

# Eficacia de la triple cura y su relación con el genotipo de *Helicobacter Pylori*

## Pacientes con dispepsia de la region centroccidental de Venezuela

**Autores** Nashdalish Granda, José Adolfo Bohórquez, Miguel Chiurillo, Elvis Valderrama, Yeinny Moran, Emma Armanie, Jhonatan Vegas, Endrina Dugarte, Sandra Salazar, Emerson Useche, Luis Morales, Luis Bohórquez, Adriana Yepéz, Marcos Mendoza, Alvaro Ramírez

**Afiliación** Servicio de Gastroenterología, Hospital Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda", Barquisimeto – Estado Lara, Venezuela

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2011;65(4):341-348. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Nashdalish Granda. Medico Gastroenterólogo. Hospital Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda". Barquisimeto – Estado Lara.

Correo-e: nashdalish@yahoo.es

Fecha de Recepción: 15 septiembre 2010 Fecha de Revisión: septiembre 2011 Fecha de Aprobación: octubre 2011.

### Resumen

**Introducción:** El *Helicobacter pylori* es una bacteria reconocida como agente causal de gastritis crónica, además de asociarse al desarrollo de úlcera gástrica, duodenal y está relacionada con el desarrollo de cáncer gástrico. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de tipo experimental, incluyendo a los pacientes que acudieron a la consulta de Gastroenterología del Hospital "Dr. Antonio María Pineda" Barquisimeto en los meses de junio-octubre de 2009 presentando dispepsia, criterios de inclusión y exclusión; se les practicó endoscopia digestiva superior con biopsia de mucosa gástrica para test de ureasa rápida, estudio histológico y determinación de los genotipos de cagA y vacA *H. pylori* por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Al confirmar la infección por la bacteria se indicó tratamiento con amoxicilina, claritromicina y pantoprazol durante 14 días consecutivos. A las 8 semanas de culminada la medicación, se practicó el segundo estudio endoscópico superior con toma de biopsias para test de ureasa rápida y estudio anatomopatológico. **Resultados:** Un total de 60 pacientes fueron incluidos, 76,7% mujeres y 23,3% hombres, edad promedio 38,3 años. La prevalencia de infección por *H. pylori* fue de 98,3% por test de ureasa y 86,67% por histología, el síntoma más frecuente asociado antes, durante y posterior a la medicación con triple cura fue la epigastalgia. Hubo un predominio de los genotipos cagA en 84,5% y las formas alélicas s1/m1 55,2%. El 56,3% de los pacientes que presentaban genotipo vacA s1/m1 respondió al tratamiento. Un 56,7% de los pacientes no respondió a la terapia triple, el 66,7% contaba con la forma alélica s2/m2 del vacA y 57,1% presentaba el genotipo cagA-positivo. **Conclusión:** La triple cura resulto ineficaz en el tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori* en la población estudiada y presentar la forma alélica vacA

s1/m1 es estadísticamente significativo para responder a esta terapia farmacológica. Mientras que presentar vacA s1/m2 es estadísticamente significativa para no responder a terapia triple.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, Genotipo de *H. pylori*, vacA, cagA, Dispepsia, Triple cura.

### Summary

**Introduction:** *Helicobacter pylori* is a bacteria known as causal agent of chronic gastritis, as well as being associated to the development of gastric and duodenal ulcer and related to the development of gastric cancer. Goal: to establish the triple therapy based pharmacological treatment efficacy on patients with dyspepsia and proved *H. pylori* infection. **Materials and methods:** It was done an experimental type study, including patients that underwent evaluation on "Dr. Antonio Maria Pineda" University Hospital's gastroenterology service, in Barquisimeto, between June – October 2009, who presented dyspepsia and fulfilled the inclusion exclusion criteria, they underwent a superior digestive endoscopy with gastric mucous membrane biopsy for fast urease test, histologic evaluation, and polymerase chain reaction (PCR) test aid establishment of cagA and vacA *H. pylori* genotype. When *H. pylori* infection was confirmed, a 14 continuous days amoxicillin, clarithromycin and pantoprazole based treatment was prescribed. 8 weeks later the ending of the pharmacological treatment a second superior digestive endoscopy including rapid urease test and histopathological assessment biopsy was performed. **Results:** 60 patients were included, 76,7% women and 23,4% men, average age 38,3 years old. The *H. pylori*'s prevalence were 98,3% by rapid urease test and 86,67 by histological assess, the most frequent related symptom before, through an after

pharmacological triple therapy was epigastric pain. There was *cagA* genotype and *s1/m1* allelic form predominance by 84, 5% and 55,2% respectively. 56,3% of *vacA s1/m1* patients had a positive response to treatment. Triple therapy failed on 56,7% of patients, of them, 66,7% had the *s2/m2 vacA's* allelic form and 57,1% had *cagA* genotype. **Conclusion:** Triple therapy was ineffective on *Helicobacter pylori's* infection treatment for the studied population and having the *vacA s1/m1* allelic form is statistically significant for responding to pharmacological triple therapy. Moreover having the *vacA s1/m2* allelic form is statistically significant for pharmacological triple therapy failure.

**Key words:** *Helicobacter pylori's*, *H. pylori* genotype, *vacA*, *cagA*, Dyspepsia, Triple therapy.

## Introducción

La dispepsia representa un término que intenta englobar en una sola entidad digestiva una serie de síntomas digestivos superiores, vagos, difícil de precisar y caracterizados por dolor abdominal superior, epigastralgia, pesadez postprandial, sensación de saciedad precoz, distensión abdominal, eructos, pirosis, náuseas y vómitos, que son motivo frecuente de consulta en los pacientes que acuden a los centros asistenciales. En la actualidad, las estrategias más aceptadas para el abordaje de los pacientes dispepticos incluyen la endoscopia digestiva superior, el tratamiento empírico con inhibidores de la secreción gástrica o la realización de alguna prueba para detectar infección activa por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y tratar la misma si ésta resulta positiva, esto según Calvet X, 2006.<sup>1</sup>

