

Mesa redonda 3
Criterios actuales en el diagnóstico y tratamiento
de la infección por *Helicobacter pylori*

Ponencia

Diagnóstico actual de la infección por *Helicobacter pylori*

G. Royo

Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante

Desde el descubrimiento de *Helicobacter pylori* en 1983 y su asociación con patología gástrica, se han desarrollado diferentes métodos diagnósticos. Según requieran o no endoscopia para la obtención de la muestra, se clasifican en invasivos y no invasivos.

Métodos invasivos

Cultivo: sin duda es el método más específico y nos permite determinar la sensibilidad antibiótica, así como las características fenotípicas y genotípicas de los aislamientos.

Histología: además de la identificación de la bacteria, aporta datos sobre el tipo y la gravedad de la lesión histológica.

Ureasa rápida: es el método invasivo más utilizado, ya que no es caro y permite realizar en poco tiempo el diagnóstico en la misma sala de endoscopia.

Técnicas moleculares: se realizan principalmente en el campo de la investigación. Además de detectar DNA de *H. pylori* en la biopsia, su principal interés reside en que permite detectar diferencias genéticas entre las cepas, de gran importancia en estudios epidemiológicos, así como genes involucrados en la patogenicidad o en la resistencia. Una nueva técnica de hibridación *in situ* fluorescente, que ha sido recientemente comercializada, permite, a partir de la biopsia, identificar a *H. pylori* y detectar resistencia a la claritromicina en pocas horas.

Métodos no invasivos

Prueba del aliento con urea marcada: al ser una prueba no invasiva, se utiliza de manera preferente por los gastroenterólogos cuando no se requiere endoscopia para el diagnóstico primario. Al negativizarse con rapidez (4-6 semanas), es la prueba de elección en el control del tratamiento. Recientemente ha sido validada en niños.

Serología: mientras que los estudios serológicos son de indudable valor para conocer la epidemiología de este patógeno, su valor en el diagnóstico debe ser interpretado con cautela, junto con los datos clínicos del paciente, ya que existe una elevada seroprevalencia en poblaciones sanas. En la actualidad, las técnicas cuantitativas de ELISA que detectan IgG son las más utilizadas. El Western Blot sería de elección para conocer la respuesta serológica frente a antígenos concretos, como el CagA y el vacA, asociados a cepas más virulentas. Su utilidad en el control del tratamiento está limitada por el descenso lento del título de anticuerpos.

Detección de antígenos en heces: los estudios realizados en los últimos años con esta técnica confirman su utilidad en el diagnóstico primario, tanto en adultos como en niños, en los que puede llegar a ser el método no invasivo de elección según algunos autores. Su valor en el control del tratamiento está más cuestionado.

No existe una prueba inequívoca para el diagnóstico de *H. pylori*, ya que en general todos los métodos diagnósticos presentan porcentajes variables de falsos positivos y negativos, por lo que en la evaluación de la metodología diagnóstica el patrón oro suele ser una combinación de varias pruebas. Sin duda, en el futuro, la comercialización de técnicas moleculares y métodos serológicos frente a antígenos específicos permitirá mejorar el diagnóstico y caracterizar factores de virulencia o mecanismos de resistencia.

Ponencia

Helicobacter pylori: actividad antimicrobiana y resistencia

T. Alarcón, D. Domingo y M. López-Brea

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Desde que se descubrió *Helicobacter pylori* y su implicación en patología gastroduodenal se han realizado numerosos estudios buscando los antimicrobianos más activos *in vitro* frente a este microorganismo y los que presenten buena eficacia clínica, ya que no siempre existe una buena correlación, debido a diferentes factores como la pobre penetración en zonas profundas de la mucosa gástrica, la inactivación del antibiótico por el pH ácido del estómago o el desarrollo de resistencias durante el tratamiento.

