

# HELICOBACTER PYLORI. ¿EN QUE PUNTO ESTAMOS?

Dr Antonio Morales

CENTRO DE GASTROENTEROLOGIA

HOSPITAL CLINICO U. DE CHILE

El descubrimiento del *Helicobacter pylori* (HP, bacteria que infecta el estómago y áreas con mucosa gástrica), y su posible participación en enfermedades gastrointestinales, despertó interés en médicos, pacientes, población general y expertos en salud pública, por ser tan frecuente la patología gastroduodenal benigna y maligna que presenta alguna huella de esta infección.

Descrito hace más de diez años<sup>1</sup> y relacionado con lesiones microscópicas de gastritis, se le ha encontrado en elevada proporción de personas, en todo país donde ha sido investigado, con mayor prevalencia en las vastas porciones del mundo en vías de desarrollo y mostrando declinación en los países que han alcanzado niveles de desarrollo, de los que puede haber un 40% o más infectados, aumentando su frecuencia con la edad<sup>2-8</sup>.

## DIAGNOSTICO

Varios métodos existen para su detección<sup>9</sup>: El HP se visualiza con cierta facilidad en biopsias con tinciones corrientes o argénticas, requiere examen cuidadoso, observándose de preferencia en el mucus o la superficie epitelial de la mucosa; en nuestro medio, no es ha-

bitualmente informado. También puede ser demostrado con extendidos (frotis) de mucosa gástrica o con cultivos, más engorrosos en las situaciones clínicas comunes. El test de ureasa, hecho con trozo de biopsia tomada en endoscopia, si bien indirecto, es de valor decisivo por su rapidez, elevada especificidad y sensibilidad.

Indirectamente, se hace el diagnóstico detectando anticuerpos en sangre, saliva u orina o bien, como un test de ureasa más sofisticado, midiendo carbono marcado en aire espirado después de administrar, por vía oral, urea marcada con un isótopo.

Después de su descripción en pacientes estudiados con endoscopia en Chile la prevalencia es considerada elevada<sup>10,12</sup>, siendo muy constante la existencia de daño histológico de tipo inflamatorio (gastritis) en la mucosa infectada.

Diversos estudios señalan la mejoría histológica de la gastritis en programas de tratamiento con antibacterianos. La interpretación es difícil, pues muchos esquemas contienen drogas de variados efectos, antsecretores, citoprotectores o antibacterianos, combinados. La sola acción antsecretora no da los resultados encontrados con antibacterianos, pero un esbozo de ambos efectos se vislumbra en el efecto de bloqueadores de la bomba de protones (responsable de la secreción del hidrógeno celular al lumen), como son Omeprazol y Tanzoprazol.

Por razones que no son claras, el HP contribuye a la patogenia de la úlcera gástrica y duodenal<sup>13-19</sup>. La infección precede a la úlcera, es un elemento de riesgo, su desaparición es paralela a mejor cicatrización y menores recurrencias. En muchos casos, las úlceras pueden presentarse por efecto predominante de otros mecanismos, como es el caso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, o el síndrome de Zollinger Ellison. En ausencia de

estas otras etiologías, la infección por HP es casi universal en la enfermedad ulcerosa.

Numerosas observaciones bien controladas muestran que tratamientos agresivos antibacterianos permiten cicatrización de las úlceras en períodos similares al tratamiento antiácido, pero que además otorgan una mayor seguridad de evitar la recurrencia de la enfermedad, lo que es paralelo a una limpieza de la mucosa de la infección y de los signos inflamatorios.

Una serie de interrogantes se encuentran en investigación, sin respuesta por el momento: ¿por qué la susceptibilidad de algunos a hacer la úlcera? ¿Existen diferencias en la agresividad de algunos bacterios y no de otros? ¿Se crea inmunidad una vez erradicada la infección?

## TRATAMIENTO

Por no existir modelo experimental y no coincidir la sensibilidad de antibacterianos *in vivo* e *in vitro*, se siguen ensayando numerosos esquemas. El más empleado en nuestro medio es la asociación de Omeprazol y Ampicilina.

El efecto de Omeprazol probablemente sea permitiendo un mejor efecto antibacteriano al reducir volumen y acidez en la secreción, reemplazo de HP por otras bacterias, mayor sobrevida de inmunoglobulinas o mejoría de la función eosinófila. Se ha observado, durante el tratamiento, más fácil desaparición del bacterio en zona antral, aun persistiendo en casos rebeldes en el cuerpo, atribuyéndose esta desigual respuesta a la modificación del medio por el efecto antiácido. Pasadas cuatro semanas post tratamiento la distribución se equipara.

La efectividad de esta combinación, es similar, en cicatrización y efectividad antibacteriana, al empleo de triple asociación de Ampicilina, Metronidazol o subsalicilato de bismuto.

Los plazos inicialmente de cuatro semanas, son reducidos a dos en la actualidad. Un número relativamente importante (15-20%) pueden no mostrar erradicación del germen y quedar expuestos a recurrencia ulcerosa. Por esto, se investigan alternativas con otras drogas (Tetraciclina, Claritromicina, Azytromicina y otras) o con tratamientos más breves con dosis incrementadas<sup>20-25</sup>.

