

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Helicobacter pylori: novedades, genes de virulencia y resistencia a los antibióticos en Colombia

Helicobacter pylori: novelties, virulence genes and antibiotic resistance in Colombia / *Helicobacter pylori*: novidades, genes de virulência e resistência aos antibióticos na Colômbia

Luisa Fernanda Villalba Montero¹, Angélica Lucía Pantoja Espinosa¹, Fernando Luis García del Risco^{2,3}, Saray Vanessa Paternina Ricardo¹, Bárbara Julia Arroyo Salgado¹

Fecha de recibido:
27 de mayo de 2021.

Fecha de aprobación:
5 de octubre de 2021.

RESUMEN

Helicobacter pylori es un carcinógeno tipo I resistente a múltiples antibióticos y con alta prioridad en salud pública. La infección por este microorganismo está influenciada por una interacción compleja entre la genética del huésped, el entorno y múltiples factores de virulencia de la cepa infectante. Afecta al 50% de la población mundial, provocando afecciones gastroduodenales graves, la mayoría de forma asintomática. El 20% de los individuos con *H. pylori* pueden desarrollar a través del tiempo lesiones gástricas preneoplásicas y el 2% de ellos un cáncer gástrico. Las manifestaciones clínicas gastrointestinales y extragastrointestinales están asociadas a su virulencia y a la respuesta del sistema inmunológico con la liberación de citocinas proinflamatorias, tales como TNF-alfa, IL-6, IL-10 e IL-8, causantes de inflamación aguda y crónica. Múltiples factores de virulencia han sido estudiados como el gen A asociado a la citotoxina (CagA) y la citotoxina vacuolante (VacA), los cuales juegan un rol importante en la aparición del cáncer gástrico. Dada la resistencia cada vez mayor a los antibióticos utilizados, las líneas de estudio en el futuro inmediato deben estar encaminadas en establecer la utilidad de los nuevos antibióticos y la determinación de profagos colombianos en todo el país. Esta revisión tiene como objetivo hacer una puesta al día sobre las características del *H. pylori*, los mecanismos patogénicos, genes de virulencia, su asociación con el mayor riesgo de cáncer gástrico, farmacorresistencia microbiana y su erradicación.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; factores de virulencia; farmacorresistencia microbiana; neoplasia gástrica.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is recognized as a class I carcinogen resistant to multiple antibiotics and with high priority in public health. The infection caused by this microorganism is influenced by a complex interaction between host genetics, environment, and multiple virulence factors of the infecting strain. It affects 50% of the world population, causing severe gastroduodenal conditions, most of them asymptomatic. Through time, 20% of individuals with *H. pylori* may develop preneoplastic gastric lesions and 2% of them develop gastric cancer. The gastrointestinal and extra-gastrointestinal clinical manifestations are associated with its virulence and the response of the immune system with the release of pro-inflammatory cytokines, such as TNF-alpha, IL-6, IL-10 and IL-8, which cause acute and chronic inflammation. Multiple virulence factors have been studied, such as cytotoxin-associated gene A (CagA) and vacuolating cytotoxin A (VacA), which play an important role in the development of gastric cancer. Due to the increasing antibiotics resistance, the research in the immediate future should be aimed at establishing the usefulness of the new antibiotics and the determination of Colombian

Forma de citar este artículo:
Villalba LF, Pantoja AL, García FL, Paternina SV, Arroyo BJ. *Helicobacter pylori*: Novedades, genes de virulencia y resistencia a los antibióticos en Colombia. Med UPB. 2022;41(1): 51-60.
DOI:10.18566/medupb.v41n1.a07

- 1 Grupo de Investigación Ciencias Biomédicas, Toxicologías y Ambientales (BIOTOXAM), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
- 2 Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
- 3 Centro de Especialistas Santo Domingo, Cartagena, Colombia.

Dirección de correspondencia: Luisa Fernanda Villalba Montero. Correo electrónico: ivillalbam1@unicartagena.edu.co

prophages throughout the country. This paper aims to update the characteristics of *H. pylori*, its pathogenic mechanisms, virulence genes, its association with the increased risk of gastric cancer, microbial drug resistance, and eradication.

Keywords: *Helicobacter pylori*; virulence factors; microbial drug resistance; stomach neoplasms.

