

## ***Helicobacter pylori 25 años después (1983 -2008): Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento***

Alberto Ramírez Ramos<sup>1</sup>, Rolando Sánchez Sánchez<sup>2</sup>

### **RESUMEN**

**EPIDEMIOLOGÍA:** Los seres humanos han estado infectados por esta bacteria hace 58,000 años. La prevalencia de la infección varía en diferentes naciones. En países en vías de desarrollo se adquiere en edades más tempranas. Las vías de contagio son la fecal-oral, oral-oral y gastro-oral. En el Perú se ha encontrado iguales tasas de prevalencia en la costa, sierra y selva y el agua como uno de los factores de infección.

**MICROBIOLOGÍA:** Se han identificado 3 cepas bacterianas que predominan en hispanos, asiáticos e hindúes. El ADN de esta bacteria consta de 1.65 millones de pares, identificándose diferentes factores de virulencia, de enzimas y toxinas bacterianas.

**PATOGENIA:** La respuesta inflamatoria se da a través de neutrófilos, linfocitos T y B, células plasmáticas, macrófagos.

**MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO:** Se han establecido diferentes métodos: Invasivos y no invasivos.

**TRATAMIENTO:** Se dispone de terapias de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> línea o de rescate, esquemas alternativos, analizándose la recurrencia, reinfección y la experiencia en el Perú.

**PALABRAS CLAVES:** *Helicobacter pylori*, Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico, Tratamiento

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-2: 158-170*

### **SUMMARY**

**EPIDEMIOLOGY:** People have been infected by this bacteria 58,000 years ago. Prevalence of infection varies in different nation. In developing countries infection is acquired in early childhood. The forms of infection are/fecal-oral, oral-oral an gastro oral. In Perú we found same prevalence in the coast, jungle and sierra and described that water is one of the ways of infection.

**MICROBIOLOGY:** Three strains predominant in Spanish, Asiatic and people from India han been identified. ADN has 1.65 million of basis. Different factors of virulence, enzymes and toxins have also been described.

**PATHOGENESIS:** Inflammatory response; neutrophiles, lifocites T and B, plasma cells, macrophages.

**METHODS OF DIAGNOSIS:** Invasive and non invasive procedures.

**THERAPY:** Different treatment schemes are discrebed: 1st, 2nd, 3rd lines, rescue therapies. Secondary reactions, alternative schemes, recurrence, reinfection and experience in Perú are also described.

**KEY WORDS:** *Helicobacter pylori*, Epidemiology, Microbiology, Pathogenics, Diagnosis, Treatment

1 Profesor Emérito e Investigador de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

2 Médico Residente de Medicina Interna de la Universidad de Alabama en Birmingham, USA.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL HELICOBACTER PYLORI

La colonización del estómago por *Helicobacter pylori* es la más común de las infecciones bacterianas crónicas en el ser humano, afectando alrededor del 60% de la población mundial.<sup>1-4</sup>

Los aportes más importantes en la epidemiología de esta infección han sido los estudios realizados sobre análisis de secuencia genética, que sugieren que los seres humanos habrían estado infectados por el *Helicobacter pylori* desde la época en la que el hombre migró de África, hace alrededor de 58 000 años.<sup>5</sup>

Su prevalencia varía notablemente entre diferentes naciones, e incluso entre grupos poblacionales dentro un mismo país, variación que está relacionada principalmente con el nivel socio económico de los habitantes y de manera menos clara, con factores genéticos, raciales y culturales.<sup>1-4</sup> La prevalencia en los países en vías de desarrollo es bastante mayor que en los países industrializados (80-90% versus 10-50%).<sup>1-4</sup> Aunque la susceptibilidad genética a la infección no ha sido demostrada satisfactoriamente, algunos estudios realizados en los Estados Unidos sugieren que la raza negra e hispana tienen mayor riesgo para adquirir la infección. Adicionalmente, investigaciones realizadas en gemelos confirman la interacción entre la genética y el riesgo de adquisición de esta infección<sup>1-4</sup>.

Nuestros estudios epidemiológicos, muestran que las tasas de prevalencia de la infección en pobladores japoneses residentes en el Perú son similares a las de los pobladores peruanos del mismo nivel socioeconómico, por lo que en nuestro país, cuando menos la raza japonesa no tendría una mayor predisposición genética a la infección<sup>2,3</sup>.

La mayoría de personas adquieren el *Helicobacter* en el ambiente familiar durante la niñez, principalmente a través del contacto materno. De esta manera, la prevalencia de la infección en un grupo étnico de la población representa el índice de adquisición la bacteria durante su niñez.<sup>1</sup> En países en vías de desarrollo, la infección se adquiriría a edades más tempranas comparada con los países desarrollados<sup>1-4</sup>.

La prevalencia de la infección así como la de las enfermedades asociadas a ella permanece en constante cambio, en relación con el desarrollo económico de un país. Así en el Japón, la prevalencia disminuyó marcadamente, de 90% a 25%, en las décadas posteriores a la segunda guerra mundial, donde el gran desarrollo económico originó mejoras en las condiciones de higiene y salud. Lo mismo sucedió en Italia, Polonia, Estados Unidos, Francia y otras naciones occidentales desarrolladas<sup>1-4</sup>.

En el Perú, en los últimos 20 años, la tasa de prevalencia de la infección en la población de bajo nivel socioeconómico ha permanecido invariable; mientras que en los estratos socioeconómicos medio y alto se ha observado una disminución sostenida (de 80% a 45%). Esta variación ha ido acompañada de una reducción significativa de las enfermedades asociadas como la úlcera gastroduodenal y el adenocarcinoma gástrico<sup>2,3,6,7</sup>.

La población de nivel socioeconómico alto en el Perú estaría adquiriendo las características de las poblaciones de países desarrollados. Este hecho está ligado a un mayor acceso por parte de este grupo al agua potable, cuyo proceso de cloración ha sido mejorado en las últimas décadas<sup>2,3,6,7</sup>.

En el Perú, no hemos encontrado diferencia entre las tasas de prevalencia de la infección en pobladores de la costa, sierra y selva del mismo nivel socioeconómico. Sin embargo los pobladores de la altura presentan signos histológicos de gastritis más severa comparados con los del nivel del mar. Este hecho estaría relacionado a una respuesta exagerada del estómago a la infección por el *Helicobacter pylori* en la altura<sup>2,3,6</sup>.

Las vías de contagio propuestas son la fecal-oral, oral-oral y gastro-oral.<sup>1,4</sup>

En el caso de la transmisión fecal-oral, la ingesta directa o indirecta de aguas contaminadas, sería un mecanismo importante de infección en países en vías desarrollo. Mediante el uso de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa, en un estudio realizado en el Perú por el Grupo de Fisiología Gastrointestinal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de la Universidad Johns Hopkins, se demostró que el agua de la Atarjea, central de procesamiento desde donde se distribuye el agua al resto de la ciudad, presentaba material genético de la bacteria *Helicobacter pylori*. Aquellos que bebían esta agua presentaban un mayor porcentaje de infección comparado con los que ingerían agua de pozos particulares. El *Helicobacter pylori* es más resistente al cloro que las bacterias coliformes comunes, y permanece viable en el agua por varios días, lo que favorece su transmisión.<sup>2,3,8,9</sup>

La transmisión oral-oral a través de la placa dental es aún controversial. Los dentistas e higienistas orales que tienen una exposición ocupacional continua a la placa dental, no muestran mayores índices de infección.<sup>4</sup>

Por otro lado, el aislamiento del germen en el jugo gástrico y vómitos de personas infectadas hace que la ruta gastro-oral sea una posible fuente de transmisión; sobretodo durante periodos de enfermedad, a través del contacto con vómitos, y de manera iatrogénica a través de procedimientos como colocación de sondas orogástricas, endoscopias y accesorios. Los gastroenterólogos y enfermeras, debido a su exposición a secreciones gástricas contaminadas presentan mayores índices de infección. La buena esterilización de equipos así como un adecuado uso de medidas de bioseguridad podrían disminuir la frecuencia de contagio por esta ruta.<sup>4</sup>

Los seres humanos parecen ser el principal reservorio de la bacteria. Actualmente no existe evidencia de transmisión zoonótica de esta infección; sin embargo el *Helicobacter pylori* ha sido aislado de animales como primates, gatos domésticos, y otros.<sup>1-4</sup>

En el caso de los gatos se ha aislado organismos viables en su saliva y jugo gástrico, lo que sugiere que la transmisión hacia humanos podría ocurrir. Lo mismo sucede con ovejas, donde la bacteria ha sido aislada en la leche y jugo gástrico.<sup>4</sup>

Ocasionalmente los humanos pueden ser infectados por una especie diferente, el *Helicobacter heilmannii*, una

bacteria espiralada, que se ha encontrado en primates, perros, gatos, cerdos y primates. Esta bacteria causa una gastritis leve en la mayoría de los casos, pero ha sido asociada con el desarrollo de linfomas tipo MALT<sup>1</sup>.

