

COMUNICACIÓN CORTA

Hospital Clínico Quirúrgico "General Calixto García"

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*: COMENTARIO AL RESPECTO

Dr. Noel Padrón Pérez, Dra. Eulalia Fernández Vallín-Cárdenas y Dra. Dianelys Quiñones Pérez

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las pautas de tratamiento recomendadas en la infección causada por *Helicobacter pylori*. Las altas tasas de erradicación logradas por los esquemas triple y cuádruple, hacen que éstos sean utilizados como primera y segunda línea de tratamiento respectivamente. Se relacionan las afecciones asociadas con la infección, en las que se debe utilizar el tratamiento erradicador. El uso de antimicrobianos, en zonas donde la resistencia era elevada, redujo la eficacia del esquema utilizado. La vacuna anti-*H. pylori* constituyó una novedosa opción de tratamiento. La utilización de diferentes sitios mucosos de vacunación con adyuvantes de baja toxicidad, también se trataron en este trabajo. La efectividad terapéutica de la vacuna, según los autores, resultó alta en modelos experimentales y alcanzó 100 % de protección frente a la infección por esta bacteria gramnegativa.

Descriptores DeCS: INFECCIONES POR HELICOBACTER /terapia; HELICOBACTER PYLORI.

La infección causada por *Helicobacter pylori*, bacteria gramnegativa espiral, se asocia con: gastritis crónica tipo B, úlcera péptica, carcinoma gástrico y linfoma tipo MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). También se investiga la posible implicación de este microorganismo patógeno como causa de dispepsia y otros trastornos extraintestinales, entre los cuales se pueden mencionar la enfermedad arterial coronaria, la urticaria y el retraso del crecimiento en niños.^{1,2} Reportes epidemiológicos señalan que la infección por este microorganismo constituye una de las infecciones más prevalentes en el pla-

neta. Es países desarrollados afecta a 50 % de los adultos, pero las naciones en vías de desarrollo alcanzan cifras de 90 % (e incluso mayores) de habitantes infectados.^{3,4}

En el caso de la enfermedad péptica ulcerosa, la erradicación del microorganismo patógeno conduce a la curación, reduce significativamente las recurrencias posterior al tratamiento y disminuye el costo de la terapia.^{5,6} Es por esta razón que en una reunión de consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU., celebrada en 1994, se recomendó utilizar el tratamiento erradicador en todos los pacientes con úlceras pépticas asociadas con

H. pylori.⁷ En otra reunión, realizada en 1996, pero del Grupo Europeo para el estudio del *Helicobacter pylori*, se llegó al consenso de administrar el tratamiento erradicador, además, a los pacientes que presentaran úlceras pépticas sangrantes y a los casos que se encontraran en estadio temprano del linfoma tipo MALT.⁸

Aunque hay necesidad de erradicar la infección en los pacientes con úlceras pépticas, existen elementos que justifican la administración del tratamiento erradicador en formas avanzadas y graves de gastritis con *H. pylori* positivo, como: metaplasia intestinal, atrofia glandular y variedades hipertróficas erosivas de gastritis. Son conocidas las múltiples combinaciones de antimicrobianos y antisecretores para combatir la infección por esta bacteria gramnegativa; sin embargo, no se dispone de un esquema de tratamiento que logre erradicar la infección en 100 % de los pacientes tratados. Las pautas utilizadas en la actualidad que alcanzan las más altas tasas de erradicación, en general por encima de 90 %, son las combinaciones de 3 o 4 drogas. Estas modalidades de terapia reducen las recurrencias posterior a la culminación del esquema utilizado, pero no logran la curación total y condicionan a la aparición de resistencias.^{9,10} Sin embargo, algunos autores han obtenido resultados contradictorios. Van der Hulst demostró, en un estudio prospectivo, que las lesiones histológicas, el grado de metaplasia intestinal y la atrofia, se mantuvieron inalterables a pesar de una erradicación exitosa.¹¹

