

M^a Eulalia Valencia¹
Rocío Montejano¹
Victoria Moreno¹
Luz Martín Carbonero¹
José Ignacio Bernardino¹
Lucía Serrano²

Infección por *Helicobacter pylori* en la población VIH+: una comorbilidad en la que pensar

¹Servicio de Medicina Interna-Unidad de VIH. Hospital Universitario La Paz-IdiPaz. Madrid
²Investigadora asociada Hospital Universitario La Paz-IdiPaz. Madrid

Article history

Received: 31 March 2019; Revision Requested: 25 September 2019; Revision Received: 23 October 2019; Accepted: 8 November 2019; Published: 10 January 2020

RESUMEN

Introducción. Las alteraciones gastrointestinales, son frecuentes en VIH+. *Helicobacter pylori* puede ser una causa infradiagnosticada.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda retrospectiva de pacientes VIH+ con infección por *H. pylori* entre enero de 1998 hasta diciembre de 2017.

Resultados. Se incluyeron 132 pacientes. La dispepsia fue la sintomatología más frecuente. Un 88,5% tuvo gastritis crónica atrófica. Se consiguió la erradicación en 102 (77,3%). La curación fue más frecuente con pauta cuádruple ($p=0,004$) y en los más jóvenes ($p=0,041$).

Conclusión. La infección por *H. pylori* podría ser responsable de manifestaciones digestivas inespecíficas en los pacientes VIH+.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, VIH, tratamiento antirretroviral

Helicobacter pylori infection in the HIV + population: a comorbidity to think about

ABSTRACT

Introduction. Gastrointestinal disorders are frequent in HIV+. *Helicobacter pylori* may be an underdiagnosed cause.

Material and methods. Patients with HIV and *H. pylori* were described since January 1998 up to December 2017

Correspondencia:
M^a Eulalia Valencia Ortega
Servicio de Medicina Interna-Unidad de VIH. Hospital Universitario La Paz-IdiPaz. Madrid.
E-mail: eulalia.valencia@salud.madrid.org

Results. A total de 132 patients were included. The most frequent symptom was dyspepsia. 88.5% had chronic atrophic gastritis. Eradication was achieved in 102 (77.3%). Healing was more frequent with quadruple regimen ($p=0.004$) and in the youngest ($p=0.041$).

Conclusion. *H. pylori* infection could be responsible for nonspecific digestive manifestations in HIV + patients

Key-words: *Helicobacter pylori*, HIV, Antiretroviral Therapy

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es la infección bacteriana crónica más frecuente en humanos. La transmisión es persona a persona y el mecanismo de contagio fecal oral. Una vez que se adquiere, el microorganismo persiste en el estómago y está implicado en el desarrollo de gastritis atrófica, úlcera péptica y linfoma gástrico. La sintomatología en ocasiones es inespecífica y si no se tiene un alto índice de sospecha puede no diagnosticarse o confundirse con otros procesos [1]. Por otro lado, las alteraciones gastrointestinales, en ocasiones atribuidas al tratamiento antirretroviral (TAR), son frecuentes en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) [2, 3]. Por su ubicuidad y la poca especificidad de la sintomatología, es posible que una causa infradiagnosticada de las mismas sea la infección por el mencionado *H. pylori* [4].

Presentamos a continuación una amplia serie de pacientes coinfectados por VIH y *H. pylori* atendidos en una Unidad de VIH durante los últimos 20 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda retrospectiva de pacientes VIH+ con infección por *H. pylori* atendidos en la Unidad de VIH de un Hospital terciario de Madrid desde enero 1998 hasta diciembre

de 2017. Se seleccionaron aquellos en los que el diagnóstico de la infección por *H. pylori* fue posterior al del VIH. Se describen las características epidemiológicas, clínicas, inmunoviroológicas, método diagnóstico, tratamiento y evolución analizando posteriormente los factores determinantes de la erradicación o no de *Helicobacter*.

Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos diseñada para tal fin y el estudio estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 22. Las variables cualitativas se expresaron como número absoluto y porcentaje y las cuantitativas como mediana e índice intercuartílico. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó como prueba de contraste el test del Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y para las cuantitativas el test de la t-Student o Kruskal-Wallis según correspondiera. Se consideraron significativos valores de *p* inferiores a 0,005.

RESULTADOS

Se recogió la presencia de infección por *H. pylori* en algún momento de su evolución en 142 pacientes de 3.930 en seguimiento (3,6%). De ellos, 10 fueron excluidos por ser el diagnóstico previo al de la infección por VIH. El número de casos diagnosticados cada año fue aumentando progresivamente desde un único caso en 1998 hasta 22 en 2017, siendo el 54,1% (72 pacientes) diagnosticados en los últimos 5 años. Las características clínico-epidemiológicas del global de la serie aparecen reflejadas en la tabla 1.

La dispepsia fue la manifestación clínica fundamental apareciendo en 70 pacientes (72,2%). Los principales métodos diagnósticos fueron la realización de una endoscopia oral en 78 pacientes (65%) y el test del aliento con urea marcada con ¹³C en 42 (35%). El hallazgo endoscópico fundamental fue la gastritis crónica atrófica que se encontró en 69 de los 78 pacientes a los que se hizo endoscopia (88,5%). En 8 pacientes de los 78 (10,2%) se encontró una hernia hiatal, en 4 (5,1%) una úlcera gástrica y en otros 4 una úlcera duodenal. Se diagnosticaron simultáneamente un carcinoma y un linfoma gástrico. Ambos pacientes fueron tratados con cirugía y quimioterapia el primero y con quimioterapia el segundo y se encuentran asintomáticos 4 y 10 años después respectivamente.

El tratamiento empleado para la erradicación del *H. pylori* fue hasta la publicación de las conclusiones de la IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* en 2016 [5] la pauta triple que asociaba omeprazol 20 mg/12 h, claritromicina 500 mg/12 h y amoxicilina 1 g/12h (OCA) durante 10 días. Posteriormente pasó a emplearse la pauta cuádruple que asocia a lo anterior metronidazol 500 mg/12h durante 14 días (OCA + metronidazol). Recibieron OCA 78 pacientes (72,9%), OCA + metronidazol 26 (24,3%) y en 24 no estaba especificada en la historia clínica cual era la pauta de tratamiento empleada. Por la gravedad de las interacciones con omeprazol, se cambió el TAR basado en rilpivirina y/o

Tabla 1 Características clínico-epidemiológicas de los 132 pacientes coinfectados por *Helicobacter pylori* y VIH

	n (%)
Sexo varón/mujer	103/29 (78/22)
Edad (años)	47 (40-53)
Raza caucásica	121 (91,7)
Factor de riesgo para transmisión del VIH	
Parenteral	38 (28,8)
Sexual	82 (62,2)
Otra	7 (9)
Grupo CDC	
A	83 (62,9)
B	24 (18,2)
C	24 (18,2)
Años de evolución de la infección por VIH	14 (7-22)
Hepatitis crónica por virus B (HBsAg+)	6 (4,5)
Hepatitis crónica por virus C	14 (10,6)
TAR al diagnóstico	
Inhibidor de la proteasa	27 (20,5)
No Análogo	41 (31,1)
Inhibidor de la integrasa	33 (25)
Pauta sin nucleósidos	15 (11,3)
Sin TAR	14 (10,6)
Carga viral <50 copias/mL	112 (84,8)
Con TAR	110/112 (98,2)
Linfocitos CD4+/mm ³ al diagnóstico de <i>H. pylori</i>	669 (426-860)
Nadir de linfocitos CD4+/mm ³	242 (152-353)
Síntomatología	
Dispepsia	70 (72,2)
Epigastralgia	43 (43,9)
Pirosis	42 (42,9)
Flatulencia	21 (21,4)
Otras	20 (20,4)
Tratamiento	
Triple (OCA)	78 (59)
Cuádruple (OCA + metronidazol)	26 (19,7)
Otros	3 (2,8)
No recogido	25 (18,9)