## MICROBIOLOGÍA, PATOGENIA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DEL HELICOBACTER PYLORI

### Microbiología

Mediante la colaboración de distintos grupos de investigación a nivel mundial, entre ellos el Perú, Kersulite, Mukhopadhyay, Velapatiño y col. encontraron que las cepas bacterianas de *Helicobacter pylori* distribuidas en la población varían según las diferentes regiones del mundo<sup>2,3</sup>.

Estos investigadores identifican tres cepas bacterianas: La tipo I, distribuida principalmente en hispanos, peruanos nativos, guatemaltecos, nativos africanos y residentes de Estados Unidos. La tipo II, que predomina en japoneses y chinos; y la tipo III, que se encuentra distribuida principalmente en los indios de Calcuta. Las cepas bacterianas que infectan a peruanos y latinoamericanos son más parecidas a las de España y Europa, lo que sugiere que el *Helicobacter pylori* podría haber sido traído al Nuevo Mundo por los conquistadores europeos hace más de cinco siglos<sup>2,3</sup>.

### Patogenia

La fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la infección por el *Helicobacter pylori* son el resultado de una compleja interacción entre el huésped y la bacteria. Esta interacción está influenciada y modulada por el medio ambiente y por muchos factores aún desconocidos<sup>10,11</sup>.

El *Helicobacter pylori* es un microorganismo bastante adaptado a la mucosa gástrica; posee la capacidad de penetrar en el moco de la mucosa, nadar a través del mismo, adherirse a las células epiteliales, evadir y modular la respuesta sistema inmune generada por el huésped y mantener una colonización persistente<sup>1-4</sup>.

Este micro organismo daña la capa de moco mediante su adhesión al epitelio y altera la fisiología normal de la secreción ácida, volviendo a la mucosa gástrica más susceptible al pH ácido; libera enzimas y toxinas y genera un proceso inflamatorio crónico que perpetúa la injuria tisular<sup>1-4</sup>.

### Biología molecular

El genoma del *Helicobacter pylori* le confiere a este organismo la habilidad de colonizar, evadir y modular la respuesta inmune del huésped, alterar la expresión de ciertos genes en las células del epitelio, sobrevivir y adaptarse al medio gástrico<sup>1-4</sup>.

El ADN de esta bacteria consta de 1.65 millones de pares de bases que codifican alrededor de 1500 proteínas. Este genoma cambia constantemente debido a la activación y supresión de genes, mediante el proceso de mutagénesis e importación de pequeñas piezas de ADN foráneo de otras cepas de *Helicobacter pylori*.<sup>1-4</sup>

Algunos de estos genes variables codifican enzimas que modifican la estructura antigénica de las moléculas de su superficie, controlan la entrada de ADN foráneo y regulan la motilidad bacteriana<sup>1-4</sup>.

### Factores de virulencia

Existen diferentes cepas bacterianas de *Helicobacter pylori*, cada una de ellas posee factores de virulencia que le confieren una mayor o menor patogenicidad. Muchos de estos factores pueden coexistir incluso en una misma cepa, haciendo difícil predecir cual de los factores ejerce la mayor importancia.

#### 1. Motilidad y Adhesión bacteriana

El *Helicobacter pylori* cuenta con un flagelo adaptado al medio ácido que le permite navegar a través del moco gástrico, mecanismo que es esencial para el proceso de colonización. Además tiene la capacidad de reconocer receptores en las células del tejido gástrico y adherirse a ellos mediante una familia compleja de adhesinas bacterianas<sup>1-4</sup>.

Este proceso de adhesión altera la morfología y fisiología de las células del epitelio gástrico, al mismo tiempo que activa ciertas funciones bacterianas; siendo bastante tóxica para el tejido epitelial<sup>1-4</sup>.

Aunque el proceso de adhesión no se conoce completamente, tres proteínas han sido implicadas: HopS (BabA), HopP (SabA) y HopH (OipA). La primera, HopS (BabA) es la mejor conocida, una proteína externa de membrana de 78 kd que se adhiere a antígenos glicosilados del grupo sanguíneo Lewis b (Le(b)). La segunda, HopH además de intervenir en procesos de adhesión promueve la inflamación incrementando los niveles de interleukina 8 (IL-8). La proteína HopP, interviene en la adhesión bacteriana a glicoconjugados que contienen ácido siálico<sup>4</sup>.

#### 2. Liberación de enzimas

El *Helicobacter pylori* libera varias enzimas que pueden causar daño celular mediante mecanismos directos o indirectos.

La ureasa representa el 5% del peso de la bacteria. Hidroliza la urea, generando dióxido de carbono y compuestos de amonio, lo que permite a este micro organismo sobrevivir en un medio ácido. Adicionalmente los compuestos generados como el cloruro de amonio y la monocloramina ocasionan un daño directo sobre las células epiteliales. Esta enzima es también antigénica, y activa el sistema inmunológico, produciendo un daño indirecto mediante el estímulo inflamatorio. Su actividad enzimática es regulada por un canal de urea dependiente de pH (UreI) que se abre en medios con pH ácido y se cierra en medios con pH neutro<sup>1-4</sup>.

La acción de las fosfolipasas altera la estructura e integridad de la mucosa gástrica, originando un cambio en su tensión superficial, hidrofobicidad, y permeabilidad. La fosfolipasa A2 convierte la lecitina a lisolecitina (compuesto tóxico) produciendo injuria celular directa<sup>4</sup>.

El *Helicobacter pylori* produce mayor cantidad de catalasa que la mayoría de bacterias. Esta enzima funciona como antioxidante y protege a la bacteria de los compuestos tóxicos de oxígeno liberados por la activación de neutrófilos, permitiendo su supervivencia y proliferación en una mucosa dañada por la inflamación<sup>4</sup>.

El *Helicobacter pylori* posee además actividad enzimática proteolítica capaz de degradar el moco de la mucosa gástrica, sin embargo la importancia de este proceso permanece sin aclarar<sup>4</sup>.

### 3) *Toxinas*

Las cepas bacterianas VacA + expresan la citotoxina VacA, proteína de 87 kd, capaz de causar injuria celular gástrica in vitro e in vivo. Luego de ser secretada, se inserta en la membrana celular epitelial y forma canales dependientes de voltaje selectivos para aniones, capaces de incrementar la permeabilidad del epitelio gástrico a la urea, bicarbonato y otros aniones orgánicos. Este flujo de aniones crea un ambiente favorable para la supervivencia del *Helicobacter pylori*. También puede insertarse en la membrana mitocondrial del tejido epitelial donde produce un eflujo del citocromo C e induce la apoptosis. La virulencia de la toxina VacA parece estar relacionada a un receptor de tirosina fosfatasa en las células del epitelio gástrico. Cepas de *Helicobacter pylori* con diferente alelo de VacA tienen diferente toxicidad<sup>1-4</sup>.

Aunque todas las cepas de *Helicobacter pylori* poseen el gen que codifica la toxina VacA, sólo la expresan aquellas cepas que contienen un gen asociado a la toxina A (CagA). Este gen, codifica una proteína de 128 a 140 kd cuya función es aún desconocida, pero debido a que es necesaria para la expresión del gen de VacA, actuaría como un factor de transcripción, excreción y regulador de la función de la toxina VacA. Adicionalmente se plantea que esta proteína sería traslocada al interior de la célula epitelial, donde sería fosforilada y unida a los residuos SH2 de una tirosina fosfatasa, actuando como un factor de crecimiento celular que incrementaría la producción de citoquinas<sup>4</sup>.

Las cepas que expresan el gen CagA han sido asociados a un mayor grado de severidad de gastritis, daño epitelial superficial, úlcera duodenal, metaplasia intestinal y atrofia de la mucosa gástrica. La expresión del gen CagA también está asociada a una mayor frecuencia de lesiones precancerosas<sup>4,10</sup>.