RESUMO

Helicobacter pylori é um carcinógeno tipo I resistente a múltiplos antibióticos e com alta prioridade na saúde pública. A infecção por este microrganismo está influenciada por uma interação complexa entre a genética do hospede, o entorno e múltiplos fatores de virulência da cepa infectante. Afeta a 50% da população mundial, provocando afeções gastroduodenais graves, a maioria de forma assintomática. 20% dos indivíduos com *H. pylori* podem desenvolver através do tempo lesões gástricas pré-neoplásicas e 2% deles um câncer gástrico. As manifestações clínicas gastrointestinais e extragastrointestinais estão associadas à sua virulência e à resposta do sistema imunológico com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF-alfa, IL-6, IL-10 e IL-8, causantes de inflamação aguda e crônica. Múltiplos fatores de virulência não são estudados como o gene A associado à citotoxina (CagA) e a citotoxina vacuolante (VacA), os quais jogam um papel importante no aparecimento do câncer gástrico. Dada a resistência cada vez maior aos antibióticos utilizados, as linhas de estudo no futuro imediato devem estar encaminhadas em estabelecer a utilidade dos novos antibióticos e a determinação de profagos colombianos em todo o país. Esta revisão tem como objetivo fazer uma atualização sobre as características do *H. pylori*, os mecanismos patogênicos, genes de virulência, sua associação com o maior risco de câncer gástrico, farmacorresistência microbiana e sua erradicação.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; fatores de virulência; farmacorresistência microbiana; neoplasia gástrica.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria gram negativa, flagelada, microaerofílica y espiralada, considerada la causa principal de gastritis crónica y atrofica, úlcera péptica, linfoma gástrico y carcinoma gástrico¹. Habita en el estómago en el 50% de la población mundial y causa alrededor de 4400 millones de infecciones^{1,2}. Aunque esta situación ha estado disminuyendo en las últimas décadas en algunos países desarrollados y en la población infantil, se ha observado un incremento de la prevalencia en algunas minorías étnicas, poblaciones migrantes y países en vías de desarrollo³. En el mundo hay un crecimiento alarmante en la resistencia de *H. pylori* a los antimicrobianos⁴.

La prevalencia de *H. pylori* depende de múltiples factores, que incluyen la edad, zona geográfica, nivel socioeconómico, hacinamiento, deficiencias del suministro de agua potable, convivencias con individuos infectados, hábitos nutricionales y tabaquismo⁵.

La infección es adquirida desde la infancia y permanece toda la vida, incluso, puede persistir con el tratamiento. Se ha establecido que su transmisión puede ocurrir a través

de la vía oral-oral, donde reportes recientes incluyen a la propagación intrafamiliar mediante el uso compartido de utensilios, y la vía oral-fecal a través de la ingesta de agua o comida contaminada ligada a la disminución del saneamiento básico, esta última, considerada la ruta de transmisión más frecuente^{2,3}.

En Colombia la prevalencia es alarmante, se trata de un país con una de las cargas más altas del mundo de infección *H. pylori* y cáncer gástrico⁶. El estudio de *H. pylori* y su búsqueda deben ser considerados constantes debido a la aparición de cepas resistentes a múltiples antibióticos⁷. A pesar de que su erradicación con varios fármacos es eficaz, todavía en Colombia los reportes de cepas con resistencia a los antibióticos se continúan estudiando.

Por lo anterior, esta revisión pretende dar un vistazo general a las características del *H. pylori*, sus mecanismos patogênicos, algunos de sus genes de virulencia y la comprensión relacionada con la fuerte asociación con el mayor riesgo de cáncer gástrico, así como la resistencia a los antibióticos, de manera que se puedan asumir en el futuro esos desafíos que deja su erradicación y la prevención del cáncer gástrico.

TEMA CENTRAL

Mecanismos patogénicos y de virulencia de *H. pylori*

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, *H. pylori* es un carcinógeno tipo I, considerado como el principal factor para el desarrollo de cáncer gástrico. Ha sido descrito que la mayoría de los individuos infectados, permanecen asintomáticos, y se le atribuyen varias patologías clínicas, que incluyen la gastritis crónica y atrófica, úlceras pépticas, linfomas de tejido linfoide asociados a mucosas y adenocarcinomas gástricos⁵.

Aunque el estómago es el principal reservorio de *H. pylori*, hay manifestaciones extradigestivas, que incluyen las hematológicas, entre ellas anemia ferropénica, trombocitopenia inmune y anemia por deficiencia de vitamina B12, y cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio. También hay implicaciones ginecológicas, urológicas, oculares, metabólicas, alérgicas y, las recientemente descritas, con relación a pólipos colónicos y cáncer de colon¹.

Aún se desconoce la razón por la cual *H. pylori* se relaciona con diversos fenotipos gástricos con una amplia variedad de alteraciones, pero se estima que la interacción de factores de virulencia bacterianos, ambientales y genéticos del huésped juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad causada por la bacteria². Además, los distintos estudios demuestran la variabilidad geográfica de las cepas de *H. pylori* y su relación con la gravedad de sus repercusiones clínicas. En algunas poblaciones, ciertas variantes de genotipos son altamente virulentas y en otras son prácticamente inofensivas⁸.

H. pylori utiliza diferentes mecanismos que favorecen su patogenicidad, tales como la capacidad de movilidad, adherencia y manipulación del microambiente gástrico, que facilita la colonización de un órgano con un lumen altamente ácido como es el estómago². *H. pylori* resiste el pH inferior a cuatro del estómago mediante sus enzimas ureasas, que permiten neutralizar esta condición y mantener una infección de manera eficaz^{8,9}. Para colonizar el microambiente gástrico y perpetuarse, *H. pylori* recurre a mecanismos especiales y complejos que incluyen su mayor movilidad (motilidad flagelar), debida a entre cuatro y ocho flagelos localizados en los polos bacterianos. En estudios *in vitro*, estos flagelos realizan movimientos de dispersión flagelar en agar blando y sólido mientras que en medios líquidos muestran motilidad de natación. Se han investigado algunas mutaciones que actúan sobre estos flagelos (fliD, FlaA y FlaB), las cuales afectan la motilidad de *H. pylori* y su capacidad de colonizar la mucosa gástrica⁸⁻¹⁰.