Variables cualitativas: N (%); Variables cuantitativas: mediana (IQR)
OCA: omeprazol, claritromicina y amoxicilina

atazanavir en 14 pacientes (10,9%). En aquellos que recibían elvitegravir/cobicistat no se modificó la pauta ya que, aunque hipotéticamente se podrían aumentar las concentraciones de claritromicina, la duración del tratamiento de *Helicobacter* es breve y la interacción no está claramente definida siendo, además, de carácter moderado [6]. Tampoco se modificó el TAR en los que recibían darunavir/ritonavir o darunavir/cobicistat si bien fueron monitorizados de forma estrecha por la posibilidad de aparición de toxicidad de la claritromicina al producirse aumento de su área bajo la curva [6, 7].

Tabla 2 Diferencias encontradas entre los pacientes en los que se consiguió la erradicación de *Helicobacter pylori* y los que no

	Erradicación	
	SI n (%) = 102 (77,2)	NO n (%) = 30 (22,7)
Sexo varón/mujer	82 (80,4) /20 (19,6)	21 (70,0) /9 (30,0)
Edad (años) ^a	46 (40-51)	50 (44-55)
Raza caucásica	94 (92,2)	27 (90,0)
Transmisión		
Parenteral	29 (29,3)	9 (32,1)
Sexual	65 (65,6)	17 (60,7)
Otra	5 (5,1)	2 (7,1)
Grupo CDC		
A	65 (64,4)	18 (60,0)
B	19 (18,8)	5 (16,7)
C	17 (16,8)	7(23,3)
Años de evolución de la infección por VIH	14 (8-21)	14 (7-25)
Hepatitis crónica por virus B (HBsAg+)	5 (5,0)	1 (3,3)
Hepatitis C crónica por virus C	10 (10,0)	4 (13,3)
TAR al diagnóstico		
Inhibidor de la proteasa	22 (24,4)	5 (20,0)
No Análogo	34 (37,8)	7 (28,0)
Inhibidor de la integrasa	25 (27,8)	8 (32,0)
Sin nucleósidos	9 (10,0)	5 (20,0)
No TAR	11	3
Carga viral < 50 copias/mL	86 (87,8)	26 (92,9)
Con TAR	85 (97,7)	24 (100)
CD4+/mm ³ al diagnóstico de <i>H. pylori</i>	683 (423-864)	585 (430-845)
Nadir de linfocitos CD4+/mm ³	249 (154-357)	235 (121-341)
Sintomatología		
Dispepsia	49 (69,0)	20 (80,0)
Epigastralgia	31 (43,1)	12 (48,0)
Pirosis	29 (40,3)	13 (52,0)
Flatulencia	15 (20,8)	5 (20,0)
Otras	17 (23,9)	3 (11,5)
Tratamiento ^b (recogido en 104 pacientes) ^a		
Triple	59 (76,6)	18 (23,4)
Cuádruple	23 (85,2)	4 (14,8)
Otros	0 (0)	3 (100)

Variables cualitativas: N (%); Variables cuantitativas: mediana (IQR) ^ap<0,05

^b3 pacientes tratados con pauta triple inicialmente sin respuesta, fueron posteriormente tratados con pauta cuádruple y buena respuesta.

Se consiguió la erradicación de *Helicobacter* con la primera pauta de tratamiento utilizada en 102 pacientes (77,3%). La confirmación de la erradicación se realizó repitiendo el test del aliento en todos los casos excepto en 3 pacientes en los que hubo que repetir la endoscopia para control de lesiones ulcerosas. El sexo, la conducta de riesgo, la raza, el estadio del CDC, la sintomatología, la presencia de hepatopatía crónica

por virus B o C, la carga viral del VIH, el nadir y el recuento de CD4+ en el momento del diagnóstico de la infección no influyeron en la erradicación. La curación fue más frecuente en los pacientes tratados con pauta cuádruple (p=0,004) y la edad media de los curados fue significativamente menor (p=0,041). En la tabla 2 se muestran las diferencias encontradas entre los pacientes en los que se consiguió la erradicación y los que no.