Dos genes adicionales Pic A y Pic B, ahora conocidos como CagE, codifican una proteína que modula la secreción de citoquinas por el epitelio, siendo es el más importante modulador de la inducción de interleuquina 8 (IL-8). El CagE ejerce su efecto mediante el factor nuclear kappa B (NF-κB). Este factor activa la transcripción del RNA mensajero de la Interleukina 8 y regula la expresión de otros genes mediadores de la inflamación y la respuesta inmune de la mucosa frente a las infecciones bacterianas<sup>4</sup>.

La expresión del gen CagE también ha sido asociada a enfermedad gastroduodenal en adultos y niños.<sup>4</sup>

Aunque no han sido definidos completamente, otros factores de virulencia han sido asociados con úlcera péptica gástrica y duodenal: iceA (proteína inducida por contacto con el epitelio), babA2 (adhesina de unión a antígeno de grupo sanguíneo), oipA (proteína inflamatoria externa)<sup>4</sup>.

Un estudio realizado en 247 pacientes infectados con *Helicobacter pylori*, mostró que solo el gen oipA fue un factor independiente predictor de la densidad de infección, inflamación de la mucosa y de los niveles de IL-8 en la mucosa gástrica, sugiriendo que sería el mejor predictor de virulencia de la infección por *Helicobacter pylori*<sup>4</sup>.

### **Respuesta inflamatoria**

El *Helicobacter pylori* estimula una profunda respuesta inmunológica e inflamatoria en casi todas las personas infectadas. Esta respuesta inflamatoria es la consecuencia del reclutamiento de neutrófilos, seguidos de linfocitos T y B, células plasmáticas y macrófagos con el consiguiente daño tisular<sup>1-4</sup>.

Dado que la bacteria no invade el tejido gastroduodenal, este proceso inflamatorio sería desencadenado por la adhesión del *Helicobacter pylori* a las células epiteliales<sup>1-4</sup>.

El *Helicobacter pylori* posee varias sustancias antigénicas que son captadas y procesadas por los macrófagos de la lamina propia gástrica con la consecuente estimulación de los linfocitos T. El resultado final es un incremento en la producción de citoquinas inflamatorias como la IL-1, IL-2, IL-6, TNFα e IL-8<sup>1-4</sup>.

La IL-8 juega un rol central en el proceso inflamatorio generado por la infección por *Helicobacter pylori*. Esta interleukina es un potente factor quimiotáctico que activa a los neutrófilos y recluta células inflamatorias en la mucosa gástrica<sup>1-4</sup>.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) estimula a la mucosa inflamada a producir IL-8. Luego de la erradicación del *Helicobacter pylori* los niveles de RNA mensajero de IL-8 y TNFα se reducen de manera paralela a la disminución de la inflamación local<sup>4</sup>.

La infección por *Helicobacter pylori* activa tanto a los linfocitos B y linfocitos T. La respuesta mediada por linfocitos B ocurre de manera local en la mucosa gastroduodenal y de manera sistémica. El rol de esta respuesta humoral en la injuria tisular y la inflamación generada durante la infección por *Helicobacter pylori* es aún un tema controversial. La estimulación crónica de los linfocitos B de la mucosa gástrica, puede, en raras ocasiones, desencadenar un linfoma tipo MALT<sup>4,12</sup>.

Los niveles de IgM contra el *Helicobacter pylori* no son un buen marcador de infección aguda y generalmente carecen de utilidad clínica. La producción de Ig G e Ig A contra la bacteria permanece detectable mientras la infección se encuentra activa y disminuye luego que la infección es erradicada. La IgA modula la inflamación inhibiendo la recaptación de antígenos, la adhesión y motilidad bacteriana e inactivando toxinas. La Ig G contribuye a la inflamación



mediante la activación de complemento y facilitando la activación de neutrófilos<sup>4</sup>.

Se puede hallar anticuerpos contra la proteína Cag A tanto en mucosa gástrica como en suero y se cree que esto podría permitir la identificación de cepas con mayor virulencia. También se ha observado la producción de anticuerpos contra autoantígenos como la bomba de protones que intercambia H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> en la membrana gástrica, IL-8, epitelio antral y otras proteínas<sup>4</sup>.

Los linfocitos T, a pesar de ser reclutados en la mucosa gástrica infectada, inician una respuesta inmune ineficaz, incapaz de erradicar la infección, originando su cronicidad. La molécula B7-H1 (ligando 1 de muerte programada 1) miembro de la familia de proteínas B7 asociadas a la inhibición de linfocitos T, estaría relacionada a esta supresión<sup>4</sup>.

Las poblaciones de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, pueden clasificarse en función del tipo de interleuquinas que producen. El linfocito T CD4 + tipo 1, promueve la respuesta inmune celular mediante la elaboración de TNF alfa e Interferón gama en respuesta a la infección por gérmenes extracelulares. El linfocito T CD4 + tipo 2 promueve la respuesta humoral mediante la elaboración de la IL- 4, IL-10 y TGF β frente a la infección por patógenos intracelulares<sup>1-4</sup>.

Cada uno de estos linfocitos ejerce una acción inhibitoria sobre el otro. Dado que el *Helicobacter pylori* no invade la mucosa, éste se comporta como un patógeno extracelular, por lo que se esperaría una respuesta inmune mediada por el linfocito T CD4+ tipo 2. Sin embargo durante la infección por *Helicobacter pylori* la respuesta inmune es dirigida de manera predominante por el linfocito T CD4+ tipo 1. Este hecho favorece la producción de interleuquinas inflamatorias por el epitelio gástrico (IFN gama y TNF alfa estimulan la producción de Interleukina 8) promoviendo la apoptosis epitelial, inflamación y la persistencia de la infección<sup>1-4</sup>.

Esta predominancia de la respuesta inmune tipo celular, estaría relacionada con la secreción de IL-18 por parte del epitelio gástrico antral ante la presencia de *Helicobacter pylori*. Estudios en modelos animales con supresión de genes muestran que la respuesta dirigida por linfocito T CD4+ 1 favorece la inflamación gástrica mientras que la respuesta mediada por el linfocito T tipo 2 es protectora contra la inflamación<sup>1-4</sup>.

La presencia de inflamación crónica incrementa el recambio celular y la apoptosis. La interleukina 1β regula la producción del ligando FAS, el NF-KB y la proteína asociada a mitogénesis<sup>4,10</sup>.

Algunos polimorfismos de interleukina 1β favorecen el desarrollo de gastritis a predominio del cuerpo del estómago, asociado con hipoclorhidria, atrofia de la mucosa gástrica y adenocarcinoma. En ausencia de estos polimorfismos proinflamatorios la gastritis se desarrolla predominantemente en el antro con niveles de secreción ácida incrementados o normales<sup>4,10</sup>.

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que la activación y agregación plaquetaria también contribuyen en el proceso de disfunción microvascular e inflamación de la mucosa gástrica. Esta estimulación plaquetaria estaría relacionada a la interacción entre el *Helicobacter pylori* y el factor Von Willebrand, que se especula contribuiría a la enfermedad ulcerativa gastroduodenal y a manifestaciones extraintestinales como la enfermedad cardiovascular y la púrpura trombocitopénica idiopática<sup>4</sup>.

### Vacunación

Dado que el diagnóstico de la infección resulta difícil por la ausencia de síntomas en la población general, y que la terapia antibiótica es de una eficacia subóptima, la inmunización contra el *Helicobacter pylori* sería la estrategia más importante y eficaz para eliminar esta infección de la población mundial.

Sin embargo, a pesar de los avances en este campo, y los resultados alentadores encontrados en estudios con modelos animales, no se ha podido diseñar aún una vacuna eficaz para los seres humanos. En opinión de algunos investigadores pasará buen tiempo antes de disponer de una vacuna satisfactoria.

El *Helicobacter pylori* posee diferentes factores de virulencia que no sólo le confieren patogenicidad sino también la aptitud de ser reconocidas por el sistema inmune del huésped. Muchos de estos factores han sido el blanco para el diseño de la vacuna contra esta bacteria. Se ha usado con bastante éxito a la enzima ureasa y catalasa, las proteínas CagA, VacA, adhesinas, proteínas de shock térmico y lipoproteínas<sup>13</sup>.

