en el DNA, lo que conlleva a la apoptosis a gran escala en el antro gástrico, con lo cual se disminuye la estructura glandular, y se desarrolla la atrofia de la mucosa, lo que condiciona modificaciones genéticas con potencial mutagénico. La bacteria crea un proceso inflamatorio secundario a la producción de nitrosaminas y del superóxido dismutasa, que lleva a un

daño oxidativo del DNA; uno de los marcadores con mayor sensibilidad para valorar este daño es la 8-hidroxideoxiguanosina.

En 1994 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), después de revisar la literatura disponible publicada, consideró al *H. pylori* como un representante del grupo I (exposición a carcinógeno); y concluyó que existe evidencia suficiente en humanos para demostrar que la infección incrementa el riesgo de cáncer.

Recién se informó que el *H. pylori* coloniza con frecuencia la mucosa del cardias y de la unión esofagogástrica, así como la mucosa esofágica en 52% de los individuos con esófago de Barrett, y aunque los datos son controversiales se desconoce la importancia de los mismos. Algunos autores sugieren que la presencia de *H. pylori* en el antro gástrico producirá la colonización esofágica debido al reflujo, pero no existe información epidemiológica que soporte la función del *H. pylori* en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). El material refluido puede producir, en el esófago distal, erosiones longitudinales cubiertas de fibrina con eritema perilesional (esofagitis péptica), úlceras, Barrett o estenosis esofágica, las cuales se presentan entre 10-20%

de los casos de RGE.



Gastritis aguda y crónica



Enfermedad ulcerosa péptica



Adenocarcinoma gástrico.  
linfoma no hodgkiniano

## Cuadro clínico

Los pacientes pueden presentar dolor epigástrico y úlceras, hemorragia por gastritis o úlceras, o dolor, náuseas, vómitos y disminución de peso por neoplasias. La anemia por pérdida crónica de sangre puede ser el único síntoma en los que experimentan dolor. El cuadro de dispepsia crónica puede desarrollarse durante años. Se sabe que el *H. Pylori* produce gastritis aguda. En esta situación puede, de hecho, provocar una aclorhidria aguda grave que parece ser autolimitada. No solo la enfermedad prolongada puede originar una ulceración sino que también se ha demostrado que provoca atrofia gástrica, y junto con cualquier metaplasia, parece dar lugar a un riesgo elevado de adenocarcinoma.

## Diagnostico

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* puede realizarse por métodos invasivos y no invasivos, con una sensibilidad y especificidad superiores a 90%; entre ellos está la prueba rápida de ureasa, demostración histológica

apoyada en técnicas de tinción y cultivo, que a pesar de ser el más específico es de difícil realización, y hace poco la introducción de técnicas de biología molecular para determinar PCR. Existen métodos no invasivos, como la serología, útil en detecciones epidemiológicas y la prueba de aliento con eficacia posterior a la erradicación.

- El examen histológico se efectúa a través de una endoscopia con material de biopsia de la mucosa gástrica y una evaluación histológica y de tinción apropiada. Puesto que es difícil que crezca *H. Pylori* en el cultivo, ya no se utilizan los cultivos para establecer el diagnóstico de los aspirados gástricos y de tejido gástrico. En cambio, puede utilizarse la prueba rápida de la ureasa (prueba CLO) colocando material de biopsia gástrica en un medio de ureasa que cambia de color cuando la ureasa de las bacterias metaboliza la urea.



- Las pruebas serológicas son sensibles y tan específicas como la evaluación histológica con biopsia. Muchos autores las han adoptado para el uso rápido en la consulta en sangre entera. No obstante, solo el anticuerpo inmunoglobulina G (IgG) es fiable. Los anticuerpos IgA e IgM no son fiables. Las pruebas serológicas son útiles en tanto que establecen que el paciente ha tenido la infección. Sin embargo, existe controversia en cuanto a la rapidez con que desaparece el anticuerpo después del tratamiento y, por consiguiente, la serología no es una prueba adecuada para determinar si el tratamiento es efectivo.
- La prueba de la urea en el aire de la respiración con C13 o C14 es exacta y puede utilizarse administrando a un sujeto el carbón marcado, y posteriormente, precisando si ha sido liberado de las bacterias por la actividad de la ureasa en el estómago, se ha absorbido y se ha medido en el aire espirado.
- La prueba del antígeno fecal es el último método no invasivo. Las evaluaciones son tan exactas como los métodos histológicos. Esta prueba puede emplearse fácilmente para monitorizar la efectividad del tratamiento.