El control de la infección por este microorganismo comprende su diagnóstico, su tratamiento y el seguimiento posterior. La confirmación de la erradicación de la infección por *H. pylori*, con el uso de métodos endoscópicos, está indicada en los pacientes con úlceras pépticas complica-

das, úlceras gástricas y estadio temprano de linfoma tipo MALT. Por otra parte, los métodos no invasivos (*test* del aliento, pruebas serológicas) son recomendados para el seguimiento de los pacientes con úlceras duodenales no complicadas.^{6,12,13}

Se han realizado varios estudios con el empleo de las diferentes pautas para erradicar la infección por *H. pylori*. Todas estas investigaciones buscan obtener un tratamiento erradicador que alcance tasas de éxito superior a 90 % posterior a su culminación, de fácil cumplimiento para el paciente, de corta duración, de bajo costo y con resultados reproducibles. Los múltiples ensayos clínicos realizados han demostrado que la terapia triple y cuádruple proporcionan las más altas tasas de erradicación, en general por encima de 90 %, aunque con mayor incidencia de efectos adversos.¹⁴⁻¹⁷ La terapia dual, propuesta como primera línea de tratamiento en 1994, disminuye la incidencia de efectos adversos, pero no es eficaz y no logra tasas de erradicación como la terapia triple y cuádruple. Varios ensayos indican que no debe ser recomendada por las razones antes expuestas.¹⁷⁻¹⁹

La asociación de 1 inhibidor de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol) y 2 antibióticos (generalmente amoxicilina, claritromicina o metronidazol) constituye la estrategia terapéutica de mayor uso en la actualidad, y alcanza tasas de erradicación alrededor de 90 %. Se recomienda como segunda línea de tratamiento el esquema de 4 drogas, si el anterior fracasa.¹³⁻¹⁷ Un elemento de extraordinaria importancia, que influye en la eficacia del esquema triple y cuádruple, es la aparición de cepas resistentes a los derivados imidazólicos, y más reciente a la claritromicina.²⁰⁻²² Si en el esquema de 3 drogas se combina un inhibidor de la bomba de protones con metronidazol y

claritromicina en un área de alta prevalencia de resistencia al metronidazol, según Buckley y otros,²¹ esto conduce a un incremento de la resistencia a la claritromicina, independientemente de la reducción de la eficacia del tratamiento.

La infección por *H. pylori* rara vez recurre después de una erradicación exitosa.^{23,24} Abu-Mahfouz y otros,²⁴ en un período de 5 años posterior a un tratamiento exitoso, demostraron que la recurrencia es baja en EE.UU., casi de 1 % por año. Es por ello que hoy día se utiliza la triple terapia como primera pauta de tratamiento, basada en 1 inhibidor de la bomba de protones y 2 antimicrobianos. Esta modalidad es recomendada en el informe del consenso de Maastricht; se tiene en cuenta que es sencilla, bien tolerada por los pacientes, costeable y que logra altas tasas de erradicación, en general alrededor de 90 % en rigurosos estudios.^{8,14-17}

VACUNA ANTI-*H. PYLORI*

La inmunización, como en conocidas enfermedades infecciosas, vislumbra nuevos horizontes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Varias han sido las vías utilizadas para administrar la vacuna anti-*H. pylori*. Las rutas oral, intranasal, rectal e incluso intravaginal, se han empleado en modelos animales con el uso de vacunas recombinantes con adyuvantes mucosos.²⁵⁻⁹ Kleanthous y otros²⁵ emplearon una vacuna de ureasa recombinante en ratones con el objetivo de obtener, mediante la utilización de las 3 primeras vías antes mencionadas, el sitio de vacunación que ofrece mayor protección. Según el estudio, todas las vías ofrecen protección contra la infección, sin embar-

go, la vía rectal generó los más altos niveles de IgA antiureasa gástrica, en comparación con los otros sitios de vacunación.

