



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Estómago

Novedades en *Helicobacter pylori*

Alejandra Noble-Lugo

Gastroenteróloga y Endoscopista del Aparato Digestivo.
Subjefe de Enseñanza del Hospital Español.

En los últimos meses se han presentado en foros internacionales numerosos trabajos de investigación clínica sobre *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). La mayoría de ellos se enfoca en nuevas medidas diagnósticas, así como en la elección de tratamientos de erradicación efectivos, en particular en el caso de la resistencia a antibióticos.

■ Novedades en el diagnóstico de *H. pylori*

Las pruebas tradicionales para el diagnóstico de *H. pylori* son: prueba de aliento con urea marcada con C¹³ (PA urea-C¹³) o C¹⁴ (PA urea-C¹⁴), determinación de anticuerpos (ELISA en orina o sangre total), antígenos fecales (con anticuerpos monoclonales o policlonales), prueba rápida de ureasa (PRU), histopatología con inmunohistoquímica (IHQ), cultivo con antibiograma para valorar sensibilidad a antibióticos, reacción en cadena de la polimerasa que detecta mutaciones que generan resistencia a antibióticos e hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH).

Un estudio de Senthil y colaboradores¹ valoró los factores que afectan la sensibilidad de la prueba rápida de ureasa (PRU) al compararla con el estudio histopatológico (estándar de oro) en diversos contextos clínicos para determinar los factores del huésped, farmacológicos y de la bacteria que afectan la efectividad de PRU. El estudio incluyó a 986 pacientes a quienes se realizó PRU y se efectuó endoscopia con toma de biopsias gástricas. Se llevó a cabo un estudio de radioinmunoanálisis para *H. pylori* y serología para *cagA*. Este estudio demostró

que el uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), la infección predominante en cuerpo gástrico y el *H. pylori* negativo a *cagA* (menos virulento) se vinculan más con resultados falsos negativos en la PRU.

En los meses recientes se han publicado trabajos que proponen otros métodos diagnósticos para *H. pylori*. En fecha reciente se presentaron los resultados de un nuevo aparato electroquímico, con un electrodo funcional de cloruro de plata y otro electrodo de oro, para colocar la biopsia gástrica entre ambos electrodos y lograr la detección rápida de *H. pylori*.^{2,3} El aparato electroquímico se pasa a través del canal de trabajo de un endoscopio estándar en la forma de una sonda. Esta prueba diagnóstica mostró una sensibilidad y especificidad de 100% en modelos animales. Los sensores captaron una señal nítida y estable y los resultados se obtuvieron en 10 segundos. Los mismos autores condujeron un estudio prospectivo en seres humanos⁴ en 45 individuos y compararon esta prueba electroquímica con PA urea-C13, PRU e inmunohistoquímica como estándar de oro para valorar su confiabilidad en un contexto clínico. La prueba electroquímica, la PA urea-C13 y PRU tuvieron sensibilidad de 100% y especificidad de 94.87%. La IHQ tuvo 100% de sensibilidad y especificidad. Esta prueba diagnóstica tiene una eficacia comparable a las pruebas utilizadas y aceptadas en la actualidad y parece ser prometedora para obtener un diagnóstico inmediato respecto de la presencia de *H. pylori*. En los siguientes meses se evaluará la utilidad de la prueba en un número mayor de pacientes.

Correspondencia: Eugenio Sue No. 355 Piso 6. Col. Polanco, C.P. 11550, México, D.F. **Correo electrónico:** alenoble@prodigy.net.mx

■ Novedades en el diagnóstico de la resistencia a antibióticos y los esquemas para el tratamiento de erradicación para *Helicobacter pylori*