El *Helicobacter pylori* es una bacteria que coloniza al estómago y es reconocida como el agente causal de la gastritis crónica activa; además, es conocido como el principal factor de riesgo para el desarrollo de úlcera gástrica y duodenal y está relacionado con el desarrollo de patologías oncológicas. La prevalencia de la infección por *H. pylori* presenta una distribución mundial variable, llegando hasta 50% de la población en los países desarrollados y más de 80% en los países en vías de desarrollo. En estos últimos, la infección por *H. pylori* se adquiere principalmente en la infancia antes de los diez años, por lo que el 80% de la población adulta se encuentra infectada por esta bacteria. Así, la mayoría de la población mundial se encuentra colonizada por *H. pylori* y permanecerá infectada durante décadas o incluso por toda la vida, dado que Hp es difícil de erradicar (Giono y col, 2006).<sup>2</sup>

Existen factores de virulencia, que le dan la propiedad de ser más resistente ante el medio ácido inclemente de la cavidad gástrica, entre ellos, la proteína CagA, de alta patogenicidad y que está relacionada con el desarrollo de úlcera péptica y cáncer gástrico. (Giono y col, 2006).<sup>2</sup>

La erradicación del *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica y duodenal reviste gran importancia en vista de que la presencia de esta bacteria en este ambiente favorece el desarrollo de diversas patologías que ponen en riesgo la vida del paciente. En este sentido, se realizó un estudio experimental prospectivo tipo ensayo clínico durante el período comprendido entre junio-octubre de 2009 y se evaluó la eficacia de la triple cura y su relación con el genotipo de *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia que acudieron al servicio de Gastroenterología del Hospital

Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda". Con los resultados obtenidos, se crea un precedente para continuar el estudio de esta bacteria, y así crear pautas terapéuticas acordes con la población en cuestión, además de crear conciencia en el equipo médico de no conformarse solo con la indicación del esquema terapéutico sin verificar la erradicación del *Helicobacter pylori* posterior a la culminación del tratamiento.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio experimental tipo ensayo clínico, la población se conformó por los pacientes de ambos sexos que acudieron a la consulta de gastroenterología del Hospital Central "Dr. Antonio María Pineda" en el período comprendido de junio septiembre del 2009 por la presencia de síntomas dispepticos.

La muestra fue no probabilística intencional dada por los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: síntomas dispepticos de más de un mes de evolución, edad de 18 a 65 años, cualquier sexo, firmar consentimiento escrito; y los criterios de exclusión fueron: embarazo o sospecha del mismo, lactancia, trastornos renales o hepáticos, trastornos mentales, historia de abuso de drogas y sustancias estupefacientes ilícitas, intolerancia conocida a inhibidores de bomba de protones, claritromicina y amoxicilina, tratamiento previo para erradicar *Helicobacter pylori*, pacientes que para el momento de estudio se encuentren en tratamiento con fármacos inhibidores de bomba de protones. La muestra quedó conformada por 63 pacientes, pero 3 de estos no acudieron al control endoscópico posterior al tratamiento por presentar enfermedad que impidió estudio endoscópico en el momento, quedando excluidos de la muestra, a todos los pacientes se les realizó entrevista clínica, por lo que se elaboró historia clínica simplificada que consto de cinco partes. Parte I contiene los datos de identificación; parte II, los antecedentes personales y familiares así como los hábitos psicobiológicos; parte III recogió el o los motivos (s) de consulta, pertinentes positivos para el examen funcional y hallazgos clínicos; el apartado IV, hallazgos endoscópicos, resultado de clótest, características microscópicas de la mucosa gastroesofágica y los genotipos de *H. pylori* identificados en las pruebas de la reacción en cadena de la polimerasa; en el último apartado, identificado como parte V, se plasma el fármaco indicado, fecha de inicio y culminación del tratamiento, cumplimiento, los síntomas durante y posterior al tratamiento, además de los hallazgos endoscópicos de la segunda endoscopia y resultado de biopsia postratamiento especificando resultado de test de ureasa y estudio histológico. La fuente fue primaria y el instrumento se llenó en las visitas número uno, dos y tres. En el primer estudio endoscópico superior fue donde se determinaba el diagnóstico. Durante la realización de dicho estudio se tomaron 6 muestras de mucosa gástrica, con pinza de biopsia (3 de cuerpo y 3 de antro): una muestra de cada segmento se aplicó al kit de prueba rápida de ureasa bacteriana (fabricado en el IVIC). Dos de las muestras de diferentes segmentos se llevaron al Laboratorio de Genética Molecular "Dr. Jorge Yunis-Turbay" del Decanato de Ciencias de la Salud (UCLA) para tipificación molecular y las 2 restantes se enviaron al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central Dr. Antonio María Pineda donde un médico anatomopatólogo, determinó histológicamente con tinción de Giemsa y Hematoxilina-eosina la presencia de *H. pylori*.

Se esperó hasta veinticuatro horas para evaluar si ocurría cambio de coloración en la prueba de ureas de amarillo a rojo fuc-

sia, según recomendación de fabricante; los que tomaron esta coloración fueron considerados positivos a la prueba. Se consideró la presencia de infección por *H. pylori* en todos los pacientes que presentaron prueba de ureasa positiva o evidencia histológica del bacilo; posteriormente se procedió a entregar los medicamentos consistentes en inhibidor de bomba de protones (pantoprazol 40 mg), antibióticos (claritromicina 500 mg y amoxicilina 1000 mg) y un récipe con la indicación y explicación del cumplimiento del tratamiento, los cuales debió cumplir cada doce horas por 14 días consecutivos, según pautas establecidas de tratamiento. Se programó control endoscópico con nueva toma de biopsia gástrica, 8 semanas después de que terminó de cumplir la medicación, se procedió a realizar segunda endoscopia superior y de esta manera se determinó curación o persistencia de la infección por *H. pylori*. En los pacientes con el test de ureasa negativo luego de 24 horas se esperó estudio histológico; si alguno de los dos estudios o los dos resultado positivo se indicó tratamiento; si resultaron negativos los dos métodos diagnósticos se considero erradicada la bacteria, paciente con alguno de los dos métodos con resultado positivo se considero sin erradicación del *H. pylori*.