Los betalactámicos muestran una buena actividad *in vitro* frente a *H. pylori*, siendo amoxicilina la que presenta CMI más bajas (de 0,01 a 0,125 mg/l). Los macrólidos tienen buena actividad frente a *H. pylori* y claritromicina presenta mejores valores de CMI en la mayoría de los estudios. Metronidazol es activo *in vitro* y se ha demostrado su eficacia clínica, aunque en algunas poblaciones la resistencia es muy elevada. Las tetraciclinas y las fluoroquinolonas presentan buena actividad *in vitro*, habiéndose demostrado la eficacia clínica de las primeras. Antibióticos como los aminoglucósidos o cloranfenicol presentan buena actividad *in vitro*, aunque no se ha demostrado su eficacia clínica. Otros antimicrobianos con actividad *in vitro* que se han utilizado recientemente en ensayos clínicos son rifampicinas o derivados y nitrofurantoína o furazolidona. *H. pylori* es resistente de forma natural a algunos antimicrobianos que se han utilizado como agentes selectivos en los medios de cultivo: vancomicina, cefsulodina, polimixina, trimetoprima-sulfametoxazol y amfotericina B.

Epidemiología de la resistencia

Los antimicrobianos que se utilizan más frecuentemente en los regímenes de tratamiento son amoxicilina, tetraciclina, metronidazol y claritromicina. La resistencia a amoxicilina y tetraciclina es muy poco frecuente. La resistencia a metronidazol es alta, especialmente en los países en desarrollo. La resistencia a claritromicina es un problema cada vez mayor. Algunos datos de resistencia en diferentes países se muestran en la siguiente tabla:

	Amoxicilina	Tetraciclina	Claritromicina	Metronidazol
Perú	–	0%	50%	61%
Brasil	29%	7%	7%	42%
Suecia	0%	0%	3%	40%
España	0%	0%	3%	20%
España	0%		21%	23%
Francia	0%		21%	43%
Australia	0%	0%	11%	36%
Corea	0%	5%	6%	40%

Se ha observado una evolución de la resistencia a claritromicina en aislamientos realizados durante un periodo de 9 años en España (López-Brea y cols., JAC 2001). La resistencia fue del 2,2% en el periodo 1991-1993, del 20,9% en 1994-1996 y del 28,3% en 1997-1999 ($p < 0.01$). Además, la resistencia a claritromicina en población pediátrica disminuye con la edad (Alarcón y cols., JCM 2003). La resistencia fue del 45,4% en niños de 4 a 8 años de edad, del 30,2% en niños de 9 a 13 años y del 9,5% en niños de 14 a 18 años ($p < 0.05$).

Implicación clínica de la resistencia

La resistencia a claritromicina es un factor determinante en la erradicación de *H. pylori* en pautas que incluyen este antimicrobiano (por ejemplo, la erradicación es del 98% en pacientes con cepas sensibles y del 25% en aquéllos con cepas resistentes en pautas triples de lansoprazol, claritromicina y amoxicilina). Esta diferencia en la erradicación se observa también con metronidazol, pero de forma menos drástica (erradicación del 91% y el 63% en pacientes infectados con cepas sensibles o resistentes, respectivamente, en pautas de tratamiento con metronidazol, amoxicilina y sales de bismuto).

Mecanismos de resistencia

La resistencia a amoxicilina es extremadamente infrecuente y parece estar producida por modificaciones en las PBP. La resistencia a tetraciclina es también poco frecuente y el mecanismo implicado es la presencia de mutaciones en el gen ARNr 16S: G360A, AGA965-967TTC. La resistencia a metronidazol se produce, en la mayoría de los casos estudiados, por mutaciones (sin sentido o de cambio de fase), deleciones o inserciones en el gen *rdxA*, que codifica para una nitrorreductasa insensible al oxígeno que tiene la bacteria y que reduce el metronidazol, haciéndolo inactivo. También se han descrito mutaciones en otros genes que codifican para otras nitrorreductasas y que pueden estar implicados en la reducción del metronidazol. La resistencia a claritromicina se produce por mutaciones en el gen ARNr 23S. En los aislamientos clínicos se han descrito cambios de adenina por guanina en la posición 2142 o 2143, o de adenina por citosina en la posición 2142. Estas mutaciones producen un cambio en el ribosoma que impide la unión del macrólido al sitio de acción.

Métodos de detección de resistencia *in vitro*

Existen diferentes métodos para detectar resistencia, tanto fenotípicos como genotípicos (estos últimos sólo para macrólidos). Entre los fenotípicos se han utilizado métodos de difusión con disco, difusión con *E-test*[®] o dilución en agar. El método de referencia es el de dilución en agar con Mueller-Hinton suplementado con sangre de caballo, alto inóculo y tres días de incubación microaerofílica. Los métodos de difusión son útiles para detectar resistencia a claritromicina, pero pueden mostrar discrepancias cuando se estudia metronidazol. Sólo existen puntos de corte recomendados por el NCCLS para claritromicina, considerando la cepa sensible cuando la CMI es $\leq 0,25$ mg/l, intermedia si la CMI es 0,5 mg/l y resistente cuando la CMI es ≥ 1 mg/l.

