



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROORGANISMOS GASTROINTESTINALES

Infeción por *Helicobacter pylori*: ¿Ya está todo dicho?

F. Esquivel-Ayanegui

Hospital General "Dr. Miguel Siva", SSM

Recibido el 8 de junio de 2016; aceptado el 23 de junio de 2016

Helicobacter pylori (HP) ha sido objeto de extensa investigación durante más de 30 años, lo que ha permitido conocer diversos aspectos relacionados con la infección. En esta revisión se presentan datos de algunos trabajos presentados en la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW 2016), realizada en la ciudad de San Diego, Cal., EE.UU.

Habitualmente, la infección por HP se adquiere en la infancia y persiste a través de la vida, y los mecanismos para explicar este fenómeno aún no están totalmente definidos. El patrón de receptores de enlace (TLRs) sobre las células presentadoras de antígeno es crucial en la modulación de la respuesta inmune del huésped. A este respecto, Takagi y cols.¹ investigan el papel del receptor de enlace TLR2 como mediador en la colonización y las causas por las que la bacteria evade al sistema inmune. En ratones normales y ratones /TLR-, se inoculó una cepa de HP CagA+ durante 4 días; posteriormente, los ratones fueron sacrificados a las 6, 15, 44 y 52 semanas. En mucosa gástrica se realizó un estudio de PCR-tiempo real, además de histología y cultivo. La densidad bacteriana fue semejante en ambos grupos. El estudio histológico reveló gastritis más intensa en los ratones TLR2-. El estudio de PCR demostró expresión gástrica de interleucinas (IL) 6, 10 y 17A, así como de interferón gamma (IFN- γ). La expresión de IL-10 y factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β) fue significativamente menor en los ratones TLR- a las 6 y 44 semanas. Concluyen que la infección por HP induce

expresión de IL-10 y TGF- β mediada por TLR2, siendo este fenómeno muy importante en la colonización y persistencia de la infección.

Link y cols.² estudian de manera prospectiva los posibles factores relacionados con la respuesta inmunológica sistémica en infección por cepas patógenas de HP CagA+. Se colectaron datos clínicos, histológicos, serológicos y cepas de HP aisladas en 99 sujetos. Durante una esófago-gastro-duodenoscopia (EGD) se tomaron biopsias para clasificación histológica y cultivo. El estudio serológico (de anti-HP y anti-CagA) se correlacionó con las cepas de HP aisladas (CagA, APIYA, genotipo s/m VacA) y la expresión del RNAm-IL-8 en la mucosa. Posteriormente, se realizó co-cultivo celular de las cepas de HP para evaluar expresión de IL-8 y CagA. En 30 de 99 pacientes (30.3%) en los que se aisló HP, fueron CagA+, lo que se correlacionó con mayor grado de gastritis histológica y expresión de RNAm cagA e IL-8. Los polimorfismos s y m de VacA fueron los determinantes mayores para la serología anti-CagA positiva (vacA s1/m1) o negativa (vacA s2/m2). El genotipo VacA también se relacionó con mayor potencial inflamatorio de HP en los cultivos celulares. Con estos datos concluyen que la respuesta serológica de las cepas CagA+ es dependiente de los polimorfismos de VacA y que la positividad de CagA-IgG posee poco valor predictivo para infección con HP CagA+ en regiones con alta prevalencia de genotipos VacA s1m2/s2m2.

