

Estado actual de la resistencia de *Helicobacter pylori* a tetraciclina: revisión sistemática de la literatura

Paola Ramírez-Bulla¹, Marcela Mercado-Reyes¹, Alba Alicia Trespalacios-Rangel¹,
Jenny Avila-Coy¹; William Otero-Regino²

¹ Grupo de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D.C., Colombia.

² Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

* alba.trespalacio@javeriana.edu.co

Recibido: 23-05-2012; Aceptado: 13-07-2012

Resumen

Objetivo. Determinar la prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori* a tetraciclina y las posibles mutaciones que generan esta resistencia mundialmente. **Materiales y método.** Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en las bases de datos: Medline, Science Direct (Elsevier), Ovid, Pubmed, Lilacs y MEDICLATINA, con el uso de palabras clave relevantes. La extracción de los datos fue independiente y se realizaron listas de verificación para evaluar la calidad metodológica de los estudios. El análisis de la información fue realizado en el programa RevMan 5®. **Resultados.** Se evidenció resistencia a tetraciclina por *Helicobacter pylori* con prevalencias de 1% para Norte América, 8% para Centro y Sur América; 5% para Asia y 2% para Europa. La alta resistencia se debe a la triple mutación AGA(926-928)-->TTC, en el gen 16S rDNA. **Conclusiones.** La resistencia antibiótica es una de las causas que más se asocia a falla terapéutica en la erradicación de *Helicobacter pylori*, así como la poca adherencia al tratamiento y el uso indiscriminado de antibióticos. Se evidenció que la tasa de resistencia a tetraciclina aumenta después de un primer tratamiento con este antibiótico, sin embargo la prevalencia de la resistencia global a tetraciclina es baja sin aún alcanzar límites que impidan su utilización en los esquemas de tratamiento.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, tetraciclina, resistencia, mutación, tratamiento, epidemiología, 16S rRNA.

Abstract

Current status of *Helicobacter pylori* resistance to tetracycline: a systematic review of the literature. **Objective.** To determine the prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to and the possible mutations that generate this worldwide resistance. **Materials and methods.** A systematic search for literature was performed in the databases Medline, Science Direct (Elsevier), Ovid, PubMed, Lilacs and MedicLatina using relevant key words. Data extraction was independent and checklists were prepared to assess the methodological quality of the studies. Analysis of information was done with RevMan 5®. **Results.** We found *Helicobacter pylori* resistance prevalence rates of 1% for North America, 8% for Central and South America, 5% for Asia, and 2% for Europe. The mutation associated to this resistance is in the 16S rDNA gene at nucleotide position 967TTC to AGA965 responsible of high resistance to tetracycline. **Conclusions.** Antibiotic resistance is one of the causes most associated to treatment failure in the eradication of *Helicobacter pylori*, as well as poor adherence to treatment and indiscriminate use of antibiotics. We also evidenced that the rate of tetracycline resistance is higher when it is used in a second treatment scheme. The distribution of resistance is variable in different areas and it is important to know these resistances to avoid treatment failures.

Key words: *Helicobacter pylori*, tetracycline, resistance, mutation, treatment, epidemiology, 16S rRNA.

Resumo

Estado atual da resistência do *Helicobacter pylori* à tetraciclina: uma revisão sistemática da literatura. Objetivo. Determinar a prevalência da resistência do *Helicobacter pylori* à tetraciclina e possíveis mutações que geram esta resistência a nível mundial. **Materiais e métodos.** Foi realizada uma procura sistemática da literatura nas bases de dados Medline, Science Direct (Elsevier), Ovid, Pubmed, Lilacs e MEDICLATINA, usando palavras-chave relevantes. A extração dos dados foi independente e realizaram-se listas de verificação para avaliar a qualidade metodológica dos estudos. A análise dos dados foi realizada em REVMAN 5®. **Resultados.** Foi evidenciada a resistência de *Helicobacter pylori* com taxas de prevalência de 1% para a América do Norte, 8% para América Central e América do Sul; 5% para Ásia e 2% para Europa. A mutação associada a estas resistências no gen 16S rDNA nos nucleótidos da posição AGA965 a 967TTC é responsável da alta resistência à tetraciclina. **Conclusões.** A resistência aos antibióticos é uma das razões mais associadas à falha do tratamento na erradicação de *Helicobacter pylori*, assim como a pouca adesão ao tratamento e uso indiscriminado de antibióticos; também foi evidente que a taxa de resistência à tetraciclina é maior quando utilizado em regime de segundo tratamento; a distribuição da resistência varia em diferentes áreas e é importante saber estas resistências a fim de evitar falhas terapêuticas.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*, tetraciclina, resistência, mutação, tratamento, epidemiologia, 16S rRNA.