Las cepas de *H. pylori* resistentes a antibióticos se han incrementado a nivel global. Se ha considerado que este hecho es la causa de que las tasas de erradicación disminuyan de modo progresivo, según se indica en la bibliografía.⁵ Esta resistencia varía en grado notable en las diversas regiones geográficas, pero es un problema en aumento a nivel mundial y se puede presentar a cualquiera de los antibióticos de los esquemas de erradicación para *H. pylori*. En Estados Unidos, la frecuencia de resistencia al metronidazol es de 25% (rango, 18%-50%) y a la claritromicina de 7% a 14%. En China se ha detectado resistencia al metronidazol desde 1993 y hay evidencia de que la resistencia a los fármacos metronidazol, claritromicina, levofloxacina y amoxicilina va en aumento. Un estudio⁶ investigó la prevalencia en la resistencia de *H. pylori* a estos cuatro antibióticos desde mediados de 2008 hasta 2010. Se incluyó a 110 pacientes de quienes se tomaron biopsias para cultivo y prueba Etest y se encontró que las cepas presentaron 47% de resistencia al metronidazol, 14% a la claritromicina, 10% a la levofloxacina y 3.6% a la amoxicilina. La resistencia combinada al metronidazol y la claritromicina fue de 5%. No se informó resistencia combinada a la claritromicina y la levofloxacina. La resistencia a los antibióticos no se relacionó con edad ni sexo de los pacientes.

Otro estudio⁷ analizó la tendencia de la resistencia a los antibióticos en Europa en los años 2008 y 2009, a 10 años de distancia de un estudio similar. Este fue un estudio multicéntrico realizado en la mayoría de los países de la Unión Europea, Noruega y Croacia. El número de pacientes incluidos por país fue proporcional a su población total. Se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) por prueba Etest para claritromicina, levofloxacina, amoxicilina, tetraciclina, rifabutina y metronidazol. El estudio incluyó a 2 204 pacientes (1 893 adultos y 311 niños) de 31 centros en 18 países distintos. La resistencia en adultos fue de 34.3% al metronidazol, 17.2% a la claritromicina, 14% a la levofloxacina y 1% a otros antibióticos. La tasa de resistencia a la claritromicina mostró diferencias significativas entre los países del norte de Europa (< 10%) y los del sur, oeste y centro de Europa (> 20%), con excepción de España y Alemania.

Comparado con el estudio efectuado en 1998, la resistencia a la claritromicina y la levofloxacina se acentuó de manera considerable en todas las regiones. La correlación entre pruebas fenotípicas y genotípicas de resistencia a antibióticos fue excelente (96.1% para claritromicina y 93.2% para levofloxacina).

Los resultados de estos estudios hacen evidente las limitaciones para el uso empírico del esquema IBP-claritromicina-amoxicilina (terapia triple convencional) debido al aumento progresivo de la resistencia a la claritromicina. También la terapia cuádruple con bismuto, considerada el otro tratamiento de primera línea para la erradicación de *H. pylori*, ha mostrado resistencia. Ambos tratamientos de primera línea pueden tener 20% a 25% de fallas. El grado creciente de resistencia a la levofloxacina también pone en peligro la posibilidad de su empleo empírico como parte de un esquema de erradicación. La terapia secuencial (IBP-amoxicilina por cinco días seguida de IBP-claritromicina-tinidazol o metronidazol por cinco días más) se ha utilizado cada vez más como tratamiento de segunda línea, e incluso ha surgido el cuestionamiento acerca de si debe ser éste en fecha futura el tratamiento de primera línea para infección por *Helicobacter pylori*.⁸

La resistencia a los antibióticos se relaciona con mutaciones puntuales en distintos genes por lo que evoluciona a lo largo de los años. Debido al fenómeno de resistencia bacteriana a los antibióticos, existen algunas pruebas que pueden determinar la sensibilidad o resistencia al antibiótico de la cepa de *H. pylori* que tenga un sujeto en particular. Estas pruebas pueden ser especialmente útiles en los casos en los que un sujeto ha presentado persistencia de la infección después de dos o más esquemas de erradicación. Entre otros factores, las tasas de erradicación de *H. pylori* dependen de la actividad del citocromo P450 2C19 (CYP2C19). Los estudios de genética molecular pueden ser útiles para valorar estos aspectos y diseñar de manera personalizada el tratamiento óptimo para un sujeto. Furuta y colaboradores⁹ publicaron los resultados de un estudio efectuado en 216 pacientes tratados con esquemas diseñados a partir de pruebas de genética molecular (CYP2C19 y mutaciones en el gen 23SrRNA a través de la extracción de ADN) para susceptibilidad a antibióticos y los compararon con 125 sujetos tratados con esquemas estándar. Los pacientes con CYP2C19 con genotipos