Otro aspecto es la fuerte adherencia del germen a las células epiteliales a través de la mucina, el bicarbonato

sódico, la urea, el cloruro sódico y algunos aminoácidos específicos. Así como las moléculas de adhesión tales como: adhesina A de unión a antígenos del grupo sanguíneo (BabA), Hp HopQ, CEACAM (moléculas de adhesión celular relacionadas con el antígeno carcinoembrionario)^{9,10}.

Lo más relevante es la presencia de sus múltiples factores de virulencia tales como el antígeno A asociado a la citotoxina (CagA), la citotoxina vacuolante (VacA), la proteína A del gen promotor de la úlcera duodenal (DupA), la proteína inflamatoria externa (OipA) y la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), la GlmM y IceA^{9,10}.

Es interesante que hasta la fecha no se ha encontrado una asociación entre los factores de virulencia y las enfermedades, por ejemplo, la úlcera duodenal. Esto lleva a los investigadores a la búsqueda de genes específicos de cepas fuera de las islas de patogenicidad de Cag, específicamente genes dentro de las regiones de plasticidad. La Tabla 1 aporta una descripción de múltiples factores de virulencia.

Diagnóstico actual de *H. pylori*

Hay numerosas pruebas para la detección de *H. pylori*. Es muy utilizado el diagnóstico histológico con tinciones de hematoxilina y eosina y coloraciones especiales como la de Giemsa o Giménez, que permite determinar el grado de inflamación o presencia de metaplasia intestinal o de carcinoma gástrico.

Un método diagnóstico de rutina es la prueba rápida de ureasa (RUT) que detecta el incremento del pH al reaccionar la urea con la ureasa en la muestra de tejido infectado, con formación de amoníaco y bicarbonato que tienen pH alcalino. Esta prueba es muy barata, rápida, fácil, específica y asequible^{2,26,27}.

Otra prueba es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con una sensibilidad y especificidad superiores a la de la RUT, ya que permite la detección de *H. pylori*, aun a muy bajas concentraciones en el tejido gástrico^{2,27}.

La esofagogastroduodenoscopia es el estudio invasivo más utilizado en la práctica diaria ya que permite realizar los tres métodos citados anteriormente y tomar biopsias, así como determinar la presencia de inflamación, úlceras, linfoma MALT y cáncer^{26,27}.

Un método no invasivo, seguro y fácil es la prueba de urea en aliento (UBT), que valora la degradación bacteriana de la urea marcada en el carbono con isótopo ¹³C o ¹⁴C, en el aire exhalado, mediante espectrómetro de masas o infrarrojo^{2,26,27}.

Nuevos métodos no invasivos que se están utilizando son el inmunoensayo enzimático o inmunocromatografía del antígeno fecal (SAT), la detección de anticuerpos en orina y, por último, marcadores serológicos específicos de

Tabla 1. Descripción de múltiples factores de virulencia de *H. pylori*.