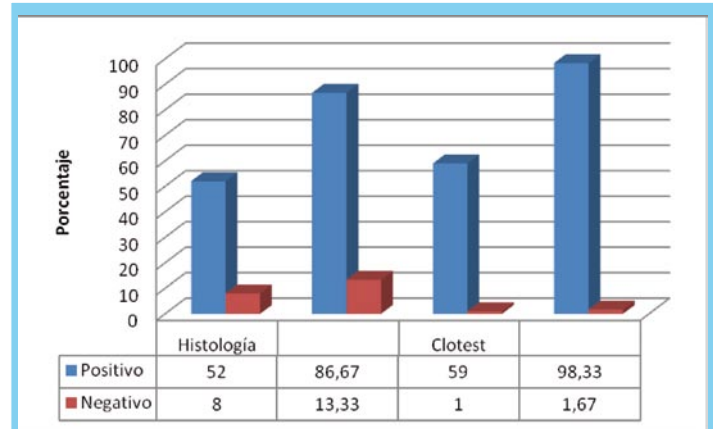
Para evaluar la falta de apego al tratamiento, se indicó al paciente guardar los blister da cada medicamento tomado y el día del control endoscópico era verificado por el investigador el número de pastillas tomadas por el paciente, además se mantuvo un contacto continuo con los pacientes vía telefónica. Al descartar falta de apego al tratamiento se considero resistencia bacteriana al mismo en los pacientes que continuaron positivos y se indicó terapia cuádruple la cual consiste en levofloxacina, metronidazol, inhibidor de bomba de protones y bismuto más seguimiento por la consulta de gastroenterología.

### Análisis Estadístico

Se utilizó medidas de tendencia central como porcentajes y promedios, las cuales fueron calculadas mediante el software electrónico SPSS for Windows versión 15 y se comparo con test de Chi cuadrado. Todos los resultados se expresaron como el promedio más o menos el error estándar. Se consideraron valores significativos aquellos cuyo valor de p fue menor de 0.05.

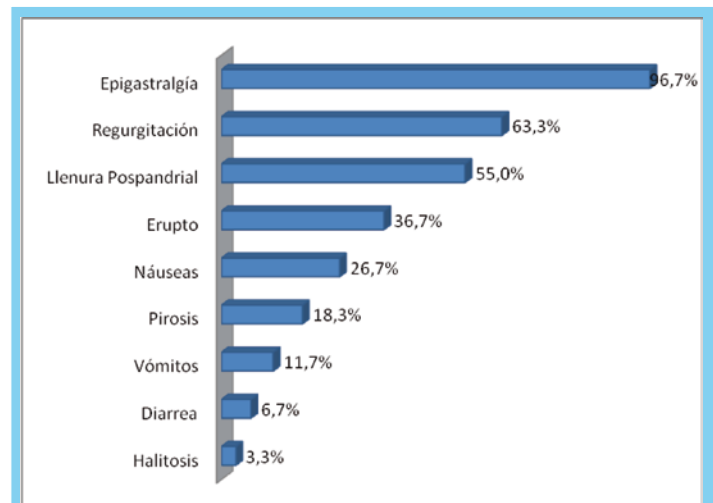
### Resultados

Se evaluaron 60 pacientes con dispepsia que cumplieron con los criterios de inclusión y que habían firmado el consentimiento escrito, 98,3% (59 pacientes) reportaron test de ureasa positivo y en 52 pacientes (86,6%) se pudo identificar la bacteria en el estudio histológico de la biopsia gástrica con tinción de Giemsa y Hematoxilina-eosina (**Figura 1**). Al observar y comparar los dos métodos diagnósticos se determino que 100% de los pacientes evaluados presentaban infección por *H. pylori*. La muestra se conformo por 46 mujeres 76,7% y 14 hombres 23,3%. La edad promedio fue  $38,3 \pm 11,5$  años, 21,7% de la muestra femenina tenían entre 20-29 años y 11,7% de los masculinos con edad comprendida entre 30-39 años. Los síntomas y signos digestivos presentes en los pacientes antes del tratamiento con triple cura (motivo de consulta) más frecuente es la epigastralgia, la cual está presente 96,7% (58 pacientes) seguido por regurgitación 63,3% (38 pacientes) y llenura post-pondrial 55% (33 pacientes). Dentro de los síntoma menos frecuente se reporta diarrea 6,7% (4 pacientes) y la halitosis 3,3% (2 pacientes) (**Figura 2**).



n= 60

**Figura 1** Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia por test rápido de la ureasa (clotest) y/o biopsia. Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda", Servicio de Gastroenterología. Barquisimeto. Junio – Octubre 2009.

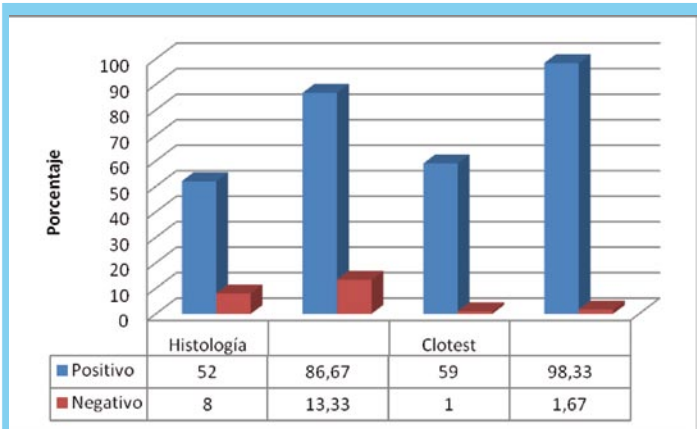


n= 60

**Figura 2** Síntomas y signos digestivos presentes antes del tratamiento con triple cura en los pacientes con infección por *Helicobacter pylori*. Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda", Servicio de Gastroenterología. Barquisimeto. Junio – Octubre 2009.

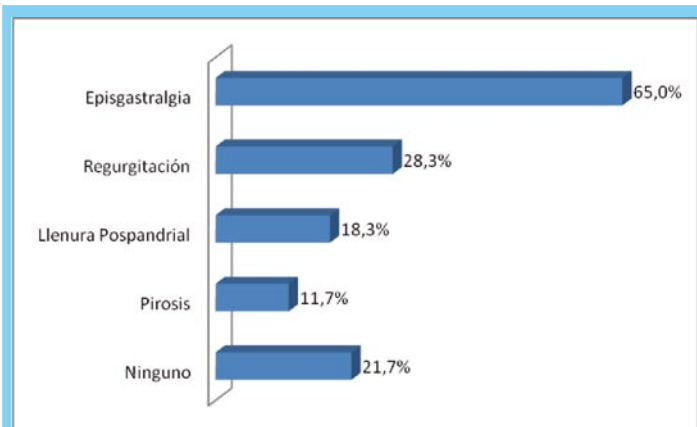
De los síntomas y signos digestivos presentes durante el tratamiento con triple cura, 71,7% (43 pacientes) refirieron sabor metálico, 46,7% mantuvo la epigastralgia, 28,3% (20 pacientes) presentaron diarrea, 6,7% (4 pacientes) negó síntomas (**Figura 3**).

