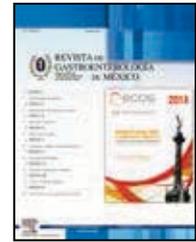


REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## TRASTORNOS ESOFÁGICOS Y GASTRODUODENALES

# Infección por *Helicobacter pylori*

F. Esquivel-Ayanegui

Hospital General "Dr. Miguel Silva" SSM

Recibido el 3 de junio de 2014; aceptado el 13 de junio de 2014

La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) es de alta prevalencia y motivo de investigación en diferentes áreas. En este resumen se analizan trabajos presentados en la Semana Americana de Enfermedades Digestivas, realizada en la Ciudad de Chicago, IL entre el 3 y 6 de mayo de 2014.

Un grupo holandés<sup>1</sup> presenta un estudio epidemiológico, prospectivo, multiétnico, en una cohorte de niños seguidos desde la etapa del embarazo y analiza los factores de riesgo para la infección por Hp en edad pediátrica. Los datos poblacionales y demográficos se colectaron mediante cuestionarios específicos; la determinación de factores de riesgo para colonización se realizó por análisis de regresión logística. Se incluyeron 4,467 niños con edad promedio de 6.2 años ( $\pm 0.5$  DE) a quienes se realizó determinación sérica de anticuerpos contra Hp y CagA, los cuales fueron también realizados a las madres para análisis comparativo. Cuatrocientos treinta y ocho (10%; IC 95% 8.9-10.7%) resultaron Hp+ y de estos, 42 (32%; IC 95% 28.0-36.8%) también fueron CagA+. La prevalencia en niños de origen étnico no occidental fue de 16%, en comparación con el 7% de niños con origen occidental. Los factores de mayor riesgo para colonización en el análisis de regresión logística fueron: madres Hp+ con o sin positividad de Cag-A (OR: 2.4 y 2.1 respectivamente), origen étnico no occidental (OR: 1.7), género femenino (OR: 1.5), lactancia materna (OR: 1.5), bajo nivel educativo de la madre (OR: 1.4) y madre múltipara (OR: 1.2). Se concluye que el incremento de riesgo para adquirir la infección por Hp es diferente de acuerdo al origen étnico y se relaciona con factores maternos e individuales específicos.

Se ha considerado a la infección por *Helicobacter Pylori* como un factor de riesgo para desarrollar cáncer gástrico. Aparentemente compuestos microbianos de cepas específicas como el sistema de secreción tipo IV de Cag (SST4) y la proteína efectora CagA traslocada, pueden incrementar dicho riesgo. Además de los factores bacterianos, condiciones ambientales pueden favorecer el desarrollo de cáncer. En estudios previos, se ha encontrado que la deficiencia de hierro aumenta y acelera los efectos carcinogénicos inducidos por Hp de una manera CagA dependiente. El grupo de Pelayo Correa presenta 2 trabajos, el primero<sup>2</sup> es un estudio realizado in vitro y modelos animales en el que analizan el efecto de la cepa carcinógena-7.13 de Hp sobre la hepcidina, regulador primordial en la homeostasis del hierro ya que inhibe su absorción. Comparan en células epiteliales gástricas co-cultivadas con la cepa Hp -CagA+ 7:13 y en células gástricas no infectadas, bajo condiciones de deficiencia y saturación de hierro, la expresión del ARNm de hepcidina mediante reacción de polimerasa en cadena transcriptasa reversa (RPC-TR) de tiempo real. Encuentran que la infección con la cepa Hp -7.13 provocó una reducción significativa (67%,  $p < 0.0001$ ) en la expresión de ARNm de hepcidina, efecto que fue mayor (82%,  $p < 0.0001$ ) en condiciones de depleción de hierro, al compararlo con los resultados en células no infectadas y en condiciones de saturación de hierro. Efectos semejantes se observaron en células gástricas de estómagos de ratones infectados con la cepa carcinógena CagA+, al compararlos con animales expuestos a una cepa CagA- que fueron sacrificados 8 meses después. Concluyen que cepas carcinógenas de Hp

Autor de correspondencia: Virrey de Mendoza 1998-309; Col. Félix Ireta CP 58070 Morelia, Mich. Teléfono: 3405007. Correo electrónico: fcoesquivela@hotmail.com (F. Esquivel-Ayanegui)

causan regulación negativa en la expresión de hepcidina en forma Cag-dependiente, lo que puede alterar la homeostasis de hierro y predisponer al desarrollo de cáncer.

