



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA
TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

PAPEL DE LA INHIBICIÓN ÁCIDA POTENTE FRENTE A LA INHIBICIÓN ÁCIDA ESTÁNDAR EN LA ERRADICACIÓN *DEL HELICOBACTER PYLORI* CON TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO: UN ESTUDIO ABIERTO, PROSPECTIVO, TRANSVERSAL Y COMPARATIVO

Autor: Rey Bascuas, María

Titor: Domínguez Muñoz, Juan Enrique

Cotitor: Macías García, Fernando

Departamento: Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina

Curso académico: 2019 /2020

ÍNDICE DE CONTENIDO:

1. RESUMEN/ ABSTRACT/ RESUMO	3
1.1. Resumen.....	3
1.2. Abstract	3
1.3. Resumen.....	4
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. Prevalencia del <i>H. pylori</i>	5
2.2. Microbiología.....	6
2.3. Relevancia clínica.....	9
2.4. Métodos diagnósticos	15
2.5. Tratamiento.....	17
3. HIPÓTESIS	22
4. OBJETIVOS	22
5. MATERIALES Y MÉTODOS	23
5.1. Diseño del estudio.....	23
5.2. Pacientes.....	23
5.3. Procedimiento.....	23
5.4. Control de la erradicación.....	25
5.5. Variables.....	26
5.6. Análisis estadístico.....	26
5.7. Aspectos éticos.....	27
6. RESULTADOS	26
7. DISCUSIÓN	27
7.1. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	31
8. CONCLUSIÓN	31
9. BIBLIOGRAFÍA	32

1- RESUMEN/ ABSTRACT/ RESUMO

1.1 Resumen

Introducción: El uso de la inhibición ácida potente, es decir, de dosis superiores a la estándar de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y utilización de IBPs de segunda generación ha sido propuesta como una vía de optimización de los tratamientos de erradicación del *Helicobacter pylori*. Se han reportado unas mayores tasas de erradicación en terapias triples cuando se emplea la inhibición ácida potente frente a la estándar. Sin embargo no existen datos consistentes sobre el uso de esta inhibición ácida potente asociado a terapias cuádruples con bismuto (BQT).

Objetivo: El objetivo de este estudio es comparar la eficacia, seguridad y el cumplimiento de la terapia cuádruple con bismuto con esomeprazol 40 mg y de la terapia cuádruple con bismuto estándar con 20 mg de omeprazol.

Material y métodos: Se lleva a cabo un estudio abierto, prospectivo, transversal y comparativo que incluye pacientes mayores de 18 años con infección de *Helicobacter pylori* confirmada que no han recibido tratamiento anterior. Según el criterio del especialista, los pacientes reciben la terapia cuádruple con bismuto con esomeprazol 40 mg dos veces al día o la terapia cuádruple con bismuto estándar con el omeprazol 20 mg dos veces al día ambas pautas durante 10 días. La erradicación de la infección se evalúa mediante el test de aliento con ¹³C-urea. La eficacia se estimará mediante el análisis por protocolo (PP) y por intención de tratar (ITT).

Resultados: El tamaño muestral no pudo ser alcanzado debido a la alerta sanitaria actual, por lo que los resultados se han visto limitados. Hasta la fecha se han incluido 5 pacientes.

Conclusión: A falta de resultados, existen importantes indicios que sugieren que la inhibición ácida potente puede ser beneficiosa.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; inhibición ácida potente; erradicación; terapia cuádruple con bismuto (BQT)

1.2 Abstract

Background: The use of potent acid inhibition, that is, the use of high-dose of proton pump inhibitors (IBPs) and second generation IBPs has been proposed as a way to optimize *Helicobacter pylori* eradication treatments. Higher eradication rates have been reported in triple therapies when potent acid inhibition is used compared to the standard acid inhibition. However, there are no consistent data on the use of this potent acid inhibition associated with quadruple bismuth therapies (BQT).

Aim: To compare the efficacy, safety and compliance of quadruple bismuth therapy with esomeprazole 40 mg and standard quadruple bismuth therapy with omeprazole 20 mg.

Methods: An open, prospective, cross-sectional and comparative study is carried out that included patients over 18 years with confirmed *Helicobacter pylori* infection who had not

received previous treatment. At the discretion of the specialist, patients receive quadruple bismuth therapy with esomeprazole 40 mg twice daily or standard bismuth quadruple therapy with omeprazole 20 mg twice daily for 10 days. The ¹³C-urea breath test is used to check the eradication of the infection. Efficacy will be estimated by per- protocol (PP) and intention- to- treat (ITT) analyses.

Results: The sample size could not be reached due to the current health alert, so the results have been limited. To date, 5 patients have been included.

Conclusion: In the absence of results, there are important indications that potent acid inhibition may be beneficial

Key words: *Helicobacter pylori*; potent acid inhibition; bismuth-containing quadruple therapy (BQT)

1.3 Resumo

Introdución: O uso da inhibición ácida potente, e dicir, de doses superiores as estándares de inhibidores da bomba de protóns (IBPs) e emprego de IBPs de segunda xeración foi proposto como unha vida de optimización dos tratamentos erradicadores do *Helicobacter pylori*. Reportáronse unhas maiores taxas de erradicación en terapias triplas cando se emprega a inhibición ácida potente fronte a estándar. Sen embargo, non existen datos consistentes sobre o uso desta inhibición ácida potente asociado a terapias cuádruplas con bismuto (BQT)

Obxectivo: O obxectivo deste estudo é comparar a eficacia, seguridade e cumprimento da terapia cuádrupla con bismuto con esomeprazol 40 mg e da terapia cuádrupla con bismuto estándar con 20 mg de omeprazol.

Materiais e métodos: Lévese a cabo un estudo aberto, prospectivo, transversal e comparativo que inclúe pacientes maiores de 18 anos con infección de *Helicobacter pylori* confirmada que non recibiron tratamento previo. Segundo o criterio do especialista, os pacientes recibiron a terapia cuádrupla con bismuto con esomeprazol 40 mg dúas veces ao día ou a terapia cuádrupla con bismuto estándar con omeprazol 20 mg dúas veces ao día ambas pautas durante 10 días. A erradicación da infección avalíase mediante o test de alento con ¹³C-urea. A eficacia estimárase mediante o análise por protocolo (PP) e por intención de tratar (ITT).

Resultados: O tamaño mostral non puido ser alcanzado pola alerta sanitaria actual, polo que os resultados víronse limitados. Ata a data, incluíronse 5 pacientes.

Conclusión: A falta de resultados, existen importantes indicios que suxiren que a inhibición ácida potente pode ser beneficiosa.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; inhibición ácida potente; erradicación; terapia cuádrupla con bismuto (BQT)

2- INTRODUCCIÓN

En 1982 los australianos Barry J. Marshall y J. Robin Warren llevaron a cabo el primer cultivo de *Helicobacter Pylori*, constituyendo uno de los principales hitos médicos del momento. El descubrimiento de su patogenicidad, por el que recibieron el premio Nobel de medicina y fisiología en el 2005, cambió la etiopatogenia que hasta ese momento se aceptaba de las úlceras gástricas y del cáncer gástrico, lo que supuso una revolución en el manejo de estas enfermedades. Las úlceras pépticas que hasta aquel momento se trataban quirúrgicamente, pasaron a prevenirse con antibióticos y a considerarse una patología infecciosa, lo cual era impensable hasta ese momento y provocó el escepticismo de gran parte de la comunidad médica. Además la asociación de esta bacteria con el cáncer gástrico permitió mejorar su tratamiento y implicó un significativo avance en la curación de esta patología.

2.1 Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori* es una bacteria microaerófila, Gram negativa, espiral y multiflagelada, con una gran diversidad genética que coloniza específicamente el epitelio gástrico. A pesar de que su prevalencia varía en función de la distribución territorial, a nivel global coloniza la mucosa gastrointestinal de aproximadamente la mitad de la población (1). Es la infección crónica más frecuente del mundo, con un 50% de infectados en España (en Galicia llega al 70%), un 70% en Latinoamérica y en algunos países asiáticos y África se han registrado las prevalencias más altas con un 80% de infectados (2,3).

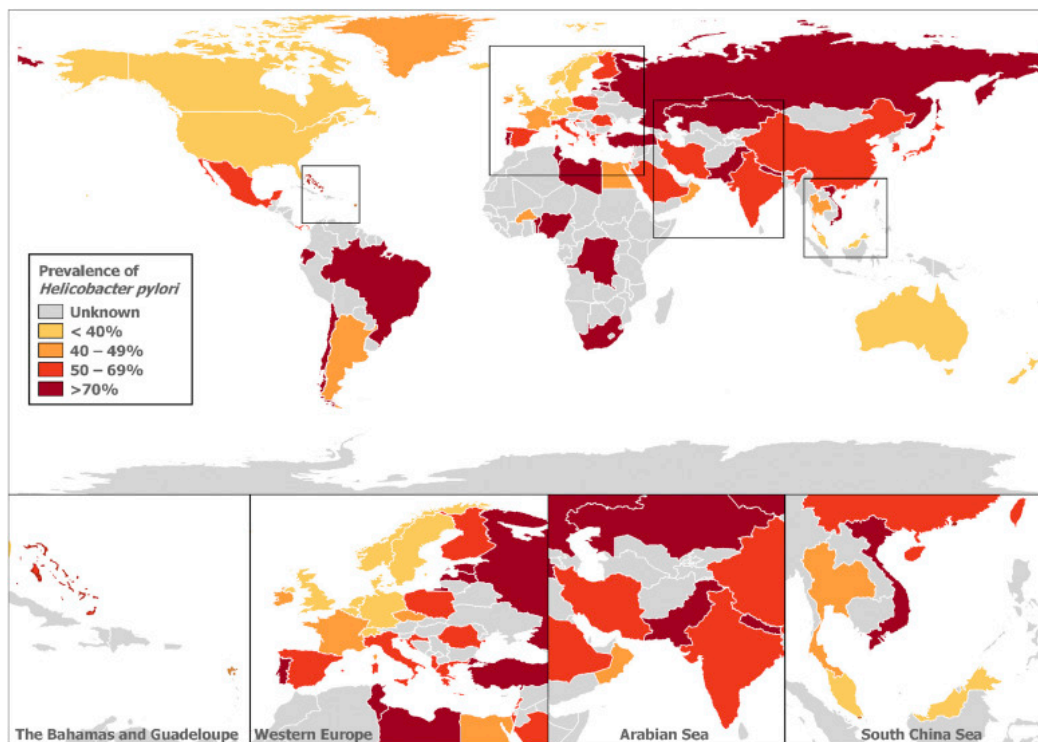


Fig.1: Prevalencia global de la infección por *Helicobacter pylori*. Imagen tomada de (2)

A nivel mundial las tasas son muy variables en función de la región: de tan solo un 18.9% en Suiza a un 87.7% en Nigeria. Según varios estudios de prevalencia, en el 2015 hubo aproximadamente 4.400 millones de personas con infección por *Helicobacter Pylori* en todo el mundo. En muchos países, unas mejores condiciones ambientales han disminuido la incidencia de infección por el *Helicobacter pylori*, sin embargo la presencia de esta bacteria sigue siendo universal (2).

Es la principal causa de gastritis crónica y el principal agente etiológico para el cáncer gástrico (adenocarcinoma gástrico y linfoma primario de células B) y la úlcera péptica. En la mayor parte de los territorios, el mecanismo de transferencia principal es la transmisión oro-fecal intrafamiliar durante la infancia. La prevalencia sigue siendo alta en la mayoría de los países en desarrollo y generalmente está relacionada con el estado socioeconómico y los niveles de higiene. A pesar de esto, en algunos grupos étnicos como el malayo con unas condiciones ambientales parecidas a otras poblaciones, llama la atención una menor prevalencia. Además en África, a pesar de la alta prevalencia de *Helicobacter pylori*, la incidencia de cáncer gástrico es menor en comparación con otros países como China o Japón y se relacionó posiblemente con un patrón predominante de gastritis no atrófica (2). Por todo esto, se pone de manifiesto la vital importancia del estudio e investigación de este patógeno, ya que supone un problema de alcance mundial.