Introducción

La bacteria *Helicobacter pylori* es un organismo microaerófilo, Gram negativo, ureasa, catalasa y oxidasa positivos, de crecimiento lento, en forma de espiral, con dos a seis flagelos que le dan la motilidad necesaria para soportar el peristaltismo gástrico y penetrar en la mucosa del estómago (1, 2). Se estima que infecciones por *Helicobacter pylori* ocurren en aproximadamente el 50% de la población mundial y está asociada al desarrollo de diferentes enfermedades gastroduodenales (3). La infección se puede adquirir durante la infancia y el microorganismo puede persistir en la mucosa gástrica durante toda la vida si no es tratado. *H. pylori* causa gastritis crónica posterior a la infección inicial, puede permanecer silente durante mucho tiempo debido al equilibrio dinámico entre la bacteria y su hospedero, o desarrollar enfermedades más graves (1). Aproximadamente el 10% de los individuos infectados, desarrolla ulcera péptica; del 1 al 3% desarrolla adenocarcinoma gástrico y menos del 0,1% linfoma gástrico tipo MALT (4).

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), demostró la asociación entre la infección por *H. pylori* y cáncer gástrico. A pesar de que se ha observado una disminución general de la incidencia de este cáncer, sigue siendo el cuarto tipo más común y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo (5). Datos del Ministerio de la protección Social y del Instituto de Cancerología de Colombia indicaron para el año 2009, 342 casos nuevos de cáncer de estómago, representando el 6,3% de todos los tipos de cáncer reportados para este año, antecedido por cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata y cáncer de glándula tiroideas (6).

Independientemente de la histología, la mayoría de cánceres gástricos, presentan infección por *H. pylori*, estos tumores muy rara vez surgen de la mucosa gástrica sin inflamación. Por lo tanto, *H. pylori* se ha considerado como factor

altamente relacionado con el desarrollo de cáncer gástrico (7). De igual manera, la mayoría de cepas de *H. pylori* expresan factores de virulencia que se han desarrollado para afectar las vías de señalización celular del hospedero. Entre las muchas características únicas de *H. pylori*, una de las más notables es su capacidad de sobrevivir durante décadas en el ambiente gástrico, debido a la incapacidad del hospedero para eliminar la infección y al metabolismo de la urea, que por medio de la ureasa produce dióxido de carbono y amonio generando un ambiente neutro que envuelve a la bacteria (4).

La erradicación de *H. pylori* disminuye el riesgo de cáncer gástrico en individuos infectados sin lesiones pre-malignas, esto ha sido demostrado con estudios en cohortes de seguimiento en los que la erradicación de *H. pylori* reduce significativamente el desarrollo de lesiones malignas (8).

Las principales razones del fracaso en la erradicación de la infección por *H. pylori* incluye la resistencia a los antibióticos y la pobre adherencia al tratamiento (9). Las tasas de resistencia varían notablemente en diferentes áreas geográficas por lo tanto la selección de regímenes terapéuticos necesita ajustes de acuerdo a los patrones de resistencia local. La prevalencia de resistencia a antibióticos en varias regiones se asocia con el uso general de antibióticos en la región (10). Entre los tratamientos de erradicación de *H. pylori*, se encuentra el esquema de primera línea que está compuesto por un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina o metronidazol, este esquema es más efectivo si se extiende por más de siete días. Debido al aumento de la resistencia a los antibióticos usados en el tratamiento de primera línea, es necesario replantear el uso de este esquema en diferentes regiones (11).

El esquema de rescate en caso de fracaso del primer tratamiento es el esquema cuádruple que consiste en un inhibidor de la bomba de protones, más citrato de bismuto,

tetraciclina y metronidazol con eficacia media del 80%. De haber un segundo fracaso, es necesario realizar cultivo de *H. pylori* para conocer su sensibilidad antimicrobiana. Dentro de los antibióticos en el esquema de tercera línea están levofloxacina, furazolidona, rifabutina y azitromicina, siendo levofloxacina el mejor documentado y se recomienda su uso con amoxicilina más el inhibidor de la bomba de protones (12,11).