DISCUSIÓN

La prevalencia de la infección por *H. pylori* entre los pacientes con VIH es variable y oscila entre el 18 y el 30%, según la población estudiada, si los pacientes recibían o no TAR y el área geográfica [8]. Algunos autores han descrito que es significativamente más baja que en la población general y que además disminuye a medida que los CD4+ disminuyen, siendo los pacientes con mejor situación inmunológica los más susceptibles a la infección [9]. Al igual que en esos casos, en nuestra serie el 70% de los pacientes tenía > 500 linfocitos CD4+ por mm³ en el momento del diagnóstico y sólo 39% había tenido un nadir < 200 mm³. Por otro lado, de forma global, en nuestra serie, el número de pacientes con coinfección por *H. pylori* fue pequeño (<4%) probablemente debido al bajo índice de sospecha en los años iniciales en los que la mayoría de los síntomas digestivos se atribuyeron a toxicidad del TAR. Las manifestaciones clínicas son habitualmente inespecíficas y, en ocasiones, como verosíblemente ocurrió en esta serie, pueden confundirse con toxicidad gastrointestinal secundaria al TAR ya que su presencia es, desde los inicios de su utilización, uno de los motivos fundamentales para efectuar un cambio de tratamiento [2-4]. En el momento actual, los efectos secundarios de los antirretrovirales han disminuido significativamente, aunque no es excepcional que haya pacientes que refieren molestias digestivas que persisten a pesar de que se cambie el TAR [2, 3]. En estos casos y en los enfermos que presentan de forma crónica manifestaciones dispépticas, epigastralgia, flatulencia o halitosis estaría indicada la realización de pruebas diagnósticas encaminadas a detectar la presencia de *H. pylori* [10]. De todas formas, por la mayor supervivencia de la población con infección por VIH y la mejora global de la situación inmunológica probablemente asistamos en los próximos años a un aumento de los casos, al igual que sucede con otros procesos, existiendo ya grupos que han detectado la presencia de *Helicobacter* en el 10-30% de sus pacientes [4, 8, 11].

Cuando la realización de una endoscopia está indicada por la existencia de hemorragia digestiva alta, antecedentes de linfoma o historia familiar de carcinoma gástrico, la técnica diagnóstica de primera elección es el test de la ureasa en una biopsia antral [10]. Sin embargo, no debe realizarse como prueba diag-

nóstica de rutina ya que un test del aliento positivo confirma la presencia de *Helicobacter* al ser excepcionales los falsos positivos [12, 13]. La endoscopia, por otro lado, puede detectar procesos asociados [14, 15] como sucedió en 2 de nuestros pacientes en los que se detectó un linfoma y un carcinoma gástrico. En nuestra serie se ha realizado en más ocasiones la endoscopia porque en las épocas iniciales se consideraba la prueba de elección, no generalizándose el uso del test del aliento hasta ya muy avanzados los años 2000. En la población general la imagen endoscópica es normal en aproximadamente el 50% de los casos. Por el contrario, en los pacientes con infección por VIH pueden existir alteraciones mucosas en un número más elevado de sujetos ya que la interacción entre *Helicobacter* y el VIH puede alterar la fisiopatología del primero [16], produciendo, como en nuestra serie, gastritis crónica en más del 75% de los casos.

Algunos autores han encontrado una peor respuesta al tratamiento frente a *H. pylori* en pacientes con infección por VIH con profunda inmunodepresión [4, 11]. Con las limitaciones inherentes a ser un estudio retrospectivo y sin grupo control, nosotros observamos que la situación inmunoviológica no influyó en la erradicación de la enfermedad, siendo mejor la respuesta en los pacientes más jóvenes y en los que se empleó la pauta cuádruple, que hoy por hoy es el tratamiento de elección en cualquier población y localización geográfica [5, 17-19].