La presencia de mutaciones que confieren resistencia a claritromicina se puede detectar mediante PCR-RFLP, amplificando la zona del gen y digiriendo el fragmento con *Mbo*II o *Bsa*I, que cortan de forma específica cuando se producen las mutaciones en la posición A2142G o A2143G. La técnica de hibridación *in situ* permite detectar las mutaciones directamente de la biopsia mediante una técnica de hibridación con sondas marcadas y detección con microscopía de fluorescencia. Recientemente se está utilizando la PCR en tiempo real, que permite detectar resistencias a partir de aislamientos clínicos o de biopsia en sólo una hora (después de extraer el DNA), y que permite determinar el tipo de mutación y la heterorresistencia.

Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en niños

M.J. Martínez Gómez

Servicio de Gastroenterología, Hospital Niño Jesús, Madrid

Helicobacter pylori es una de las causas más frecuentes de infección bacteriana crónica en el ser humano. Afecta a toda la población mundial y a todas las edades, y su prevalencia aumenta con la edad en todas las poblaciones estudiadas. La infección por *H. pylori* se adquiere en los primeros años de vida, según la mayoría de los estudios antes de los cinco años de edad.

La prevalencia de la infección en la infancia es aproximadamente de un 50% en todo el mundo, alcanzando un 70% en los países en vías de desarrollo, con una relación inversamente proporcional a las condiciones socioeconómicas. La existencia de agregación familiar, con una mayor frecuencia de infección en los niños cuyo padre o madre están infectados (50% frente a 5%), apoya la existencia de transmisión de persona a persona como forma de contagio. Los modelos sociales y geográficos de la infección sugieren un modelo de transmisión fecal-oral, y dado que *H. pylori* se ha recuperado de la saliva y de la placa dental, también es posible que la cavidad bucal sea un reservorio natural de la bacteria, lo que indica la posibilidad de transmisión oral-oral. En España, la prevalencia en niños en población escolar sana está en torno al 22%, con tasas similares a las del resto de los países de nuestro entorno.

H. pylori es la principal causa de gastritis crónica, un factor necesario para la producción de úlcera gástrica y duodenal y está claramente relacionado con la aparición de cáncer gástrico, en particular con linfoma tipo MALT. Sin embargo, aunque la relación entre *H. pylori* y patología gastroduodenal ha dejado de ser objeto de controversia, es evidente que no todos los individuos infectados llegan a desarrollar úlcera y todavía menos evolucionan a cáncer gástrico. La mayoría de los estudios aportan solamente un pequeño número de casos de úlcera gastroduodenal en niños. En un estudio realizado por nosotros en 240 pacientes pediátricos infectados por *H. pylori*, solamente el 7% presentaban úlcera duodenal y el 2,5% gástrica. Las enfermedades linfoproliferativas primarias del estómago son extremadamente raras en los niños, habiéndose descrito solamente cinco casos pediátricos de linfoma tipo MALT en la pasada década. Todos ellos respondieron al tratamiento erradicador de *H. pylori*.

Los dos consensos en pediatría de que disponemos (*Canadian Consensus* y *European Pediatric Task Force*) coinciden en afirmar que deben realizarse pruebas diagnósticas en aquellos niños en que esté indicada la realización de endoscopia por presentar síntomas sugestivos de patología orgánica. Sin embargo, las indicaciones de tratamiento no han conseguido un consenso absoluto.

¿A quién tratar?

En general se recomienda que, una vez diagnosticada la infección por *H. pylori*, el tratamiento debe ser ofrecido a todos aquellos pacientes que presenten síntomas gastroduodenales, aun en ausencia de enfermedad ulcerosa. Es aconsejable la realización previa de endoscopia con toma de biopsia para histología y cultivo microbiológico, con estudio de resistencias antibióticas. Indicación absoluta de tratamiento tienen los pacientes con infección por *H. pylori* y enfermedad ulcerosa, así como los niños con linfoma tipo MALT. Dado que no existe evidencia de la asociación entre infección por *H. pylori* y dolor abdominal recurrente, la presencia de éste no constituye indicación de tratamiento.

