



MICROORGANISMOS GASTROINTESTINALES

Infección por *Helicobacter pylori*: “Perspectivas a futuro”

F. Esquivel-Ayanegui

Hospital General “Dr. Miguel Siva”, SSM

Recibido el 26 de mayo de 2017; aceptado el 13 de junio de 2017

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) sigue siendo motivo de estudio y debate, principalmente en temas relacionados con la terapia de erradicación. En el presente resumen se analizan trabajos presentados en la semana americana de enfermedades digestivas (DDW-2017), realizada en la ciudad de Chicago, Estados Unidos.

La epidemiología de la infección por *H. pylori* se ha venido modificando, sin que se haya hecho una evaluación reciente relacionada con la prevalencia global. En un trabajo de colaboración multinacional, Ng WK et al.¹ reportan los resultados de una revisión sistemática y meta-análisis de estudios en población adulta realizados entre enero de 1970 y junio de 2016, estratificando por región los estimados concentrados de prevalencia y del número de sujetos con *H. pylori* en 2015. De 14,006 reportes evaluados de 263 trabajos en texto completo, 184 representativos de 63 países fueron elegibles para el análisis final.

Las regiones con mayor prevalencia fueron: África (79.1%, IC 95% 62.6-77.7) y América Latina y El Caribe (63.4%, IC 95% 59.2-76.6), con prevalencia intermedia se encontraron Asia (54.7%, IC 95% 51.3-58.1) y la Comunidad Europea (47.0%, IC 95% 41.8-52.1), y con prevalencia baja están Norteamérica (37.1%, IC 95% 32.3-41.9) y Oceanía (24.4%, IC 95% 18.5-30.4). Para naciones individuales las prevalencias varían desde 18.9% en Suiza y 22.1% en Dinamarca, hasta 87.7% en Nigeria y 86.4 en Portugal.

En este meritorio análisis global de prevalencia, se concluye que aún más de la mitad de la población mundial permanece infectada por *H. pylori* y podría ser una guía para reforzar programas de erradicación en áreas de mayor prevalencia.

La carcinogénesis asociada con infección por *H. pylori* ha sido una de las áreas de mayor investigación en los últimos años. El efecto real de la erradicación de *H. pylori* en la prevención del cáncer aún no está bien definido, pero se ha demostrado que la activación temprana del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está implicada en el daño al DNA y el desarrollo de cáncer. Sierra JC et al.² evaluaron la intensidad y extensión en tinciones de inmunohistoquímica para EGFR de biopsias gástricas en una cohorte de pacientes colombianos posterior a la erradicación exitosa y 6 años después con nuevas biopsias por endoscopia, y corroboraron ausencia de infección. Paralelamente reportan el efecto de gefitinib (fármaco antineoplásico inhibidor específico de la activación del EGFR) como agente profiláctico en la inflamación gástrica y el desarrollo de cáncer inducido por *H. pylori*. Determinaron el EGFR en células epiteliales de ratones transgénicos infectados con *H. pylori* y alimentados con gefitinib. Cuantificaron la expresión de citosinas (Cxc/1 y Cxc/2), el infiltrado inflamatorio y el daño al DNA. Los resultados muestran que en las biopsias de pacientes con gastritis atrófica y no atrófica que recibieron antibióticos y que a los 6 años

Correspondencia de Autor: Virrey de Mendoza No. 1998-609, Col. Félix Ireta Morelia, Mich., México. C.P. 58070. Teléfono: (443) 340-5007. Correo electrónico: fcoesquivela@hotmail.com (F. Esquivel Ayanegui)

persistían negativos para *H. pylori*, los marcadores inmunohistoquímicos para EGFR no disminuyeron e incluso se observó un incremento moderado de los mismos. Por otro lado, en ratones alimentados con gefitinib se demostró una reducción significativa de la expresión de citosinas, el infiltrado inflamatorio y el daño al DNA inducidos por la infección con *H. pylori*, con la consiguiente disminución de displasia y cáncer. Se concluye que la sola erradicación de *H. pylori* puede no ser suficiente para reducir la expresión de EGFR epitelial, lo que abre la posibilidad de que terapias adyuvantes como gefitinib pudieran requerirse para prevenir la progresión a cáncer gástrico.