En resumen, la mejora de la situación inmunológica y la existencia de un mayor índice de sospecha ha podido condicionar un aumento en la frecuencia del diagnóstico de *H. pylori* en los últimos años. Esta infección podría ser responsable de algunas de las manifestaciones digestivas inespecíficas que en ocasiones presentan los pacientes VIH+. La búsqueda activa de este patógeno podría contribuir, por tanto, a diferenciar si esas manifestaciones son secundarias a toxicidad del TAR o si por el contrario son debidas a la existencia de una coinfección *H. pylori*/VIH. La utilización de pauta cuádruple parece ser más adecuada para la erradicación de la infección. De cualquier forma, son necesarios más estudios para evaluar de forma correcta la historia natural de la infección por *H. pylori* en esta población para determinar si la presencia del VIH condiciona una evolución diferente a la que se observa en la población general, aunque la situación inmunoviológica sea buena.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no presentan ningún conflicto de intereses en relación con este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crowe SE. Bacteriology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. En www.uptodate.com 2018 UpToDate. Updated May 11, 2016.
2. De La Torre-Lima J, Aguilar A, Santos J, Jiménez-Oñate F, Marcos M, Núñez V et al. Durability of the first antiretroviral treatment regimen and reasons for change in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials*. 2014; 15: 27-35. doi: 10.1310/hct1501-27
3. Reust CE. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. *Am Fam Physician*. 2011; 83: 1443-5. PMID: 21671545
4. Nevin DT, Morgan CJ, Graham DY, Genta RM. *Helicobacter pylori* gastritis in HIV-infected patients: a review. *Helicobacter*. 2014; 19: 323-9. doi: 10.1111/hel.12131
5. 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*. 2017; 40: 378. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.05.003
6. Interactions between Elvitegravir/cobicistat and Clarithromycin. En https://www.hiv_druginteractions.org. HIV Drugs Interactions. University of Liverpool. Last review: October 13, 2018.
7. Sekar VJ, Spinosa-Guzman S, De Paepe E, De Pauw M, Vangeneugden T, Lefebvre E. et al. Darunavir/ritonavir pharmacokinetics following coadministration with clarithromycin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48: 60-65. doi: 10.1177/0091270007309706
8. Nkuize M, De Wit S, Muls V, Delforge M, Deyi VYM, Cadière GB et al. HIV *Helicobacter pylori* co-infection: antibiotic resistance, prevalence, and risk factors. *PLoS ONE* 10(12): e0145119. doi:10.1371/journal.pone.0145119
9. Sarfo FS, Eberhardt KA, Dompok A, Kuffour EO, Soltau M, Schachschneider M et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with higher CD4 T cell counts and lower HIV-1 viral loads in ART-naïve HIV-positive patients in Ghana. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143388. doi: 10.1371/journal.pone.0143388
10. Crowe SE. Indications and diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. En www.uptodate.com 2018 UpToDate. Updated Nov 01, 2017.
11. Radovanović Spurnić A, Brmbolić B, Stojšić Z, Pekmezović T, Bukumirić Z, Korać M et al. The increasing prevalence of HIV/*Helicobacter pylori* co-infection over time, along with the evolution of antiretroviral therapy (ART). *Peer J*. 2017; 5: e3392. doi: 10.7717.
12. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017 doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.033
13. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF et al. Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16: 992-1002. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.013
14. Parvin R, Kolli S, Shah J, Jhaveri M, Reddy M. Upper and lower gastrointestinal endoscopic findings in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Gastroenterol Res* 2018; 11: 95-99. doi: 10.14740/gr973w
15. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39 (Supl 1): 36-46. doi: 10.1016/S0210-5705(16)30173-X.
16. Krzyżek P, Gościński G. Immunomodulatory influence of HIV and

EBV on *Helicobacter pylori* infections – a review. *Ann Parasitol*. 2019 ;65: 3-17. doi: 10.17420/ap6501.178.

17. Gisbert JP, Molina-Infante J. Tratamiento actual de la infección por *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)* 2017; 148: 20-22. doi: 10.1016/j.medcli.2016.10.026.
18. Sánchez Delgado J, García Iglesias P, Titó L, Puig I, Planella M, Gené E et al. Actualización en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41: 272-280. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.009
19. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 212-239. doi: 10.1038/s41395-018-0132-6.