2.2 Microbiología

El género *Helicobacter* incluye actualmente 26 especies de las cuales en el ser humano se han encontrado: *H. pylori*, *H. heilmannii* y *H. Felis* en la mucosa gástrica, *H. cinaedi* (*H. westmeadii*, *H. canadensis*), *H. fennelliae*, *H. canis*, *H. pullorum* y *H. rappinien* en la mucosa de intestino delgado. Entre estas la más conocida por su importante papel patógeno es el *H. pylori* (4).

El *Helicobacter pylori* es un patógeno flagelado que coloniza la mucosa gastroduodenal humana, produce inflamación y es responsable de varias patologías debido a diversos factores de colonización y virulencia.(1) Las condiciones ideales en la que esta bacteria crece y se reproduce son unos 37°C y un pH entre 4 y 6, aunque puede sobrevivir a pH mas bajos. En condiciones in vitro, la bacteria tiene una forma de S con varios flagelos dispuestos en forma polar. Dichos flagelos, están formados por un filamento interno de entorno a 12 nm que está rodeado por una vaina cuya membrana externa continua con la de la propia bacteria. El principal medio donde se encuentra el *H. Pylori* es el estómago, pero también lo podemos encontrar en el esófago distal o en el duodeno proximal en los que puede causar metaplasia gástrica (4).

Ante situaciones desfavorables (cambios de pH/temperatura, antibióticos...) este patógeno cuenta con mecanismos tanto morfológicos como metabólicos que le permiten sobrevivir. Entre los morfológicos, el más importantes es su capacidad de modificar su forma espiral a cocoide. Este proceso solo se puede llevar a cabo en circunstancias levemente desfavorables. Cuando la situación es extrema este proceso no es posible. Se piensa que esta transformación es un proceso activo y biológicamente dirigido que la bacteria pone en marcha como sistema de protección. Para adquirir esta forma cocoide inicialmente se produce una condensación de matriz protoplasmática y un aumento del periplasma normalmente en el lado contrario al complejo basal flagelar. Esto conduce a que la bacteria adquiera una morfología en U o C. Estas ultimas son un estadio intermedio que dará lugar en última instancia a la forma cocoide. Se cree que la morfología en C y

U proporciona a la bacteria un estado de latencia que le permite una mayor supervivencia ante factores adversos y que puede tener un papel clave en la reinfección, aunque esto es tema de discusión. Además, las formas cocoides son peor reconocidas por el sistema inmune debido a algunas diferencias en la pared celular de la bacteria. A parte de cambio morfológicos las formas C,U y cocoides también difieren en su metabolismo ya que se ha comprobado que la actividad enzimática se reduce de manera importante llegando incluso a perder la actividad ureasa, aunque los genes que sintetizan esta enzima siguen estando presentes (4).

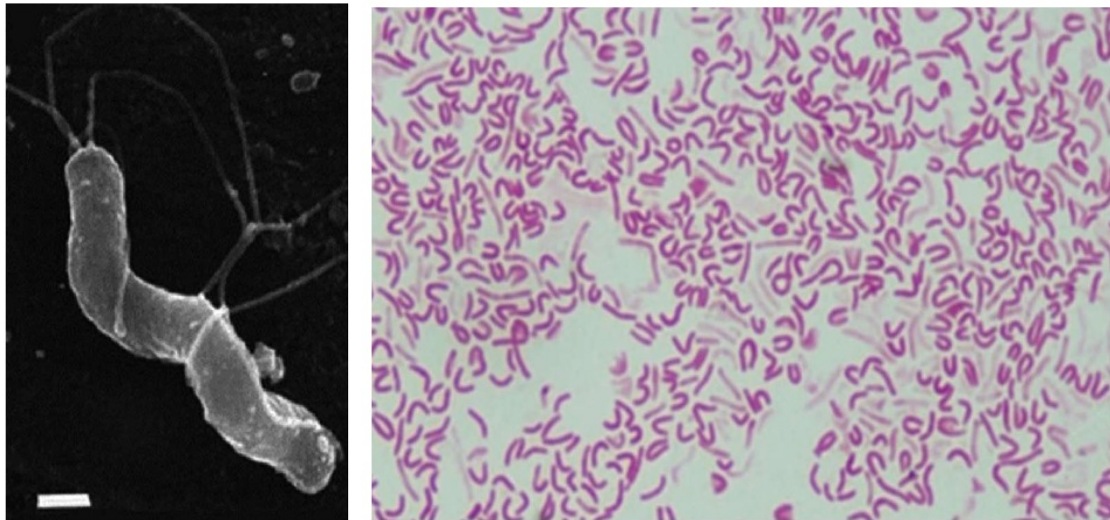


Fig. 2 y 3: A la izquierda, morfología de *H. pylori* en forma de S con 5-7 flagelos polares a microscopía electrónica. A la derecha en microscopía óptica, *H. pylori* en forma de S, C y cocoides después de su exposición a antibióticos. Imágenes obtenida de (4).

La viabilidad o no de estas formas es un tema de debate. Mientras que hay estudio que señalan que estas formas finalmente degeneran y no tienen potencial de reproducción debido a cambios que sufren en el ADN, ARN y ARNm por la degradación de ácidos nucleicos, otros defienden que algunas formas como la U y la C verdaderamente pueden ser viables. Los datos que apoyan esta última afirmación son el mantenimiento de su estructura celular, de una mínima actividad metabólica y de la respiración celular, así como la expresión de algunas proteínas. La dificultad en despejar esta incógnita reside en el hecho que es imposible definir la viabilidad de cada una de las formas, ya que se piensa que coexisten las formas intermedias y las cocoides en condiciones adversas. De todas estas, se cree que hay formas que en ultima instancia no son viables (probablemente las cocoides) y formas que si lo son (las formas intermedias) pero esto aún no ha podido ser demostrado. Estas posibles morfologías viables podrían desempeñar un papel vital en la recaída de ciertas afecciones como la úlcera gástrica. En cuanto a las condiciones que desencadenan la “reversión” de las formas latentes, aún no se conocen las posibles citocinas específicas o metabolitos que median el proceso por lo que son necesarios mas estudios (4).

En cuanto a los factores de colonización, la motilidad flagelar es uno de los más importantes. El flagelo bacteriano es un órgano complejo compuesto por tres partes: el

cuerpo basal, el gancho y el filamento (1). Gracias a los flagelos, a su vaina lisa, su forma espiral y su movimiento en forma de sacacorchos, el *H. pylori* busca la capa de moco que recubre las células gástricas lo que les proporciona resistencia al medio ácido en el que se encuentran (4). Estudios con *Helicobacter pylori* mutado para ser inmóviles demuestran que sin estos la tasa de infección es mucho menor (1). Otros factores que le permiten la colonización de la mucosa gastroduodenal son su potente actividad ureasa y determinados factores de adherencia. El *H. pylori* hidroliza la urea secretada por el estómago dando lugar a NH₃ y CO₂. El amoníaco producido neutraliza el ácido, por lo que aumenta el pH y permite a la bacteria la supervivencia en este medio. Además, la ureasa interactúa con el receptor CD74 de las células del epitelio gástrico facilitando su adhesión (1). Asimismo, algunos factores de adherencia específicos que facilitan la colonización son el tropismo tisular, la mediada por distintas adhesinas y la propia reacción inflamatoria.

Por otro lado, el *H. pylori* cuenta con varios factores de virulencia que junto a los factores de colonización son responsables de la enfermedad que causa en la mucosa gastroduodenal (5). CagA, VacA, OipA y DupA son los factores de virulencia con más evidencia en la patogénesis de la enfermedad (6). Los tres primeros factores de virulencia antes mencionados se cree que actúan en conjunto provocando patologías (7).

CagA es una proteína que está codificada en el extremo de la isla de patogenicidad de CagPAI y tiene una alta inmunogenicidad (6). CagPAI es una región del ADN cromosómico de 40 kb que codifica unos 31 genes y se cree que se incorporó a la bacteria por transferencia horizontal. Forma un sistema de secreción de tipo IV (una jeringa molecular formada por CagY y CagL) que administra esta oncoproteína CagA al citosol de las células del epitelio gástrico tras lo que se somete a una fosforilación de tirosina mediada por Src y se activa la fosfatasa SHP-2. Esto finalmente deriva en la desfosforilación de proteínas de la células huésped y cambios en la morfología celular (5,6). Está demostrado que las cepas de *H. pylori* que expresan CagA tienen una mayor respuesta inflamatoria y un mayor riesgo de cáncer gástrico o úlcera péptica, sin embargo *H. pylori* con CagA negativo, también pueden producir estas alteraciones por lo que se confirma que cualquier factor que aumente la respuesta inflamatoria es importante en cuanto al resultado clínico (6). Por otro lado existen distintos fenotipos de CagA que también se han intentado correlacionar con una mayor incidencia de cáncer gástrico, diferenciando entre el “CagA asiático oriental” (más patógena) y el “CagA occidental”, pero se ha demostrado altas tasas de cáncer en regiones donde la cepa de caga occidental era la predominante, por lo que no se ha logrado determinar la influencia del fenotipo de forma clara. Además los datos no concordantes entre la infección de *H. pylori* y la presencia de cáncer gástrico en África y las altas tasas de cáncer en determinadas regiones como Mali, no se pueden explicar solo haciendo esta doble distinción entre los CagA (7).

El gen VacA codifica una citotoxina vacuolizante que es secretada por el *H. pylori* como un polipéptido de 140 kDa. Este gen está presente en todas las cepas y tiene variabilidad alélica. La actividad más conocida de la VacA es la vacuolización de las células epiteliales mediante la alteración de la maduración del endosoma (5). Además de esto, en estudios in vitro se han observado la formación de canales de membrana, la liberación del citocromo c de las mitocondrias y la unión a receptores de membrana de la célula huésped. Todo esto inicia una respuesta inflamatoria y dificulta la actividad de las células T, aunque aun no se han demostrado in vivo (6). En cuanto a su variabilidad alélica del gen VacA, hay 3 zonas importantes: s (señal), i (intermedia) y m (mitad)

pudiendo ser varias las combinaciones entre s1, s2, i1, i2, m1 y m2. Por lo tanto existirá una diferencia importante entre las distintas cepas en tanto a su actividad citotóxica y a la capacidad de producir vacuolización: por ejemplo las cepas s1/m1 producen vacuolas mientras que las s2/m2 no las producen. Las cepas s1/m2 que tienen el alelo i1 si producen vacuolización al contrario que las que tienen i2 (5). A pesar de que se dice que en algunas regiones las cepas con s1/m1 tienen una mayor incidencia de enfermedad, los datos no son concluyentes ni existen asociaciones del todo certeras, por lo que lo único que se puede afirmar es que en algunos genotipos de VacA la inflamación es mayor (5,6).

Otro de los factores de virulencia es la proteína membrana externa OipA(6). Esta proteína se ha relacionado con altos niveles de IL-8 en la mucosa gástrica por lo que parece tener un importante papel inflamatorio. Además regula varias vías de señalización mediante fosforilación en las que también intervine CagPAI a excepción de las relacionadas con p38. La interacción entre OipA y CagA aun no se ha estudiado en profundidad pero se cree que esta relacionada en la señalización de la beta- catenina. Otro papel importante de la OipA es que funciona como una adhesina, interviniendo en la unión a la mucosa gástrica por lo que es clave en la colonización de la bacteria (7).

Por último, DupA (gen promotor de la úlcera duodenal) es el primer factor de virulencia que se asoció a la presencia de úlcera duodenal y a la ausencia de cáncer gástrico. Esto se comprobó en varios estudios en los que el gen DupA apareció en mayor frecuencia en los individuos con úlcera y en menor en aquellos con cáncer gástrico independientemente de la región. Por lo tanto, DupA es un importante factor de riesgo en la aparición de la úlcera duodenal. Esta proteína además induce la producción de citoquinas como la IL-8 en el antro y de IL-12 en células mononucleares entre otras, por lo que junto a los demás factores de virulencia antes comentados contribuye a la inflamación del epitelio (7).

2.3 Relevancia clínica

El *Helicobacter pylori* fue clasificado en los 90 como un carcinógeno de clase I por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el cáncer gástrico, el quinto más frecuente a nivel mundial y el tercero con la tasa de mortalidad más alta. Además es el agente causal más importante de la gastritis crónica o atrófica, de la úlcera péptica y del linfoma gástrico (8,9). Estadísticamente, de todos los infectados un 10% desarrollará una úlcera péptica, el 1-3% cáncer gástrico y menos frecuentemente, un 0,1% aproximadamente un linfoma MALT (Figura 4). La presencia de *H. pylori* en el estómago induce respuestas autoinmunes que se han relacionado con enfermedades extradi digestivas, sobre todo de tipo hematológicas, como la púrpura trombocitopénica idiopática, la anemia ferropénica y el déficit de vitamina B12 (10).