El hallazgo de gastritis por *H. pylori* en ausencia de úlcera péptica y de sintomatología específica, durante la realización de una endoscopia, supone un dilema para el gastroenterólogo pediátrico. Tanto en adultos como en niños no existe evidencia del beneficio para el paciente de realizar tratamiento antibacteriano en esta situación. El *Canadian Consensus* recomienda tratamiento siempre que se diagnostique la infección por cualquier método; sin embargo, el *Pediatric Task Force* recomienda la toma de biopsia para el diagnóstico histológico de gastritis y el tratamiento solamente en esta circunstancia.

¿Cómo tratar?

El tratamiento ideal es el que consigue tasas de erradicación elevadas, superiores al 90%, de corta duración para asegurar el cumplimiento y con mínimos efectos secundarios.

El tratamiento de la infección por *H. pylori* en niños, al igual que en adultos, es la triple terapia consistente en la administración combinada de dos antibióticos y un antisecretores o sales de bismuto.

La combinación de subcitrato de bismuto, amoxicilina y metronidazol, administrada durante dos semanas, ha conseguido en nuestra experiencia unos buenos resultados, con un 85% de erradicación de la bacteria, superior a la obtenida con omeprazol, amoxicilina y claritromicina durante el mismo periodo de tiempo (en torno al 60%). Resultados similares, con tasas de erradicación cercanas al 100%, se han obtenido con la combinación de omeprazol, amoxicilina y tinidazol administrados también durante dos semanas.

La combinación de omeprazol, amoxicilina y claritromicina, que es la pauta de primera elección en adultos, consiguió, en los primeros estudios pediátricos realizados, tasas de erradicación en torno al 90%, pero han disminuido claramente en los últimos años, lo que obliga a plantearse tanto la duración idónea del tratamiento en niños como el posible papel de las resistencias bacterianas a los antibióticos, en concreto a claritromicina, en la respuesta al tratamiento.

En este sentido, estudios tanto en niños como en adultos corroboran la relación directa entre la sensibilidad a claritromicina y la tasa de erradicación, influyendo también las resistencias bacterianas al metronidazol, aunque de manera menos concluyente. Ésta puede ser la explicación de los mejores resultados que se obtienen con pautas que combinan metronidazol o tinidazol.

La respuesta a la terapia se ve influida por su duración. En general, los mejores resultados en niños se han obtenido con pautas de dos semanas, aunque existen discrepancias en este sentido, habiéndose comunicado resultados aceptables con pautas de una semana de duración.

La respuesta al tratamiento debe ser monitorizada con la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C , realizada entre cuatro y ocho semanas después de finalizar el tratamiento.

En caso de fracaso terapéutico, será la presencia o no de sintomatología digestiva la que indique la instauración de una segunda pauta de tratamiento.

Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el adulto

A. Lanas

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza

Hoy está fuera de toda duda que *Helicobacter pylori* desempeña un papel esencial en la patogenia de diversas enfermedades del tracto digestivo superior, incluyendo la gastritis, la úlcera duodenal, la úlcera gástrica, el linfoma MALT y el cáncer gástrico. Su participación es más dudosa en otras enfermedades, como es el caso de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett o el desarrollo de atrofia gástrica en pacientes con terapia a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones por enfermedad por reflujo. Mucho más controvertido aún es su papel en otras enfermedades no digestivas, como la enfermedad coronaria o diversas afecciones de la piel.

En cualquier caso, está claro que la erradicación de la infección por *H. pylori* es la terapia de elección en las enfermedades ulcerosas pépticas y en el linfoma MALT, si bien en este último puede acompañarse de cirugía y quimioterápicos en dependencia del grado de extensión.

Tratamientos erradicadores de primera elección en España

Tal y como recoge la conferencia de consenso española, la combinación de un inhibidor de la bomba de protones junto con claritromicina y amoxicilina ha sido la pauta más utilizada en nuestro país como tratamiento de primera línea. Con ella se han obtenido tasas de erradicación que oscilan entre el 79% para los tratamientos de seis días hasta el 86% para aquellos que se administran durante una semana. La combinación de ranitidina-citrato de bismuto junto con dos antibióticos podría incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección, pero ha sido y es muy poco utilizada en nuestro país.

