

# Resistencia antibiótica del *Helicobacter Pylori*

## *Helicobacter pylori*'s resistance to antibiotics

Alberto Rodríguez Varón, MD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Profesor titular de Medicina Interna y Gastroenterología. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 18-07-11  
Fecha aceptado: 02-08-11

La efectividad de los tratamientos de erradicación del *Helicobacter pylori* (HP) ha disminuido significativamente en los últimos años y esto no es solo nuestra percepción de la experiencia clínica no cuantificada, sino que cada vez con más frecuencia encontramos resultados de estudios que nos alertan sobre cómo con el tratamiento triconjugado estándar (TTS) que tradicionalmente usamos, se alcanzan cifras de erradicación inferiores a las descritas originalmente e incluso menores de 80% que es la cifra mínima descrita en el consenso de Maastricht como aceptable para recomendar el uso de un esquema de primera línea (1-7).

Los principales factores que influyen en la efectividad de un esquema de erradicación son la resistencia antibiótica local y la adherencia al tratamiento.

Desde hace varios años se conoce la resistencia alta al metronidazol que es en promedio de 30-40% con cifras aún mayores en Latinoamérica incluyendo a Colombia, y a pesar de la variación métodos de medición de la resistencia que podría explicar las variadas cifras reportadas entre nosotros, todas están por encima de lo encontrado en otras poblaciones y son superiores a los límites tolerados, por lo que desde hace varios años las diferentes guías de manejo en Colombia no incluyen el metronidazol en las recomendaciones de esquemas de erradicación del HP (8, 9).

Entre nosotros, el esquema triple tradicionalmente recomendado y usado incluye un inhibidor de bomba de protones (IBP) combinado con amoxicilina y claritromicina. Originalmente se alcanzaban cifras de erradicación superiores al 90%; sin embargo, en los últimos años consistentemente encontramos informes en los que la erradicación lograda con este esquema se encuentra entre 70-80%, cifras que dejaron de ser aceptables como para recomendar sistemáticamente su uso (1, 3, 5, 6).

Si consideramos que las dificultades en adherencia a este esquema triconjugado no parecen haber cambiado en los últimos años y que la resistencia a la amoxicilina es rara y se encuentra por debajo del 1%, la resistencia creciente a la claritromicina que en los recientes informes se ubica por encima del 20% y en algunas poblaciones incluyendo Colombia es incluso más alta (9, 10), podría ser el principal factor que individualmente está afectando la efectividad del esquema triconjugado.

La disminución progresiva en la efectividad de la TTS ha motivado la evaluación de nuevas alternativas, entre los que se incluyen los esquemas tetraconjugados con bismuto, el uso de quinolonas como la levofloxacina sustituyendo la claritromicina y la terapia secuencial.

Estudios en los que se comparan los esquemas tetraconjugados (IBP + bismuto + metronidazol + tetraciclina) con el TTS encontramos tasas de erradicación significa-

tivamente superiores con los esquemas tetraconjugados tradicionalmente considerados como de segunda línea (93,3% vs. 69,6%), estos resultados alertan no solo por la superioridad del esquema tetraconjugado, sino por las bajas tasas de erradicación que se alcanzan con el TTS. Aunque el esquema cuádruple podría tener una menor adherencia, es de anotar que esta diferencia encontrada se mantiene incluso después de un análisis por intención de tratar (79,8% vs. 55,4%) (11, 12).

Los esquemas triples en los que se reemplaza la claritromicina por levofloxacina muestran una erradicación global que se aproxima al 80% (81% por protocolo y 77% por intención de tratar) y tampoco parecerían ser una alternativa ideal (13).

La terapia secuencial se ha usado como alternativa a la terapia triple con el propósito principal de disminuir el impacto de la resistencia a la claritromicina. La base farmacológica de la terapia secuencial plantea que durante los primeros 5 días de tratamiento, la amoxicilina debilita la pared celular de la bacteria y de esta forma impide la formación de canales que bloquean la entrada de la claritromicina e inducen la resistencia antibiótica. Los estudios en los que se ha comparado la terapia secuencial con la terapia triple muestran tasas de erradicación superiores para la terapia secuencial, que se mantienen incluso al reemplazar la claritromicina por otros antibióticos como levofloxacina. Los resultados iniciales de erradicación con la terapia secuencial hacían prever que su uso se popularizaría; sin embargo, esto no fue tan evidente, posiblemente por las dificultades de adherencia, dada la mayor complejidad del esquema. Por otro lado, la creciente resistencia a la claritromicina y su asociación con metronidazol podría dar lugar a una sumatoria de resistencias en la segunda fase del esquema. Estudios más recientes muestran que la efectividad de la terapia secuencial, que en los estudios iniciales italianos eran superiores al 90%, también ha disminuido en los últimos años (14-16).

Siguiendo la tendencia pertinente y adecuada de evaluar la efectividad local de los esquemas de erradicación del HP, en este número de la revista se publica el trabajo titulado "Comparación de la terapia secuencial con la triple terapia estándar en la erradicación de *Helicobacter pylori*" en el que por medio de un experimento clínico aleatorizado se comparan las tasas de erradicación logradas con estos dos esquemas y en el que encuentra que las dos terapias tienen una efectividad por intención de tratar similar (63,75% vs. 62%) pero el resultado más importante y preocupante es que ambos esquemas tienen una tasa muy baja de erradicación que están por debajo del mínimo deseable para considerar un esquema de erradicación del HP como adecuado. Aunque este trabajo no permite determinar la explicación a esta pobre efectividad de los esquemas, si se tiene en cuenta

que los sesgos por retiro de pacientes, la adherencia y los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos, se podría inferir que la resistencia antibiótica eventualmente es un factor importante en los resultados.