La efectividad de la inmunización oral fue comprobada por Gómez-Duarte y otros,²⁶ que utilizaron una vacuna recombinante de *Salmonella typhimurium* (viva, atenuada), que expresa las subunidades A y B de la enzima ureasa. A las 5 semanas después los ratones inmunizados fueron infectados con cepas de *H. pylori* adaptadas a este modelo experimental, y a las 6 semanas se sacrificaron. Se comprobó 100 % de protección en los ratones inmunizados, por otro lado se observó 100 % de infección en los no inmunizados. La respuesta inmune, en los niveles local y sistémico, se demostró por la presencia de anticuerpos contra la subunidad A y B de la enzima ureasa.

Sin dudas, las investigaciones recientes acercan más hacia la posibilidad de combatir la infección por *H. pylori* mediante la inmunización. La administración por vía mucosa de subunidades proteicas recombinantes, junto con adyuvantes mucosos, constituye una estrategia moderna de tratamiento que previene y cura la infección en modelos animales, y muestra actividad terapéutica parcial en humanos.^{28,29}

En la búsqueda por lograr una vacuna eficaz en 100 % se ha aislado el genoma de la bacteria para obtener nuevos antígenos. El aislamiento de nuevos antígenos, en combinación con adyuvantes mucosos seguros (baja toxicidad), podrían ser usados en forma de vacuna oral para ser administrados en niños antes de la exposición al microorganismo. La administración del tratamiento erradicador con la vacuna, es una alternativa de tratamiento cuya eficacia está aún en fase investigativa.³⁰

SUMMARY

A bibliographic review on the schedules of treatment recommended in the infection caused by *Helicobacter pylori* was made. The high rates of eradication attained by the triple and quadruple therapies allow their use as first and second line treatment, respectively. Those affections associated with the infection, in which the eradicating treatment should be applied, are related. The utilization of antimicrobials in areas where the resistance was high reduced the efficacy of the therapy used. The anti-H. pylori vaccine became a new option of treatment. The use of different mucous sites of vaccination with adjuvants of low toxicity was also dealt with in this paper. The therapeutic effectiveness of the vaccine according to the authors proved to be high in experimental models and achieved 100 % of protection against the infection caused by this gramnegative bacterium.

Subject headings: HELICOBACTER INFECTIONS/therapy; HELICOBACTER PYLORI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 1997;10(4):720-41.
2. Wisniewski RM, Peura DA. *Helicobacter pylori*: beyond peptic ulcer disease. Gastroenterologist 1997;5(4):295-305.
3. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. Am J Med 1996;100(5A):s12-s17.
4. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 1997;10(4):720-41.
5. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. Gastroenterology 1996;110:1244-52.
6. Bazzoli F, Pozzato P. Therapy of *Helicobacter pylori* infection. J Physiol Pharmacol 1997 Sep;48 suppl 4:39-46.
7. NHI Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994;272:65-9.
8. The European Helicobacter Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. Gut 1997;41:8-13.
9. Van der Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of *Helicobacter pylori*: A review of world literature. Helicobacter 1996 Mar;1(1):6-19.
10. Pérez Mota A, Alberdi JM, Pita L, Galan JL, García Benito MD, Crespo L *et al.* *Helicobacter pylori*, efficacy of the new triple therapy in six and twelve-day schedules. Rev Esp Enferm Dig 1997 Dec; 89(12):879-84.
11. Van der Hulst RWM, van der Ende A, Dekker F, ten Kate FJW, Weel JFL, Keller JJ *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective one year follow up study. Gastroenterology 1997;113:25-30.
12. Goodwin CS. Antimicrobial treatment of *Helicobacter pylori* infection. Clin Infect Dis 1997 Nov; 25(5):1023-6.
13. Van der Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EAJ, Tytgat GN. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of world literature. Helicobacter 1996 Mar;1(1):6-19.
14. De Boer WA, van Etten RJ, Lai JY, Schneeberger PM, Van de Wouw BA, Driessen WM. Effectiveness of quadruple therapy using lansoprazole, instead of omeprazole, in curing *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 1996 Sep;1(3):145-50.
15. Lind T, Veldhuyzen Van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdorffer E, O'Morain C *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH I Study. Helicobacter 1996 Sep; 1(3):138-44.
16. Riff DS, Kidd S, Rose P, Haber M, Weissfeld A, Siepmann N. Triple therapy with lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin for the cure of *Helicobacter pylori* infection: a short report. Helicobacter 1996 Dec; 1(4):238-42.
17. Pieramico O, Zanetti MV, Innerhofer M, Malfertheiner P. Omeprazole-based dual and triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease: a randomized trial. Helicobacter 1997 Jun; 2(2):92-7.
18. Thijs JC, van Zwet AA, Moolenaar W, Wolfhagen MJ, ten Bokkel Huinink J. Triple therapy versus amoxicillin plus omeprazole for treatment of *Helicobacter pylori*: a multicenter, prospective, randomized, controlled study of efficacy and side effects. Am J Gastroenterol 1996;91:93-7.