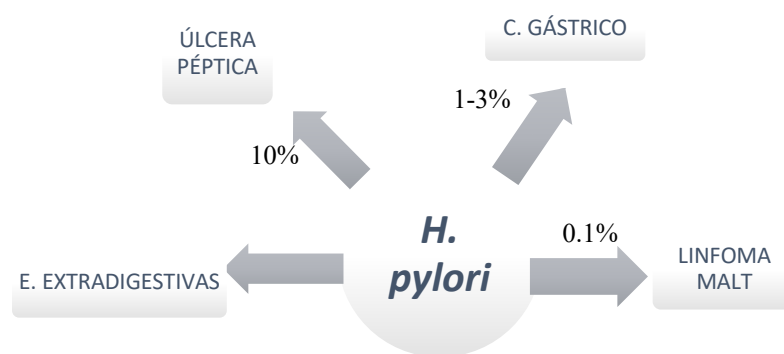


Fig. 4: Esquema de los principales cuadros clínicos causados por el *Helicobacter pylori*.

El mecanismo por el que se asocian estas enfermedades es conocido (Figura 5), en cambio hay muchas otras que aunque se sugiere que están correlacionadas con la infección por *H. pylori*, faltan estudios bien diseñados que permitan confirmarlo. Este es el caso de enfermedades **neurológicas** como el Alzheimer o el Parkinson. En el caso del Alzheimer, estudios han hallado un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en aquellos pacientes infectados versus los no infectados, así como posibles beneficios en la manifestación de la enfermedad si se erradica la infección. También se han encontrado en los infectados una mayor frecuencia del polimorfismo de la ApoE (principal factor de riesgo genético para el Alzheimer) y de anticuerpos igG anti-*Helicobacter pylori* en el LCR que se sugiere que está en relación con la gravedad de esta enfermedad neurológica. Los mecanismos por los cuales el *H. pylori* podría llegar al cerebro justificando la asociación con el Alzheimer son: a través de la vía oral-nasal-olfatoria, mediante los monocitos infectados por una barrera hemato-encefálica alterada (teoría del caballo de troya) o por una vía neural retrógrado rápida desde el tracto gastrointestinal. En cuando a los accidentes cerebrovasculares, existen datos contradictorios. Algunos estudios afirman que existe una supervivencia mayor en los pacientes infectados por *H. pylori* y otros que señalaban a la infección por el *H. pylori* CagA positivo como factor de riesgo, por lo que no existen datos concluyentes. Otra enfermedad neurológica con la que se ha relacionado al *Helicobacter pylori* es el Parkinson. Los estudios apuntan a que la erradicación de la bacteria conlleva una mayor biodisponibilidad de L-dopa ya que es posible que la infección interfiera en su absorción en la mucosa duodenal. La esclerosis múltiple y el síndrome de Guillain-Barré también se han relacionado. Esta última es una neuropatía autoinmune que se ha asociado con la infección por el *H. pylori* por una posible similitud molecular entre algunos antígenos de la bacteria y los gangliósidos nerviosos periféricos (11).

En cuanto a las enfermedades **dermatológica**, también se han estudiado el papel que esta bacteria desempeña en algunos cuadros. La enfermedad cutánea que más se ha asociado es la rosácea. Aunque la etiología de esta patología aun es desconocida, algunos trabajos apuntan a que erradicando la bacteria, se consigue una mejora de los síntomas sobre todo en el caso de la rosácea papular. Otras enfermedades dermatológicas cuya asociación con esta infección han sido estudiadas son: la psoriasis, la urticaria crónica, la alopecia areata, las enfermedad ampollas autoinmunes y la púrpura de Schölein-Henoch (11).

En contrapartida, existe una fuerte evidencia de asociación entre la infección por *H. pylori* y algunas **enfermedades hematológicas** (Figura 5). En el caso de la anemia ferropénica, el *H. pylori* regula los niveles de hepcidina, atrapa hierro de la transferrina y la lactoferrina y disminuye la biodisponibilidad del hierro ingerido ya que el hierro inorgánico se absorbe mejor en medios ácidos. Además los pacientes CagA positivo y aquellos con anemia refractaria tienen niveles altos de TNF alfa (citocina proinflamatoria) que pueden favorecer la anemia. Otro de los motivos por el que el *H. pylori* puede provocar anemia es por el sangrado gástrico provocado por la gastritis erosiva o el uso de AINEs. En cuanto a la deficiencia de B12 además de la dificultad en su absorción en la gastritis del cuerpo, hay estudios que señalan una posible relación entre los bajos niveles de B12 y un aumento de la homocisteína (que interviene en el metabolismo de esta vitamina) asociada a la infección por esta bacteria. Es importante buscar y erradicar el *H. pylori* en los pacientes con deficiencia de B12 ya que esta carencia puede desembocar en una anemia perniciosa, lesiones en la médula o afectación de nervios periféricos. La púrpura trombocitopénica autoinmune es otra de las patologías que se ha asociado a la infección. Se han descrito varios mecanismos patogénicos que relacionan estos dos cuadros por lo que es posible que sea multifactorial. Se ha descrito un papel modulador del receptor Fcγ (activador de macrófagos y monocitos) y del receptor FcγRIIB (inhibidor), observándose una mayor actividad fagocítica y una autoreactividad de linfocitos B y T. Otro de los mecanismos descritos es la similitud entre las glucoproteínas de superficie de las plaquetas y algunas secuencias de aminoácidos de VacA, CagA o la ureasa B. Estas 3 últimas enfermedades hematológicas comentadas son las que más evidencia tienen y en las que se recomienda consensuadamente la búsqueda y erradicación del *H. pylori* (11).

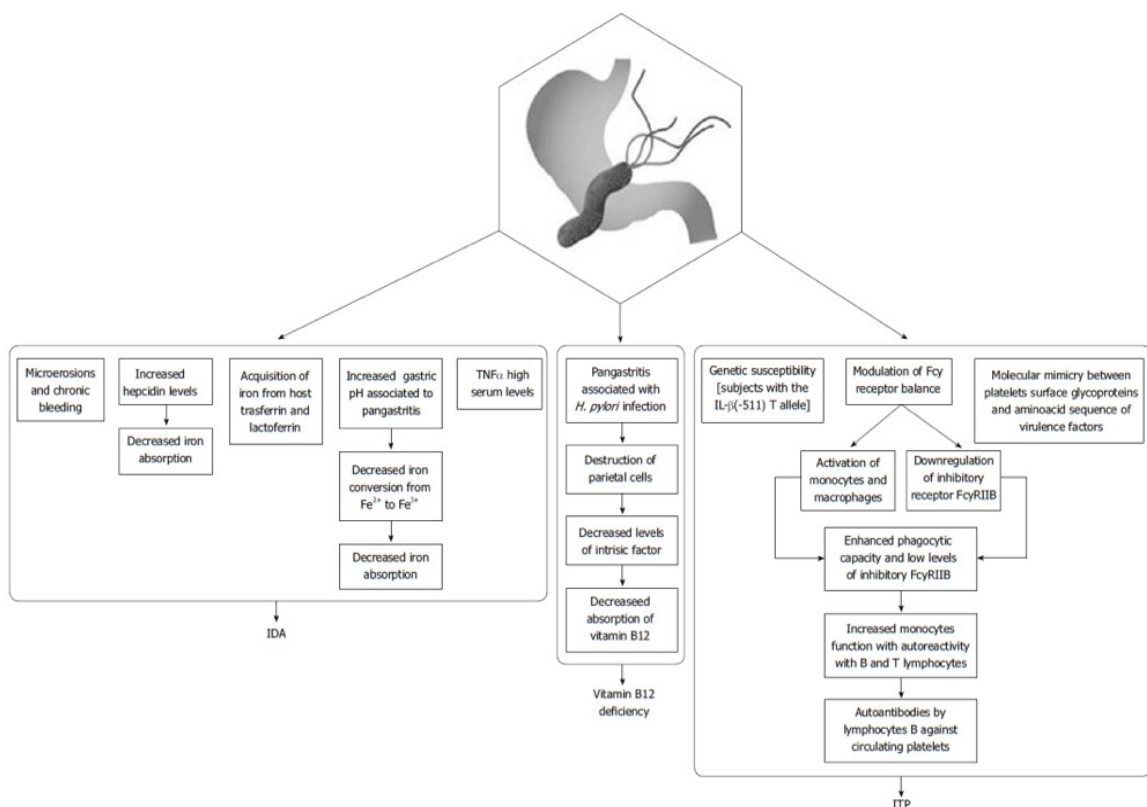


Fig. 5: Esquema de enfermedades hematológicas asociadas al Helicobacter pylori. Imagen obtenida de (11)

Existen muchas otras enfermedades a parte de las antes comentadas de tipo oftalmológico (glaucoma de ángulo abierto, coriorretinitis serosa central y blefaritis), cardiovascular, hepatobiliar o metabólicas que se han asociado a esta infección pero de nuevo, hay mucha controversia por lo que es necesario más investigación de calidad que estudie el papel de factores de confusión para poder conseguir un consenso general (11). En contrapartida, se ha demostrado que la presencia del *H. pylori* disminuye la frecuencia de enfermedades esofágicas y asma en la población infantil (12).

Como se comentó antes, el tipo de cepa de *H. pylori* y sus distintas características microbiológicas así como las características propias del huésped y el ambiente, determinan en gran medida el riesgo de enfermedad. Esto se pone de manifiesto en ciertos territorios donde la incidencia de la bacteria y el riesgo de cáncer no son proporcionales (13). La colonización del epitelio gástrico que se produce normalmente durante la infancia mediante una transmisión fundamentalmente fecal-oral, puede dar lugar a una serie de acontecimientos. En primer lugar puede aparecer una gastritis crónica (normalmente asintomática), sigue con una metaplasia, luego una displasia y finalmente en algunos casos causa la aparición de un adenocarcinoma (9). Para que finalmente se produzca un cáncer gástrico además de la colonización del *Helicobacter pylori*, intervienen una serie de factores de riesgo como las condiciones ambientales, el estilo de vida y los factores genéticos del individuo. Una dieta rica en sal y en alimentos conservados mediante salazón y baja en verduras se han relacionado con un incremento en la incidencia del adenocarcinoma. En cuanto a la susceptibilidad genética, se ha demostrado una mayor incidencia de cáncer en determinadas familias por lo que se pone de manifiesto la importancia de estos factores (14).

Por lo tanto, el cuadro clínico más frecuente de la infección por *H. pylori* es **la gastritis**. Existe una gran proporción de individuos infectados por la bacteria que desarrollan una gastritis aguda, que en algunos casos se puede curar espontáneamente o en otros muchos casos evoluciona a una gastritis crónica activa. Esta se caracteriza por la presencia de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos en gran cantidad en las muestras histológicas (13). Pueden diferenciarse 3 tipos distintos de gastritis crónica activa: las que afectan al antro (con hiperclorhidria), al cuerpo (asociado a la presencia de aclorhidria y a la atrofia gástrica) o a ambas (15). A medida que se desarrolla la infección, la bacteria se va desplazando de manera proximal, favoreciendo la gastritis de cuerpo. Estos cambios en la mucosa gástrica facilitan el desarrollo de cierta atrofia con una menor secreción ácida. Como antes se comentó, esto podrá derivar en una metaplasia intestinal, luego una displasia y finalmente un cáncer gástrico. Este último podría ser de tipo intestinal o de tipo difuso (13). Por lo tanto, la gastritis que se limita al antro tendrá riesgo de aparición de úlcera duodenal pero no de cáncer gástrico. Mientras que la que afecta al cuerpo, al estar asociada a una gastritis atrófica, puede desencadenar un cáncer gástrico, además de una úlcera gástrica (15). El principal determinante de que se produzca una gastritis antral o de cuerpo, es la cantidad de ácido presente en el estómago; cuanto mayor sea el pH estomacal (por ejemplo por la toma de Omeprazol o situaciones de desnutrición) mayor será el riesgo de diseminación hacia el cuerpo gástrico.