En el esquema cuádruple de erradicación de *H. pylori*, tetraciclina es un antibiótico fundamental (13). Sus valores de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) generalmente reportados están entre 0,25 y 2 mg/L y la resistencia al antibiótico está por encima de 4 mg/L de CMI (14). Uno de los antibióticos que muestra menor tasa de resistencia primaria es tetraciclina (15). Este es un inhibidor de la síntesis de proteínas que tiene actividad contra las bacterias Gram positivas y Gram negativas (16), se une a la subunidad 30S-ribosomal y bloquea la unión de aminoacil-tRNA, evitando la formación de las cadenas peptídicas (3). Se han propuesto varios factores de resistencia de *H. pylori* a tetraciclina como son absorción del antibiótico, inactivación enzimática de la tetraciclina e incremento de bombas de expulsión, sin embargo, el mecanismo más estudiado es la mutación en el gen 16S rDNA (17).

El gen 16S rDNA, es un componente de la subunidad 30S ribosomal, el cual es el blanco de la tetraciclina. Diferentes investigaciones han identificado una triple mutación para adquirir esta resistencia y una sustitución de los nucleótidos AGA(926-928)-->TTC responsable de los altos niveles de resistencia de *H. pylori* a tetraciclina (18). La resistencia bacteriana a tetraciclina, aunque no es tan alta, parece ir en aumento. Las cepas resistentes muestran un rango amplio de CMI (2-256 mg/L) (22). Estudios recientes han identificado de 2 a 6 sitios probables en la interacción ribosomal de alta afinidad a los antibióticos, mientras que otras investigaciones bioquímicas reportan sitios múltiples de unión de baja afinidad con CMI menores o iguales a 4 mg/L (19).

Además de las fallas terapéuticas por mutaciones genéticas que presenta la bacteria para hacer resistencia a tetraciclina, existen otras que son explicadas por falta de adherencia al medicamento además de condiciones del huésped, relacionadas con la absorción del antibiótico. Los datos de resistencia reportados son bajos para Europa (2,1%), Asia (2,4%) y América (2,7%). Sin embargo las tasas más altas se han encontrado principalmente en Corea (8,8%), Chile (26,8%) y Camerún (49,3%), (20).

Entre las pruebas de evaluación de susceptibilidad microbiana se incluyen métodos como el E-test y el método de dilución en agar siendo este último, el método de referencia avalado

por “*Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)*”. Esta prueba está basada en cultivos de *H. pylori* en los que se determina la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos comúnmente usados en la terapia de erradicación, aunque es de elección, no se realiza rutinariamente en el diagnóstico de resistencia del *H. pylori* por su compleja metodología (21). El método de E-test es altamente concordante con el método de referencia y está recomendado por la “*British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)*” (21, 22).

Debido a las múltiples diferencias encontradas sobre la resistencia a tetraciclina en el tratamiento para la erradicación de *H. pylori*, el objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia global de la resistencia de *H. pylori* reportada en la literatura científica en diferentes áreas geográficas, así como la búsqueda de las posibles causas de esta resistencia.

Materiales y métodos

Para la búsqueda de los artículos se realizó una exploración en bases de datos Medline, Science Direct (Elsevier), Ovid, Pubmed, Lilacs y MEDICLATINA, fechados desde 1998 a 2011, escritos en español o en inglés. Para la búsqueda se incluyeron palabras clave como: *H. pylori*, tetraciclina (tetracycline), resistencia (resistance), tratamiento (treatment), epidemiología (epidemiology). No hubo restricción en cuanto a la edad, tipo de resistencia (primaria o secundaria) y las patologías de base de los participantes. Se incluyeron artículos que: 1) presentaran la prevalencia de la resistencia de *H. pylori* a tetraciclina y/o que reportaran mutaciones relacionadas con la resistencia. 2) en los cuales la resistencia se hubiera evaluado por métodos de dilución en agar, E-test o técnicas de biología molecular. 3. Estudios con diseño de investigación descriptiva. Se excluyeron 1) reportes de tesis doctorales, literatura gris, revisiones o cualquier otro tipo de estudio que no fuera descriptivo, 2) Artículos en los cuales la resistencia fue evaluada por el método de difusión en disco, 3) estudios en donde no se explica claramente la metodología de las pruebas utilizadas y 4) Artículos que no describen claramente la resistencia a este antibiótico.