Se observó que los síntomas y signos digestivos presentes en los pacientes después de culminar el tratamiento, fue la epigastralgia, regurgitación, llenura postprandial y pirois son síntomas que persisten después del tratamiento aunque en menor frecuencia (**Figura 4**).



n= 60

**Figura 3** Síntomas y signos digestivos presentes durante el tratamiento con triple cura en los pacientes con infección por infección por *Helicobacter pylori*. Hospital Central Universitario “Antonio María Pineda”, Servicio de Gastroenterología. Barquisimeto. Junio – Octubre 2009.



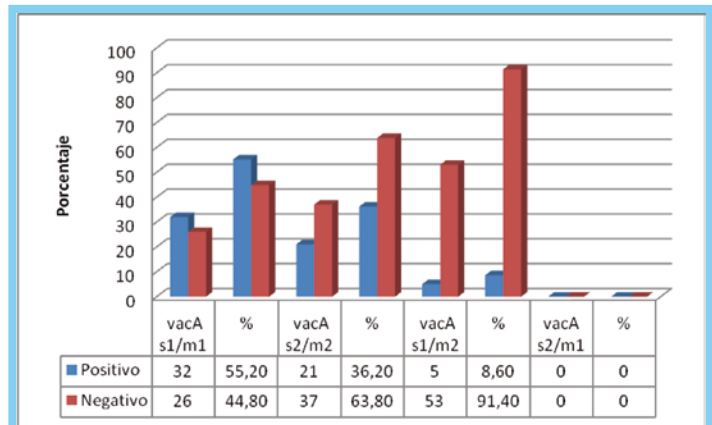
n= 60

**Figura 4** Síntomas y signos digestivos presentes después del tratamiento con triple cura en los pacientes con infección por infección por *Helicobacter pylori*. Hospital Central Universitario “Antonio María Pineda”, Servicio de Gastroenterología. Barquisimeto. Junio – Octubre 2009.

El 58(96,6%) de los pacientes del estudio, se detectó la presencia del genotipo *vacA* del *Helicobacter pylori* a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Así mismo, se observó que la forma alélica más frecuente fue s1/m1 en 32 pacientes (55,2%), 36,2% (21 individuos) son s2/m2, sin observar frecuencia de la forma alélica s2/m1; 49 pacientes (84,5%) fueron *cagA* positivos (**Figuras 5 y 6**).

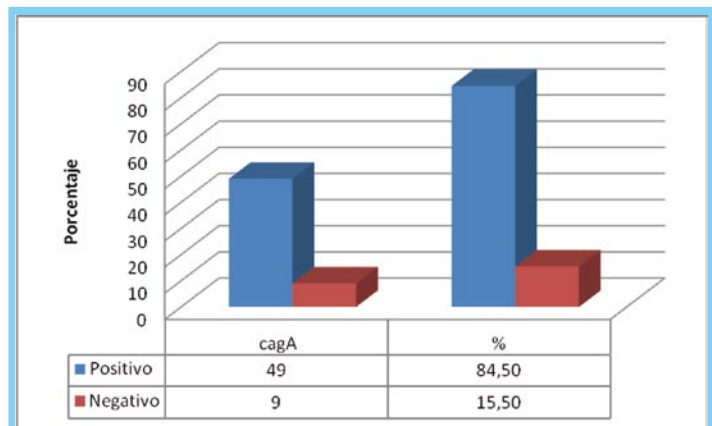
Se evidenció que 25 pacientes (41,7%) presentaron clotest positivo después del tratamiento con triple cura y 35 pacientes (58,3%) fueron negativos; a su vez al practicar estudio histológico con Giemsa y Hematoxilina-eosina se observó que 27-pacientes (45%) se identificó la bacteria (**Figura 7**). Al comparar

los pacientes con dispepsia e infección por *H. pylori* según la respuesta o no a la terapia con triple cura, se encontró que 34 pacientes (56,7%) no respondieron al tratamiento y 26 pacientes (43,3%) si lo hicieron (**Figura 8**). Cuando se comparó la respuesta y no repuesta al tratamiento con la las formas alélicas de *vacA*; las formas s1/m1 y s2/m2 se identificaron que en el 43,8% y 66,7% respectivamente de los pacientes no respondieron al tratamiento (**Tabla 1**). Al relacionar el genotipos *cagA*, 28 pacientes (57,1%) que no respondieron a la terapia triple eran *cagA* positivo (**Tabla 2**).



n= 58

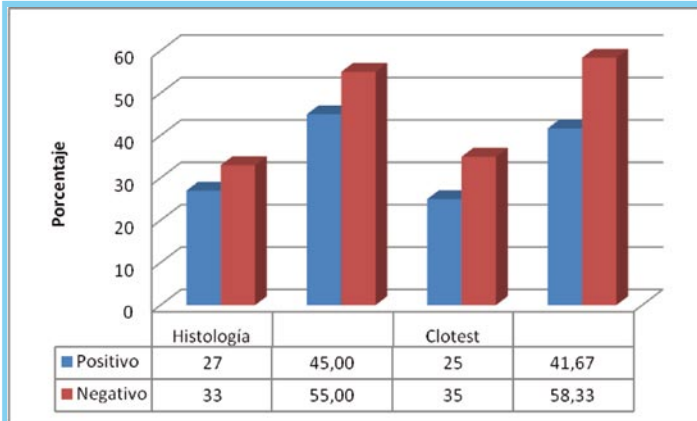
**Figura 5** Determinación del genotipo *vacA* del *Helicobacter pylori* y sus formas alélicas, presentes en los pacientes con dispepsia. Hospital Central Universitario “Antonio María Pineda”, Servicio de Gastroenterología. Barquisimeto. Junio – Octubre 2009.