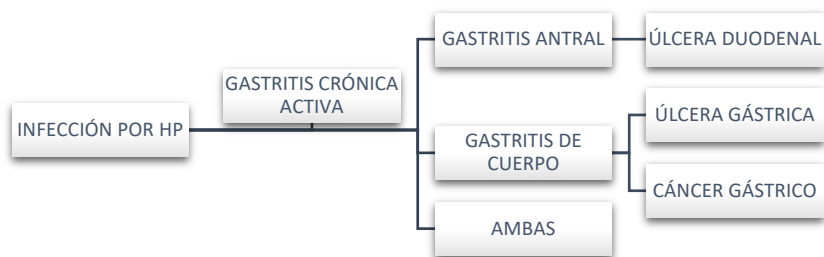


Fig. 6: Historia natural de la infección por *H. pylori*.

En cuanto al riesgo de progresión hacia el carcinoma gástrico, se ha demostrado que la medición de niveles de pepsinógeno 1 y de la relación pepsinógeno 1/ pepsinógeno 2 es de utilidad para valorar la progresión de la gastritis atrófica. Valores de pepsinógeno 1 menores o iguales a 70 ng/mL y de pepsinógeno 1/ pepsinógeno 2 menores o iguales a 3.0 se utilizan como cifras de referencia. Por lo tanto, la confirmación de la infección más la medición de pepsinógeno que indique progresión de la gastritis atrófica puede ser una herramienta útil para la detección de cáncer gástrico. Además, también se ha relacionado la positividad del anticuerpo monoclonal mAb Das-1 en epitelios con metaplasia intestinal como marcador de riesgo de cáncer gástrico. Menos estudiado ha sido el papel de k-ras: algunos estudios sugieren que aquellos pacientes con mutaciones de k-ras basales tienen más probabilidad de progresión de atrofia a metaplasia o desde metaplasias intestinales gástricas más leves a otras más graves. Por otro lado, las anomalías epigenéticas también tienen relevancia ya que se piensa que la metilación aberrante está asociada a la carcinogénesis gástrica. La metilación de la región promotora del gen hMLH1 reduce su expresión y desencadena una inestabilidad de microsatélites en pacientes que padecen cáncer gástrico (13).

Aunque parece que el tratamiento erradicador produce una mejoría de las lesiones precancerosas, aun existe controversia. Sin embargo existe evidencia importante de que reduce las tasas de incidencia de cáncer gástrico. Algunos estudios apuntan a una posible reversión de la metilación de la e-cadherina en individuos con gastritis así como de otros genes. Aun así, hay pacientes con metilación aberrante residual que podría suponer un mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico. Por ello es de gran importancia llevar a cabo una erradicación temprana de la bacteria ya que se habla de “un punto de no retorno” en que las lesiones precancerosas con alteraciones moleculares no mejoran y no se evita la progresión hacia la carcinogénesis. En cuanto a los casos de carcinoma gástrico confirmado en los que se realiza una resección endoscópica, se ha señalado la utilidad profiláctica de la erradicación del *H. pylori* para evitar la aparición de cáncer gástrico metacrónico (13).

En cuanto a la úlcera péptica, como se ha comentado en la parte de microbiología, existen ciertos factores de virulencia como VacA m1 que probablemente aumenten el riesgo de padecer úlcera péptica. Una vez confirmada la infección por *Helicobacter* en estos pacientes, se ha demostrado que el tratamiento erradicador es muy efectivo en cuanto a que la recurrencia de la úlcera es muy baja, así como las tasas de reesangrado en los pacientes con úlcera complicada. Si se logra la eliminación de la bacteria no es necesario continuar con un tratamiento antisecretores de mantenimiento (13).

Estos 3 últimos cuadros clínicos comentados (gastritis, cáncer gástrico y úlcera péptica) se pueden manifestar muchas veces en forma de dispepsia. La dispepsia es un cuadro clínico que tiene una gran prevalencia. Se ha definido como “ dolor o molestias abdominales persistentes o recurrentes en la parte superior del abdomen”. Tradicionalmente, la endoscopia ha sido la prueba utilizada para el diagnóstico etiológico de la dispepsia no investigada, pero con el paso del tiempo ha quedado limitada a pacientes mayores (más de 55 años) o pacientes con síntomas de alarma como:

- Antecedentes de cáncer gastrointestinal proximal
- Hemorragia gastrointestinal
- Disfagia
- Adelgazamiento involuntario
- Vómitos persistentes
- Masa palpable
- Linfadenopatía
- Ictericia (15,16).

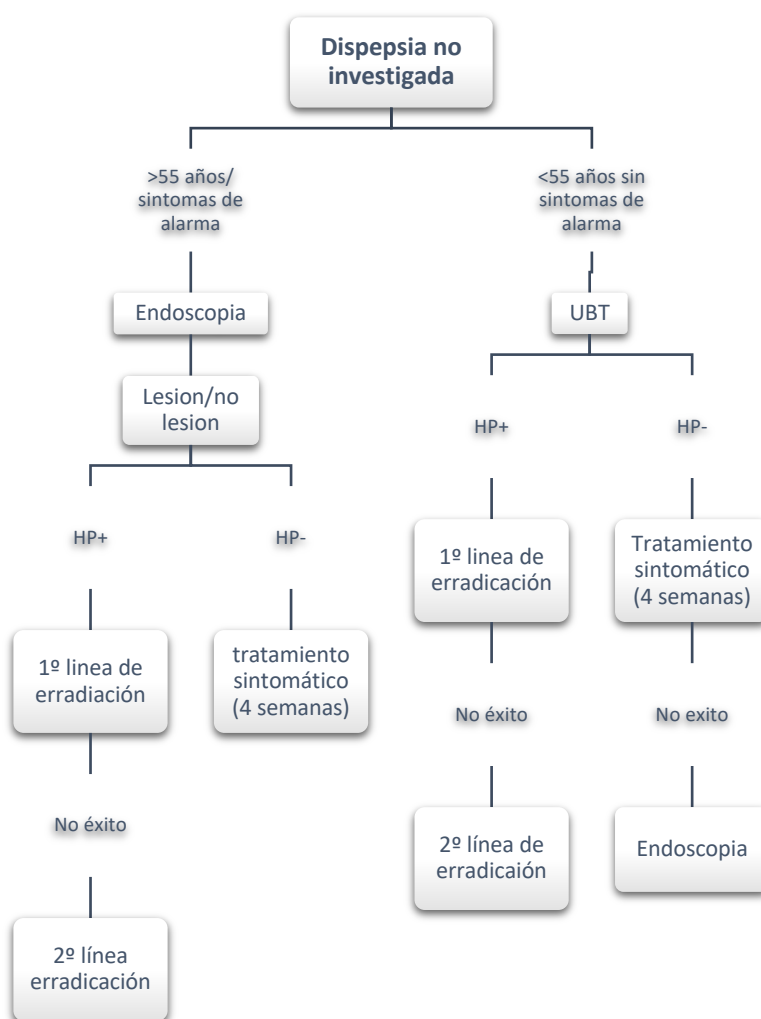


Fig. 7: Algoritmo de manejo de la dispepsia no investigada. Imagen modificada de (17).

Otra de las estrategias utilizadas para su manejo es el tratamiento sintomático con fármacos antisecretores y reevaluación clínica. En contrapartida, la estrategia “test and treat” (que consiste en el diagnóstico del *H. pylori* con pruebas no invasivas como el test de aliento y la posterior erradicación) se ha recogido en las guías europeas como el enfoque de referencia para el manejo de pacientes jóvenes sin síntomas de alarma. Ha demostrado ser eficaz en la mayoría de los casos de úlcera péptica subyacente y en la prevención del desarrollo de otras patologías gastrointestinales. Un estudio reciente ha demostrado que la estratificación de los pacientes según su edad o la presencia de síntomas de alarma y la realización de la endoscopia o “test and treat”, es además la estrategia más coste-efectiva en comparación a otras (Figura 7) (16,17).

Por otro lado, a pesar de que más de la mitad de los individuos con dispepsia funcional presentan positividad para la infección por *H. pylori*, el tratamiento de erradicación solo proporciona una mejora sintomatológica en un número reducido de pacientes (15). Por ello es necesario un enfoque individualizado en cuanto al tratamiento de estos enfermos (18,19).

2.4 Métodos diagnósticos

En cuanto al diagnóstico de la infección por el *H. pylori*, los principales casos en los que se recomienda su búsqueda son los siguientes:

- Paciente con úlcera péptica actual o no tratada en el pasado.
- Paciente con linfoma MALT.
- Paciente al que se le haya hecho una resección endoscópica o quirúrgica (excepto gastrectomía total) de un cáncer gástrico.
- Paciente con riesgo alto de cáncer.
- Pacientes con anemia ferropénica, déficit de B12 o PTI.
- Paciente de menos de 55 años con dispepsia pero sin síntomas de alarma (estrategia “test and treat”) (15,20).

Los métodos diagnósticos se pueden dividir en invasivos (con endoscopia) y no invasivos. Dentro de los invasivos encontramos el test rápido de la ureasa, la histología con tinción de plata o de Warthin-Starry o el cultivo. Los métodos no invasivos incluyen el test de aliento con urea, la detección de antígenos en heces y la serología.

La endoscopia es uno de los principales métodos para el diagnóstico del *H. pylori*. Además de poder establecer el grado de severidad de la gastritis, la presencia o ausencia de úlcera o de tejido patológico, también permite coger biopsias del tejido estomacal y someterlas a test para confirmar o descartar la presencia de *H. pylori* (15).

El principal test que nos permite identificar la presencia del *H. pylori* debido a su rapidez, a su bajo coste y su simplicidad es el **test rápido de la ureasa**. Este procedimiento se basa en la capacidad del *H. pylori* para hidrolizar la urea formando amoníaco y bicarbonato. Cuando en un tubo tenemos un reactivo que cambia de color cuando sube el pH y urea, si le añadimos una biopsia con esta bacteria, el pH subirá, y el color del tubo cambiará poniendo de manifiesto el germen (21,22). Actualmente en el mercado proporciona varios materiales donde realizar el test: en medios líquidos, papel o gel (22). Tanto la especificidad (95%-100%) como la sensibilidad (85-95%) de esta prueba son altas, sin embargo varios factores pueden hacer que bajen notablemente. Algunos de las

situaciones que pueden aumentar la presencia de falsos negativos son: una baja densidad bacteriana (inferior a 10000 bacterias), la presencia de úlceras sangrantes, pacientes con gastrectomías parciales, la aclorhidria, la contaminación con formalina en los materiales de extracción de la biopsia y algunos fármacos como pueden ser los antagonistas de H₂, los IBPs, el bismuto o algunos antibióticos. Para evitar estos falsos negativos se recomienda extraer varios fragmentos de tejido de distintas localizaciones como el cuerpo y el antro (21,22). En el caso de los IBPs se recomienda su suspensión 2 semanas antes y en el de los antibióticos 4 semanas (22).

En cuanto la **histología**, en términos generales se considera la técnica de referencia, pero de nuevo es necesario tener precaución con medicamentos como los IBPs y antibióticos ya que pueden existir ciertas interferencias que disminuyan la sensibilidad de la prueba. La tinción inmunohistoquímica es considerada la más sensible y específica, sin embargo otras tinciones como la hematoxilina-eosina, la tinción de plata, la Warthine-Starry y sobre todo la Giemsa son también adecuadas para el diagnóstico (21,22). La hibridación fluorescente in situ de péptidos de ácido nucleico (PNA-FISH) es otro método de detección de *H. pylori* que, aunque menos utilizado debido a la complejidad de su elaboración, dispone de una alta validez diagnóstica. Otra de las ventajas sobre las demás pruebas es que permite la detección de la resistencia al tratamiento con claritomicina y la determinación del germen en muestras ambientales (22).

Actualmente, el **cultivo** solo es utilizado en situaciones de resistencia a antibióticos. De este modo, se puede investigar a cuál de los antimicrobianos es sensible el *H. pylori* a estudio mediante un antibiograma cuando la resistencia a la claritomicina es mayor a un 20% en el territorio donde se lleva a cabo el estudio, o cuando la segunda línea de tratamiento ha resultado fallida. Debido a la dificultad del proceso en comparación a otros métodos, el cultivo queda generalmente restringido a esta indicación. A pesar de tener una sensibilidad de aproximadamente un 85% y una especificidad sobre el 100% como las pruebas anteriores comentadas, existen factores que pueden disminuir estas tasas de detección. Sangre presente en la muestra debido a úlceras en la mucosa, la cantidad de gérmenes, gastritis grave, el consumo de alcohol, de IBPs, de bloqueadores de H₂ o antibióticos son algunos de los factores que más influyen en la prueba. Además de suspender estas medicaciones previamente a la toma de la muestra para el cultivo, de nuevo se recomienda realizar la prueba con varias muestras de distintas localizaciones del estómago ya que la bacteria no se asienta en el estómago de una manera homogénea. Para el crecimiento del *H. pylori* se utiliza sobre todo agar sangre enriquecido a una temperatura de 37°C en una atmósfera microaerobia, aunque existe controversia en cuanto a la cantidad de O₂ ideal para su crecimiento (21,22).