Extracción de datos

Posterior a la selección de los artículos, los datos se extrajeron en un formato estandarizado. De cada uno de los artículos seleccionados se obtuvieron datos de: sensibilidad antibiótica, tipo de mutaciones encontradas, tipo de pruebas microbiológicas realizadas para evaluar la sensibilidad de las muestras y número de participantes del estudio. Para evaluar la calidad de los artículos se realizó una lista de chequeo basada en los parámetros de la guía para usuarios

de la literatura médica (23). Dos observadores realizaron de forma independiente y ciega la evaluación de calidad de los estudios, asignándole un puntaje final a cada uno. Los ítems de evaluación de la calidad se muestran en la tabla 1. Una vez seleccionados los artículos que cumplieron los requisitos metodológicos de calidad, de cada artículo se obtuvieron datos de porcentaje de resistencia, en caso que no fueran reportados estos datos por los autores se extrajo la información para hallarlos. Los resultados de cada estudio fueron ingresados al programa RevMan5® de la Biblioteca Cochrane. La evaluación de la calidad metodológica de los artículos se realizó mediante la comprobación de cumplimiento de parámetros establecidos para una revisión de estudios descriptivos mediante una lista de chequeo. Los desacuerdos fueron resueltos con la ayuda de dos expertos por medio de discusión de acuerdo a los criterios establecidos.

Resultados

Extracción de datos

La búsqueda de la literatura arrojó un total de 60 artículos los cuales fueron sometidos a evaluación por parte de dos evaluadores independientes. De estos, 53 cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos. Se excluyeron los artículos en los cuales la metodología utilizada no era adecuada y no estaba descrita y en los que la resistencia no se describía claramente. Posteriormente, el número de artículos incluidos para el análisis en el programa RevMan 5 basado en su título, resumen, metodología y resultados fueron 53, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y

exclusión señalados anteriormente. Sin embargo, de los 53 artículos, sólo 39 cumplían con los estándares de calidad (Figura 1).

Evaluación de la calidad metodológica

Como se muestra en la figura 2, la calidad metodológica de los estudios evaluados estuvo en los rangos de “calidad adecuada” en la mayoría de los aspectos evaluados; en todos los artículos se describía claramente la metodología de las pruebas utilizadas y el uso de controles estándares para evaluar la validez de las pruebas, 39 artículos reportaron la resistencia o los valores para calcular dicha resistencia, 5 artículos reportaron la mutación evaluada, 12 artículos reportaron una resistencia primaria y 5 reportaron resistencia secundaria, 15 artículos no describieron que tipo de resistencia evaluada y todos los estudios reportaron las conclusiones hechas por los autores.

Discusión

La revisión de la literatura demostró que hay mayor prevalencia de resistencia a tetraciclina en Centro y Sur América con 8% de resistencia, seguido por Asia con 5%, Europa 2% y Norte América con el 1%.

Las mutaciones asociadas a la resistencia de *H. pylori* se muestran en la tabla 3. En todos los artículos se secuenció un fragmento del gen 16S rDNA, donde se evidenció cambios en las secuencias nucleotídicas. Mutaciones puntuales en las cepas susceptibles a este antibiótico se asocian con bajos niveles de MIC (1 ó 2 mg/L vs., ≥ 4 mg/L) (24). Además,

Tabla I. Ítems para evaluación de la calidad metodológica de los artículos.

Ítem 1.	¿Se realizó una descripción detallada de los métodos para realizar las pruebas de susceptibilidad a tetraciclina?
Ítem 2.	¿Se estableció la resistencia de <i>H. pylori</i> a tetraciclina o valores para calcular dicha resistencia?
Ítem 3.	¿Se estableció la posible mutación asociada con la resistencia y fue reportada mediante una técnica adecuada?
Ítem 4.	¿Fueron precisados los sesgos en el estudio?
Ítem 5.	¿Se utilizaron pruebas controles para evaluar el método utilizado?
Ítem 6.	¿La resistencia reportada a tetraciclina fue primaria?
Ítem 7.	¿La resistencia reportada a tetraciclina fue secundaria o posterior a un tratamiento previo?
Ítem 8.	¿Fueron reportadas las conclusiones hechas por el autor con los datos y/o análisis reportados en la revisión?