En los últimos años se ha retomado el interés en el desarrollo de vacunas, tanto para profilaxis como para tratamiento de la infección por HP. A este respecto, Malfertheiner y cols.³ presentan un estudio aleatorio, controlado con placebo en 35 sujetos sanos. Se incluyeron 17 en el grupo de vacuna (Gpo. 1) sometidos a reto vía oral con cepa de HP-CagA+ y con resultados negativos en todas las pruebas diagnósticas para HP, 3 meses posteriores al estímulo oral. Sin embargo, todos mostraban gastritis crónica activa y no recibieron tratamiento con antibióticos. Otros 17 sujetos (Gpo. 2) solamente recibieron la vacuna parenteral y no fueron sometidos al reto oral con HP, considerándose como controles. A todos los sujetos de ambos grupos se les realizó EGD a los 12 meses de inclusión en el estudio. Se tomaron biopsias para prueba rápida de ureasa (PRU), histología y cultivo, además de prueba de aliento con C13 (C13-UBT), antígeno en heces (PAH) y serología para *H. pylori*. En 7 sujetos (39%) del Gpo. 1 no se encontró inflamación de la mucosa, 10 (55%) tenían gastritis activa, leve en seis, moderada en dos, e intensa en dos. En dos sujetos se detectó HP por C13-UBT y PAH. Todos los sujetos con gastritis activa, independientemente de que fueran HP+ o HP-, recibieron terapia de erradicación y se realizó nueva EGD 6 a 10 semanas después, persistiendo gastritis leve o nula en siete y moderada en dos. En una nueva EGD 6 meses después, la gastritis se había resuelto en todos. Ninguno de los 17 sujetos del Gpo. 2 presentó inflamación gástrica. Los resultados sugieren que la persistencia de gastritis activa puede indicar infección no aparente y ameritaría terapia de erradicación. La reactivación de la infección puede ocurrir tardíamente a pesar de curación aparente (panel de pruebas diagnósticas negativas).

El desarrollo de una vacuna dirigida específicamente contra CagA sería una estrategia costo-efectiva para erradicar enfermedades relacionadas a cepas virulentas de HP. Zhang y cols.⁴ diseñaron un estudio para evaluar y definir epítopes CagA de HP involucrados en la generación de respuestas inmunes, pro-inflamatorias o reguladoras, para el desarrollo de una vacuna DNA multi-epítope. Utilizan herramientas bioinformáticas para seleccionar epítopes inmunogénicos de células T en 41 secuencias CagA de HP disponibles y de la selección inicial. Se sintetizaron 32 péptidos con potencial inmunogénico que se co-cultivaron 24 y 48 horas con células plasmáticas de donadores HP+ y HP-. Se determinan IFN- γ e IL-10 para identificar los que se pueden incluir en la vacuna y excluir péptidos con efecto inmunosupresor. Los péptidos CagA indujeron una respuesta de IFN- γ significativamente mayor en los cultivos celulares de sujetos HP+ que en los HP- ($56 \pm 3\%$ vs. $25 \pm 2\%$, $p < 0.001$). No hubo diferencia significativa en la estimulación de IL-10. Los 32 péptidos cagA de HP generaron respuesta inmunogénica adecuada tanto en sujetos infectados como no infectados. Estos datos muestran un futuro promisorio para el desarrollo de una vacuna CagA de HP multi-epítope.

En relación con el tratamiento de la infección, se comentan algunos trabajos que evalúan el efecto de vonoprazan (VPZ), un bloqueador de ácido competitivo con potasio (BAC-P) a dosis de 20 mg/día que ha mostrado inducir inhibición completa de ácido por 24 horas, superior a esomeprazol (ESO) y que no se ve influenciado por el genotipo de CYP2C19.⁵ Se ha utilizado en dosis de 20 mg, una o dos veces al día, como sustituto del inhibidor de bomba de protones

(IBP) en diferentes esquemas de erradicación. En Japón, la terapia triple con VPZ, amoxicilina (AMX) y claritromicina (CLA) por 7 días mostró ser superior a esquemas con IBP, logrando erradicación del 100% en cepas susceptibles y del 76-85% en cepas con resistencia moderada a CLA.^{6,7} Furuta y cols.⁸ estudian en un número reducido de pacientes la eficacia de terapia dual con VPZ 20 mg \times 2 + AMX 500 mg \times 3 por 7 días como esquema inicial y de segunda línea. Se reportan índices de erradicación del 95 y 90%, respectivamente.

En relación con la terapia guiada por susceptibilidad antimicrobiana (TGSA), Chen H y cols.⁹ presentan un meta-análisis que incluyó 13 estudios, con un total de 3,512 pacientes, encontrando que la TGSA fue significativamente superior a la terapia triple convencional (TT) y a la terapia cuádruple con bismuto (RR acumulado ITT = 1.16, IC 95%, 1.10-1.22), e independientemente del genotipo CYP2C19. Se sugiere la posibilidad de utilizar la TGSA como la mejor alternativa en erradicación, principalmente en regiones con altos índices de resistencia.