Por otro lado tenemos los métodos no invasivos, que normalmente son los que se usan en la práctica clínica habitual. La prueba más importante dentro de este grupo y la más eficiente a nivel general debido a su fácil aplicación a la población general y a su simplicidad es el **test de aliento con urea**, con una sensibilidad del 90-95% y una especificidad del 95-100%. Al igual que en las anteriores pruebas, existen fármacos como los IBPs o antibióticos que pueden interferir en la prueba, por lo tanto es aconsejable su suspensión previa 2 semanas antes y 4 semanas antes respectivamente. Este test se realiza mediante la ingestión por parte del paciente de un líquido vía oral compuesto de 200 mL ácido cítrico y de 75 mg de urea marcada con carbono 13. A los 30 minutos, cuando el paciente exhala, se detectará el CO₂ marcado si el *Helicobacter* está presente, debido a su actividad ureasa liberará CO₂ a partir de la urea ingerida. Esta prueba puede realizarse también en embarazadas y en niños, a pesar de que en estos últimos se haya notificada

una menor sensibilidad y especificidad que en adultos (21,22). *Tras 6 semanas se puede comprobar con esta prueba si el tratamiento ha sido eficaz.*

Otra prueba no invasiva es la **detección de antígenos en heces**. Tiene una alta sensibilidad y especificidad, 94% y 97% respectivamente. Por esto, y por su fácil realización y su bajo coste, en nuestro medio se usa de forma habitual en la atención primaria. También es útil en población pediátrica ya que los parámetros de precisión se mantienen estables (21,22). La toma de antibióticos, de IBPs, de N-acetilcisteína o la hemorragia del tracto digestivo alto pueden modificar el resultado de esta prueba. Los dos tipos de detección de antígenos en los que se fundamentan son la inmunocromatografía (ICA) y el inmunoensayo enzimático (EIA). Este último es considerado más preciso que la ICA, y dentro de ella, las pruebas basadas en los anticuerpos monoclonales son mejores que las policlonales (22). Un inconveniente de este test, es que no es adecuado para comprobar la eficacia del tratamiento como el test de aliento, ya que aunque el tratamiento haya sido efectivo, el *Helicobacter* seguirá presente en las heces del individuo al menos 12 semanas, y si realizamos la prueba nos dará un falso positivo.

Por último, **la serología**, que consiste en detectar los anticuerpos anti- *H. pylori* IgG, es una prueba utilizada por lo general en estudios epidemiológicos.. Una de las ventajas de la serología es que a diferencia de las anteriores pruebas, el sangrado por úlceras o los fármacos como los IBPs o los antibióticos no interfieren en la prueba. También es útil para determinar los factores de virulencia de la cepa a estudio y para determinar el riesgo de neoplasias. Esto último se puede investigar mediante la detección de anticuerpos y de la relación de pepsinógeno I/ II (21,22). Los marcadores séricos CagA, VacA y GroEL igualmente nos permiten detectar aquellos pacientes infectados de alto riesgo. El principal aspecto negativo de esta prueba es que no puede diferenciar una infección actual de una antigua, por lo que no se podrá usar tampoco para comprobar si un tratamiento ha sido efectivo (21,22). Además los niveles de anticuerpos pueden variar significativamente entre individuos ya que estos se ven modificados por factores genéticos(21).

2.5 Tratamiento

Ya en 1997 David Y Graham señalaba la importancia de la erradicación del *H. pilory* al escribir un artículo en la revista *The Lancet* titulado “*The only good Helicobacter pylori is a dead Helicobacter pylori*”(23). Actualmente es indiscutible que este patógeno tiene una gran transcendencia mundial y que el estudio de su erradicación es prioritario debido a su gran relevancia clínica. El tratamiento de cuadros clínicos como la úlcera han tenido una evolución brutal en relación a un mayor conocimiento de su fisiopatología yendo desde los iniciales antiseoretos gástricos que se utilizaban de forma crónica en el pasado, hasta la consideración de esta como una enfermedad infecciosa y la utilización de varios antibióticos para tratarla. Desde hace mucho tiempo se han intentado establecer líneas terapéuticas eficaces contra el *H. Pylori*, pero actualmente, una de las principales dificultades reside en la creciente resistencia a los antibióticos usados en su tratamiento que impiden su desaparición definitiva.

Por otro lado, en relación a esta misma resistencia a los antibióticos se halla el incumplimiento del tratamiento por parte del paciente, debido a sus efectos secundarios o a su complejidad. La falta de cumplimiento desencadena, muchas veces, en el fracaso de la terapia. Esto se debe a que, aunque se reduzca en gran medida la carga bacteriana, si no se erradica completamente la infección se volverá a establecer (24). Asimismo, también son importantes las características microbiológicas del germen, ya que aumentan

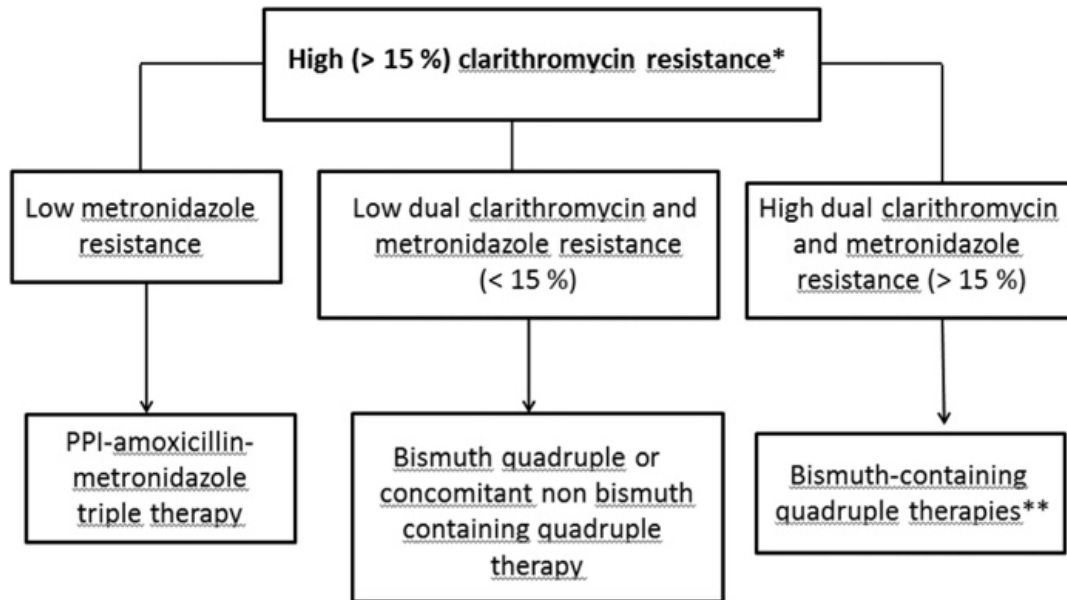
su resistencia en algunas ocasiones, por ejemplo, cuando el *H. pylori* adquiere forma cocoide. En último lugar, se debe tener en consideración la necesidad de un ambiente con un pH alto para que actúen los antibióticos. Para ello se utilizan los IBPs, y es en este aspecto precisamente en lo que se centra este estudio.

Desde que se empezó a tratar la infección por *Helicobacter pylori* la cantidad de antibióticos necesarios para su eliminación se han incrementado. Hasta hace pocos años, bastaba con una terapia triple para erradicar al *H. pylori*, compuesta por la combinación de claritomicina, amoxicilina y un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Pero debido a la creciente resistencia a la claritomicina a nivel global ha provocado que las tasas de erradicación de esta terapia triple decaigan hasta un 73%-81% (25). Por esto, esta terapia triple ya no es viable en la mayoría de los territorios ya que, solo aquellas que superen un 90% son consideradas efectivas (26). En nuestra área se ha registrado una resistencia a la claritomicina de un 22.4%, Además de la claritomicina, las tasas de resistencia al metronidazol y levofloxacino tampoco son despreciables: en nuestro medio se ha reportado tasas de resistencia de un 27% y de un 38,7% respectivamente (3). Esta alarmante resistencia del *H. pylori* ha sido ya reconocida por la OMS, y propone como prioritaria la búsqueda de tratamientos efectivos contra este patógeno. El incremento del uso de este tipo de antibióticos en infecciones comunes de la población general se ha relacionado con el aumento de la resistencias a estos antibióticos. Para evitar la prescripción indiscriminada de este tipo de fármacos se propone como método más óptimo las pruebas de sensibilidad tanto para la infección por *H. pylori* como para infecciones comunes en la población, aunque esto no se realiza en la práctica clínica normal (25). A pesar de la creciente resistencia global a la claritomicina, las tasas de resistencia son dispares: en algunos lugares llega a alcanzar el 50% como en china mientras que en países como Suiza y Taiwán las cifras rondan el 15% (20). En noroeste español, se ha registrado una tasa de resistencia a la claritomicina en un 22,4%. (3)

En las áreas en las que la resistencia a la claritomicina es baja, aun es posible erradicar con éxito *el H. pylori* con una terapia triple (IBPs, claritomicina y amoxicilina), aunque ya son pocos los territorios en los que esto se cumple (20). Si un antibiótico tiene más de 15% de resistencia no se podrá usar en una pauta triple. Por norma general, en los territorios en los que la resistencia a la claritomicina es ya alta (>15%), se recomienda como primera línea tanto **la terapia cuádruple concomitante (CQT) como la terapia cuádruple con bismuto (BQT)** (27). La primera mencionada consiste en asociar claritomicina 500 mg, amoxicilina 1g, metronidazol 500mg y IBPs dos veces al día (25). En aquellos casos que la resistencia dual a la claritomicina y metronidazol es superior al 15% la terapia cuádruple concomitante deja de ser una opción y se opta por la terapia cuádruple con bismuto que contiene metronidazol 500mg, tetraciclina 500mg, bismuto 120mg y IBPs (20) (Figura 9). En nuestro medio en el que la resistencia a la claritomicina ya es alta (22.4%), la terapia cuádruple con bismuto ha registrado una eficacia del 96.2%, por lo que se considera una buena opción como primera línea de tratamiento (27).

Uno de los principales problemas de esta terapia es la gran cantidad de píldoras que debía ingerir el paciente a lo largo del día, lo que aumentaba la complejidad del tratamiento y por extensión la tasa de abandono del mismo o su administración errónea. Para evitar este problema, ha salido al mercado una píldora (Pylera®) que contiene estos 3 antibióticos, que permitió simplificar de gran manera la administración del tratamiento (28). El paciente debe ingerir 3 cápsulas de Pylera 4 veces al día. La duración

recomendada de ambas pautas según el consenso de Maasrticht v/Florence son 14 días, a no ser que en el medio a tratar sea suficiente 10 días de tratamiento (20).



* Regardless of their population expectations, individuals who have previously taken clarithromycin and/or metronidazole should be considered high risk patients for dual resistance.

** If bismuth is not available, levofloxacin, rifabutin and high dose dual (PPI + amoxicillin) therapies might be considered. If tetracycline is not available, bismuth-containing quadruple therapy combining furazolidone-metronidazole or amoxicillin-metronidazole can be considered.

Fig. 9: Algoritmo para la elección del tratamiento erradicador en zonas de alta resistencia a la claritomicina. Imagen obtenida de (20).

En caso de que el paciente sea alérgico a la penicilina, el tratamiento de elección es la terapia cuádruple con bismuto (20).