correspondientes con metabolismo rápido se trataron con dosis mayores de IBP. Los pacientes sometidos a tratamiento basado en los resultados de pruebas genéticas tuvieron tasas significativamente más altas de erradicación en tratamientos de primera, segunda y tercera líneas en comparación con los sujetos sometidos a tratamientos convencionales. Asimismo, algunas mutaciones genéticas como mutaciones puntuales en *gyrA* se relacionan con mayor resistencia a determinados antibióticos como fluoroquinolonas (Asp-91 y en mayor medida Asn-87)¹⁰ y levofloxacina (mutaciones en los codones 87, 88, 91 y 97). También las mutaciones A2143G se vinculan con resistencia a levofloxacina y claritromicina.¹¹ Si en los siguientes años los costos de estas pruebas moleculares disminuyen y la tecnología de secuenciación de nucleótidos continúa mostrando avances, las terapias de erradicación basadas en genotipo podrían ser el nuevo tratamiento estándar a futuro.

La meta del tratamiento para *H. pylori* consiste en eliminar la bacteria, corroborado por una prueba para detección de la bacteria negativa cuatro semanas después de concluir el tratamiento. El tratamiento ideal debe ser bien tolerado, con mínimos efectos adversos y efectivo en términos del costo. La recomendación de un tratamiento de erradicación para *H. pylori* se basa en disponibilidad de antibióticos, patrones de resistencia a antibióticos en la región geográfica en particular y disponibilidad de los fármacos en relación con el costo.⁸ Los estudios informados en estos últimos meses han utilizado los nuevos esquemas antibióticos que comparan su efectividad con esquemas tradicionales o la efectividad con duraciones diferentes del esquema: terapia cuádruple sin bismuto contra tratamiento secuencial,¹² terapia triple contra tratamiento secuencial,¹³ IBP-sitafloxacina-amoxicilina,¹⁴ terapia cuádruple con bismuto,¹⁵ terapia triple con prebióticos,¹⁶ terapia cuádruple modificada,¹⁷ terapia triple con levofloxacina contra terapia secuencial o terapia cuádruple¹⁸⁻²⁰ y terapia cuádruple con rifabutina,²¹ entre otros. Sin embargo, la reproducibilidad de los resultados debe tomarse con cautela por la diferencia de resistencias a antibióticos en distintas regiones geográficas.

Destacan dos trabajos porque se realizaron en una población mexicana. Uno de ellos²² fue prospectivo y se llevó a cabo en 60 pacientes para mostrar la efectividad, seguridad y tolerabilidad de la terapia triple levofloxacina-amoxicilina-rabeprazol por 14

días. El estudio concluye que el tratamiento tuvo una efectividad mayor de 93% y se toleró bien, por lo cual plantea la posibilidad de adoptar este tratamiento como de primera línea. El otro estudio²³ se efectuó en 240 pacientes y comparó la efectividad del omeprazol contra el pantoprazol magnésico en un esquema triple IBP-claritromicina-amoxicilina por 14 días. Este estudio mostró una diferencia en favor del uso del pantoprazol magnésico (86.6% vs 85.7%), pero se deben realizar aún estudios con un mayor número de pacientes para poder sostener este resultado inicial.

■ Conclusión

El aumento de la resistencia del *Helicobacter pylori* a diversos antibióticos ha incrementado las fallas al tratamiento. En la actualidad se requiere contar con un diagnóstico inmediato y preciso de la infección, así como con tratamientos accesibles y efectivos. Estos estudios conducidos en los últimos meses a nivel mundial hacen evidente la necesidad de realizar estudios multicéntricos, que incluyan a pacientes de las diferentes regiones del país, con la finalidad de conocer las características epidemiológicas, resistencia a antibióticos y eficacia de los diversos esquemas terapéuticos recomendados para la erradicación de *H. pylori* en México. Ello permitirá revalorar las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas para adecuarlas a las características actuales de la infección por *Helicobacter pylori* en este medio.