Factor	Características	Genes	Relevancia clínica
CagA: Cag PAI (en inglés de Cag pathogenicity island).	<ul style="list-style-type: none"> - Oncoproteína bacteriana - CagA causa la transformación de células epiteliales gástricas al promover un fenotipo similar a la transición epitelial a mesenquimatoso (EMT) que interrumpe las uniones y mejora la motilidad e invasividad de las células infectadas. - ADN 40 kb, codifica el sistema de secreción tipo IV, que libera hacia el citosol de las células del epitelio gástrico una oncoproteína de 120-145 kDa, llamada CagA. 	<p>CagA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cagA (+) positivo - cagA (-) negativo. <p>El gen CagA es un gen polimórfico con diferentes números de secuencias repetidas en su posición 3'. Contiene Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala, denominado motivo EPIYA, identificado en cuatro segmentos: EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C y EPIYA-D</p>	<p>Las CagA positivo, son consideradas cepas muy virulentas.</p> <p>Las cepas con muchas repeticiones de EPIYA no son lo suficientemente capaces de sobrevivir en el medio ácido del estómago. La fosfatasa SPH-2, es el blanco de CagA, que al activarse promueve la proliferación celular.</p> <p>CagA desregula las señales homeostáticas entre las células epiteliales gástricas, induce respuestas proinflamatorias y carcinogénesis, por lo que se conoce como la primera oncoproteína bacteriana</p> <p>Las cepas CagA positivo generan inflamación en el huésped, por tanto, en muchos promueven enfermedades gastrointestinales como enfermedad ulcerosa péptica y cáncer gástrico^{7,11-15}</p>
Citotoxina A Vacuolante (VacA)	<ul style="list-style-type: none"> - Polipéptido de 140 kD - Variación alélica en tres regiones: señal (s), intermedia (i) y media (m). Por eso la actividad citotóxica es diferente entre cepas 	<p>Este gen se encuentra en todas las cepas.</p> <p>Las variantes alélicas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Región s: s1 y s2 - Región i: i1, i2, i3 - Región m: m1 y m2 <p>recientemente se han identificado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Región d: d1 y d2 - Región c: c1 y c2 	<p>VacA induce la formación de poros y promueve distintas funciones en las células eucariotas, lo que causa apoptosis e es proinflamatorio</p> <p>Las cepas de <i>H. pylori</i> se diferencian en la capacidad para producir vacuolas que se determina por medio de variantes alélicas de VacA</p> <p>VacA s1 es un marcador virulento y los pacientes con esta cepa son más propensos a desarrollar úlceras</p> <p>La variante s2 es menos virulenta porque su toxina se produce y secreta a menor velocidad. La mucosa gástrica puede ser normal en la endoscopia. VacA m1 promueve la apoptosis y la autofagia de la célula huésped^{13,16-18}</p> <p>El gen IceA1 se muestra al haber contacto de la bacteria con el epitelio gástrico. Se relaciona úlcera péptica. Aunque se ha relacionado el IceA2 con gastritis asintomática y dispepsia no ulcerosa, su función no es clara</p> <p>En Colombia, el alelo predominante es IceA2</p>
IceA: (en inglés: Induced by Contact with Epithelium A)	<ul style="list-style-type: none"> - Con dos variantes alélicas, iceA1 e iceA2. - IceA1 es probable marcador de úlcera péptica - IceA2 no es marcador molecular de más virulencia 		<p>Hay fuerte relación de úlcera duodenal y genotipos iceA1(+)/iceA2(-)^{12,16,19}</p> <p>Se asocia con aumento de la producción de IL-8 en la mucosa del antro, lo que induce la aparición de úlcera duodenal, no obstante, su función no es bien comprendida.</p> <p>Inicialmente descrito como factor de riesgo para úlcera duodenal y como protector frente a cáncer gástrico, en cepas de regiones de Asia y Colombia. Sin embargo, se ha demostrado relación con cáncer gástrico. Un estudio en pacientes con gastritis, cáncer gástrico y úlcera duodenal encontró una prevalencia de DupA > 36.5% en Colombia^{7,13,20}</p>
DupA	Es el gen promotor de la úlcera duodenal		

Factor	Características	Genes	Relevancia clínica
GlmM/ureC	Codifica para una fosfoglucoSAMina, mutasa esencial para el crecimiento celular y participa en la síntesis de la pared celular		Usado ampliamente para confirmar presencia de <i>H. pylori</i> en estudios ²¹⁻²³
Oip: (en inglés Outer Inflammatory Protein A)			El mecanismo de OipA funcional promueve la capacidad bacteriana de adhesión al epitelio gástrico, seguida de apoptosis de células huésped, toxicidad e inducción de inflamación por aumento de IL-8
Bab	Tres alelos: babA1, babA2 and babB	Portadoras del gen babA2 se clasifican según la producción de proteínas en: babA-H (productoras elevadas) o babA-L (productoras bajas)	Aproximadamente el 100%, 80% y 60% de las cepas de Asia Oriental, América Latina y Occidente tienen estado "on" de OipA. En Estados Unidos y Colombia un 79.3% de pacientes con gastritis, úlcera péptica gástrica y cáncer gástrico tienen OipA "on" ^{7,12,19}
Homb	La familia hom contiene cuatro OMP	Las cepas pueden llevar un solo gen homA u homB, con un locus vacío, dos copias de cada gen (homA/homA u homB/homB), una sola copia de cada gen (homA/homB), o ambos locus vacíos	El gen babA2 codifica una adhesina de unión a antígeno de grupo sanguíneo (BabA), una adhesina principal en la membrana bacteriana externa que permite la unión de <i>H. pylori</i> a antígenos del grupo sanguíneo Lewis de la mucosa, lo que facilita la colonización y determina la densidad bacteriana ^{7,12,19}
SabA	El gen SabA codifica la adhesina de unión al antígeno de sialyl-Lewis SabB no es capaz de unirse a los receptores sialyl-Lewis		Homb permite la adherencia a células epiteliales gástricas y se aumenta la producción de IL-8 <i>in vitro</i> . El nivel de adherencia de secreción de IL-8 es proporcional al número de copias de homB con cepas que portan dos copias del gen homB, lo que conduce a mayor daño de la mucosa gástrica
			La prevalencia del gen homB en adultos de Colombia y Estados Unidos es de 61.2% ^{7,24}
			La expresión de SabA está regulada por la variación de fase, por lo que solo ciertas cepas son capaces de producir proteínas funcionales. El grado de expresión de SabA se puede ajustar rápidamente al entorno cambiante del estómago. Los antígenos sialyl-Lewis rara vez están en la mucosa gástrica normal. Solo después de que la infección persistente por <i>H. pylori</i> induce inflamación crónica de la mucosa gástrica ocurre sustitución de los antígenos de Lewis producidos naturalmente. Además, el sabA "activado" se correlaciona inversamente con la secreción de ácido gástrico.
			Un estudio de 200 pacientes de Colombia y Estados Unidos demostró que el estado de sabA "activado" está asociado con la presencia de lesiones preneoplásicas (p. Ej., atrofia gástrica y metaplasia intestinal grave) y con cáncer gástrico ^{7,12,25}

infección, como el homólogo de la proteína-2 asociada al gancho (FliD), con sensibilidad de 97% y especificidad de 99%, con la ventaja de su sencillez y bajo costo^{26,27}.