Los resultados clínicos desalentadores de este estudio son coherentes con los encontrados en otras poblaciones y se constituyen en un elemento adicional de experiencia local que se suma a las publicaciones previas colombianas en las que se muestra que la resistencia antibiótica del HP también es un problema importante y creciente en nuestro medio, y que probablemente esté impactando negativamente la efectividad de los esquemas de erradicación que estamos usando (8-10, 17, 18).

Hace varios años, cuando aceptamos el papel etiológico del HP en múltiples patologías gastrointestinales y cómo su erradicación llevaba a un cambio en la historia natural y el manejo de estas entidades, en todo el mundo se inició una búsqueda sistemática de la mejor alternativa terapéutica para el manejo de esta nueva enfermedad infecciosa, tuvimos como paradigma el tratamiento de erradicación biconjugado, pero como ha ocurrido en la historia del tratamiento de todas las enfermedades infecciosas los paradigmas cambian y una vez confirmamos la pobre efectividad del esquema dual, aceptamos el nuevo paradigma del esquema triconjugado estándar. No fue fácil lograr este cambio en los diferentes niveles de atención médica y aún hoy en día encontramos pacientes inadecuadamente formulados con esquemas duales. Desafortunadamente, cuando nos sentíamos cómodos, la evidencia en diferentes poblaciones y ahora entre nosotros nos muestra que el paradigma del esquema triconjugado estándar debe cambiar.

Aún no tenemos la evidencia suficiente como para recomendar un nuevo esquema ideal y retomando la recomendación del doctor Graham, en el sentido que por encima de los consensos y recomendaciones los médicos debemos usar lo que localmente funcione bien, los resultados de los trabajos realizados en Colombia como el que se publica en este número de la revista deben motivar a los diferentes grupos en nuestro país a realizar investigación para confirmar la real cifra de resistencia local, los factores clínicos y demográficos que pueden determinar esta resistencia, evaluar la efectividad de los esquemas que estamos usando, no solo en trabajos de investigación sino en la práctica clínica diaria, y promover el uso y evaluación de esquemas alternativos entre los que podríamos sugerir la terapia cuádruple y la terapia secuencial con antibióticos que tengan menores tasas de resistencia. Idealmente, el uso de estos nuevos esquemas debería hacerse bajo protocolos de investigación bien diseñados, que nos permitan en un futuro próximo disponer de evidencia sólida local y de esta manera hacer recomendaciones de esquemas efectivos en Colombia que se conviertan en nuestro nuevo paradigma de la erradicación del HP.

## REFERENCIAS

1. Laine L, Suchower L, Frantz J, Connors A, Neil G. Twice-daily, 10 day triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and claritromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2106-12.
2. Vaira D, Zulo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-63.
3. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-25.
4. Graham D, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153.
5. O'Connor A, Gisbert J, McNamara D, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2010. *Helicobacter* 2010; 15 (suppl. 1): 46-52.
6. Gutiérrez O, Otero W, Páez O, Roldán L, Lima E, Reyes R y col. Terapia triple con lansoprazol, amoxicilina y claritromicina durante 10 días (LAC-10) erradica *Helicobacter pylori*. *Rev Colomb Gastroenterol* 2001; 16: 132-135.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
8. Gutiérrez O, Otero W. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol en Colombia. *Rev Col Gastroenterología* 1998; 12: 31-5.
9. Yepes C, Rodríguez A, Ruiz A, Ariza B. Resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá. *Acta Médica Col* 2008; 33: 11-14.
10. Henao SC, Quiroga A, Martínez JD, Otero W. Resistencia primaria a claritromicina en aislamientos de *Helicobacter pylori*. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 110-115.
11. Malfertheiner P, Megraud F, Giguere M, Riviere M. Quadruple therapy with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline, and omeprazole is superior to triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and claritromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2010; (Suppl 1): S-33.
12. Dore MP, Graham DY, Mele R, Marras L, Nieddu S, Manca A, et al. Colloidal bismuth subcitrate-based twice-a-day quadruple therapy as primary or salvage therapy for *Helicobacter Pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 857-60.
13. Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Fernández-Bermejo M, Hernández-Alonso M, Vinagre G, Dueñas C, et al. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1077-84.
14. Jafri NS, Hornung CA, Howden CA. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naïve to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148: 1-10.
15. Sanchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert J, Titó L, Castro M, Ten Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1-4.
16. Gatta L, Vakil N, Leandro G, DiMario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults and Children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-79.
17. Henao S, Otero W, Martínez J, Ángel LA. Resistencia primaria de *Helicobacter pylori* a metronidazol en Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 10-15.
18. Trespalacios AA, Otero W, Mercado Marcela. Resistencia de *Helicobacter pylori* a claritromicina, amoxicilina y metronidazol en pacientes colombianos. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25: 31-8.