Posterior a la infección, el Cag-SST4 de Hp trasloca los efectores microbianos a las células del huésped y las cepas que poseen este locus de mayor virulencia incrementan el riesgo de cáncer. El receptor intracelular de respuesta inmune innata TLR9 reconoce y responde a los productos hipometilados de ADN-CpG, lo que genera una respuesta proinflamatoria mediada por NF $\kappa$ B. En un trabajo<sup>3</sup> se investigaron los mecanismos y compuestos microbianos específicos requeridos para la expresión de TLR9 determinado mediante RPC-TR de tiempo real. Se co-cultivaron células epiteliales gástricas con la cepa carcinógena-7.13 de Hp a diferentes rangos de infección (10-100) por 2 a 24 horas. Al comparar con células no infectadas, la cepa 7.13 incrementó significativamente la expresión de TLR9 en forma dosis-dependiente y los niveles mayores se observaron a las 6 horas, manteniéndose elevados hasta 24 horas post-infección. Estos datos sugieren que Hp induce la sobreexpresión de TLR9 intracelular y esto es dependiente de compuestos microbianos carcinógenos.

En relación al diagnóstico de infección por Hp y considerando que Hp se encuentra en el moco del antro gástrico, se presentan 3 trabajos en los que se propone utilizar muestra "raspado" superficial de moco gástrico, obtenida con fórceps de biopsia durante endoscopia para su inclusión en gel de prueba rápida de ureasa (PRU) y comparar resultados con biopsia convencional. En un trabajo de un grupo japonés<sup>4</sup> se determinó infección por Hp en moco gástrico, realizando PRU y extracción de ADN por PCR. Se evaluó la susceptibilidad a claritromicina mediante RPC específica de Hp para la amplificación de 16S ARNr, UreA y 23S ARNr. Se incluyen 300 sujetos, 141 fueron Hp +, incluidos 8 con historia de falla a erradicación; 144 fueron Hp -, incluidos 38 previamente erradicados y 14 fueron excluidos al no confirmarse infección. El 23S ARNr-PCR fue el mejor marcador diagnóstico, con sensibilidad de 95.7%, especificidad de 95.8%, VPP de 95.7% y VPN de 95.8%. Para la PRU en moco los valores fueron 95.2%, 94.8%, 95.2% y 94.8% respectivamente. Ocho de 10 sujetos con falla a erradicación fueron resistentes a claritromicina. Se concluye que el "raspado" de moco gástrico adherido a fórceps de biopsia puede ser usado para el diagnóstico molecular y en PRU para diagnosticar infección por Hp y probablemente para determinar susceptibilidad a claritromicina. Otros 2 trabajos solamente evalúan la concordancia diagnóstica en PRU utilizando "raspado" de moco gástrico vs. biopsia convencional con fórceps diferentes para cada muestra. El trabajo realizado en Korea<sup>5</sup> que incluyó 338 pacientes, encontró un índice de concordancia de 97.9% en el resultado entre PRU utilizando moco gástrico comparativamente con tejido de biopsia convencional, concordancia similar para pruebas positivas y negativas para Hp. El otro trabajo, presentado por un grupo japonés<sup>6</sup> incluyó 270 pacientes y encuentra una concordancia global de 97.8% (Hp +/95.8% y Hp -/99.3%). Ambos trabajos concluyen que la eficacia diagnóstica de la PRU es semejante inoculando muestra de "raspado" superficial de moco gástrico o tejido de biopsia convencional, que es menos invasiva y con menor riesgo de sangrado en grupos específicos (cirróticos, enfermos anti-coagulados, etc.).