n= 58

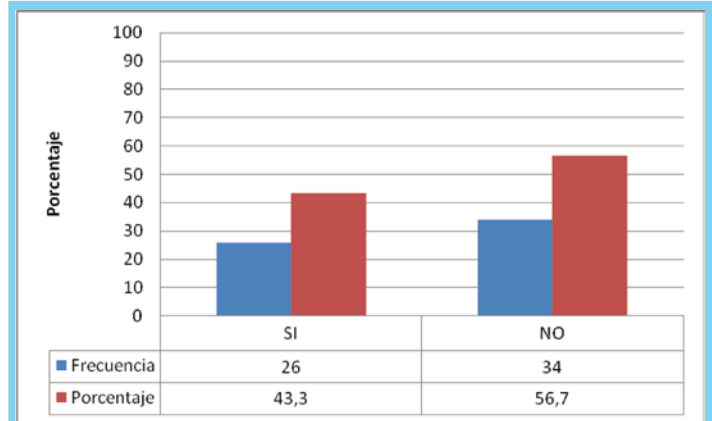
**Figura 6** Determinación del genotipo *cagA* de *Helicobacter pylori* presentes en los pacientes con dispepsia. Hospital Central Universitario “Antonio María Pineda”, Servicio de Gastroenterología. Barquisimeto. Junio – Octubre 2009.





n= 60

**Figura 7** Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* por test rápido de la ureasa (clotest) y/o biopsia de infección por *Helicobacter pylori* en los pacientes con dispepsia posterior a tratamiento con triple cura. Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda", Servicio de Gastroenterología. Barquisimeto. Junio – Octubre 2009.



n= 60

**Figura 8** Respuesta a la triple cura en pacientes con dispepsia que presenta infección por *Helicobacter pylori*. Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda", Servicio de Gastroenterología. Barquisimeto. Junio – Octubre 2009.

**Tabla 1** Relación entre el genotipo vacA del *Helicobacter pylori* y sus formas alélicas, en pacientes con dispepsia y la respuesta al tratamiento con triple cura. Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda", Servicio de Gastroenterología. Barquisimeto. Junio – Octubre 2009.

Respuesta	vacAs1/m1	vacAs1/m1	vacAs2/m2	vacAs1/m1	vacAs1/m2	vacAs1/m2
Tratamiento	+	-	+	-	+	-
Sí respondió	18 56,3%	7 26,9%	7 33,3%	18 48,6%	0 0%	25 47,2%
No respondió	14 43,8%	19 73,1%	14 66,7%	19 51,4%	5 100%	28 52,9%
Total	32 100%*1	26 100%*1	21 100%	37 100%	5 100%*2	53 100%*2

n=58 \*1 Chi=5,031 p=0,025; \*2Chi=4,145 p=0,042

**Tabla 2** Relación entre la presencia del genotipo cagA del *Helicobacter pylori* en los pacientes con dispepsia y la respuesta al tratamiento con triple cura. Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda", Servicio de Gastroenterología. Barquisimeto. Junio – Octubre 2009.

Respuesta	cagA	cagA	Total
Tratamiento	+	-	
Sí respondió	21 42,9%	4 44,4%	25 43,1%
No respondió	28 57,1%	5 55,6%	33 66,7%
Total	49 100%	9 100%	58 100%

n=58

## Discusión

El cáncer gástrico continúa siendo un importante problema de salud pública en varios países desarrollados y en vías de desarrollo. En las últimas dos décadas, ha sido establecida firmemente la asociación entre el cáncer gástrico y la infección por el *Helicobacter pylori* (Fuccio y col., 2009).<sup>3</sup> En Venezuela, los porcentajes de infección por *Helicobacter pylori* reportados por Piñero y col. (1989)<sup>4</sup> Peraza y col. (1991),<sup>5</sup> Fuenmayor y col. (2002),<sup>6</sup> Urbina y col. (2004),<sup>7</sup> De Sousa y col. (2004)<sup>8</sup> y Armanie (2009)<sup>9</sup> reportaron porcentajes de infección de 61%, 64%, 53,8%, 50%, 73,5% y 80,3% de la población estudiada respectivamente. En este estudio se encontró un porcentaje de pacientes infectados del 98,3% con test de ureasa y 86,7% utilizando el estudio histológico. Este alto porcentaje se puede atribuir a que la muestra fue conformada por pacientes con síntomas dispépticos. Por otra

parte, se practicó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar los genotipos presentes en el *H. pylori* de los pacientes de la muestra, este método tiene alta sensibilidad, mayor que la de los otros métodos diagnósticos nombrados anteriormente, pero en este estudio se observó un 96,6% de infección ya que dos pacientes del total no presentaron ninguna de las formas alélicas del gen *vacA* ni tampoco para el gen *cagA*.

Por otra parte, en este estudio se encontró que la identificación del *H. pylori* en las pacientes femenina fue de 76,7% y el 23,3% de los masculinos con dispepsia. Este predominio en el sexo femenino concuerda con los datos obtenidos por Rodríguez y col. (2008)<sup>10</sup> y Mendoza (2009)<sup>11</sup> quienes también identificaron *H. pylori* en la población de Nueva Esparta y Barquisimeto respectivamente.

Además, la muestra estuvo conformada por individuos de grupos etarios comparables, la edad promedio de este estudio fue de  $38,3 \pm 11,5$  con un predominio de infección por la bacteria en la edad adulta joven entre 20 y 29 años representando 21,7% de los portadores de la bacteria, patrón etario que concuerda con los de Rollan y col. (2000)<sup>12</sup> en un estudio serológico de Chile, donde demuestra que a los 20 años de edad, el 70-90% de los jóvenes está infectado.

Al evaluar los síntomas digestivos más frecuentes, se encontró que la epigastralgia, regurgitación, pirosis y la sensación de llenura post-prandial, fueron los síntomas predominantes; esto también coincide con la mayoría de los estudios realizados en adultos con infección por *H. pylori* (Vetencourt, 1996;<sup>13</sup> Urbina y col.<sup>6</sup>, 2004; Armanie, 2009<sup>9</sup>). En este estudio se evaluaron los síntomas digestivos antes, durante y después del tratamiento con triple cura, y se pudo observar que la epigastralgia es un síntoma que persiste en las tres fases descritas. Dentro de los síntomas durante el tratamiento se destaca el sabor metálico (71,7%), diarrea (33,3%), náuseas, mareos y gases; síntomas muy similares a los observados por Gutiérrez (2001)<sup>14</sup> además es de hacer destacar que 21% de los pacientes durante el tratamiento no refirieron ningún síntoma. Por otra parte los síntomas pos tratamiento persistieron pero observando una clara tendencia a una mejoría clínica referida por los pacientes del estudio.