En cuanto a las segundas líneas de tratamiento, en el caso de resistencia la terapia cuádruple con bismuto se recomienda una terapia cuádruple con una fluorquinolona como el levofloxacino. Esta consiste en administrar una fluorquinolona, amoxicilina, bismuto y un IBPs. Pero es necesario tener en cuenta la tasa de resistencia a las fluorquinolonas en el medio, ya que debido a su uso extendido, es frecuente encontrar altas resistencias. En el caso de fracaso de la terapia cuádruple concomitante se optará por la terapia cuádruple con bismuto. En los alérgicos a la penicilina, tras el fracaso de la primera línea (cuádruple con bismuto) se puede administrar una pauta que contenga una fluorquinolona (20).

Existen más líneas terapéuticas aunque han demostrado ser menos eficaces que las antes explicadas: Una de ellas es la terapia secuencial, similar a la terapia triple estándar. Esta consiste en administrar amoxicilina mas un inhibidor de la bomba de protones durante la primera mitad del tratamiento; luego claritomicina, metronidazol y IBPs en la segunda mitad. El sentido teórico de esta terapia es que la amoxicilina actúa sobre la pared bacteriana permitiendo a la claritomicina y al metronidazol ejercer su acción de forma directa. A pesar de esto en la práctica clínica no se notifican importantes

diferencias si se intercambian las pautas de administración (24). Otra terapia que también está en desuso es la terapia híbrida. Se trata de administrar 7 días IBPs+ amoxicilina y otros 7 igual a una terapia cuádruple concomitante. Estas dos terapias no muestran diferencias significativas (29).

Una vez que fracasa la segunda línea, la medida más óptima indicada es un tratamiento personalizado mediante la realización de cultivos o pruebas moleculares (20). Los cultivos presentan varios problemas que dificultan su aplicación. Algunos de ellos son la complejidad, el coste y la necesidad de un periodo de tiempo superior al de otras pruebas para obtener los resultados. Además se necesita la realización de una endoscopia, con todas las consecuencias que supone realizar una prueba invasiva (28).

Una alternativa son las pruebas moleculares, como la PCR. Al contrario que en los cultivos, los resultados se obtienen mucho más rápido, lo que supone un importante beneficio a tener en cuenta. El procedimiento consiste en comprobar la existencia de mutaciones en genes como el 23SrRNA que es el principal responsable de la resistencia a la claritomicina o también en el gen *gyrA*, responsable de la resistencia al levofloxacino. Para el procedimiento es posible utilizar la muestra gástrica que previamente se usó para el diagnóstico con el test rápido de la ureasa si no han pasado más de 30 días, ya que no son necesarios métodos de conservación específicos. Otra de las ventajas sobre el cultivo es que si no se dispone de una muestra gástrica previa, no es necesario realizar una prueba invasiva, ya que es posible utilizar muestras obtenidas por cepillado orogástrico, lavado o incluso en heces. Por contrapartida, una de las limitaciones de las pruebas moleculares es que no se conocen todavía las bases moleculares de la resistencia a otros antibióticos como el metronidazol, por lo que por ahora, solo podremos obtener la información de unos determinados antibióticos (28).

Otra de las opciones de personalización de tratamiento incluye a los IBPs, ya que se ha demostrado que hay distintos tipos de genotipos en la metabolización de estos fármacos. Los 3 tipos de CYP2C19 que existen, dividen a los individuos en metabolizadores rápidos, intermedios y deficientes. Este tipo de metabolización determinará un menor (en el caso de los metabolizadores rápidos) o un mayor pH gástrico. Por esto, un tratamiento personalizado de IBPs en función de estos genotipos o bien el uso de aquellos IBPs que no estén influenciados por el CYP2C19 es una opción para optimizar el tratamiento(28).

Una alternativa si no se pueden realizar las pruebas de susceptibilidad tras el fracaso de varios intentos terapéuticos (3 o más), es un tratamiento basado en rifabutina, amoxicilina y un IBP. Esta pauta tiene unas tasas de erradicación aceptables pero es necesario tener también en cuenta los efectos adversos de la rifabutina, como puede ser su mielotoxicidad (28).

Por otro lado están los probióticos que de manera aislada no han reportado beneficio. En cambio en conjunto con el tratamiento antibiótico correspondiente, han demostrado ser útiles para reducir los efectos secundarios de este, y para conseguir una mayor erradicación de la bacteria en algunos tipos de cepas. Los probióticos se definen como microorganismos vivos que son beneficiosos para la homeostasis microbiana intestinal y para la salud del paciente. Aunque algunas levaduras pueden considerarse probióticos, en la mayoría de las ocasiones se utilizan bacterias. Las más utilizadas son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Al evitar la aparición de efectos adversos como la

diarrea y las náuseas, se consigue una mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente. La resistencia en medios ácidos, la secreción de ácido láctico y la digestión de sacáridos de forma anaerobia son algunas de sus características más importantes(29). Son varios los mecanismos descritos que justifican esta mejora de los síntomas durante el tratamiento y el beneficio de los probióticos en general. Una probable modulación de la respuesta inmunológica desencadenada por el *Helicobacter pylori* es uno de los mecanismos de acción descritos. Como ya se ha comentado, la presencia del patógeno pone en marcha una cascada inflamatoria que provoca la secreción de varios mediadores inflamatorios. Los probióticos actúan reduciendo estos mediadores como las citocinas, lo que favorecería una menor respuesta inflamatoria y por lo tanto una menor acción dañina en el huésped (29).

Además de este mecanismo inmunológico, se han descrito también mecanismos no inmunológicos. Se piensa que estas sustancias potencian la barrera de defensa constituida por la mucosa del estómago y su acidez. Esto lo consiguen mediante la secreción de mediadores que ocupan los receptores a los que se une el *H. pylori*, por lo que se “protege la mucosa” en cierta medida y se aumenta la secreción de mucina. Se ha comprobado que este aumento de síntesis de mucina se produce gracias a que algunos probióticos aumentan la expresión de los genes MUC2 y MUC3. Por lo tanto, este aumento de la mucina protege al epitelio de la colonización por el *H. pylori*. Además como producen ácidos grasos de cadena corta también favorecerá a la bajada del pH. Por otro lado, algunos probióticos proporcionan bacteriocinas, que han demostrado ser efectivos ante algunas cepas de helicobacter al frenar su actividad (29).

A pesar de todo esto, no se recomienda de forma general el uso de probióticos en los tratamientos erradicadores (26).

Tras administrar el tratamiento, es importante comprobar su eficacia. Se recomienda en todos los casos, y especialmente en aquellos que haya úlcera péptica, persistencia de síntomas, cáncer gástrico o linfoma MALT. Para ello se aconseja sobre todo pruebas no invasivas como el test de aliento con urea. Las invasivas (endoscopia) quedarán relegadas a situaciones en las que exista otra indicación para su realización. El momento ideal para la comprobación es tras 4 semanas tras la finalización del tratamiento, ya que esto permitirá el crecimiento de cualquier bacteria que quede sin erradicar, y por lo tanto facilitará la detección (24).

Es importante tener en cuenta que el tratamiento erradicador no es inocuo ya que tiene significativas consecuencias para el entorno microbiológico gástrico. Tras la finalización del tratamiento de la infección, varios estudios han confirmado que se producen cambios importantes en la microbiota gástrica que dan lugar a un restablecimiento de la comunidad bacteriana. Estos cambios pueden tener un papel crucial y pueden ser perjudiciales para el individuo ya que, es muy probable que proliferen bacterias con resistencia a antibióticos. También se han evidenciado una disminución significativa de poblaciones bacterianas como las *Bifidobacterium adolescentis* y un aumento de *Enterococcus faecium*. La disminución de las Bifidobacterias hace más proclive a la mucosa gástrica de ser infectada por bacterias patológicas. Por ello, el uso complementario de probióticos puede ser beneficioso durante el tratamiento (30).

A nivel genético se producen modificaciones como la sobreexpresión de los genes *ermB* (responsable de la resistencia a los macrólidos), *CFX* y *tetQ*, mientras que el teto y *tetW*

se infraexpresan. Esto es importante, ya que se ha comprobado que se produce una acumulación de genes que ocasionan resistencia a los macrólidos (30).

Por otro lado, es de gran interés hallar formas de optimizar el tratamiento para así conseguir una mayor efectividad. Se ha comprobado que el incremento de la duración de los tratamientos de erradicación y la utilización de una inhibición ácida potente aumenta la eficacia de los tratamiento contra el *H. pylori* (31). **Se entiende por inhibición ácida potente al uso de dosis superiores a las estándar o al uso de IBPs de segunda generación como el rabeprazol y el esomeprazol.** La inhibición ácida potente con IBPs de segunda generación administrados dos veces al día han demostrado aumentar la eficacia en terapias triples, ya que se han reportado un aumento en las tasas de erradicación cuando se utiliza esomeprazol 40 mg comparado con omeprazol 20 mg (32). Además, la efectividad de antibióticos como la amoxicilina y la claritomicina es mejor a pH mas altos, ya que la bacteria entra en un estado replicativo en el cual se vuelve susceptible a estos antimicrobianos (33). Debido a esto, las guías clínicas recomiendan el uso de dosis altas de IBPs de segunda generación en las terapias triples, sobre todo en Europa y Norteamérica (20). Sin embargo aun no existen datos ni estudios que hayan comprobado si esta inhibición ácida potente aumenta la tasa de erradicación en la terapia cuádruple con bismuto.

3- HIPÓTESIS

Basándose en esto y en la necesidad de abordar este tema debido a la falta de literatura que plantee esta hipótesis, este estudio pretende demostrar que la inhibición ácida potente asociada a la terapia cuádruple con bismuto permite aumentar la tasa de erradicación del *Helicobacter pylori* en comparación con una inhibición ácida estándar.

4- OBJETIVOS

En cuanto a los objetivos que se pretenden alcanzar:

- **Objetivo principal:**
 - Evaluar la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* mediante la terapia cuádruple con bismuto en función del grado de inhibición ácida gástrica, estándar (omeprazol 20mg/12h) o potente (esomeprazol 40mg/12h).
- **Objetivos secundarios:**
 - Evaluar la frecuencia de efectos adversos en cada una de las pautas de tratamiento.
 - Evaluar el cumplimiento terapéutico de los pacientes en ambos grupos.

5- MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Estudio abierto, prospectivo, transversal y comparativo de la eficacia y seguridad entre la terapia BQT con esomeprazol 40 mg dos veces al día durante 10 días como primera línea de tratamiento para la erradicación del *H. pylori* y la terapia BQT con omeprazol 20 mg también dos veces al día durante 10 días. El estudio se lleva a cabo en el Hospital Universitario de Santiago de Compostela.

5.2 Pacientes

En cuanto a los criterios de inclusión del estudio, se admiten a todos los pacientes mayores de 18 años en los que se haya confirmado la infección por *Helicobacter pylori*. El diagnóstico se basa en un resultado positivo en el test de aliento, en la prueba de antígenos de *H. pylori* en heces o en la combinación de un resultado positivo en un test rápido de la ureasa y la presencia de *H. pylori* en la evaluación histológica de una muestra de mucosa gástrica.

Previamente a la inclusión en el estudio se explica en que consiste y se obtiene el consentimiento informado escrito de todos los pacientes. Al tratarse de un estudio de práctica clínica, se excluyen del estudio a todos aquellos pacientes que reciben alguna terapia de erradicación distinta a las del estudio. Además, se excluyen del estudio a todos los individuos que cumplen alguno de los siguientes criterios:

- Menores de 18 años
- Pacientes que ya habían recibido tratamiento erradicador para *el Helicobacter pylori*
- Cirugía gástrica mayor
- Enfermedad concurrente grave o malignidad no curable
- Mujer embarazada o en lactancia
- Contraindicación o alergia a alguno de los fármacos del tratamiento
- Pacientes que no dan su consentimiento
- Pacientes que no entienden el estudio

5.3 Procedimiento

La terapia cuádruple con bismuto incluye un IBP dos veces al día y 3 cápsulas de Pylera® 4 veces al día durante 10 días. Las cápsulas de Pylera® incluyen 140 mg de subcitrato de bismuto potásico, 125 mg de metronidazol y 125 mg de clorhidrato de tetraciclina. Los pacientes no son asignados al azar para recibir la terapia BQT con omeprazol de 20mg o la BQT con esomeprazol 40 mg al ser un estudio de práctica clínica, sino que reciben uno u otro en función del criterio del especialista que lo prescribió.