19. Gabryelewicz A, Laszewick W, Dzieniszewski J, Ciok J, Marlicz K, Bielecki D *et al.* Multicenter evaluation of dual therapy (omeprazole and amoxicillin) for *Helicobacter pylori* associated duodenal and gastric ulcer (two years of the observation). *J Physiol Pharmacol* 1997 Sep;48 suppl 4:93-105.
20. Van del Hulst RWM, van der Ende A, Homan A, Roorda P, Dankert J, Tytgat GN *et al.* Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 1998 Feb;42(2):166-9.
21. Buckley MJ, Xia HX, Hyde DM, Keane CT, O'Morain CA. Metronidazole resistance reduces efficacy of triple therapy and leads to secondary clarithromycin resistance. *Dig Dis Sci* 1997 Oct;42(10):211-5.
22. Ling TK, Cheng AF, Sung JJ, Yiu PY, Chung SS. An increase in *Helicobacter pylori* strains resistant to metronidazole: a five year study. *Helicobacter* 1996 Mar; 1(1):57-61.
23. Van del Hulst RWM, Rauws EAJ, Koyen B, Keller JJ, ten Kate FJW, Dankert J, *et al.* *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication. *J Infect Dis* 1997;76:196-200.
24. Abu Mahfouz MZ, Prasad VM, Santogade P, Cutler AF. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: A five year follow up in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997 Nov;92(11):2025-8.
25. Kleanthous H, Myers GA, Georgakopoulos KM, Tibbitts TJ, Ingrassia JW. Rectal and intranasal immunizations with recombinant urease induce distinct local and serum immune responses in mice and protect against *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun* 1998 Jun;66(6):2879-86.
26. Gómez Duarte OG, Lucas B, Yan ZX, Panthel K, Haas R, Meyer TF. Protection of mice against gastric colonization by *Helicobacter pylori* by single oral dose immunization with attenuated *Salmonella typhimurium* producing urease subunits A and B. *Vaccine* 1998 Mar; 16(5):460-71.
27. Corthesy Theulaz IE, Hopkins S, Bachmann D, Saldinger PF, Porta N, Hass R *et al.* Mice are protected from *Helicobacter pylori* infection by nasal immunization with attenuated *Salmonella typhimurium* PhoPc expressing urease A and B subunits. *Infect Immun* 1998 Feb;66(2):581-6.
28. Kleanthous H, Lec CK, Monath TP. Vaccine development against infection with *Helicobacter pylori*. *Br Med Bull* 1998;54(1):229-41.
29. De Magistris MT, Pizza M, Douce G, Ghiara P, Dougan G, Rappuoli R. Adjuvant effect of non-toxic mutants of *E. Coli* heat labile enterotoxin following intranasal, oral and intravaginal immunization. *Dev Biol Stand* 1998;92:123-6.
30. Czinn SJ. What is the role for vaccination in *Helicobacter pylori*?. *Gastroenterology* 1997 Dec; 113(6 suppl):s 149-53.

Recibido 10 de mayo de 1999. Aprobado: 5 de noviembre de 1999.

Dr. Noel Padrón Pérez. Edificio SP-21, Apartamento 23-E. Micro 10, Alamar, municipio Habana del Este, Ciudad de La Habana, Cuba.