Ante la resistencia a antibióticos, los últimos estudios se centran en una determinación más rápida y precisa de la sensibilidad a estos fármacos por parte del *H. pylori*, antes de formularlos, para facilitar la erradicación. La resistencia a antibióticos varía según el país, región o zona, por lo que siempre hay que tener esto aspecto en cuenta al momento diagnosticar y tratar *H. pylori*²⁸.

En muchas investigaciones priorizan las pruebas de susceptibilidad de *H. pylori* a los antibióticos a partir de cualquier muestra biológica: mucosa gástrica, muestra de cavidad oral, materia fecal. Existe la tecnología para estudiar la susceptibilidad y resistencia de la bacteria en tejido gástrico en bloques de parafina^{28,29}.

El cultivo es otro método que permite aislar e identificar el *H. pylori*. Debido a las exigencias nutricionales de esta bacteria, los medios de cultivo deben estar enriquecidos, mantenerse en ambientes microaerófilos, con concentraciones de dióxido de carbono del 10%, alta humedad y temperatura de 37°C, incubados de tres a 14 días²⁷. Este método tiene múltiples utilidades, permite la genotipificación, el diagnóstico microbiano, la evaluación de su virulencia, el monitoreo de la resistencia a antibióticos y la producción de antígenos²⁷.

Una vez se ha identificado *H. pylori* en el medio de cultivo, las pruebas de sensibilidad a antibióticos pueden realizarse mediante antibiogramas (discos de sensibilidad a antibióticos)²⁹. En Colombia, la claritromicina, el metronidazol y la levofloxacina son los fármacos con mayor resistencia por parte de *H. pylori*, con casos de resistencia múltiple, lo que lleva a la necesidad de implementar la evaluación rutinaria de sensibilidad a los antibióticos, ya que la resistencia múltiple limita el número de antibióticos útiles para erradicar el *H. pylori*³⁰.

Aspectos relacionados con el tratamiento de *H. pylori*

La mayoría de los pacientes positivos para *H. pylori* permanece asintomático, sin embargo, la infección es un factor de riesgo para diversas enfermedades gástricas y extragástricas, por lo que toda persona con posible diagnóstico de infección por *H. pylori* deberá ser evaluada inmediatamente, con el objetivo de instaurar un tratamiento eficaz para evitar un problema clínico grave². La erradicación de *H. pylori* permite la curación, evita la recurrencia y las complicaciones de las úlceras gastrointestinales²⁶, y disminuye el riesgo de adenocarcinoma gástrico³¹.

A pesar del esfuerzo en probar antibióticos contra *H. pylori*, pocos han logrado una erradicación efectiva de la bacteria. Debido al aumento de la farmacoresistencia

microbiana y la aparición de bacterias multiresistentes, las opciones de tratamiento disminuyen en el tiempo³¹. Las terapias de erradicación combinan antibióticos y dosis altas de inhibidores de la bomba de protones³⁰. De acuerdo con el consenso de Toronto, el consenso de Maastricht y la guía clínica del Colegio Americano de Gastroenterología, la duración de los esquemas debe ser de 14 días y tener una eficacia de al menos el 90%. Hoy en día la terapia secuencial no es recomendada³⁰⁻³⁶.

Uno de los tratamientos de primera línea para la erradicación de *H. pylori* es la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) dos veces al día (por lo general omeprazol), más amoxicilina tres o cuatro veces al día, más claritromicina dos veces al día o metronidazol tres veces al día o levofloxacina una vez al día³⁰⁻³⁶. Indicada cuando la resistencia a claritromicina, metronidazol y levofloxacina es menor de 15%, 40% y 20%, respectivamente³⁴. La terapia triple estándar no se recomienda en países con importante resistencia antibiótica, donde hay que buscar opciones según la resistencia local. En Colombia, la tasa de resistencia a estos tres antibióticos es respectivamente de 13.6%, 83% y 16%³⁷.

Una alternativa al tratamiento triple estándar es la terapia cuádruple clásica con bismuto, que consiste en el uso de dos antibióticos: tetraciclina y metronidazol, un IBP y bismuto durante 14 días. La principal dificultad para la adherencia terapeuta es la elevada cantidad de tabletas a ingerir. Otra opción de terapia cuádruple consiste en añadir bismuto a la terapia triple. La terapia cuádruple es de primera línea en zonas con gran resistencia a antibióticos y de segunda línea cuando la terapia estándar en zonas de baja resistencia no erradica la infección³⁰⁻³⁶.