Los factores de virulencia de *H. pylori* han sido ampliamente estudiado y en los últimos años la búsqueda de los factores causantes de ulceración gastroduodenal se ha intensificado, señalándose entre ellos los genotipos *vacA* y *cagA*. Está descrito que entre el 60 a 80% de las cepas de esta bacteria tienen el gen *cagA*. La proteína CagA es considerada como un marcador de patogenicidad, ya que su presencia se relaciona con el desarrollo de la úlcera péptica y de el cáncer gástrico (Giono, 2006).<sup>2</sup> De igual manera, el gen *vacA* es reconocido como otro importante factor de virulencia. Una sola copia cromosómica del gen *vacA* está presente en virtualmente todas las cepas de *H. pylori* y varía en dos regiones, la región *s* (secuencia de la señal) que existe como las formas alélicas *s1* o *s2* y la región *m* (región media) presente como las formas alélicas *m1* o *m2*. Las cepas de *H. pylori* que presentan las variantes alélicas *s1/m1* producen altos niveles de la citotoxina y por lo tanto es de esperarse que en los infectados por la misma se produzcan mayores lesiones de la mucosa gástrica (Sugimoto y col., 2006).<sup>15</sup>

El presente estudio determinó la presencia de estos genotipos en los pacientes con dispepsia e infección por *H. pylori*. Se contactó que 84,5% de los infectados presentaba *cagA* positivo y las formas alélicas del gen *vacA* más observada es *s1/m1* (55,2%) y

*s2/m2* (36,2%). Datos muy semejantes a los observados por Moran y col. (2009) en una muestra de 125 pacientes, encontró en todo los casos un predominio de los genotipos *m1*, *s1* y *cagA+*, alcanzando valores de hasta 74, 88 y 99%.

Por su parte, Yamaoka y col. (2002)<sup>16</sup> reportan que la prevalencia de cepas *cagA*-positivas difiere entre los países, y más de 90% de cepas *H. pylori* son *cagA* positivas en países del este asiático, sin importar la presentación clínica.

Aunque no se ha logrado un consenso sobre el adecuado esquema de erradicación de *H. pylori*, se sabe que la combinación de medicamentos tiene eficacia superior. Las terapias triples compuestas de claritromicina, amoxicilina e inhibidor de bomba de protones administradas durante 10 días han erradicado la infección por *H. pylori* en más del 90% de los casos. Este régimen ha sido recomendado por ofrecer la tasa más alta de erradicación y buena tolerancia (Gutiérrez y col., 2001).<sup>14</sup>

En un estudio realizado por Sahagún (2007),<sup>17</sup> se evaluó la erradicación de *H. pylori*: esquema triple tradicional versus mismo esquema más probióticos, fue un estudio clínico, aleatorio, comparativo, la confirmación de la presencia inicial de *H. pylori* se hizo mediante biopsia y la erradicación del bacilo por prueba del aliento, los resultados obtenidos en el grupo con esquema terapéutico triple tradicional adicionado con lactobacilos Casei cepa Shirota fue 94% de erradicación y el grupo control 76% de los casos.

Por su parte, Gutiérrez y col., 2001,<sup>14</sup> estudiaron terapia triple con lansoprazol, amoxicilina y claritromicina durante 10 días (LAC-10), fue un estudio abierto, antes del tratamiento, todos los pacientes tuvieron diagnóstico de infección por *H. pylori* documentada con prueba positiva de ureasa rápida (CLOtest®), histología o prueba respiratoria con úrea marcada con <sup>13</sup>C. La eficacia se evaluó tanto por protocolo como por intención de tratar. La intención de tratar, incluyó todos los pacientes del estudio que hubieran tomado, por lo menos, una dosis del esquema estudiado, aunque no lo terminara. La erradicación de *H. pylori* por protocolo se definió como la ausencia del mismo tanto por histología como por la prueba respiratoria de úrea marcada en la visita de seguimiento post-tratamiento y por intención de tratar la negatividad en, por lo menos, una prueba. Se incluyeron en el estudio 87 pacientes infectados por *H. pylori* que tenían úlcera duodenal o dispepsia no ulcerosa. La erradicación de *H. pylori* se evaluó, por lo menos, 4 semanas después de finalizar el tratamiento. El resultado 85 pacientes completó el tratamiento con LAC-10. *H. pylori* fue erradicado en 90% en el análisis por protocolo y en 88% por intención de tratar.

En este mismo orden de ideas; la terapia triple estándar recomendada para la infección por *H. pylori*, puede alcanzar tasas de erradicación de más del 90%. Sin embargo, en años recientes, la resistencia a los antibióticos ha aumentado y las tasas de erradicación han disminuido. Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes necesita terapia de segunda línea por falla de la terapia de erradicación (Sugimoto y col., 2009).<sup>18</sup> En otros estudios a nivel de Latinoamérica se observa una resistencia a la claritromicina del 18,3%, considerándose que cuando la resistencia excede al 15% no debe usarse o se deberá realizar un estudio de susceptibilidad (Cohen, 2005).<sup>19</sup>

Además, resulta interesante analizar que el diagnóstico pos-tratamiento se realiza con prueba del aliento, que presenta una sensibilidad y especificidad superior al 90%, pero es de hacer destacar que pruebas, como la prueba rápida de la urea mues-

tra especificidad de 92 al 100% y sensibilidad del 100%, a su vez, las tinciones histológicas como Giemsa o Warthin-Starr tienen especificidad de 69% y sensibilidad del 93% y por último las técnicas moleculares (PCR) presentan una sensibilidad y especificidad cercana 100% (Peterson y col., 2002;<sup>20</sup> Floch, 2006).<sup>21</sup>