Desde antiguo se empleó Bismuto para tratar las úlceras, lo que se renovó más recientemente a partir de observaciones de su efecto en la cicatrización y mejoría de la infección por HP. La adición de sales de Bismuto a los esquemas de tratamiento con Omeprazol y antibióticos parece mejorar las respuestas terapéuticas<sup>24, 25</sup>.

## CONTROL

Con cualquier esquema disponible, la cicatrización ulcerosa es muy elevada y puede no requerir (salvo en localización gástrica) de nueva endoscopia. Sin embargo, la mejor forma de asegurar la erradicación es con biopsias de antro y cuerpo del estómago, en plazos no inferiores a cuatro semanas después del término del tratamiento. Esto requiere, por lo tanto, repetir las endoscopías.

Los medios indirectos como tests de ureasa, anticuerpos o medición de aire espirado post-urea marcada, no son sino muy tardíamente significativos y siempre sujetos a subestimar la presencia de infección en sujetos tratados.

Esto tiene que ver con la alternativa no erradicación/reinfección, interpretación muy difícil de aclarar, pese a la facilidad con que los autores afirman uno u otro en sus trabajos. Y también con el empleo de métodos más finos como PCR para detectar infección residual, que también ha presentado dificultades de interpretación.

La infección aguda se presenta en forma probablemente más frecuente en niños. En ellos no se sabe en qué medida sea responsable de síntomas, pero sí que más que en adultos, hay un aspecto endoscópico nodular de las mucosas gástricas y duodenal, histológicamente una hiperplasia nodular linfática.

La infección no tratada tiende a permanecer por años. Un pequeño número de adultos no infectados (10%) pueden contagiarse en el resto de su vida y número similar de infectados pueden llegar espontáneamente (?) a eliminar la bacteria.

Histológicamente, en estudios de seguimiento por largos períodos de tiempo, algunos portadores de gastritis pueden mejorar o permanecer con su lesión estacionaria, pero aproximadamente la mitad de ellos muestran progresión. No es claro que es lo que influye en esta diferente evolución<sup>26, 27</sup>.

El *cáncer gástrico*, que se ha ligado a la gastritis crónica, particularmente a la que se acompaña histológicamente de metaplasia intestinal, ha sido también asociado a la infección por HP, como un factor causal<sup>28, 29</sup>. Hace excepción a esta asociación el cáncer de localización cardial.

Las biopsias contemporáneas al diagnóstico del cáncer han demostrado ser menos positivas que la detección de anticuerpos en el suero. Esto ha sido explicado por la extensión de las lesiones al momento del diagnóstico clínico y por el uso previo de fármacos antibióticos. Los estudios serológicos han demostrado elevada proporción de infección (¿tal vez antigua?) en pacientes con cáncer, tanto de la forma diferenciada (intestinal) como indiferenciada.

Estudios con muestras de suero conservadas por decenios, en diversas poblaciones del mundo, en general para estudios de otras patologías crónicas (cardiovasculares), han de-

mostrado también mayor número de positivos para HP en los posteriormente fallecidos por cáncer gástrico.

La investigación no ha podido enlazar estos fenómenos, siendo hipótesis en estudio, la posible influencia del consumo de sal (factor coadyuvante de mayor daño) o de productos vegetales, vitaminas E, C (protectores).

Los *linfomas gástricos* han sido vinculados a HP por dos vías: una, como en cánceres gástricos, por el mayor número de diagnóstico de linfoma gástrico en pacientes con anticuerpos para HP, en muestras de sangre tomadas varios años antes, comparados con aquellos negativos para el anticuerpo. Otra, la modificación *in vivo* e *in vitro* del tejido tumoral en presencia o ausencia de la bacteria. Estudios clínicos diversos han demostrado beneficio al tratar la infección, en especial en linfomas de lento crecimiento, de la variedad MALT (tumores linfáticos asociados a mucosas)<sup>30,31</sup>.

La búsqueda de la infección por HP ha permitido diagnosticar gastritis y otras lesiones, por agentes diferentes al HP. De aspecto espirilado, presentes en otras especies animales, suelen ser contaminantes ocasionales del hombre, en quien provocan afecciones más bien agudas y autolimitadas. Variedades de *Helicobacter* que afectan otras especies son: *H mustelae*, *felis*, *menestrinae*, *acynonix* y el *Gastropyrilium hominis*<sup>32, 33</sup>.

En el estado actual del conocimiento de la interrelación huésped-HP, las lagunas que existen son numerosas y el escepticismo crítico<sup>34</sup> tiene un espacio, que sólo nuevas vías de desarrollo permitirán ir reduciendo. A nadie debe escapar la importancia de investigar esas lagunas, para saber si valen la pena las esperanzas y el inmenso costo, que el descubrimiento de esta misteriosa bacteria, han originado.