La primera limitación encontrada en el diseño de la vacuna es la necesidad de un adyuvante para que el epítipo bacteriano usado induzca una respuesta inmune satisfactoria en el huésped. Los mejores resultados en modelos animales se han logrado con la toxina del cólera y la toxina sensible a calor de la *E. Coli*. Sin embargo su uso está limitado debido a su efecto patógeno en humanos.<sup>13</sup>

Adicionalmente, se ha probado otros coadyuvantes como el hidróxido de aluminio, LTK63 y muramil dipéptido, que han demostrado ser seguros para el ser humano, pero carecen de una eficacia aceptable. Recientemente se han usado otras moléculas como el quitosán, producto derivado de la desacetilación del quitina, y oligonucleótidos no metilados a base de citosina fosfato guanosina con resultados alentadores<sup>13</sup>.

La segunda limitación es la necesidad de usar modelos animales cuyos resultados sean extrapolables a humanos.<sup>13</sup>

Se ha ensayado diferentes rutas de administración de la vacuna, entre ellas, la vía oral y yeyunal, la vía nasal, rectal e intramuscular. Algunos estudios preliminares sugerían una mayor eficacia con la administración por vía enteral, mientras que otros, una eficacia similar con la administración por vía parenteral.<sup>3,13</sup>

### **Nuevas estrategias**

Actualmente se viene investigando en modelos animales y humanos con vacunas con vector vivo, vacunas tipo DNA, vacunas microesféricas y vacunas fantasmas con resultados iniciales alentadores<sup>13</sup>.

### **Vacuna con vector vivo**

Con el uso de técnicas de DNA recombinante se consigue que organismos vivos, usualmente virus y bacterias no patógenos para el ser humano, expresen moléculas antigénicas de organismos virulentos, en este caso del *Helicobacter pylori*. Estos vectores vivos son luego inoculados en el huésped para desarrollar una respuesta inmune efectiva que le confiera una inmunidad persistente contra la infección.

Se ha realizado experimentos en modelos animales y humanos con vectores vivos, como la bacteria *Salmonella Typhimurium* y diferentes especies de adenovirus, capaces de expresar la enzima ureasa del *Helicobacter pylori*, obteniéndose buenos resultados<sup>13</sup>.

### **Vacunas tipo ADN**

Estas vacunas son producidas mediante la inserción de segmentos de DNA que codifican una proteína antigénica de un organismo patógeno, dentro de un plásmido bacteriano. Este plásmido es posteriormente inoculado en el huésped a inmunizar a través de microorganismos atenuados, como la bacteria *Salmonella*, capaces de invadir las células del huésped.

Este tipo de vacunas tienen la ventaja de producir una respuesta inmune tanto humoral como celular, son relativamente estables, seguras y pueden conferir inmunidad a más de un organismo patógeno a través de la fabricación de vacunas polivalentes.

Ensayos en modelos animales han mostrado resultados óptimos con este tipo de vacunas contra el *Helicobacter pylori*, pero aún se necesitan mayores estudios para determinar su eficacia y seguridad<sup>13</sup>.

### **Vacunas Microesféricas**

Esta técnica hace uso de micropartículas de material biodegradable y biocompatibles como adyuvantes de la vacuna. Son capaces de estimular la inmunidad celular y humoral, y tendrían como principales ventajas su administración a través de mucosas, ser de liberación prolongada prescindiendo de la necesidad de refuerzos y ser bastantes seguras. Estudios preliminares en modelos animales muestran resultados aún controversiales en el caso de la inmunización contra *Helicobacter pylori*<sup>13</sup>.

### **Vacunas fantasmas**

Esta novedosa técnica hace uso de bacterias Gram negativas muertas (bacterias fantasmas) que conservan su pared celular pero carecen de contenido citoplasmático. Estas bacterias fantasmas, son producidas en el laboratorio mediante una proteína (Proteína E Phix174), aislada de un virus bacteriófago, capaz de mediar la lisis citoplasmática de bacterias Gram

negativas conservando intacta la morfología antigénica de su pared celular<sup>13</sup>.

Se ha logrado crear bacterias fantasmas de *Helicobacter pylori* capaces de generar inmunidad efectiva contra esta infección en modelos animales. Las ventajas de esta técnica son su seguridad, no necesitan mantener la cadena de frío y su versatilidad para combinarse con otras vacunas<sup>13</sup>.

## **MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI**

Pueden ser clasificados en no invasivos e invasivos.

### **Métodos no invasivos**

- 1. Test de la úrea en aliento**, detecta la actividad de la enzima ureasa del *Helicobacter pylori*. La ureasa hidroliza a la úrea generando compuestos de CO<sub>2</sub> y amonio. El CO<sub>2</sub> difunde a través de la mucosa gástrica a la circulación general, pasa a la circulación venosa capilar y difunde a través del plexo capilar hacia los alveolos, para ser finalmente expulsado en el aliento espirado. Usando moléculas de carbono marcadas (13C,14C) este CO<sub>2</sub> puede ser detectado en muestras de aire espiradas por el paciente. Por su cualidad radioactiva, se recomienda evitar el uso de 14C en niños y gestantes. La sensibilidad y especificidad de esta prueba se encuentra alrededor de 88% a 95%, y 95% a 100% respectivamente<sup>2,3,4,14,15</sup>.
- 2. Serología**, detecta anticuerpos IgG o IgA contra el *Helicobacter pylori* en el suero, sangre total u orina del paciente, mediante la técnica de ELISA. Puede ser realizada de manera cuantitativa en el laboratorio o de manera cualitativa en el mismo consultorio a través de kits especiales. La sensibilidad de este método se encuentra alrededor de 90% a 100%, mientras que la especificidad varía entre 76% a 96%<sup>2,3,4</sup>. La serología es de bajo costo y de fácil y rápida realización; sin embargo no diferencia entre una infección activa y una pasada, y su valor predictivo positivo y negativo depende en gran medida de la probabilidad de infección previa al test, en la población estudiada<sup>4,14,15</sup>. Las pruebas en suero y orina muestran una eficacia similar, a diferencia de las realizadas en saliva, cuya sensibilidad y especificidad es bastante inferior.<sup>4</sup>
- 3. Detección del antígeno en heces**, detecta la presencia de antígenos de *Helicobacter pylori* en las heces de los pacientes infectados mediante la técnica de inmunoensayo enzimático. Se realiza en el laboratorio con anticuerpos policlonales. La sensibilidad y especificidad de esta prueba se encuentra alrededor de 94% y entre 86% a 92% respectivamente. La sensibilidad disminuye a 69% si la muestra de heces permanece a temperatura ambiente por 2 a 3 días.<sup>2,3,4,14,15</sup>
- 4. Reacción en cadena de la polimerasa y RAPD**, permite diferenciar recurrencia versus reinfección, siendo de vital importancia para determinar el índice de fracaso de la terapia antibiótica. Adicionalmente permite un mejor conocimiento de las formas de transmisión y la epidemiología de la infección. La complejidad de la

prueba y su elevado costo, no la hacen recomendable de manera rutinaria.<sup>3,4,14</sup>

### Métodos invasivos

Los métodos invasivos implican la realización de una endoscopia gástrica<sup>14,15</sup>.

1. **Test de la ureasa en tejido gástrico biopsiado**, detecta la enzima ureasa en muestras de biopsia del antro gástrico. La más común de las técnicas es la CLOtest (prueba *Campylobacter like organism*), que consiste en colocar una o dos piezas de tejido biopsiado en agar que contiene úrea y un reactivo de pH. La ureasa hidroliza la úrea liberando amonio, el cual alcaliniza el pH, produciendo un cambio de color del reactivo. Esta prueba muestra cambios de coloración desde la primera hora; sin embargo, la recomendación es esperar 24 horas para la lectura final<sup>4,14,15</sup>.  
La sensibilidad de este método se encuentra alrededor de 90% a 95%, y la especificidad entre 95% - 100%. La obtención de muestras del fondo gástrico además del antro, mejoraría la sensibilidad de la prueba<sup>14</sup>.  
Se han desarrollado kits rápidos de este test, que son capaces de ofrecer el resultado en 1 hora. La sensibilidad y especificidad son comparables a la prueba convencional de 24 horas<sup>4</sup>.
2. **Histología y citología**, es bastante eficaz para el diagnóstico de la infección proporcionando al mismo tiempo información sobre la presencia de gastritis, metaplasia intestinal y malignidad<sup>14,15</sup>.  
La sensibilidad y eficacia es comparable a la de la prueba de ureasa en biopsia, y puede mejorarse mediante el uso de coloraciones especiales como Giemsa, Warthin-Starry, Wayson y tinciones de inmunohistoquímica<sup>3</sup>.  
En pacientes en los que podría estar contraindicada la biopsia, se puede realizar cepillado de tejido con citología, obteniéndose cifras de sensibilidad alrededor de 98% y especificidad de 96%<sup>4,14</sup>.
3. **Cultivo**, es el método diagnóstico más específico; sin embargo carece de buena sensibilidad. Para la realización de esta prueba se utilizan diferentes medios como Skirrow, agar Mueller – Hinton, agar infusión cerebro-corazón o agar Wilkins Chalgren<sup>3</sup>. Este método ofrece la posibilidad de realizar una prueba de sensibilidad antibiótica; sin embargo, es costoso, de larga duración (el tiempo promedio de incubación es de 10 días) y de difícil realización.<sup>4,14,15</sup>