En los últimos años se ha venido proponiendo utilizar nuevos esquemas para erradicación de Hp, considerando varios factores que pueden incidir en índices cada vez mayores de falla a tratamiento, como el incremento global en resistencia a antibióticos (claritromicina, metronidazol), dosis y tiempo de tratamiento inadecuados, falta de apego y/o efectos secundarios de medicamentos. En foros internacionales recientes se ha presentado un número importante de trabajos comparando esquemas tradicionales con nuevas alternativas en terapia de erradicación. Los esquemas de tratamiento que han mostrado mayor utilidad son los de 10 a 14 días, aunque se han utilizado esquemas de 7 días en algunos casos con respuesta satisfactoria. La mayor parte de los esquemas que actualmente se proponen son de 10 días e incluyen: terapia triple convencional (TT), con inhibidor de bomba de protones (IBP) x 2 + claritromicina (CAM) 500 mg x 2 + amoxicilina (AM) 1 g x 2; terapia secuencial (TS): IBP x 2 x 10 días con AM 1 g x 2 x 5 días, seguidos de CAM 500 mg x 2 + metronidazol (MET) 400 a 500 mg x 2 x 5 días; terapia concomitante (TC): IBP x 2 + AM 1 g x 2 + CAM 500 mg x 2 + MET 400 a 500 mg x 2.

La necesidad de implementar nuevas estrategias de manejo surge de reportes en diversos países, en los que la resistencia a CAM ha reducido el índice de erradicación con TT a niveles inaceptables (< 70%). Sin embargo, un grupo en EUA<sup>7</sup> presenta reporte preliminar de un estudio prospectivo y aleatorizado en el que comparan TT con TS por 10 días, con 128 pacientes incluidos hasta marzo de 2014. Se logró erradicación satisfactoria en 88% (113/128). Los índices de erradicación en el análisis de intención de tratamiento (ITT) y por protocolo (PP) para el grupo de TS (n = 66) fueron de 78% y 90.4% vs. 74% y 86.4% en grupo de TT (n = 62). El porcentaje calculado de falla a tratamiento para TS fue de 9.6% vs. 13.6% con TT, con diferencia de 4% (p = 0.59). Concluyen que a pesar de reportes recientes con incremento en índice de falla a TT, este estudio sugiere que, al menos en EUA, la eficacia entre TS y TT es comparable.

El análisis preliminar del registro pan-europeo sobre tratamiento de Hp<sup>8</sup>, con la inclusión de más de 2,248 pacientes, de los cuales 1,262 tienen protocolo terminado, muestra gran heterogeneidad en la forma de diagnosticar y tratar la infección por Hp entre los gastroenterólogos europeos. El esquema inicial de erradicación más usado fue TT (55%) y el de rescate ante falla inicial fue la terapia con IBP + AM y levofloxacino (LEV), con porcentajes subóptimos de erradicación, 73% y 67% respectivamente. Se sugiere posterior al análisis final, la implementación de guías de manejo.

Song et al.<sup>9</sup> realizaron en Singapur un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, en el que compararon la eficacia de TT, TS y TC, cada uno durante 10 días. Entre diciembre/2011 y octubre/2013 se incluyeron 398 pacientes, distribuidos de la siguiente manera: TT (n = 135), TS (n = 131) y TC (n = 132). En los 3 grupos encontraron buena tolerancia al tratamiento (> 90%) y no hubo diferencias demográficas. Los porcentajes de erradicación en el análisis (ITT/PP) con cada uno de los esquemas fueron: TT (88.1/93.7%), TS (88.5/89.9%) y TC (83.3/93.2%), respectivamente. Los resultados de este trabajo muestran índices de erradicación aceptables (> 83%) con cualquiera de los 3 esquemas, incluso con TT convencional y no obstante el incremento de resistencia a CAM, por lo que en Singapur puede tener aún lugar como esquema inicial de erradicación.