La utilidad de los probióticos como adyuvantes en la terapia de erradicación de HP ha sido cuestionada, debido a resultados inconsistentes. Lau y cols.¹⁰ presentan un meta-análisis que evalúa el impacto del uso de probióticos en la eficacia de la TT para erradicar HP.

Se seleccionaron 31 trabajos aleatorios y controlados que incluían 4,440 pacientes, de los cuales 2,195 recibieron TT + probióticos y 2,245 solamente TT. La adición de probióticos a la TT incrementó significativamente los índices de erradicación en 13.8% (RR= 1.138; IC-95%, 1.105-1.171; $p < 0.001$), con efecto benéfico tanto en niños como en adultos. No se encontró diferencia significativa en eficacia entre los diferentes compuestos probióticos utilizados. Además, se reporta menor índice de diarrea y manifestaciones dispépticas. Aunque se sugiere la TT + probióticos para erradicación, se requieren estudios para definir dosis y tipos de cepas que puedan recomendarse.

Finalmente, durante los últimos años se ha reportado incremento en las resistencias bacterianas a antibióticos comúnmente utilizados en los esquemas de erradicación, con variaciones regionales y principalmente a CLA, metronidazol (MET) y levofloxacino (LEV). Dos trabajos, uno de seguimiento en Francia¹¹ y una revisión sistemática en Asia,¹² actualizan cifras de resistencia en dichas regiones (Tabla 1).

Ambos trabajos resaltan el incremento gradual de resistencias, principalmente a CLA, MET y LEV, incluso con variaciones en diferentes regiones de un mismo país, por lo que los tratamientos de erradicación sugeridos a futuro deberán considerar este aspecto.

Tabla 1 Resistencia bacteriana a antibióticos en dos regiones

Resistencia	CLA	AMX	MET	LEV	Tetraciclina
Francia	22.2%	< 1%	45.9%	15.4%	0%
Asia	18%	4%	47%	15%	5%

En cuanto a la infección por HP, aún no está todo dicho. Deberá continuar la investigación básica y clínica. Además, se vislumbra en un futuro no lejano el desarrollo de una vacuna.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para este resumen.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Takagi A, Koga Y, Suzuki T. IL-10 and TGF- β regulate persistent colonization of *Helicobacter Pylori* through the TLR2 signaling pathway. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S299.
2. Link A, Langner C, Schirrmeister W, et al. Systemic immunologic response to *H. Pylori* CagA is modulated by bacterial vacA genotypes. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S299.
3. Malfertheiner P, Selgrad M, Wex T, et al. Active gastric inflammation in human volunteers after exposure to a Cag-positive *H. pylori* challenge in a placebo controlled vaccine trial. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S188.
4. Zhang Z, Pham TT, Fast L, et al. Immunogenicity of *H. pylori*'s CagA-derived peptides future vaccine development. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S1.
5. Kagami T, Ichikawa H, Sahara S, et al. Gastric acid inhibition with vonoprazan and esomeprazol in healthy Japanese subjects: Complete acid inhibition attained by vonoprazan. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S74-S75.
6. Ebi M, Sasaki M, Noguchi S, et al. A novel potassium competitive acid blocker rejuvenates clarithromycin-containing 7-day triple therapy in *Helicobacter pylori*. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S75.
7. Matsumoto H, Kamada T, Oosawa M, et al. Potassium-competitive acid blocker antisecretory therapy improves *H. pylori* eradication. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S878.
8. Furuta T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Dual therapy with vonoprazan and amoxicillin is as effective as standard PPI-based triple therapy with amoxicillin and clarithromycin or metronidazole in Japan. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S877.
9. Chen H, Dang Y, Zhou X, et al. Tailored therapy versus empiric chosen treatment for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150 (4 Suppl. 1):S73-74.
10. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improves the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S878.
11. Megraud F, Ducournau A, Benejat L, et al. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S877-78
12. Liou JM, Kuo YT, Wu JY, et al. The trends of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Asia: A systematic review. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl. 1):S880.