Al final del tratamiento, todos los pacientes se entrevistan para registrar los efectos adversos y su cumplimiento mediante un formulario previamente definido. Este cuaderno de recogida de datos incluye los siguientes efectos adversos:

1. Infecciones e infestaciones
 - 1.1 Infección vaginal
 - 1.2 . Candidiasis oral/vaginal
2. Trastornos del sistema inmunológico
 - 2.1. Hipersensibilidad del fármaco
3. Trastornos del metabolismo y de la nutrición
 - 3.1 Anorexia
4. Trastornos psiquiátricos
 - 4.1 Ansiedad/depresión
 - 4.2 Insomnio
5. Trastornos del sistema nervioso
 - 5.1 . Disgeusia (incluido sabor metálico)
 - 5.2 Cefalea
 - 5.3 Mareo
 - 5.4 Somnolencia
 - 5.5 Hipoestesias/parestesia
 - 5.6 Amnesia
 - 5.7 Temblor
6. Trastornos oculares
 - 6.1 Visión borrosa
7. Trastornos del oído del laberinto
 - 7.1 Vértigo
8. Trastornos gastrointestinales
 - 8.1 Diarrea/estreñimiento
 - 8.2 Náuseas/ vómitos
 - 8.3 Dolor abdominal/dispepsia
 - 8.4 Heces anormales (incluido heces negras)
 - 8.5 Boca seca
 - 8.6 Flatulencia/ distensión abdominal/ eructos
 - 8.7 Edema de lengua
 - 8.8 Cambio de color de la lengua
 - 8.9 Ulceración en la boca/estomatitis
9. Trastornos hepatobiliares
 - 9.1 Elevación AST/ALT
10. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - 10.1 Erupción maculopapular pruriginosa

- 10.2 Urticaria
 - 10.3 Prurito
 - 10.4 Ampollas/exfoliación de la piel/ Síndrome de Steven-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica/ Síndrome DRESS
-
- 11. Trastornos renales y urinarios
 - 11.1 Cromaturia (oscurecimiento de la orina)
-
- 12. Trastornos generales
 - 12.1 Astenia
 - 12.2 Dolor torácico
 - 12.3 Otros

Cada paciente evalúa cada síntoma en ausente, leve, moderado o grave de manera subjetiva. En cuanto al cumplimiento, se define como el consumo del 90% del tratamiento prescrito. El cuaderno de recogida además de estos efectos adversos también incluye el género, la edad en años del paciente, el consumo de tabaco (<5 cigarrillos/día, 5-10 cigarrillos/día, 10-15 cigarrillos día, 15-20 cigarrillos día o >20 cigarrillos/día), el método por el cual se diagnostica la infección de *H. pylori* (histología, test de ureasa rápida, test de aliento, antígeno en heces o serología) y la indicación de erradicación (enfermedad ulcerosa péptica activa o antecedentes de la misma, dispepsia no investigada en pacientes con edad <55 años, dispepsia funcional, linfoma gástrico MALT de bajo grado, paciente intervenido de cáncer gástrico, atrofia mucosa gástrica y/o metaplasia intestinal, anemia ferropénica de causa no filiada, déficit de vitamina B12 de causa no explicada, púrpura trombocitopénica idiopática, utilización crónica de AINEs o AAS en pacientes jóvenes con historia ulcerosa péptica o paciente portador conocido de infección por *H. pylori*).

5.4 Control de la erradicación

Al menos 6 semanas después de finalizar el tratamiento se realiza la evaluación de la eficacia del tratamiento llevado a cabo en cada paciente mediante el test de aliento con urea (TAU-KIT®, Isomed, S.L., Madrid, España). Esta prueba se realiza con ácido cítrico y 100 mg de urea marcada con carbono 13. Un límite delta para el $^{13}\text{CO}_2 < 2.0\%$ confirmará la erradicación del *H. pylori* en las condiciones de este estudio. Uno de los requisitos necesarios para comprobar la erradicación es que los paciente interrumpen cualquier tratamiento con IBPs al menos 2 semanas antes de la prueba de aliento para evitar resultados erróneos en el test de aliento.

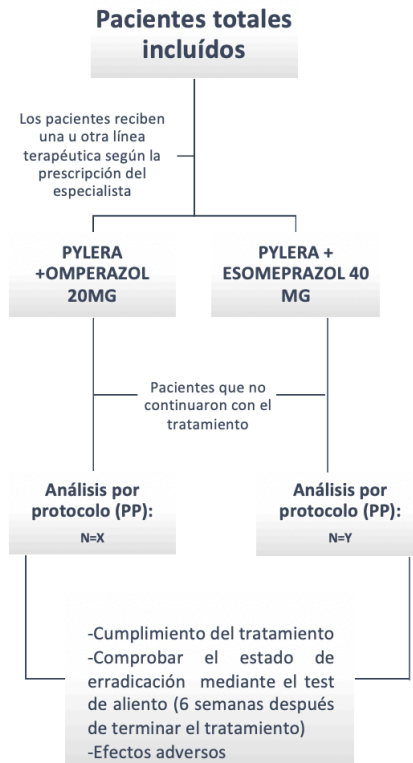


Fig. 10: Diagrama de flujo

5.5 Variables del estudio

La variable principal de este estudio es la tasa de erradicación de cada grupo de pacientes (BQT con inhibición ácida estándar vs BQT con inhibición ácida potente). Las variables secundarias incluidas son: la edad, el sexo, el consumo de tabaco y la indicación para la erradicación de *H. pylori*.

5.6 Análisis estadístico

Las variables cualitativas se mostrarán en porcentajes. Las variables continuas como la media y el error estándar de la media (EEM) si la distribución es normal, en caso contrario se empleará mediana y cuartiles o rango. Se analizará la posible asociación entre variables cualitativas con el Chi-cuadrado, y entre variables continuas con el t-Student en caso de que la distribución sea normal, o U de Mann Whitney o Wilcoxon en el caso de que no lo sea. Se utilizará el análisis por intención de tratar (AIT) y por protocolo (PP) para comparar las tasas de erradicación obtenidas de los dos regímenes, y los resultados se mostrarán mediante porcentajes e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Por otro lado, se establece un valor de $p < 0.05$ para determinar la significación estadística. Se utilizará el software SPSS (versión 22; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para realizar los análisis estadísticos.

Con la hipótesis de que la inhibición potente del ácido gástrico con esomeprazol aumenta la tasa de erradicación en un 5%, se debe incluir un total de 564 pacientes (282 en cada grupo) para obtener una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos asumiendo un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.1 en una prueba de dos colas. Se

prevé una tasa de abandono del 5%. Se realizará un análisis intermedio cuando se hayan incluido a los primeros 100 pacientes.

5.7 Aspectos éticos

Este estudio ha sido aprobado por el comité de ética de investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G) con el código de registro 2020/118. El diseño y el desarrollo siguen la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) de 1964, sus revisiones y todas las regulaciones aplicables.

6- RESULTADOS

*Debido a la alerta sanitaria derivada del nuevo Covid-19, no se pudo llevar a cabo la obtención de los datos mínimos necesarios para obtener una respuesta sólida a la hipótesis planteada, por lo que el apartado **resultados y discusión** se enfocará de una forma más especulativa.*

Hasta el momento se han incluido 5 pacientes, la última en marzo del 2020. Los 5 pacientes son mujeres mayores con edades comprendidas entre 41 y 65 años. Las indicaciones de tratamiento que se recogieron de estas 5 pacientes fueron: Antecedentes familiares de cáncer gástrico, dispepsia funcional, anemia ferropénica de causa no filiada, enfermedad por reflujo gastroesofágico y disfagia. Todas las pacientes recibieron la terapia BQT con el esomeprazol 40 mg cada 12 horas y en todas ellas el tratamiento erradicador fue eficaz.

Según la tasa de erradicación obtenida en ambos grupos (con el intervalo de confianza del 95%) mediante análisis por protocolo que incluye a los pacientes que completaron el tratamiento y el análisis por intención de tratar y el valor de la p ($< 0,05$) se podría establecer dos resultados posibles: o bien un incremento de la eficacia de la terapia que contiene la inhibición ácida potente o un no incremento de la eficacia. Además de la tasa de erradicación, también habría que valorar el cumplimiento del tratamiento en ambos grupos y la tasa de efectos adversos. Se prevé que la inclusión de pacientes se reanude cuando la alerta sanitaria se termine y la situación sanitaria lo permita.

7- DISCUSIÓN

Este estudio pretende evaluar el impacto de la inhibición ácida potente sobre la eficacia erradicadora de la terapia cuádruple clásica con bismuto. Hasta el momento, y debido a la interrupción de la inclusión de pacientes como consecuencia de la pandemia Covid-19, se han incluido 5 pacientes. Todos los pacientes recibieron tratamiento con inhibición ácida potente y en todos los casos el tratamiento fue eficaz (tasa de erradicación del 100%).

La infección por *Helicobacter pylori* además de cobrar una gran relevancia debido a su elevada prevalencia a nivel mundial, es un importante determinante de diversas patologías que van desde problemas leves a otros con una tasa de morbimortalidad no despreciable. Por ello, es clave aplicar pautas de erradicación de primera línea eficaces y obtener una buena adherencia del individuo al tratamiento, ya que la gran cantidad de fármacos incluidos en las pautas actuales además de algunos de los efectos adversos, suponen una dificultad añadida. Este problema ha sido en parte paliado gracias a nuevas presentaciones de comprimidos que combinan varios fármacos, por lo que se facilita en gran medida el cumplimiento del tratamiento. Estos aspectos son esenciales para evitar uno de los principales problemas actuales en la erradicación del *H. pylori*: la **resistencia creciente del *H. pylori* a los antibióticos empleados en su erradicación.**

El aumento del desarrollo de resistencias se ve reflejada en el incremento de fármacos requeridos para conseguir una tasa de erradicación aceptable, ya que hasta hace pocos años era suficiente una pauta triple para una eliminación efectiva de *H. pylori*. En la actualidad, la creciente resistencia a la claritomicina en la mayoría de los territorios ha desplazado las terapias triples. Este alarmante aumento global de la resistencia a la claritomicina ha sido reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), ya que se ha definido al *H. pylori* resistente a la claritomicina como un patógeno de alta prioridad. En nuestro medio, un estudio reciente ha determinado la resistencia dual a la claritomicina y el metronidazol en un 10% y de un 22.4% a la claritomicina, lo que desplaza totalmente las pautas triples (3). Por el contrario tanto la terapia cuádruple concomitante (CQT) como la terapia cuádruple con bismuto (BQT) han demostrado ser eficaces como tratamiento de primera línea en nuestra área (27). El uso masivo e indiscriminado de antibióticos en diversos cuadros clínicos también se ha relacionado con la resistencia a estos antibióticos (25).

En este contexto, en el que se establece como prioritaria la obtención de tasas de erradicación lo más eficaces posibles para impedir el aumento de las resistencias, la inhibición ácida potente se ha propuesto como una potencial vía para optimizar el tratamiento erradicador (31). En nuestro medio, la terapia cuádruple con bismuto (BQT) con inhibición ácida estándar ha registrado una tasa de erradicación de un 96,2% (27). Por lo tanto, existe un porcentaje de fracasos de un 3.8%. Esto deja un margen de mejora de eficacia erradicadora con la inhibición ácida potente estrecho, pero en absoluto despreciable, ya que cuando más cercana al 100% sea la tasa de erradicación, se evitarán en mayor medida el desarrollo de resistencias y se evitará recurrir a pautas de segunda línea que tendrán menos eficacia.

Se ha observado que las tasas de curación están muy relacionadas con el pH del paciente. En un estudio donde se registró el pH gástrico de pacientes que estaban siendo tratados para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se observó que aquellos pacientes en los que el pH era superior a 4 más del 90% del tiempo se curaban en mayor medida que los que tenían un pH más ácido. Además existía diferencias entre la media de pH registrada en los individuos que habían sido curados y aquellos que no: los pacientes en los que el tratamiento fracasó la media de pH fue un 5,2 mientras en que aquellos en los que la pauta fue efectiva, la media de pH fue un 6,4. Por lo que, a mayor pH, más posibilidades de curación había (32).