En vista de los resultados del estudio que preceden a este, donde se manejan estadísticas muy elevadas de infección por *H. pylori* y los genotipos más frecuentes son aquellos con alto grado de daño a la mucosa gástrica (Armanie 2009;<sup>9</sup> Moran y col., 2009)<sup>22</sup> y la ausencia de estudios que reporten la frecuencia de cáncer gástrico en la población del estado Lara, se evaluó la eficacia de la triple cura en pacientes con dispepsia e infección por *H. pylori*; al re-evaluar a los pacientes, luego de 8 semanas posterior a culminar la terapia triple 41,7% presentaron clótest positivo dentro de las primeras 24 horas y 58,3% fueron negativos; a su vez al practicar estudio histológico con Giemsa, Hematoxilina-eosina se observó que 45% de los pacientes presentaban *H. pylori*. Se consideró entonces que todo paciente que presentara las dos pruebas o una positiva no respondió al tratamiento por lo que se le indicó nueva terapia. Los resultados obtenidos demuestran que 34 pacientes (56,7%) no respondió a la triple cura y 26 pacientes (43,3%) si, más de la mitad de la muestra no se curó con este esquema de tratamiento en esta investigación, datos que no concuerdan con estudio a nivel mundial ni estatal, ya que Mendoza (2009),<sup>11</sup> reporta 85% de las cepas de *H. pylori* sensibles a la Claritromicina y 15% fueron resistentes y con respecto a la Amoxicilina se evidenció un 95% de cepas sensibles por un 5% de cepas resistentes, esto fue un estudio in-vitro, donde no se considera las variables propias de los estudios in-vivo como son los efectos secundarios de los medicamentos en los pacientes y la cantidad de pastillas, esto reduce la adherencia a la terapia (Navarro y col., 2007).<sup>23</sup> Otro punto que afecta, en la adherencia al tratamiento, es la motivación por parte del paciente a tomar la terapia según el diagnóstico (úlceras duodenal/dispepsia no ulcerosa) se ha demostrado ser un predictor independiente de falla de la erradicación (Chung y col., 2007;<sup>24</sup> Gisbert y col., 1999).<sup>25</sup> Este no fue el caso del presente estudio ya que al momento de dar a los pacientes toda la terapia, se les insistía de lo importante de cumplir el tratamiento completo por las consecuencias de que la bacteria habite en la mucosa gástrica.

En el presente estudio, además se estableció la relación que existe entre la presencia de los genes *vacA* y *cagA* con la respuesta al tratamiento, se demuestra una importante relación entre el gen *cagA* y la respuesta al tratamiento, ya que, 28 pacientes (57,1%) no respondieron a la terapia triple indicada presentaban el gen *cagA*-positivo. Resultado que no concuerda con el de Van der Hulst y col., (1997)<sup>26</sup> quienes reportaron que la cura de la infección por *H. pylori* se lograba en un número significativamente mayor de pacientes infectados con *H. pylori* *cagA*-positivo 73% que aquellas cepas *cagA*-negativas 52%, ni con las estadísticas de Suzuki y col., 2006<sup>27</sup> las tasas de curación en pacientes infectados con cepas *cagA*-positivas fueron de 83,1% y las de *cagA*-negativas 69,9%.

Desde un punto de vista biológico, la relación entre el éxito o la falla de la terapia de erradicación del *H. pylori* y la presencia del gen *cagA*-positivo ha sido explicada por el aumento de la inflamación en la mucosa gástrica. Una buena correlación entre la positividad del *cagA* y la inflamación gástrica severa ha sido

confirmada De Francesco y col., 2004;<sup>28</sup> Van der Hulst y col., 1997.<sup>25</sup> Como otro mecanismo, se ha reportado que las cepas *cagA*-positivas crecen más rápido que las negativas (Takashima y col., 2001).<sup>29</sup> Ya que los antibióticos están activos durante la división celular, están más activos en bacterias en rápido crecimiento que las bacterias en fase de reposo. Estos puntos sobre una mejor respuesta al tratamiento en individuos contaminados con *H. pylori* *cagA*-positivo crea la incógnita de que ocurre con el comportamiento ante la terapia triple en la muestra estudiada; ameritando la realización de estudios de resistencia genotípica en el estado Lara.

Yamaoka y col., (2002),<sup>16</sup> reportó que la tasa de curación en pacientes infectados con los genotipos *vacA* s1 es de 79,2% y con el genotipo *vacA* s2 72,1%. En contraste, la tasa de curaciones en pacientes infectados con el genotipo *vacA* m1 es 82,7% y con el genotipo *vacA* m2 82,3%. Estos resultados son razonables, ya que en los ensayos clínicos que contienen el gen *cagA* típicamente también tienden a tener genotipos *vacA* s1, confirmando que cepas altamente virulentas están relacionadas con altas tasas de curación. Al comparar la respuesta al tratamiento con las formas alélicas del gen *vacA*, en este estudio se observó, que 18 pacientes (56,3%) de los individuos con genotipo *vacA* s1/m1 respondió a la triple cura, además de ser estadísticamente significativo, y 14 pacientes (66,7%) de los pacientes que no respondieron a la terapia farmacológica indicada eran *vacA* s2/m2.

En los últimos años, se han realizado, muchos estudios clínicos y epidemiológicos encaminados a conocer la microbiología del *H. pylori* y su asociación con la carcinogénesis gástrica. Sin embargo, debido a la gran diversidad genética de dicha bacteria y a que produce diferentes citotoxinas, no está todo determinado y se debe continuar las investigaciones, sobre todo en la población del estado Lara, donde se han evidenciado comportamientos diferentes.

La no respuesta a la triple cura en la población estudiada supera el 50%, y la mayoría de los pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* (57,1%) expresan *cagA*-positivo. Queda mucho por investigar y así lograr disminuir la incidencia de las tan indeseadas consecuencias conversadas.

## Conclusiones

Se pudo determinar que la infección por *Helicobacter pylori* en la población de estudio estuvo cercana a y 100% y la triple cura resultó ineficaz; el presentar la forma alélica *vacA* s1/m1 es estadísticamente significativo para responder a esta terapia farmacológica. Mientras que presentar *vacA* s1/m2 es estadísticamente significativa para no responder a terapia triple.

Por otra parte se evidenció mejoría de los síntomas dispépticos en los pacientes que respondieron favorablemente a la terapia triple.

## Clasificación

Título: Eficacia de la triple cura y su relación con el genotipo de *Helicobacter pylori*.