El esquema conocido como terapia híbrida consta de dos fases, cada una de siete días, que inician con amoxicilina e IBP durante los primeros siete días y en la segunda fase se adicionan dos antibióticos que suelen ser claritromicina y metronidazol³⁰⁻³⁸.

Otra opción es la terapia concomitante, que consiste en la combinación de IBP con amoxicilina, claritromicina y metronidazol, y tiene una eficacia de 88%-90%³⁷⁻³⁸. De esta manera la claritromicina elimina la cepa de *H. pylori* resistente al metronidazol y viceversa³⁰.

Los tratamientos de primera línea deben escogerse según las pruebas de susceptibilidad y los perfiles de resistencia de los antibióticos, por lo que, en Colombia, se recomienda la adición de bismuto a la terapia triple o la elección de otra terapia. La terapia cuádruple clásica no requiere prueba de susceptibilidad^{30,37}. En los esquemas de segunda y tercera línea se escogen los antibióticos que no se usaron en la primera línea. Los tratamientos de rescate son los ideales cuando los tratamientos anteriores no erradicaron la bacteria y usan furazolidona o rifabutin^{30,33-35,37}. Los probióticos específicos agregados a los

tratamientos mejoran la tasa de erradicación, reducen la recurrencia y disminuyen los efectos adversos⁴.

Siempre se debe confirmar la erradicación de *H. pylori* con pruebas no invasivas cuatro semanas después de terminado el tratamiento, en caso de: úlceras gástricas y duodenales, dispepsia persistente, linfoma MALT asociados a *H. pylori* y de cáncer gástrico en estadio temprano positivo para *H. pylori*²⁶.

Hay determinantes genéticos y genes responsables de la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos. Un estudio comparó los resultados en las pruebas fenotípicas de susceptibilidad a antibióticos con la presencia de determinantes genéticos conocidos mediante secuenciación del genoma completo (WGS). El estudio encontró una similitud del 99% entre las pruebas fenotípicas de susceptibilidad para claritromicina, levofloxacina y rifampicina. Además de ciertos polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el gen 23S rRNA, *gyrA* y *rpoB*. Estos resultados permiten recomendar el uso de métodos moleculares y fenotípicos para detectar la resistencia y el uso de técnicas genómicas^{29,39-41}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró de “alta prioridad” la cepa de *H. pylori* resistente a la claritromicina, lo que hace necesario buscar nuevos antibióticos e implementar pruebas de susceptibilidad, como requisito previo al tratamiento de pacientes infectados con *H. pylori* en áreas con mayor incidencia²⁸. Por el contrario, esta bacteria tiene baja resistencia a amoxicilina, tetraciclina, furazolidona y rifabutina (0%-2%, <1%, <3% y 0.6%-1.3%, respectivamente)³⁰.

Aspectos epidemiológicos y perspectivas futuras sobre el *H. pylori*

La prevalencia de *H. pylori* es alta en países subdesarrollados, con variaciones dentro en cada uno de ellos. La falta de higiene y agua potable, las dietas pobres y la sobrepoblación aumentan el riesgo de infectarse. La bacteria sigue alarmando al mundo, en especial a los responsables de la salud pública en países de bajos ingresos,

con una prevalencia superior al 70%, preocupante en la población joven^{11,42}. En países de África, América Latina y el Caribe, y en Asia la prevalencia es 79.1%, 63.4% y 54.7%, respectivamente, mientras que en Oceanía y América del Norte la prevalencia es menor (24.4% y 37.1%)⁴². Sin embargo, en África y en el sur de Asia, a pesar de la gran prevalencia, la incidencia de cáncer gástrico es mucho menor que en otros países, lo que se denomina “el enigma africano y asiático”⁴³.

Los estudios epidemiológicos reportan prevalencias sorprendentemente altas de *H. pylori cagA positivo*, hasta el 66.1% y el 75.0% en Colombia y Brasil, en niños asintomáticos de poblaciones de alto riesgo. Cifras comparables o incluso superiores a las de niños sintomáticos de otras regiones⁸.

Particularmente en Colombia, el germen es considerado el principal agente etiológico de gastritis crónica, úlceras pépticas y cáncer gástrico. El cáncer gástrico en Colombia es la primera causa de muerte por cáncer en los hombres y la quinta en mujeres^{44,45}.

Una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la prevalencia de la infección en las regiones del mundo establecidas según la Organización Mundial de la Salud y la resistencia primaria y secundaria a antibióticos, reportó datos alarmantes sobre farmacoresistencia en todo el mundo, más aún, hay un gradiente de incremento desde hace muchos años^{4,6}.

En Colombia se han realizado alianzas estratégicas académicas entre universidades públicas y privadas, en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS Colombia), para adelantar estudios de farmacovigilancia a los principales antibióticos utilizados en terapias de erradicación de *H. pylori* (amoxicilina, claritromicina, levofloxacina y metronidazol), patrocinados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)⁴⁷. En la Tabla 2 se muestra una comparación de la farmacoresistencia primaria de *H. pylori* en Colombia con otros países³⁰.