## REFERENCIAS

1. MARSHALL BJ, WARREN JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; I: 1273-1275.
2. MEGRAUD F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 73-88.
3. EUROGAST STUDY GROUP Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34: 1672-1676.
4. HOLTSMANN G, GOEBELL H, HOFFMANN M ET AL. Dyspepsia in healthy blood donors. Pattern of symptoms and association with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1090-1098.
5. VELCHUYZEN VAN ZENTEN SJD, POLLAK PT, BEST LM ET AL. Increasing prevalence of *Helicobacter pylori* infection with age: continuous risk of infection in adults rather than cohort effect. *J Infect Dis* 1994; 169: 434-437.
6. LIN JI, WANG JT, WANG TH ET AL. *Helicobacter pylori* infection in a randomly selected population, healthy volunteers, and patients with gastric ulcer and gastric ulcer and gastric adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1067-1072.

7. WEBB PM, KNIGHT T, GREAVES S ET AL. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308: 750-753.
8. DOOLEY CP, COHEN H, FITZGIBBONS PL ET AL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *New Engl J Med* 1989; 321: 1562-1566.
9. BROWN K, PEURA DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 105-115.
10. CSENDES A, SMOK G, BURDILES P ET AL. Presencia de *Helicobacter pylori* en el duodeno, antro y fondo de sujetos controles y pacientes con úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastritis o duodenitis erosiva. *Rev Med Chile* 1995; 123: 177-184.
11. GIGLIO M Y HOFFENBERG P. *Campylobacter pylori*. Prevalencia en endoscopías normales, gastritis atrófica y úlcera péptica. *Rev Med Chile* 1988; 166: 229-232.
12. FERNANDEZ H, IBARRA H, LEON J, TOLEDO C. Aislamiento de *Campylobacter pylori* en biopsias gástricas. *Rev Med Chile* 1989; 117: 1180-1.
13. GRAHAM DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 615-625.
14. GOODWIN ES. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the "leaky roof" concept. *Lancet* 1988; I: 1467-1469.
15. LABENZ J, BORSCH G. Evidence for the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Gut* 1994; 35: 19-22.
16. LABENZ J, RHUL GH, BERTRAMS J, BORSCH G. Clinical course of duodenal ulcer disease one year after Omeprazole plus Amoxicillin or triple therapy plus Ranitidine for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 293-297.
17. HOSKING SW, LING TKU, CHUNG SCS ET AL. Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without antacid treatment: randomised controlled trial. *Lancet* 1994; 343: 508-510.
18. SUNG JJY, CHUNG SCS, LING TKW ET AL. One year follow-up of duodenal ulcers after 1 week triple therapy for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89: 119-202.
19. FORBES GM, GLASER ME, CULLEN JE ET AL. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 258-260.
20. LOGAN RPH, GUMMETT PA, MISIEWICZ JJ ET AL. One week anti *Helicobacter pylori* treatment for duodenal ulcer. *Gut* 1994; 35: 15-18.
21. LOGAN RPH, GUMMETT HD, SCHAULEBERGER RRFH ET AL. Eradication of *Helicobacter pylori* with Clarithromycin and Omeprazole. *Gut* 1994; 35: 323-326.
22. WILHELMSSEN I, WEBERG R, BERSTAD K ET AL. *Helicobacter pylori* eradication with Bismuth Subnitrate, Oxytetracycline and metronidazol in patients with peptic ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 43-47.
23. DE BOER WA, DRIESEN WMM, POTTERS VPJ, TYTGAT GNJ. Randomized study comparing 1 with 2 weeks of quadruple the-

- 
- rapy for eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1993-1997.
24. FORNE M, VIVE JM, ESPINOIS JC ET AL. Impact of colloidal bismuth subcitrate in the eradication rates of *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer using a short treatment regimen with omeprazole and clarithromycin. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 718-721.
25. LABENZ J, BORSCH G. Toward an optimal treatment of *Helicobacter pylori* positive peptic ulcers. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90: 692-694.
26. GILVARRY JM, LEEN E, SWEENEY E ET AL. The long-term effect of *Helicobacter pylori* on gastric mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 43-45.
27. VILLAKS K, MAARDS H, TANMIR R, ET AL. *Helicobacter* (Campylobacter) *pylori* infestation and the development and progression of chronic gastritis: results of long-term follow-up examinations of a random sample. *Endoscopy* 1990; 22: 44-47.
28. TALLEY NJ, ZINSMEISTER AR, WEAVER A ET AL. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83: 1784-1789.
29. PARSONNET J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer *Gastroenterol Clin N Am*. 1993; 22: 89-104.
30. PARSONNET J, HANSEN S, RODRIGUEZ L, ET AL. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *New Engl J Med* 1994; 330: 1267-1271.
31. STOLTE M. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1992; 339: 745-746.
32. LEE A, O ROURKE J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori* *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 21-42.
33. QUEIROZ DMM, CABRAL MM, NOGUEIRA AM ET AL. Mixed gastric infection by *Gastropylorus hominis* and *Helicobacter pylori* *Lancet* 1990; 336: 507-8.
34. GRAHAM JR. *Helicobacter pylori*: human pathogen or simply an opportunist? *Lancet* 1995; 345: 1095-1097.