En relación con nuevas propuestas diagnósticas, Yao-Kuang W et al.³ utilizaron jugo gástrico obtenido de 815 pacientes durante estudio endoscópico para realizar prueba de sensibilidad antimicrobiana a claritromicina (CLA) y levofloxacino (LEV), y determinar genotipos de CYP2C19 e IL-1B-511, comparando su eficacia diagnóstica con los métodos tradicionales. También realizaron prueba rápida de ureasa, histología, prueba de aliento y cultivo. Reportaron: sensibilidad (SEN) 90.5%, especificidad (ESP) 96%, valor predictivo positivo 92.7%, valor predictivo negativo 94.7% y eficacia para detección de infección 94%. En 33 pacientes con determinación de polimorfismos para CYP2C19 e IL-1B-511 en sangre, el resultado en jugo gástrico mostró concordancia de 100%. En 128 pacientes con prueba de sensibilidad a CLA y 44 pacientes a LEV, la concordancia en puntos de mutación específicos para cada antibiótico fue de 100%, con SEN y ESP > 85%, lo que permite concluir que el análisis de jugo gástrico puede ser eficaz para detectar infección por *H. pylori*, resistencia a antibióticos y polimorfismos genéticos del huésped.

En las últimas dos décadas se ha observado un descenso progresivo de la eficacia de los tratamientos de erradicación y de manera simultánea un incremento de las resistencias bacterianas, principalmente a CLA y LEV. Al caer los porcentajes de erradicación a niveles inaceptables con el tratamiento triple tradicional, en muchos países con resistencia conocida a CLA > 15% se han propuesto en los últimos años esquemas alternos tanto para erradicación inicial como para tratar la infección persistente.

La terapia dual a dosis alta (TDDA) ha mostrado eficacia ($\pm$ 90%) como tratamiento de erradicación inicial y de segunda línea. A este respecto Chi-Tan H et al.⁴ presentan un estudio multicéntrico, comparativo y aleatorio para evaluar eficacia, apego y eventos adversos de la TDDA (rabeprazol (RAB) 20 mg $\times$ 4 + amoxicilina (AMX) 750 mg $\times$ 4 $\times$ 14 días) y de la terapia cuádruple con bismuto (TCB) (RAB 20 mg $\times$ 2 + dicitrato tripotásico de bismuto 300 mg $\times$ 4 + MET 250 mg $\times$ 4 + tetraciclina (TET) 500 mg $\times$ 4 $\times$ 14 días) como esquemas de erradicación inicial. La erradicación se confirmó con prueba de aliento entre 4 y 8 semanas postratamiento. Con ambos tratamientos se obtuvieron altos índices de erradicación; con la TDDA: intención de tratamiento (ITT) = 94.7% y por protocolo (PP) = 96.4%, y con la TCB: ITT = 90.6 y PP = 92.8%. Se encontró mayor número de eventos adversos con la TCB (61% vs. 27%), lo que impactó en el apego y la falla a tratamiento, por lo que se concluye que la TDDA tiene una eficacia comparativamente mayor y es mejor tolerada que la TCB. Se propone como una buena opción como tratamiento inicial de *H. pylori*.

Se considera que entre los factores que influyen en el éxito de las terapias de erradicación, además de la elección

adecuada de antibióticos, es fundamental la inhibición potente y sostenida de la secreción ácida. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han sido la base de todos los esquemas utilizados.