El panorama ha cambiado y algunos reportes de diversidad genética de *H. pylori*, comunican la participación

Tabla 2. Tasas resistencia en Colombia y otros países³⁰.

	Colombia	China	Japón	Europa	USA
Metronidazol	>80%	>80%	9%-12%	40%	21.5%
Claritromicina	25%	20%-50%	27.7%	17.5%	17.8%
Levofloxacina	27%	34.5%	39%	14.1%	31.9%
Amoxicilina	<2%	<2%	Muy rara	0-2%	<2%

Tomado de: Otero W, Gómez M, Otero L, Trespacios A. *Helicobacter pylori*: ¿cómo se trata en el 2018? Rev Gastroenterol Perú. 2018; 38(1):54-63. Licencia CC BY-NC-SA 4.0.

de profagos, los cuales aparecen con frecuencia en cepas de esta bacteria, lo que la convierte en altamente recombinogénica. Esta diversidad genética proporcionada por los fagos confiere al germen ventajas en términos de persistencia, colonización de poblaciones humanas y capacidad de infección, además incrementa la resistencia a antibióticos. Lo anterior pone de manifiesto la necesidad de enfoques alternativos para la erradicación definitiva y de nuevas y mejores estrategias de diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la infección^{46,48-50}.

CONCLUSIONES

H. pylori es un patógeno de gran relevancia médica en Colombia y el mundo. Los estudios sobre su genotipificación y resistencia a antibióticos en nuestro país son insuficientes. Son necesarios trabajos de investigación enfocados en el reconocimiento de las cepas bacterianas predominantes en el país y su perfil de resistencia para lograr avances en su erradicación.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(29):3204-21.
2. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Cordeiro ML, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(37):5578-89.
3. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017; 22:e12403.
4. Goderska K, Agudo S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: Antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; 102(1):1-7.
5. González L, Rodríguez BL. Patogénesis de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Cubana Med*. 2011; 50(4):441-52.
6. Otero R, Trespalacios R, Otero P, Vallejo O, Torres M, Pardo R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2015;30:17-33.
7. Mannion A, Dzink-Fox J, Shen Z, Piazuelo MB, Wilson KT, Correa P, et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance and gene variants in high- and low-gastric-cancer-risk populations. *J Clin Microbiol*. 2021; 59(5): e03203-20.
8. Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(33):4870-84.
9. Ofori EG, Adinortey CA, Bockarie AS, Kyei F, Tagoe EA, Adinortey MB. *Helicobacter pylori* infection, virulence genes' distribution and accompanying clinical outcomes: The West Africa situation. *Biomed Res Int*. 2019; 2019:7312908.
10. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016; 39(1):14-23.
11. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(11):629-41.
12. Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EM, Zeitune JM. Virulence factors of *Helicobacter pylori*: A review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014; 7:9-27.
13. Idowu A, Mzukwa A, Harrison U, Palamides P, Haas R, Mbaio M, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and its virulence genes (*cagA*, *dupA*, and *vacA*) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):73.
14. Buti L, Ruiz-Puig C, Sangberg D, Leissing TM, Brewer RC, Owen RP, et al. CagA-ASPP2 complex mediates loss of cell polarity and favors *H. pylori* colonization of human gastric organoids. *Proc Natl Acad Sci*. 2020; 117(5):2645-55.
15. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117(1):60-9.
16. Saeidi Y, Pournajaf A, Gholami M, Hasannejad-Bibalan M, Yaghoubi S, Khodabandeh M, et al. Determination of *Helicobacter pylori* virulence-associated genes in duodenal ulcer and gastric biopsies. *Med J Islam Repub Iran*. 2017; 31:95.
17. Jeyamani L, Jayarajan J, Leelakrishnan V, Swaminathan M. CagA and VacA genes of *Helicobacter pylori* and their clinical relevance. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018; 61(1):66-9.
18. Butt J, Blot WJ, Shrubsole MJ, Waterboer T, Pawlita M, Epplein M. Differences in antibody levels to *H. pylori* virulence factors VacA and CagA among African Americans and whites in the Southeast USA. *Cancer Causes Control*. 2020; 31(6):601-6.