### Avances

1. **Nuevos métodos de detección de antígenos en heces**. Se está evaluando el uso de kits rápidos que permitan un diagnóstico en el consultorio; y el uso de anticuerpos monoclonales (que al parecer poseen una mayor eficacia que los anticuerpos policlonales).<sup>4,14</sup>
2. **Test de bicarbonato con carbono 13 marcado (13C)**, mide en el suero la concentración de bicarbonato marcado con carbono 13, antes y después de 60 minutos de ingerir una porción de alimentos con úrea marcada con carbono<sup>13</sup>. Los niveles de sensibilidad y especificidad se encuentran alrededor de 91% y 86% respectivamente; y muestran una correlación bastante

buenas con la densidad bacteriana y la severidad de la gastritis en el estudio histológico de la mucosa gástrica<sup>4,14</sup>.

## RECOMENDACIONES DEL CONSENSO DE MAASTRICHT III Y LA ACADEMIA AMERICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

### 1. En quienes realizar pruebas diagnósticas de la infección por *Helicobacter pylori*?

- Se recomienda realizar pruebas diagnósticas de la infección por *Helicobacter pylori* en aquellos casos en los que de ser positivo el resultado, se indicará tratamiento antibiótico<sup>14,15</sup>.
- En pacientes con úlcera péptica activa, linfoma gástrico asociado a tejido linfóide de mucosa (MALT), o historia anterior documentada de úlcera péptica. No se recomienda el tratamiento antibiótico empírico en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica sin confirmación de la infección por *Helicobacter pylori*, debido a que hasta un 30% de los pacientes con esta patología pueden no presentar infección con esta bacteria. En este grupo de pacientes, el tratamiento antibiótico empírico causa un efecto deletéreo en la patología de fondo<sup>14,15</sup>.
- En pacientes menores de 55 años con dispepsia no investigada, en ausencia de signos de alarma como: sangrado digestivo, anemia, saciedad temprana, baja de peso de etiología no determinada, disfagia progresiva, odinofagia, vómitos recurrentes, historia familiar de cáncer gástrico e historia previa de cáncer de esófago o gástrico<sup>14,15</sup>.
- En pacientes con dispepsia funcional<sup>14,15</sup>.
- Aunque no existe evidencia definitiva, podría estar indicada en pacientes con anemia por deficiencia de hierro de etiología no determinada, pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, en quienes van a iniciar tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos por largo tiempo y en pacientes con historia familiar de cáncer gástrico<sup>14,15</sup>.

### 2. Que métodos de diagnóstico usar?

- No existe el método de oro para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. El método diagnóstico más apropiado, depende del contexto clínico del paciente, la necesidad de realizar o no la endoscopia gástrica, las fortalezas y debilidades de cada método, y finalmente el costo<sup>14,15</sup>.
- En casos en los que no está indicada la realización de endoscopia gástrica, se recomienda el uso de métodos de diagnóstico no invasivos. La prueba más recomendada es el test de la úrea en aire espirado. La prueba de detección de antígenos en heces es una alternativa equivalente<sup>14</sup>.
- La serología es un método de diagnóstico aceptable en aquellos pacientes sintomáticos o con riesgo de infección por *Helicobacter pylori* elevado. Cuando la probabilidad de infección previa al test es baja (prevalencia de la infección en la población de alrededor de 20%), debe evitarse su uso, y cual-

quier resultado positivo debe ser confirmado por un método distinto<sup>14</sup>.

- El tratamiento con antibióticos, compuestos de bismuto y terapia inhibidora de la secreción ácida gástrica disminuye la eficacia de la prueba de detección de úrea espirada, detección de antígenos en heces, y todos los métodos invasivos. Los resultados negativos de estas pruebas en este escenario deben ser confirmados por métodos adicionales. La serología podría ser una alternativa en estos pacientes, sobre todo si el riesgo de infección es bastante elevado<sup>14</sup>.
- Cuando la endoscopia está indicada, los métodos diagnósticos invasivos son los de elección. El test de la ureasa en tejido biopsiado de la región antral es el preferido. Adicionalmente debe realizarse biopsias en dos sitios diferentes: en el cuerpo y el antro gástrico, y enviarlas para examen histológico.<sup>14</sup>
- La realización de endoscopia con biopsia y cultivo está recomendada cuando se sospecha de resistencia bacteriana ante falla al tratamiento. Cabe mencionar que la sensibilidad antibiótica in Vitro no siempre correlaciona con la sensibilidad in Vivo.<sup>4,14,15</sup>

### Enfermedad ulcerativa péptica no complicada

- En pacientes con úlcera péptica duodenal que no se encuentren en tratamiento con medicamentos que alteren la sensibilidad de la prueba, se recomienda la prueba de úrea en el aliento<sup>14</sup>.
- En pacientes con úlcera péptica gástrica se recomienda realizar una endoscopia con biopsias de los bordes de la úlcera para descartar la presencia de cáncer gástrico y de dos sitios alejados de la lesión para la identificación del *Helicobacter pylori*.<sup>14</sup>

### Enfermedad ulcerativa péptica con sangrado reciente

- La presencia de sangrado intestinal disminuye la sensibilidad de todas las pruebas de diagnóstico invasivo, sin embargo la especificidad permanece por encima de 90%, con un adecuado valor predictivo positivo. Cualquier resultado negativo debe ser confirmado por un método diagnóstico adicional. En el caso de la prueba de detección de antígenos bacterianos en heces, pueden observarse falsos positivos debido a una reacción cruzada con antígenos sanguíneos.<sup>14-15</sup>
- En estos pacientes, la probabilidad de infección por el *Helicobacter pylori* es elevada, por lo que la serología sería una buena opción. La prueba de la úrea en aliento y la detección de antígeno en heces podrían ser otra alternativa válida<sup>14</sup>.

### Confirmación de la erradicación de la infección

- El método preferido es el test de la úrea en el aliento, debido a su excelente eficacia y simplicidad. La detección de antígenos en heces podría ser una alternativa, aunque su eficacia es aún controversial.<sup>14</sup>
- Debe realizarse idealmente luego de 4 semanas de terminado el tratamiento antibiótico, y 2 semanas después del tratamiento antisecretor gástrico<sup>14</sup>.

- No se recomienda el uso de serología debido a que sólo alrededor de 60% de los pacientes negativizan la serología luego de 18 meses de erradicada la infección<sup>4,14</sup>.

### Tratamiento de la infección por *Helicobacter Pylori*

El tratamiento ideal contra el *Helicobacter pylori* debe ser eficaz, de bajo costo, con mínimos efectos adversos, de fácil administración y combinando agentes con acción sistémica y local. Hasta el momento no se ha logrado aún el esquema de tratamiento ideal; las terapias actuales presentan índices de fracaso de hasta 20- 30%.<sup>18-24</sup>

Los principales factores determinantes del fracaso a la terapia son la falta de adherencia de los pacientes y la resistencia bacteriana a los antibióticos empleados. La adherencia depende de la complejidad de los esquemas y la frecuencia de efectos adversos<sup>14</sup>.

La duración óptima del tratamiento es aún controversial. La mayoría de consensos recomiendan una duración no menor de 7 días ni mayor de 14 días<sup>14</sup>.

Los esquemas de terapia triple y cuádruple se han convertido en las mejores opciones terapéuticas<sup>14,15</sup>.

#### 1. ¿A quiénes tratar?

Las indicaciones para el diagnóstico y tratamiento del *Helicobacter pylori*, continúan aún en controversia.

En el cuadro a continuación se resume las recomendaciones del Consenso de Maastricht III (2005) y de la Guía de Manejo del Colegio Americano de Gastroenterología (2007).