Área: Gastroenterología

Tipo: Clínico experimental

Tema: *Helicobacter pylori*

Patrocinio: Los laboratorios que se nombran a continuación donaron el tratamiento completo por 14 días a todos los pacien-

tes: Laboratorios Dr. Reddys donando pantoprazol (Zovanta), Laboratorios Vivax calitromicina (Clarivax) y Laboratorio Roemmers amoxicilina (Amoxiduo).

## Referencias Bibliográficas

1. Calvet X. *Helicobacter pylori* Infection: Treatment Options. *Digestion*; 73(1)Suppl:2006;119-128.
2. Giono S, Camorlinga M, Aguilar G. Diagnóstico microbiológico, serológico, genotipificación de *Helicobacter pylori* aislado de biopsias de niños y adultos. Detección molecular de la isla de patogenicidad cag de *Helicobacter pylori*. *Revista Latinoamericana de Microbiología*. 2006;48(2):99-104.
3. Fuccio L, Zagori R, Eusebi L, Laterza L, Cenna V, Ceroni L. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *American college of physicians*. 2009;121-129p.
4. Piñero R, Urrestarazu M, Serrano N y col. Frecuencia del *Campylobacter pylori* en venezolanos aparentemente sanos y asintomáticos. *GEN*; 1989;43(4):276-278.
5. Peraza S, Castro D, Oliver W, y col. Investigación histológica de *Helicobacter pylori* en 265 biopsias gástricas consecutivas. *GEN*;1991;1(45):163.
6. Fuenmayor B, Cavazza M, Beltran L, Gallegos B. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con patología gastrointestinal benigna. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 2002;22(1):27-31.
7. Urbina B, Pinto A, Alvarez M, Castillo J León S. Estudio epidemiológico preliminar de la infección por *Helicobacter pylori* en una población indígena venezolana. *GEN*.2004;58(1).
8. De Sousa L, Vásquez I, Velasco J, Parlapiano D. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por *Helicobacter pylori* en una población de los Andes Venezolanos. *Revista de la Facultad de Farmacia*; 2004;46(2):2-7.
9. Armanie E. Hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos de la infección por los genotipos cag a y vac a del *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia. Servicio de Gastroenterología. Hospital Central Universitario Dr. "Antonio María Pineda". Barquisimeto estado Lara. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto. 2009;34p.
10. Rodríguez Solangel, Otero Patricia, Peralta Dixon, Fernández Maryaurora, Pastran Cristina. Prevalencia de Infección por *Helicobacter Pylori* en una población del estado Nueva Esparta. Correlación Clínica, Endoscópica y Anatomopatológica. *Gen. Revista Venezolana de Gastroenterología*. 2008;62(4)290-291.
11. Mendoza M. Determinar el patrón de sensibilidad in vitro a los antibióticos de uso común de las cepas de *Helicobacter pylori* provenientes de pacientes que se realizan Videogastroscoopia. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto. 2009;48p.
12. Rollan A, Giancaspero R, Fuster F, Acevedo C, Figueroa C, Hola K, Schulz M, Duarte I. The Long-Term Reinfection Rate and the Course of Duodenal Ulcer Disease After Eradication of *Helicobacter pylori* in a Developing Country. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(1):50-56.
13. Vetencourt Sagan Martha Elisa. Determinación de infección por *Helicobacter pylori* mediante métodos de tinción. Servicio de gastroenterología. Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda". Trabajo de grado. Barquisimeto, 1996;23 p.
14. Gutiérrez O, Aponte D, Páramo D. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados con la infección por *Helicobacter pylori* en niños. *Rev Col Gastroenterol* 2001;(16):19-22.
15. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Ikuma M, Sugimura H, Hishida A. Influences of Chymase and Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Polymorphisms on Gastric Cancer Risks in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2006;15(10):1929-1934.
16. Yamaoka Y, Hsu P, Hwang I, Cittelly D, Lai H, El-Zimaity H, Gutierrez O, Kim J, Osato M, Graham D. Clinical Presentation in Relation to Diversity Within the *Helicobacter pylori* cag Pathogenicity Island. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(9):2231-2238.
17. Sahagún J, López L, Cruz R, García M, Peregrina R. Erradicación de *Helicobacter pylori*: esquema triple tradicional versus mismo esquema más probiótico. *Cir. Ciruj.* 2007;(75) 333-336.
18. Sugimoto M, Yamaoka y. Virulence factor genotypes of *Helicobacter pylori* affect cure rates of eradication therapy. *Arch Immunol Ther Exp* 2009;(57) 45-56.
19. Cohen H. Resistencia a *Helicobacter pylori*, La situación en América Latina. II Curso Internacional de Actualizaciones en Gastroenterología. Florencia. 2005.
20. Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management*. 7th ed. Philadelphia: Saunders;2002;775-790.
21. Floch Martin. Infección por *Helicobacter pylori*. *Netter Gastroenterología*. Editorial Masson 1 era edición 2006;pp177-180.
22. Moran Y, Cañas M, Armanie E, Granda N, Valderrama E, Churillo M. Distribución de los genotipos vacA y cagA de *Helicobacter pylori* en relación a características histológicas de gastritis crónica en pacientes de la región centroccidental de Venezuela. XXXII Jornadas Venezolanas de Microbiología "Dra. Beatriz Nieves Blanco". Sociedad Venezolana de Microbiología. Mérida.2009.
23. Navarro J, Fernández N, Sousa F, Cabrera E, Castro M, Ramírez L, Rivera R, Ubiña E, Vera F, Méndez I, Rivas F, Moreno J, Perea E. Efficacy of rifabutin-based triple therapy as second-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *BMC Gastroenterology*. 2007;7:31.
24. Chung S, Lee H, Kim N, Jung S, Kim J, Hwang J. Eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with second-line treatment: non-ulcer dyspepsia compared to peptic ulcer disease. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(76):1293-1296.
25. Gisbert J, Gisbert J, Marcos S, Gra'valos R, Carpio D, Pajares J. Seven-day 'rescue' therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(10):1311-1316.
26. Van der Hulst RW, Van der Ende A, Dekker FW. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997;(113):25-30.
27. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A. Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;(24):273-280.
28. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;(19):407-414.
29. Takashima M, Furuta T, Hanai H. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Gut* 2001;(48):765-773.