Los antibióticos de elección a combinar tanto con los inhibidores de la bomba de protones como con ranitidina-citrato de bismuto son la claritromicina y la amoxicilina, ya que la asociación de amoxicilina y un nitroimidazol, empleada con una posología cada 12 horas y durante 7 días, tiene una reducida eficacia. El empleo de un nitroimidazol como antibiótico de primera línea no se sustenta debido a la elevada tasa de resistencias *in vitro* de *H. pylori* en nuestro país, aunque la influencia *in vivo* de estas resistencias parece ser relativamente limitada. Además, si fracasa este primer tratamiento erradicador con dicho antibiótico, la aparición de resistencias secundarias a los nitroimidazoles limitaría considerablemente la terapia “de rescate” habitualmente recomendada (esto es, la cuádruple terapia que incluye metronidazol entre sus componentes).

Estas observaciones referentes a la resistencia a los nitroimidazoles argumentan también en contra del empleo de la cuádruple terapia con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol como terapia de primera elección. Es notorio, además, que la cuádruple terapia se asocia a una mayor incidencia de efectos secundarios y es de más difícil cumplimiento para el paciente.

En resumen, las pautas de primera elección que se recomiendan en España son:

- a) Un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg o pantoprazol 40 mg)/12 h + amoxicilina 1 g/12 h + claritromicina 500 mg/12 h.

- b) Ranitidina-citrato de bismuto 400 mg/12 h + amoxicilina 1 g/12 h + claritromicina 500 mg/12 h.
- c) En caso de alergia a la penicilina la amoxicilina deberá ser sustituida por metronidazol 500 mg/12 h.

La duración de este tratamiento ha de ser de 7 días, pues aunque la administración de un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina durante 14 días es más eficaz que esta misma pauta durante 7 días, el aumento de la efectividad terapéutica es escaso (aproximadamente de un 5%) y no parece justificarse desde el punto de vista económico.

Tratamientos “de rescate” ante el fracaso de la triple terapia

Diversos estudios llevados a cabo en España han empleado una cuádruple terapia con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol ante un fracaso de la triple terapia clásica; los resultados con esta terapia han sido esperanzadores, con una eficacia erradicadora media del 78%. Por tanto, cuando ha fracasado el tratamiento de primera elección se recomienda como tratamiento “de rescate” la siguiente pauta durante 7 días: un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg o pantoprazol 40 mg)/12 h, subcitrato de bismuto 120 mg/6 h, tetraciclina 500 mg/6 h y metronidazol 500 mg/8 h. Es posible que la combinación de ranitidina-citrato de bismuto junto con los mencionados antibióticos sea también una alternativa válida como terapia “de rescate”, pero son precisos más estudios para poder recomendar definitivamente esta pauta.

Este tratamiento puede efectuarse de forma empírica y no parece necesario realizar un cultivo antes de indicar un segundo tratamiento erradicador tras el fracaso de un primero, ya que: a) el tratamiento empírico se basa en no repetir ningún antibiótico, pues sabemos que cuando fracasa una combinación que contiene claritromicina o metronidazol aparece resistencia a éstos en la mayoría de los casos; b) ni aun conociendo la sensibilidad bacteriana se alcanza una eficacia erradicadora del 100%, pues la correlación entre sensibilidad antibiótica *in vitro* e *in vivo* no es perfecta; c) el cultivo es una técnica relativamente compleja; d) realizar cultivo implica la necesidad de someter al paciente a una endoscopia; y finalmente, e) se ha obtenido una elevada eficacia al administrar un tratamiento cuádruple empírico en los casos en que ha fracasado un primer intento erradicador. Con esta secuencia de tratamientos (1ª y 2ª línea) se obtiene una tasa de erradicación acumulada del 97%.

Finalmente, en caso de fracaso de las dos pautas anteriores y tras comprobar que los pacientes han llevado a cabo el tratamiento de manera correcta, el siguiente paso es realizar cultivo y antibiograma, instaurando pauta de tratamiento de 14 días. Más recientemente se ha propuesto otra alternativa con rifabutina (150 mg/12 h), amoxicilina (1 g/12 h) y omeprazol (20 mg/12 h) durante 14 días, con tasas de erradicación del 79%, pero con intervalos de confianza del 49% al 95%, que indican la necesidad de más estudios al respecto.