Otros investigadores han sugerido optimizar el tratamiento de erradicación para Hp, con base en el conocimiento de resistencias regionales a antibióticos. En un estudio multicéntrico realizado en China<sup>10</sup>, se evalúa la resistencia a antibióticos con base en cultivo de cepas de Hp en biopsias gástricas y, la respuesta a diferentes esquemas de tratamiento inicial (n = 450) y de segunda línea (n = 168). Proponen y utilizan una terapia dual con dosis alta (TDDA) que incluyó IBP x 2, AM 750 mg x 4 por 14 días, que se comparó con TT convencional (AM +CAM) x 7 días, con TS x 10 días y con terapias de rescate de segunda línea como la TS y TT (AM + LEV) x 7 días. Se logró el cultivo de 617 cepas (99.8%). Los porcentajes de resistencia a AM, MET, CAM, MET/CAM y LEV fueron de 0.4%, 34.9%, 16.4%, 7.6% y 16% respectivamente. Los porcentajes de erradicación en análisis de ITT fueron de 95.3% en el grupo TDDA, 86.0% para TS y 80.7% para TT de 7 días. Como terapia de segunda línea el éxito en erradicación con TDDA fue de 89.3%, comparativamente con 51.8% con TS y 78.6% de TT con LEV x 7 días. Se propone el uso de la TDDA como terapia inicial o como terapia de rescate de segunda línea en la erradicación de Hp, con base en la eficacia y la baja resistencia a AM.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Den Hollander WJ, Holster IL, Van Vuuren A, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* acquisition in a multi-ethnic urban population. Sesión de carteles presentada en DDW; 2014 Mayo 3-6; Chicago IL. Su1203.
- Noto JM, Piazuolo MB, Delgado AG, et al. *Helicobacter pylori* supresses hepcidin, a master regulator of iron homeostasis, in a Cag-dependent manner. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2014 Mayo 3-6; Chicago IL. A-177
- Varga MG, Peek RM. *Helicobacter pylori* Cag secretion system-mediated up-regulation of innate immune receptor TLR9. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2014 Mayo 3-6; Chicago IL. A-179.
- Shiotani A, Kamada T, Fujita M, et al. Molecular detection of *H. pylori* using adherent gastric mucus to biopsy forceps. Sesión de carteles presentada en DDW; 2014 Mayo 3-6; Chicago IL. Su1154.
- Park CK. The efficacy of rapid urease test using mucosal scratch rather than biopsy for diagnosis of *H. pylori* Infection. Sesión de carteles presentada en DDW; 2014 Mayo 3-6; Chicago IL. Su1176.
- Kamada T, Haruma K, Watanabe T, et al. Usefulness of the non-invasive rapid urease test using gastric mucus for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Sesión de carteles presentada en DDW; 2014 Mayo 3-6; Chicago IL. Su1182.
- Coss E, Genta RM, Dunbar KB, et al. Sequential therapy is not better at eradication of primary *Helicobacter pylori* infection when compared to standard triple therapy in the United States: a prospective, randomized evaluation in a United States population. Sesión de carteles presentada en DDW; 2014 Mayo 3-6; Chicago IL. Su1194.
- McNicholl AG, Tepes B, Gasbarrini A, et al. Pan-European Registry on *H. pylori* management: interim analysis. Sesión de carteles presentada en DDW; 2014 Mayo 3-6; Chicago IL. Su1173.
- Song M, Ang TL & Fock KM. An Update: a randomized controlled trial of triple therapy versus sequential therapy versus concomitant therapy as first line treatment for *H. pylori* infection in Singapore. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2014 Mayo 3-6; Chicago IL. A-568.
- Yang JC, Lin CJ, Chen JD, et al. Efficacy of optimized high dose dual therapy, sequential therapy and triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a prospective, comparative randomized control study. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2014 Mayo 3-6; Chicago IL. A-564.