Asimismo, es importante señalar que existe evidencia directa del aumento de efectividad de la inhibición ácida potente en pautas triples (20). Se ha demostrado que el uso de dosis altas de IBPs aumentan las tasas de erradicación entre un 6%-10% en comparación a dosis estándar (31). Pero se ha comprobado que este aumento de erradicación es máximo cuando se utilizan dosis altas de los IBPs de segunda generación: el uso de esomeprazol 40 mg en vez de omeprazol 20 mg aumenta las tasas de erradicación en un 11% en terapias triples (análisis ITT: 83.5%, 95% CI: 78–86 con inhibición ácida potente vs 72.4%, 95% CI: 67–75 en la estándar; RR=1.12, 95% CI: 1.04–1.2; $P=0.002$). Además de esto, los IBPs son medicamentos muy seguros, por lo que es esperable que dosis altas de estos fármacos tengan un perfil de seguridad similar al de las dosis estándar (32). Por todo esto, en este estudio se realiza una comparación entre los pacientes tratados con una pauta cuádruple con bismuto con omeprazol 20 mg y una pauta cuádruple con bismuto asociado a una inhibición ácida potente, que se consigue con el esomeprazol 40 mg, para así poder evidenciar el hipotético aumento de erradicación de una forma más notoria.

Menos importante, aunque no despreciable son la existencia de estudios menos recientes en los que ya se afirmaba que una dosis doble de IBPs era superior a una dosis simple en terapias duales (33).

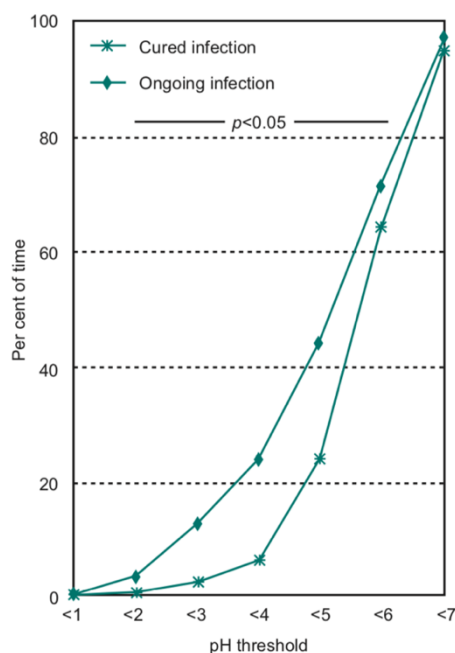


Fig. 11: Acidez gástrica como predictor de la eficacia del tratamiento erradicador con dosis dobles de omeprazol en terapias duales. Gráfico obtenido de (33).

En relación a esto, es importante destacar la importancia de los polimorfismos de CYP2C19 y MDR. Dichos polimorfismos determinan la capacidad del paciente de metabolizar los IBPs, por lo que tienen un papel fundamental en la respuesta al fármaco (20). Estos determinan la biodisponibilidad de los IBPs y en consecuencia influyen en las tasas de erradicación. Se ha demostrado que la eficacia de las terapias triples que contenían omeprazol o lansoprazol (IBP de primera generación) dependía en gran medida de genotipo CYP2C19 que tuviera el individuo (31). Esto resulta útil ya que la eficacia

del rabeprazol y el esomeprazol parece que no esta afectada por el genotipo de CYP2C19, por lo que se sugirió que estos dos IBPs pueden proporcionar mejores tasas de erradicación, especialmente 40 mg de esomeprazol dos veces al día, sobre todo en los individuos metabolizadores rápidos . Esto se puede explicar en parte porque a diferencia del omeprazol que esta compuesto por una misma cantidad de isómeros R y S, el esomeprazol está únicamente compuesto por el isómero S. La cantidad de isómero S metabolizado por el CYP2C19 es mucho menor que en el caso de el isómero R. Como consecuencia, la diferencia de concentración de esomeprazol entre individuos será menor. En el caso de rabeprazol, su metabolización se produce en gran parte por una vía no enzimática, por lo que el papel del CYP2C19 está limitado. Por consiguiente, se vislumbra un aumento en las tasas de erradicación en las pautas que contienen IBPs de segunda generación en comparación de los que contienen IBPs de primera generación (34). Debido a esto, en el informe del consenso Maastricht V se recomienda el uso de esomeprazol y rabeprazol en Europa y en Norteamérica donde la prevalencia de metabolizadores rápidos es alta (20). Además de esto, se ha demostrado unas tasas de erradicación variables en función de si el individuo tiene un genotipo del MDR T/T, T/C o C/C. En el primer caso parece existir una tasa de erradicación menor que en los otros dos genotipos (31).

Lo antes comentado, nos indica 2 aspectos de gran interés. Por un lado, parece que el uso de IBPs en dosis superiores a la estándar está relacionado con un aumento en las tasas de erradicación. Por otro lado, priorizar el uso de esomeprazol (o en menor medida de rabeprazol) antes que el omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones de primera generación, parecen ser más efectivo ya que no se ven influenciados por el perfil farmacológico del individuo. Por lo tanto, el uso esomeprazol 40 mg aparenta ser una manera efectiva de optimizar el tratamiento erradicador.

Por otro lado, como antes se comentó brevemente, la acidez gástrica también juega un papel clave en relación a los antibióticos empleados en las pautas de erradicación (35). Se podría decir que la eficacia de los antibióticos contra el *H. pylori* está determinada principalmente por 3 aspectos: Su concentración en la mucosa gástrica (esto es importante ya que si la concentración no es suficiente en todas las partes del estomago, cuando el tratamiento se finalice existirán áreas que podrán ser susceptibles de volver a ser colonizadas por la bacteria) , su actividad erradicadora y su estabilidad. Esto depende en gran medida por la acidez gástrica y por lo tanto de los inhibidores de la bomba de protones (33). Según el tipo de antibiótico la influencia del IBP será positiva o negativa. Por ejemplo en el caso de la claritomicina y la amoxicilina, cuanto mayor es el pH mayor es la eficacia de estos dos antibióticos (35). Esto es debido a que al aumentar el pH, el microorganismo entre en un estado replicativo que permite a estos antimicrobianos actuar de forma más efectiva (33). Sin embargo, es necesario tener en cuenta que en el caso de las tetraciclinas y el metronidazol, antibióticos usados en la terapia cuádruple con bismuto son relativamente insensibles al pH. Además de esto, la interacción de las sales de bismuto con el ácido propicia la formación del oxiclورو de bismuto, que parece que es la forma activa de esta sustancia (35).

Todo lo visto hasta ahora nos indica que la utilidad de los IBPs en el aumento de la erradicación del *H. pylori* se basa en gran medida en la potenciación de la acción del antibiótico. Sin embargo, también se han estudiado propiedades bactericidas intrínsecas de forma in vitro con concentraciones mínimas inhibitorias (CIM). Este efecto puede deberse posiblemente debido a la inhibición de la ureasa bacteriana y la bomba H⁺/K⁺

ATPasa. A pesar de esto existe gran controversia acerca de si esto también es aplicable a los modelos in vivo (33).

7.1 Fortalezas y limitaciones del estudio

Al tratarse de estudio de práctica clínica, este tienen ciertas limitaciones. Entre ellas está la carencia de doble ciego y la no randomización de los 2 grupos de pacientes, ya que cada individuo recibe un u otro tratamiento según el criterio del especialista. Además de esto, el carácter unicéntrico del estudio también debe ser mencionada como limitación. Por otro lado, no ha sido posible alcanzar el tamaño muestral deseable debido a la crisis sanitaria ocasionada por el Covid-19.

En cuanto a las fortalezas de este estudio, además de su carácter prospectivo, destaca la no existencia de estudios publicados hasta ahora que comparen la inhibición ácida estándar con la inhibición ácida potente en terapias cuádruples con bismuto. Esto puede suponer una nueva vía que cambie la práctica clínica actual. Además abre puertas a la realización de un ensayo clínico que pueda reafirmar de manera definitiva la superioridad de una de las pautas.

8- CONCLUSIÓN

Debido al gran impacto global derivado de la infección por *Helicobacter pylori*, el estudio de su erradicación es prioritario. Existe un progresivo aumento de las resistencias a los antibióticos utilizados en las pautas de erradicación, por lo que es de imperativa necesidad optimizar las primeras líneas de tratamiento.

Hay estudios que demuestran que la inhibición ácida potente aumenta las tasas de erradicación en pautas triples con respecto a la estándar, aunque esto aun no ha sido estudiado en las terapias cuádruples con bismuto. A falta de resultados en el estudio realizado que permitan verificar que la inhibición ácida potente es superior a la estándar en la terapia cuádruple con bismuto, existen importantes indicios que sugieren que la inhibición ácida potente puede ser beneficiosa.

9- BIBLIOGRAFÍA

1. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol.* 2017;74(7):863-9.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-9.
3. Macías-García F, Llovo-Taboada J, Díaz-López M, Bastón-Rey I, Domínguez-Muñoz JE. High primary antibiotic resistance of *Helicobacter Pylori* strains isolated from dyspeptic patients: A prevalence cross-sectional study in Spain. *Helicobacter.* 2017;22(6):e12440.
4. Reshetnyak VI, Reshetnyak TM. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(27):4867-78.
5. Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EMA, Zeitune JMR. Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2014;7.
6. Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* virulence and cancer pathogenesis. *Future Oncol Lond Engl.* 2014;10(8):1487-500.
7. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(11):629-41.
8. Smith S, Fowora M, Pellicano R. Infections with *Helicobacter pylori* and challenges encountered in Africa. *World J Gastroenterol.* 2019;25(25):3183-95.
9. Muhammad JS, Eladl MA, Khoder G. *Helicobacter pylori*-induced DNA Methylation as an Epigenetic Modulator of Gastric Cancer: Recent Outcomes and Future Direction. *Pathogens.* 2019;8(1):23.
10. Pichon M, Burucoa C. Impact of the Gastro-Intestinal Bacterial Microbiome on *Helicobacter*-Associated Diseases. *Healthcare.* 2019;7(1):34.
11. 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.
12. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology.* 2009;136(6):1863-73.
13. Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(18):5461-73.

14. Liou J-M, Lee Y-C, El-Omar EM, Wu M-S. Efficacy and Long-Term Safety of *H. pylori* Eradication for Gastric Cancer Prevention. *Cancers*. 2019;11(5):593.
15. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop C, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10(2):112-7.
16. Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter Pylori* “Test-and-Treat” Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4(3):e32.
17. Beresniak A, Malfertheiner P, Franceschi F, Liebaert F, Salhi H, Gisbert JP. *Helicobacter pylori* “Test-and-Treat” strategy with urea breath test: A cost-effective strategy for the management of dyspepsia and the prevention of ulcer and gastric cancer in Spain—Results of the Hp-Breath initiative. *Helicobacter*. 2020;00:e12693.
18. Du L-J, Chen B-R, Kim JJ, Kim S, Shen J-H, Dai N. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(12):3486-95.
19. Kang SJ, Park B, Shin CM. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis by Region and *H. pylori* Prevalence. *J Clin Med*. 2019;8(9):1324.
20. Malfertheiner 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.
21. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(28):9299-313.
22. Wang Y-K, Kuo F-C, Liu C-J, Wu M-C, Shih H-Y, Wang SS, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol WJG*. 2015;21(40):11221-35.
23. van Doorn LJ, Quint W, Schneeberger P, Tytgat GM, de Boer WA. The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori*. *Lancet Lond Engl*. 5 de julio de 1997;350(9070):71-2.
24. Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. *Helicobacter pylori*: The Past, Present, and Future in Management. *Mayo Clin Proc*. 1 de abril de 2017;92(4):599-604.
25. Suzuki S, Esaki M, Kusano C, Ikehara H, Gotoda T. Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial resistance? *World J Gastroenterol*. 28 de abril de 2019;25(16):1907-12.
26. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(10):697-721.

27. Macías-García F, Bastón-Rey I, de la Iglesia-García D, Calviño-Suárez C, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE. Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter Pylori* infection in an area of high resistance to clarithromycin: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12546.
28. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Meeting the challenge of antimicrobial resistance. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(29):9898-911.
29. Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102(1):1-7.
30. Olekhnovich EI, Manolov AI, Samoilov AE, Prianichnikov NA, Malakhova MV, Tyakht AV, et al. Shifts in the Human Gut Microbiota Structure Caused by Quadruple *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. *Front Microbiol*. 2019;10:1902.
31. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4):e12392.
32. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(7):868-77.
33. Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15(3):413-31.
34. Tang H-L, Li Y, Hu Y-F, Xie H-G, Zhai S-D. Effects of CYP2C19 Loss-of-Function Variants on the Eradication of *H. pylori* Infection in Patients Treated with Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy Regimens: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e62162.
35. Graham DY, Lee S-Y. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(3):537-63.