19. Mashak Z, Jafariaskari S, Alavi I, Sakhaei M, Safarpour F. Phenotypic and genotypic assessment of antibiotic resistance and genotyping of *vacA*, *cagA*, *iceA*, *oipA*, *cagE*, and *babA2* alleles of *Helicobacter pylori* bacteria isolated from raw meat. *Infect Drug Resist.* 2020; 13:257–72.
20. Alam J, Sarkar A, Karmakar BC, Ganguly M, Paul S, Mukhopadhyay AK. Novel virulence factor *dupA* of *Helicobacter pylori* as an important risk determinant for disease manifestation: An overview. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(32):4739–52.
21. Essawi T, Hammoudeh W, Sabri I, Sweidan W, Farraj MA. Determination of *Helicobacter pylori* virulence genes in gastric biopsies by PCR. *ISRN Gastroenterol.* 2013; 2013:606258.
22. Espinoza MG, Vazquez RG, Mendez IM, Vargas CR, Cerezo SG. Detection of the *glmM* gene in *Helicobacter pylori* isolates with a novel primer by PCR. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(4):1650–2.
23. De Reuse H, Labigne A, Mengin-Lecreulx D. The *Helicobacter pylori* *ureC* gene codes for a phosphoglucosamine mutase. *J Bacteriol.* 1997; 179(11):3488–93.
24. Oleastro M, Cordeiro R, Ferrand J, Nunes B, Lehours P, Carvalho-Oliveira I, et al. Evaluation of the clinical significance of *hombB*, a novel candidate marker of *Helicobacter pylori* strains associated with peptic ulcer disease. *J Infect Dis.* 2008; 198(9):1379–87.
25. Aspholm M, Olfat FO, Nordén J, Sondén B, Lundberg C, Sjöström R, et al. *SabA* is the *H. pylori* hemagglutinin and is polymorphic in binding to sialylated glycans. *PLoS Pathog.* 2006; 2(10):e110.
26. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life.* 2017; 10(2):112–7.
27. Frías JS, Otero W. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa. *Rev Gastroenterol Perú* 2017; 37(3):246–53.
28. Puigdengolas X, Cuberas A, Mascort J. *Helicobacter pylori*: detección, tratamiento y valoración de la erradicación. *Form Medica Contin en Atención Primaria.* 2011; 18(3):142–5.
29. Lauener FN, Imkamp F, Lehours P, Buissonnière A, Benejat L, Zbinden R, et al. Genetic determinants and prediction of antibiotic resistance phenotypes in *Helicobacter pylori*. *J Clin Med.* 2019; 8(1):53.
30. Otero W, Gómez M, Otero L, Trespalacios A. *Helicobacter pylori*: ¿cómo se trata en el 2018? *Rev Gastroenterol Perú.* 2018; 38(1):54–63.
31. Otero W, Trespalacios AA, Mercado M. Tasa de reinfección por *Helicobacter pylori* en una cohorte de pacientes colombianos tratados exitosamente con seguimiento superior a 2 años. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2015; 30(1):53–9.
32. Abadi AT, Kusters JG. Management of *Helicobacter pylori* infections. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1):94.
33. Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarrías P, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. *Helicobacter pylori* drug resistance: Therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(8):819–27.
34. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology.* 2016; 151(1):51–69.e14.
35. Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut.* 2017; 66(1):6–30.
36. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(2):212–39.
37. Arévalo A, Otero WA, Trespalacios AA. *Helicobacter pylori*: resistencia múltiple en pacientes de Bogotá, Colombia. *Biomédica* 2019; 39(Supl.1):125–34.
38. Morcillo-Muñoz JA, Regino-Otero WA, Gómez Zuleta MA. *Helicobacter pylori*: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación? *Rev Colomb Gastroenterol.* 2018; 33(4):437–47.
39. Camarena J, Camilo M, Bayona L, Khoury L. Determinación de la sensibilidad a los antibióticos del *H. pylori* en una población de portadores de lesión péptica. *Cienc Soc.* 2004; 29(3):460–72.
40. Shao Y, Lu R, Yang Y, Xu Q, Wang B, Ye G. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to 16 antibiotics in clinical patients. *J Clin Lab Anal.* 2018; 32(4):e22339.
41. Trespalacios AA, Otero Regino W, Mercado M. Resistencia de *Helicobacter pylori* a metronidazol, claritromicina y amoxicilina en pacientes Colombianos. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2010; 25(1):31–8.
42. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153(2):420–9.
43. Shiota S, Cruz M, Jiménez JA, Mitsui T, Terao H, Disla M, et al. Virulence genes of *Helicobacter pylori* in the Dominican Republic. *J Med Microbiol.* 2014; 63:1189–96.
44. World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Estimated number of deaths in 2020, Colombia, males, all ages [Internet]. [consultado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?>
45. World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Estimated number of deaths in 2020, Colombia, females, all ages [Internet]. [consultado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?>

46. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018; 155(5):1372-1382.e17.
47. Paho.org. Erradicar la infección por *Helicobacter Pylori* es todo un reto local y mundial [Internet]. [consultado el 12 de enero de 2021]. Disponible: <https://www.paho.org/es/noticias/8-3-2021-erradicar-infeccion-por-helicobacter-pylori-es-todo-reto-local-mundial>.
48. Mejía R Claudia. Hallando formas de prevenir el cáncer de estómago [Internet]. *Pesquisa Javeriana*. 2020 [consultado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.javeriana.edu.co/pesquisa/hallando-formas-de-prevenir-el-cancer-de-estomago/>.
49. Von Heinegg E, Nalik HP, Schmid EN. Characterisation of a *Helicobacter pylori* phage (HP1). *J Med Microbiol*. 1993; 38:245-9.
50. Muñoz AB, Stepanian J, Trespalacios AA, Vale FF. Bacteriophages of *Helicobacter pylori*. *Front Microbiol*. 2020; 11:549084.