#### Recomendaciones para el diagnóstico y la erradicación de *Helicobacter pylori* según el consenso de Maastricht III – 2005

Enfermedad ulcerosa péptica gástrica y/o duodenal.  
 MALToma.  
 Gastritis atrófica.  
 Luego de resección de cáncer gástrico.  
 Pacientes con parientes de primer grado con diagnóstico de cáncer gástrico.  
 Dispepsia no ulcerosa con presencia de infección por *Helicobacter pylori*.  
 Dispepsia no investigada  
 Pacientes en terapia con inhibidores de bomba de protones por largo período\*.  
 Pacientes en tratamiento con aspirina por largo tiempo que presenten sangrado intestinal.  
 Anemia ferropénica sin causa aparente.  
 Púrpura trombocitopénica idiopática.  
 En pacientes que inician el uso de AINES (la erradicación de *H. pylori* podría prevenir la aparición de úlcera péptica y sangrado)  
 Decisión del paciente

\*La Academia Americana de Gastroenterología sugiere que no existe evidencia adecuada que sustente esta conducta

Recomendaciones para el diagnóstico y la erradicación de *Helicobacter pylori* según el consenso de Maastricht III – 2005



El consenso de Cáncer Gástrico de Asia-Pacífico publicado en 2008 recomienda el diagnóstico y tratamiento aún de pacientes asintomáticos, en poblaciones con una elevada frecuencia de cáncer gástrico (incidencia mayor de 20/ 100 000).<sup>16</sup>

En países como el Perú, en el que la incidencia de cáncer gástrico es elevada, sugerimos que la evaluación de pacientes con dispepsia incluya la realización de una esofagogastroduodenoscopia y pruebas diagnósticas para el *Helicobacter pylori*, recomendando su erradicación en los casos positivos, siguiendo las pautas establecidas en los consensos.

## 2. ¿Como tratar?

### Terapia de 1° línea

El régimen más recomendado es la terapia triple con claritromicina, amoxicilina e inhibidor de bomba. El metronidazol puede reemplazar a la amoxicilina en casos de alergia a la penicilina. La eficacia de este esquema ha disminuido últimamente debido a la creciente resistencia bacteriana; por lo que no se recomienda su empleo en poblaciones con tasas de resistencia a la claritromicina por encima de 15-20%, y al metronidazol mayores de 40%.<sup>14,15</sup>

El segundo esquema de primera línea recomendado es la terapia cuádruple con bismuto, metronidazol, tetraciclina e inhibidor de bomba. Una gran limitación de este esquema cuádruple es su complejidad y la frecuencia de efectos adversos asociados. Se ha evaluado su eficacia disminuyendo la frecuencia de las dosis (dos veces al día en vez de cuatro) obteniéndose buenos resultados. Recientemente se ha aprobado el uso de Pylera (Axcan Scandipharma), cápsula que contiene 140 mg de subcitrate de bismuto, 125 mg de metronidazol y 125 mg de tetraciclina.<sup>14,15</sup>

### Terapia de 2° línea

La primera opción y la más recomendada por la Academia Americana de Gastroenterología, es la terapia cuádruple con bismuto por 7 a 14 días. La mayoría de autores recomiendan una duración de tratamiento de dos semanas<sup>14</sup>.

La segunda opción es la terapia triple convencional reemplazando los antibióticos usados durante la terapia inicial. La claritromicina no debería utilizarse en la terapia de segunda línea a no ser que haya sido probada su sensibilidad previamente mediante cultivo y estudio genético<sup>14</sup>.

### Terapia de 3° línea o de rescate

La mayoría de pacientes que no responden a la terapia de primera y segunda línea presentan resistencia simple o doble a la claritromicina y al metronidazol.<sup>14,15,18,19,20</sup>

Los últimos consensos recomiendan realizar un estudio de sensibilidad antibiótica después de falla a esquemas de segunda línea, antes de iniciar terapia con esquema de tercera línea. Sin embargo, el cultivo del *Helicobacter pylori* tiene un costo elevado, toma tiempo, implica la realización

de un estudio endoscópico y no está disponible en todos los centros de atención. Adicionalmente, la sensibilidad del cultivo no es del 100%, y aún cuando se conoce la sensibilidad in vitro de la bacteria, ésta no siempre correlaciona con la sensibilidad in vivo.<sup>14,15,18,19,20</sup>

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL HELICOBACTER PYLORI
<b>PRIMERA LÍNEA</b>
<b>Terapia Triple con Claritromicina</b> Inhibidor de bomba + Claritromicina (500 mg) + Amoxicilina (1 g) Dos veces al día, 3 a 60 minutos antes del desayuno y la comida por 10 a 14 días.
<b>Terapia Cuádruple con Bismuto</b> Inhibidor de bomba (dos veces al día) + Bismuto (525 mg. cuatro veces al día) + Tetraciclina (500 mg. cuatro veces al día) + Metronidazol (500 mg. cuatro veces al día)
<b>SEGUNDA LÍNEA</b>
1. Terapia Triple reemplazando la claritromicina por el metronidazol, en poblaciones con resistencia al metronidazol menor a 40% 2. Terapia Cuádruple con Bismuto, cuando no haya sido usado como primera línea.
<b>TERCERA LÍNEA O RESCATE</b>
Se recomienda realizar estudio de cultivo y sensibilidad antibiótica.

Se han ensayado esquemas con diferentes antibióticos como rifabutina, levofloxacina y furazolidona, para terapia de tercera línea empírica, observándose buenos resultados<sup>14</sup>.

La levofloxacina ha sido empleada en diferentes esquemas de tercera línea (*inhibidor de bomba + amoxicilina o tinidazol + levofloxacina*), mostrando índices de erradicación que van desde 63% hasta 94%, además de una excelente adherencia.<sup>14,18,19,20</sup>

En un meta-análisis reciente, el esquema con levofloxacina, amoxicilina e inhibidor de bomba por 10 días fue superior al régimen de terapia cuádruple con bismuto por 7 días como terapia de rescate (87% versus 60%). Al parecer existiría una acción sinérgica entre la levofloxacina y los inhibidores de la bomba de protones. Adicionalmente, estudios in vivo han comprobado que este antibiótico mantiene su actividad bactericida en aquellas cepas resistentes a la claritromicina y el metronidazol. Sin embargo se necesita más estudios con estos esquemas a fin de validarlos.<sup>14,18,19,20</sup>

La resistencia primaria del *Helicobacter pylori* a la levofloxacina es bastante infrecuente, sin embargo la mayoría de bacterias desarrollan resistencia rápidamente a las quinolonas cuando se usan de manera indiscriminada, por lo que se sugiere que estos esquemas deben reservarse sólo para casos de falla de tratamiento. Se han reportado tasas de resistencia alrededor de 16.8 % en Canadá, Italia, Bélgica y Japón. Se desconoce si esta resistencia sería absoluta como el caso de la claritromicina y si podría alterar la eficacia de estos esquemas<sup>18-20</sup>.

Los esquemas con rifabutina, combinan un *inhibidor de bomba* + *amoxicilina* + *rifabutin*. Los índices de erradicación con estos esquemas varían desde 38% hasta 91%. El problema con los esquemas de rifabutina es el elevado costo, su asociación con toxicidad severa a nivel medular y ocular; y la pequeña muestra poblacional en los estudios realizados<sup>14</sup>.

El uso de levofloxacina y rifabutina en el Perú, plantea un problema complejo, en la medida que no se cuenta con datos actualizados de resistencia bacteriana a estos antibióticos. A esto se suma el hecho que ambos son usados como parte de terapia de rescate en tuberculosis multidrogoresistente, por lo que su uso indiscriminado podría condicionar un aumento en la resistencia de la bacteria a estos agentes.

La furazolidona ha sido evaluada como alternativa a la claritromicina, metronidazol o amoxicilina en la terapia triple, con índices de erradicación que van desde 52% a 90%. La furazolidona ha reemplazado al metronidazol, sobretodo en países en los que la resistencia al metronidazol es elevada y el costo de los esquemas con claritromicina es prohibitivo. En el Perú se ha usado con mucho éxito esquemas de monoterapia con furazolidona así como combinaciones con: Subsalicilato de bismuto (500 mg cada 8 horas) + amoxicilina (500mg cada 8 horas) + furazolidona (100 mg cada 8 horas)<sup>2,3,14</sup>.

Algunos efectos adversos infrecuentes de este antibiótico son hipersensibilidad, hipotensión, efecto disulfiran o antabuse y anemia hemolítica reversible<sup>2,3,14</sup>.

### 3. Efectos adversos

Los esquemas de tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori* ocasionan con frecuencia efectos adversos leves pero desagradables, tales como sabor metálico en la boca, diarrea, náuseas y malestar gástrico. Estos efectos secundarios afectan negativamente la adherencia al tratamiento, generando finalmente un mayor porcentaje de resistencia bacteriana y una disminución en la eficacia del tratamiento<sup>14</sup>.