## Tratamiento y manejo

Muchos regímenes terapéuticos emplean múltiples combinaciones de sulfato de bismuto y numerosos antibióticos, entre los que se incluyen el metronidazol, la tetraciclina, la amoxicilina, y la claritromicina. La evolución dura entre 7 y 14 días. El régimen terapéutico más utilizado es el tratamiento triple, que engloba un IBP administrado dos veces al día mas amoxicilina en dosis de 1 000 mg dos veces al día, mas claritromicina en dosis de 500 mg dos veces al día o metronidazol en dosis de 500 mg dos veces al día.

El tratamiento triple o cuádruple que engloba bismuto es igual de efectivo. El tratamiento triple administraría comprimidos de bismuto (dos o cuatro veces al día) más tetraciclina en dosis de 500 mg cuatro veces al día y metronidazol en dosis de 250 mg tres veces al día, o se emplearía bismuto en una terapia cuádruple que incluiría un IBP dos veces al día a parte de los dos antibióticos.

Si el paciente presenta un carcinoma el tratamiento resulta vital. Sin embargo, cuando se desarrolla un linfoma o una lesión linfoidea asociada con la mucosa, se ha comunicado remisión del linfoma si se ha erradicado H. Pylori.



Algunos microorganismos son resistentes y el tratamiento fracasa. Se produce un fracaso terapéutico en el 5 al 10% de los tratados. Puede darse a causa de cepas resistentes o puede

asociarse con el tabaquismo o con una colonización densa por cepas cag-negativas.

Hay 7 opciones terapéuticas, pero la más utilizada es la primera.

1	=	P-A-C
2	=	P-M-C
3	=	O-B-M-T
4	=	O-B-F-T
5	=	P-A-R
6	=	P3-A3
7	=	P3-A3-CF

A	=	Amoxicilina 1 g BID
A3	=	Amoxicilina 1 g TID
M	=	Metronidazol 500 mg TID
C	=	Clarithromicina 500 mg BID
P o O	=	Cualquier IBP (omeprazol en dosis de 20 mg BID o equivalente)
P3	=	IBP en triple dosis (omeprazol en dosis de 40 mg TID o equivalente)
R	=	Rifabutina en dosis de 300 mg BID (carta original en <i>N Engl J Med</i> ?)
F	=	Furazolidona 100 mg QID
CF	=	Ciprofloxacino 500 mg BID
B	=	Citrato de bismuto 120 mg QID (De Nol ) o subsalicilato de bismuto 250 mg QID (2 comprimidos de Pepto Bismol QUID)
T	=	Tetraciclina 500 mg QID

BID, dos veces al día; TID, tres veces al día; QID, cuatro veces al día; IBP, inhibidor de la bomba de protones

### Evolución y pronóstico

La terapia efectiva es gratificante cuando en los pacientes con gastritis crónica o con úlcera péptica remiten los síntomas y la enfermedad. El tratamiento inicial es eficaz en el 70 a 95% de los pacientes, dependiendo del paciente y del régimen. Cuando una cepa es resistente, debe proseguirse con el tratamiento de la enfermedad asociada hasta que pueda contemplarse una estrategia para erradicar el microorganismo. El intento de erradicación debería proseguir incluso si tarda años, ya que proceder de otro modo se considera actualmente un factor de riesgo de adenocarcinoma. Si el paciente presenta una neoplasia asociada, la evolución y el pronóstico

dependen, desgraciadamente, del grado y la extensión de la neoplasia.

### Bibliografía

- Netter. Gastroenterología. III Massom
- Gastroenterología. Perez Torres. Mac Graw Hill
- Fundamentos de medicina, enfermedades infecciosas 6 ta edición.