En Japón, en el año 2015 se aprobó vonoprazan (VPZ), el primer bloqueador de ácido competitivo con potasio (BACP) para uso terapéutico en humanos. Este nuevo antisecreto ha mostrado mayor potencia y duración de efecto que los IBP y ya se ha probado en terapias de erradicación de *H. pylori*, incluso con CLA + AMX, con índices de erradicación $\geq$ 90%. Hasta ahora todos los estudios con VPZ se han realizado en Japón. El esquema de erradicación autorizado es por 7 días y se utiliza VPZ 20 mg $\times$ 2 combinado con diferentes antibióticos. Se incluyen aquí resultados de tres trabajos: en el primero, de Fukuda et al.,⁵ trataron a 890 pacientes con VPZ 20 mg $\times$ 2 + CLA 400 mg $\times$ 2 + AMX 1500 mg/día $\times$ 7 días, con 92% de éxito en erradicación y eventos adversos leves en 2.9%; paralelamente reportan el resultado de tratamiento en 113 pacientes con falla previa a esquemas con CLA utilizando VPZ y AMX a las mismas dosis + MET 250 mg $\times$ 2 $\times$ 7 días, con lo que se logró la erradicación en 99.1% (112/113). Ozeki K et al.⁶ reportan resultados de la terapia triple con VPZ + CLA + AMX $\times$ 7 días (n = 157), comparada con la terapia triple de IBP $\times$ 7 días (n = 64); el tratamiento con VPZ fue significativamente mejor (91.7% vs. 67.2%, $p < 0.01$), con eventos adversos semejantes en ambos grupos (1.2% vs. 1.6%). Takeuchi T et al.⁷ presentan resultados de un estudio aleatorio que compara la eficacia de las terapias triples con IBP (esomeprazol n = 74 o rabeprazol n = 73) + CLA + AMX vs. terapia triple con VPZ (n = 1,688) + CLA + AMX, todas por 7 días. La erradicación inicial lograda con esquemas de IBP fue: esomeprazol 77.5% y rabeprazol 68.4%, mientras que el resultado de la terapia inicial con VPZ fue significativamente mayor (90.8%).

Raday G. et al.⁸ presentan resultados de un estudio fase III, doble ciego, aleatorio y controlado de una formulación en cápsulas “todo en uno” que contiene 250 mg de AMX, 12.5 mg de rifabutina (RIF) y 10 mg de omeprazol (RHB-105). Se evaluó eficacia en erradicación y eventos adversos comparativamente con placebo y con terapia triple convencional con CLA. La erradicación se corroboró con prueba de aliento 4 a 6 semanas posteriores a tratamiento. Se utilizó RHB-105 a dosis de 4 cápsulas $\times$ 3 $\times$ 14 días con éxito en erradicación de 89.4% (59/66), significativamente mayor que la terapia convencional: 63% (17/27) y el placebo: 2.7% (1/37). En general RHB-105 fue bien tolerado, con eventos adversos leves, principalmente diarrea y cefalea en 19% de los pacientes tratados con este nuevo compuesto.

En fecha reciente se actualizaron y publicaron las guías de manejo en Norteamérica⁹ y Europa¹⁰ para la infección por *H. pylori*; en ellas se analizan aspectos regionales de resistencia a antibióticos y en cada una se proponen las formas de abordaje para la elección adecuada de las terapias de erradicación mientras se sigue trabajando en la elaboración de una vacuna que permita cambios globales en cuanto a incidencia y prevalencia de la infección.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés en relación con este trabajo.

Referencias

1. Ng WK, Hooi J, Lai L et al. The global prevalence of *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis of population based studies from 1970 to 2016 [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl. 1):S182.
2. Sierra JC, Asim M, Verriere T et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor activation as an strategy to prevent *Helicobacter pylori*-induced epithelial inflammatory responses, DNA damage and gastric carcinogenesis. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl. 1):S165.
3. Yao-Kuang W, Chia-Jung L, Yi-Chern L et al. The evaluation of clarithromycin, levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* and CYP2C19, IL1-B-511 genotype from gastric juice. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl.1):S248.
4. Chi-Tan H, Chien-Chih T, Chun-Jung L et al. Efficacy of high-dose dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection and an interim report of multi-center, randomized control study. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl.1):S182-183.
5. Fukuda D, Fukuda Y, Akazawa Y et al. Efficacy and safety of vonoprazan-based triple eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in 890 patients. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl.1):S249-250.
6. Ozeki K, Kataoka H, Ichikawa H et al. Evaluation of the efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication with vonoprazan, a novel potassium-competitive acid-blocker. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl. 1):S246-247.
7. Takeuchi T, Sakamoto H, Kojima Y et al. A large scale study to compare success rates among *H. pylori* eradication therapies using second-generation proton pump inhibitors and another to evaluate the efficacy of potassium-competitive acid blocker-based eradication therapy. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl.1):S247.
8. Raday G, Fathi R, Graham DY. A randomized placebo-controlled phase iii study to assess the safety and efficacy of rifabutin triple therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in dyspepsia patients. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl.1): S250.
9. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-238.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.