Los efectos adversos referidos con mayor frecuencia durante el uso de inhibidores de bomba son: cefalea y diarrea que ocurren en alrededor del 10% de pacientes. En el caso de la claritromicina los síntomas más reportados son: malestar gástrico, diarrea, y alteración del sentido del gusto. La amoxicilina por su parte se asocia a malestar gástrico, cefalea y diarrea<sup>14</sup>.

Los síntomas secundarios más comunes con el metronidazol son: sabor metálico en la boca, dispepsia, y efecto antabuse si se ingiere alcohol. La tetraciclina se asocia a malestar gástrico y fotosensibilidad; y no debe usarse en niños menores de 8 años porque puede causar decoloración de los dientes. Finalmente los compuestos de bismuto se asocian a náuseas, malestar gástrico y oscurecimiento de la lengua y heces<sup>14</sup>.

### 4. Resistencia bacteriana

La resistencia al metronidazol y a la claritromicina se encuentra en aumento. El tratamiento previo con metronidazol o macrólidos por cualquier otra indicación, incrementa sig-

nificativamente el riesgo de resistencia antibiótica al *Helicobacter pylori*<sup>14-20</sup>.

En el caso de la claritromicina, la resistencia fluctúa entre el 10%-24% en Europa, 13% en Estados Unidos y en el Perú entre 6,67% a 27%. Según estudios epidemiológicos en Estados Unidos, la resistencia a la claritromicina estaría fuertemente asociada al sexo femenino, edad avanzada, y a la presencia de ulcera inactiva.<sup>14,17,18,19,20,21</sup>

La resistencia a la claritromicina es absoluta y es el principal factor de riesgo de falla al tratamiento. En una revisión sistemática publicada recientemente se reportó una disminución del 53% en la eficacia de erradicación cuando se utiliza esquemas con claritromicina en presencia de resistencia a este antibiótico.<sup>14,17,18,19,20,21</sup>

Las tasas de resistencia al metronidazol fluctúan alrededor de 39% en Estados Unidos y 50 a 90% en países en vías de desarrollo. En el Perú se reportan tasas de resistencia al metronidazol de 50%, cifras bastante similares a las reportadas en Hong Kong (53%).<sup>2,3</sup> La elevada tasa de resistencia observada en los países en vías de desarrollo se debe en parte al uso de nitroimidazoles para el tratamiento de otras enfermedades bacterianas y parasitarias (giardiasis, tricomoniasis, amebiasis)<sup>2,3</sup>.

En los Estados Unidos la resistencia al metronidazol está asociada al sexo femenino y etnicidad asiática; y se considera relativa debido a que no existe relación entre la resistencia in vivo versus in vitro, pudiendo ser superada con un aumento de la dosis, o con la adición de inhibidores de bomba al esquema con bismuto (terapia cuádruple). La eficacia de los regímenes solo se ven afectados cuando la resistencia al metronidazol se encuentra alrededor de 40% en la población.<sup>14,15,17,18,19,20,21</sup>

La resistencia del *Helicobacter pylori* a la amoxicilina y tetraciclina se presenta con muy poca frecuencia. En el Perú las tasas de resistencia a la amoxicilina se encuentran alrededor de 7%.<sup>2,3</sup>

### 5. Nuevas estrategias de tratamiento

#### Esquemas alternativos

Recientemente diferentes estudios realizados en Italia, han evaluado la administración de un esquema triple secuencial usando tres antibióticos: *Inhibidor de bomba* + *amoxicilina* 1 g dos veces al día por cinco días, seguido de *inhibidor de bomba* + *claritromicina* (500mg dos veces al día) + *Tinidazol* (500mg dos veces al día) por los siguientes cinco días.<sup>21</sup>

Este esquema de terapia triple secuencial ha mostrado mejores índices de erradicación que la terapia triple convencional (89% vs. 77%), sobretodo en casos de resistencia a claritromicina, donde el beneficio parece ser mayor (89% vs. 29%).<sup>21</sup>

El esquema de terapia triple secuencial es bien tolerado por niños, adultos y ancianos, con una frecuencia de efectos adversos bastante similar a la terapia triple convencional. Adicionalmente, el costo del esquema secuencial

sería similar o incluso menor al de la terapia triple convencional.<sup>21</sup>

Esta terapia secuencial podría ser una de las nuevas opciones para el tratamiento de primera línea, considerando la tendencia hacia una menor eficacia de los esquemas convencionales debido a la resistencia antibiótica. Este esquema aún no ha sido comparado con el esquema cuádruple con bismuto.<sup>21</sup>

#### Uso de probióticos

Otra nueva estrategia consiste en la adición de lactoferrina bovina y probióticos (*Lactobacillus* GC y *Saccharomyces*) a los esquemas convencionales. Los probióticos son un grupo de bacterias no patógenas para el ser humano que se caracterizan por su habilidad de disminuir la inflamación cuando son introducidas a un intestino inflamado.<sup>22,23</sup>

Estudios publicados recientemente muestran mejores tasas de erradicación del *Helicobacter pylori* cuando se adiciona lactoferrina bovina y probióticos a la terapia triple convencional.<sup>22,23</sup>

Adicionalmente al aumento en la eficacia, la adición de probióticos y lactoferrina al esquema convencional, disminuye la aparición de efectos adversos (esto parecería estar relacionado al restablecimiento por parte de los probióticos, del equilibrio de la flora intestinal, alterado por los antibióticos), lo que finalmente influiría positivamente en la adherencia al tratamiento.<sup>22,23</sup>

El mecanismo de acción de estos compuestos es bastante complejo y diverso, ejerciendo acción directa e indirecta sobre la bacteria *Helicobacter pylori*, la flora intestinal así como sobre la mucosa y la respuesta inmunológica del huésped. Se necesitan más estudios aún, a fin de determinar la dosis óptima de estos compuestos, y la duración del mismo.<sup>22,23</sup>

#### Farmacogenética

La tercera nueva estrategia para mejorar la erradicación de *Helicobacter Pylori*, es el uso de la farmacogenética. A través de ésta se determina el tipo de citocromo P-450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 19 que el paciente posee. Este último determina el metabolismo de los inhibidores de bomba, pudiendo ser clasificados como metabolizadores rápidos, intermedios o pobres, lo que permitiría ajustar la dosis y el régimen de administración de este medicamento en función del estatus de cada paciente, y así optimizar los resultados. Adicionalmente, usando el método de PCR se puede determinar si la especie de *Helicobacter* posee el gen A2143 que conferiría la resistencia a claritromicina.<sup>24</sup>

Ensayos clínicos realizados usando estas dos técnicas para seleccionar el esquema terapéutico, han demostrado una mayor eficacia en la erradicación de *Helicobacter* comparado con el uso empírico de la terapia triple convencional (96 vs. 70%). También mostraron un excelente índice de costo – efectividad.<sup>24</sup>

Finalmente, diversos factores bacterianos, como la presencia de cepas CagA positivas y la mutación A2143G (asociada a la resistencia de claritromicina), y factores del huésped, como el polimorfismo de la familia de citocromo CYP2C19, influenciarían negativamente la eficacia del tratamiento contra *Helicobacter pylori*.<sup>24</sup>

### 6. Recurrencia y reinfección

La recurrencia de la infección por *Helicobacter pylori* representa una recrudescencia de la bacteria original, luego de su aparente erradicación. Por otro lado la reinfección supone la adquisición de una nueva cepa bacteriana luego de la erradicación de la cepa inicial. Para diferenciar entre recurrencia y reinfección se hace uso hoy en día de la prueba de tipificación bacteriana (RAPD). Mediante esta prueba se ha demostrado que el 80% de casos de reaparición de la bacteria en nuestro medio corresponde a reinfección.<sup>2,3</sup>

La tasa de recurrencia en los países desarrollados fluctúa entre el 0 y el 10% anual con cifras inferiores al 3% en la mayoría de estudios. En el Perú se reportan tasas de recurrencia de hasta 23% anual y 30,3% a los 18 meses.<sup>2,3</sup>

La reinfección, es poco frecuente en los países desarrollados, estimándose alrededor de 2% al año, lo que corresponde a la frecuencia promedio de infección primaria en adultos. En el Perú se reportan tasas alrededor de 70%.<sup>2,3</sup>

Existe la hipótesis que los índices de reinfección serían superiores en niños de países en vías de desarrollo y aquellos con nivel socioeconómico bajo. Sin embargo estudios realizados en China demuestran índices de reinfección en niños similares a los de los adultos.<sup>3,4</sup>

### 7. Experiencia en el Perú

Se resume en el siguiente cuadro.