Referencias

1. Murugesan SV, Steele I, Tiszlavicz L, et al. Factors that determine the sensitivity of rapid urease tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. Tu 2048.
2. Foertsch S, Neumann H, Vieth M, et al. Development of a new electrochemical device for rapid *Helicobacter pylori* detection [abstract]. Gut 2010; 59 (Suppl. III): PO302.
3. Foertsch S, Neumann H, Kuth R, et al. Development of a probe based detection system for rapid *Helicobacter pylori* detection [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. Tu 2064.
4. Neuman H, Foertsch S, Vieth M, et al. A newly developed electrochemical device enables accurate and immediate detection of *H. pylori* infection within 10 seconds [abstract]. Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. 260.
5. Gatta L, Vakil NB, Saracino IM, et al. Antibiotic susceptibility patterns in 239 naïve *Helicobacter pylori* infected patients [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. Tu 2058.
6. Ming FK, Subbiah D, Teo EK, et al. An update on antibiotic resistant *Helicobacter pylori* among chinese population of Asia [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. Sa 1656.
7. Megraud F, Kist M, Lopez-Brea M, et al. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe 2008-2009 [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. Sa 1715.
8. Peek RM. *H. pylori* and non-HP gastritis: What's living in the stomach? En: Abreu MT, Whitcomb DC, editores. 2011 AGA Spring Postgraduate Course. Emerging concepts and their practical applications. Chicago, IL: The AGA Institute; 2011: 149-151.

9. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Efficacy of genetics-based regimens for eradication of *Helicobacter pylori* infections [abstract]. Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. 262.
10. Kim N, Lee JW, Kim JM, et al. Mutations of *Helicobacter pylori* in fluoroquinolone resistance and the effect of point mutation of *gyrA* on the second line eradication therapy in Korea [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. Tu 2059.
11. Liou JI, Wu MS, Lin JT, et al. Gyrase a mutations correlates with susceptibility test and treatment outcomes after levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection [abstract]. Gut 2010; 59 (Suppl. III): OP213.
12. Gatta L, Vakil N, Di Mario F, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* infection in patients with clarithromycin resistant using sequential or non bismuth quadruple therapy: a systematic Review [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. Tu 2054.
13. Ganji A, Esmeaizadeh A, Aryana A. The efficacy of triple therapy treatment with probiotics in eradicating *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal ulcers [abstract]. Gut 2010; 59 (Suppl. III): PO315
14. Matsuzaki J, Suzuki H, Tsugawa H, et al. Sitafloxacin-based third-line eradication of *Helicobacter pylori* [abstract]. Gut 2010; 59 (Suppl. III): OP214.
15. Malfertheiner P, Giguere M, Rivere M. Bismuth-based quadruple therapy (Pylera) overcomes *H. pylori* resistance in European setting [abstract]. Gut 2010; 59 (Suppl. III): OP215.
16. Copaci L, Micu L, Ditoui A, et al. The efficacy of triple therapy treatment with probiotics in eradicating *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal ulcers [abstract]. Gut 2010; 59 (Suppl. III): PO313.
17. Sharma V, Sharma R, Rizwani P, et al. Initial experience with modified quadruple treatment regimen containing doxycycline, levofloxacin, nitazoxamide for *Helicobacter pylori* eradication in India [abstract]. Gut 2010; 59 (Suppl. III): P1419.
18. Franceschi F, Finizio R, Campanale M, et al. Sequential and standard levofloxacin-based *H. pylori* eradicating regimens compared to quadruple therapy: effect of levofloxacin dosage and way of administration [abstract]. Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. 264.
19. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, et al. Levofloxacin/amoxicillin-based regimens versus quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line: a meta-analysis [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. Tu 2046.
20. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. Meta-analysis of levofloxacin-containing triple therapy vs. bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment in the eradication of *Helicobacter pylori* [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. Tu 2051.
21. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with Three *H. pylori* eradication failures [abstract]. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; 7-11 mayo; Chicago, IL. Tu 2042.
22. Orozco-Gamiz A, Barba-Villavicencio L, Juarez-Lopez G, et al. Levofloxacin triple therapy against *Helicobacter pylori* is successful as rescue, why not as a first line? Report of Mexico's levofloxacin-amoxicillin-rabeprazole 2033 open prospective clinical trial [abstract]. Gut 2010; 59 (Suppl. III): P1416.
23. Orozco-Gamiz A, Barba-Villavicencio L. Pantoprazole magnesium is more useful to help eradicate *Helicobacter pylori* as part of first line triple therapy [abstract]. Gut 2010; 59 (Suppl. III): P1415.