ESQUEMAS EVALUADOS EN EL PERÚ CON LA MAYOR EFICACIA DE ERRADICACIÓN

	Esquema	N° de Pacientes	% Erradicación	Tiempo de Tratamiento
A	Amoxicilina 500 mg t.i.d. Subsalicato de Bismuto 500 mg t.i.d. Furazolidona 100 mg t.i.d.	50	32/39 (82%)	14 días
B	Tetraciclina 500 mg t.i.d. Furazolidona 100 mg t.i.d. Subcitrate de Bismuto Coloidal 120 mg t.i.d.	20	19/20 (95%)	10 días
C	Omeprazol 20 mg b.i.d. Amoxicilina 1g b.i.d. Claritromicina 500 mg b.i.d.	252	201/252 93%	14 días

Esquemas A y C tienen menor costo y menores efectos secundarios. El grupo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia – John Hopkins fue el primero en emplear Furazolidona como monoterapia en el mundo.

**ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA EL PERÚ  
TRATAMIENTO DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA**



Primer Tratamiento	Segundo Tratamiento	Primer Tratamiento
IBP b.i.d. Claritro 500 mg b.i.d. Amoxi 1 gm b.i.d.  14 días 93% Erradicación	IBP b.i.d. Tetra 500mg t.i.d. Bis t.i.d. Furazoli 100 mg t.i.d. 10 días 95% Erradicación o + por adición de IBP	IBP b.i.d. Amoxi 1 gm t.i.d. Bis t.i.d. Furazoli 100 mg t.i.d. 14 días 82% Erradicación o + por adición de IBP

Se presume obtener un 95% de erradicación con estos dos esquemas.

**ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA EL PERÚ  
TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA**

1) ESQUEMA CON LEVOFLOXACINA*		
IBP Levofloxacina 500 mg. Amoxicilina 1000 mg.	b.i.d. Día b.i.d.	10 días
2) TRATAMIENTO SECUENCIAL POR 10 DIAS		
5 días	IBP b.i.d. + Amoxi 1 gm b.i.d. IBP b.i.d. + Claritro 500 mg b.i.d. + Tinidazol 500 mg b.i.d.	
5 días	IBP b.i.d. + Amoxi 1 gm b.i.d. + Furazolidona 200 mg b.i.d. IBP b.i.d. + Tetra 1 gm b.i.d. + Bis b.i.d.	

\*Meta análisis: Mejores resultados empleando esquema por 10 días que por 7 ( 87% vs. 68% ) de erradicación. Iguales resultados administrando levofloxacina 500 mg una vez al día o 250 mg b.i.d.

## BIBLIOGRAFÍA

- SUERBAUM S., MICHETTI P. Helicobacter pylori Infection. Medical Progress. N Engl J Med 2002, 347(15): 1175-1186.
- RAMÍREZ RAMOS A. Helicobacter pylori. Libro Tópicos selectos en Medicina Interna. Gastroenterología. 2006. Primera edición. Editorial Santa Ana, págs. 177-195.
- RAMÍREZ RAMOS A, GILMAN R. Helicobacter pylori en el Perú. 2004. Primera edición. Editorial Santa Ana.
- PEURA DAVID A, BICKSTON STEPHEN J, HAN KYUNG, YARDLEY JOHN, HENDRIX THOMAS. Helicobacter pylori infection. Up To Date, march 2007.
- LINZ B, BALLOUX F, MOODLEY Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. Nature 2007; 445:915.
- RAMÍREZ RAMOS A, GILMAN R, WATANABE-YANAMOTO J, ROSAS-AGUIRRE A. Estudio de la Epidemiología de la infección por el Helicobacter pylori en el Perú: 20 años después. Acta Gastroenterol Latinoam 2004; 34; 69-79.
- Ramírez Ramos A, Watanabe-Yanamoto J, Takano-Moron J, Gilman R, Recavarren S, Arias-Stella J, et al. Decrease in prevalence of peptic ulcer and gastric adenocarcinoma at the Policlínico Peruano Japonés, Lima, Perú, between the years 1985 and 2002. Analysis of 31,446 patients. Acta Gastroenterol Latinoam 2006; 36:66-73.
- KLEIN D. Gastrointestinal Physiology Working Group, Graham DY et al. Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children. Lancet 1991; 337: 1503-1506.
- HULTEN K, HAN SW, ENROTH H, et al. Helicobacter pylori in the drinking water in Peru. Gastroenterology 1996, 110: 1031-1035.
- LEUNG WAI K, CHAN MARTIN CW, TO KA-FAI, MAN ELLEN, et al. H pylori Genotypes and Cytokine Gene Polymorphisms Influence the Development of Gastric Intestinal Metaplasia in Chinese Population. Am J Gastroenterol 2006; 101: 714-720.
- GOH KHEAN-LEE, CHEAH PHAIK-LENG, NOORFARIDAH, QUECK KIA-FATT, PARASAKTHI N et al. Ethnicity and H. Pylori as Risk Factors for Gastric Cancer in Malaysia: A Prospective Case Control Study. Am J Gastroenterol 2007; 102:40-45.
- HSU PING-I, LAI KWOK-HUNG, HSU PING-NING, LO GIN-HO, YU HSIEN-CHUNG, CHEN WEN-CHI, et al. Helicobacter pylori Infection and the Risk of Gastric malignancy. Am J Gastroenterol 2007; 102:725-730.
- AGARWAL KANISHTHA, AGARWAL SHEVETANK. Helicobacter pylori Vaccine: From the Past to Future. Mayo Clin Proc. 2008; 83 (2): 169-175.
- CHEY WD, WONG BCY and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of



- Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825.
15. MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C, BAZZOLI F, EL-OMAR E, GRAHAM D, HUNT R, ROKKAS T, VAKIL N, KUIPERS EJ, The European Helicobacter Study Group (EHSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772.
  16. TALLEY NJ, FOCK KWONG MING, MOAYYEDI PAUL. Gastric Cancer Consensus Conference Recommends Helicobacter pylori Screening and Treatment in Asymptomatic Persons from High-Risk Populations to Prevent Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:510-514.
  17. GISBERT JAVIER, DOMÍNGUEZ-MUÑOZ ANTONIO, DOMÍNGUEZ-MUÑOZ MARTÍN, GISBERT JOSE LUIS, MARCOS SANIAGO. Esomeprazol – Based Therapy in the Helicobacter pylori Eradication: Any Effect by Increasing the dose of Esomeprazol or Prolonging the Treatment? *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1935-1940.
  18. GISBERT J, CASTRO-FERNANDEZ M, BERMEJO F, PEREZ-AISA A, DUCONS J, et al. Third line Rescue Therapy with Levofloxacin After Two H. pylori Treatment Failures. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:243-247.
  19. SAAD R, SCHOENFELD P, MYRA H, CHEY W. Levofloxacin – Based Triple Therapy versus Bismuth – Based Quadruple Therapy for Persistent Helicobacter pylori Infection: A Meta – Analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 488-496.
  20. GISBERT J, BERMEJO F, CASTRO-FERNANDEZ M, PEREZ-AISA A, FERNANDEZ-BERMEJO M, TOMAS A, BARRIO J, et al. Second Line Rescue Therapy with Levofloxacin after H. pylori Treatment Failure: A Spanish Multicenter Study of 300 Patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 71-76.
  21. VAIRA D, ZULLO A, VAKIL N, GATTA L, RICCI CH, PERNA F, HASSAN C, BERNABUCCI V.,TAMPIERI A., MORONI S. Sequential Therapy versus Standard Triple – Drug Therapy for Helicobacter pylori Eradication. *Ann Intern Med.* 2007; 146:556-563.
  22. BORTOLI N, LEONARDI G, CIANCIA E, MERLO A, BELLINI M, COSTA F, MUMOLO M, et al. Helicobacter pylori Eradication: A Randomized Prospective Study of Triple Therapy Versus Triple Therapy Plus Lactoferrin and Probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 951-956.
  23. BOIRIVANT M, STROBER W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 679-692.
  24. FURUTA T, SHIRAI N, KODAIRA M, et al. Pharmacogenomics – based tailored versus Standard therapeutic regimen for eradication of H. pylori. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 521.