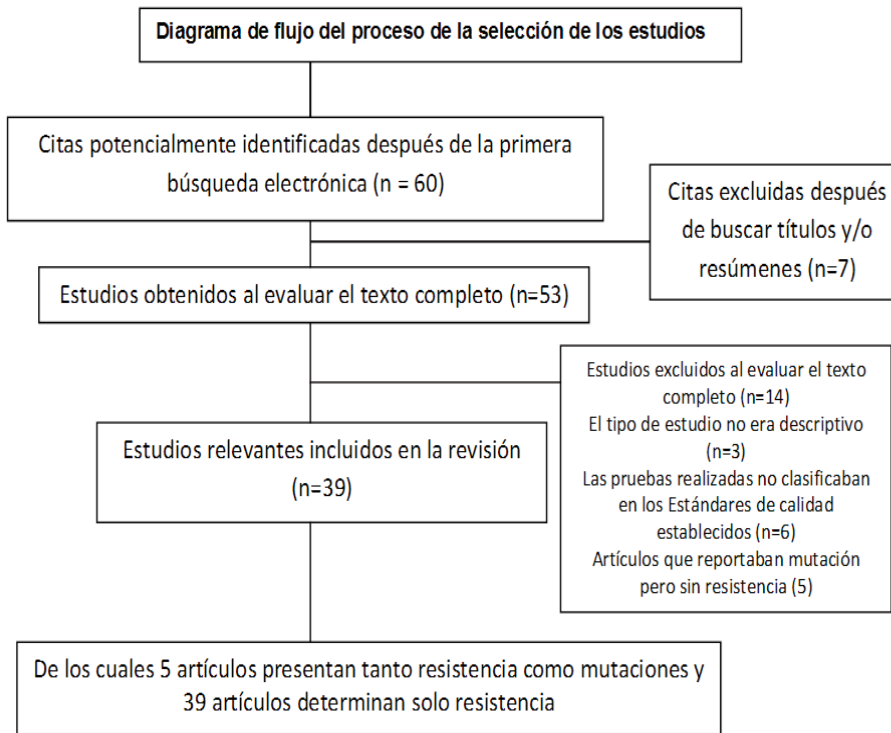


Figura 1: Proceso de selección de los estudios para la revisión sistemática de la literatura.

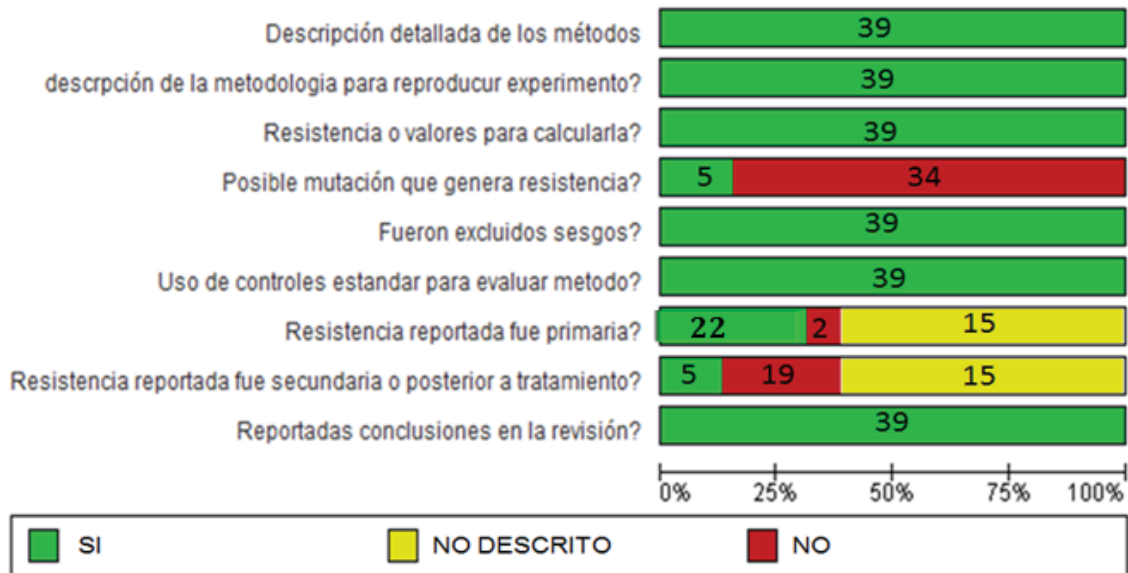


Figura 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de la literatura.

Tabla 2: Frecuencia de resistencia de *Helicobacter pylori* frente a tetraciclina reportada en diferentes continentes

Año	País de origen	Método usado	No. de muestras	Tipos de resistencia	Muestras resistentes	% de resistencias IC: 95%	Ref.
Norte América							
2005	USA	ADM	227	Primaria y secundaria	8	4%	(24)
2006	USA	ADM	352	Primaria	0	0	(25)
2011	USA	ADM	531	No reportada	0	0	(26)
Tasa de resistencia total de Norte América			1110		8	0,72% IC:(0,2%-1%)	
Sur América y Centro América							
2010	Chile	ADM	41	Primaria	11	26,80%	(27)
2008	Cuba	PCR	28	No reportada	3	10,7	(1)
2007	Chile	ADM	41	Primaria	11	26,80%	(28)
2010	Cuba	E-test	40	No reportada	0	0	(29)
2009	Colombia	E-test	88	No reportada	0	0	(30)
2010	Brasil	E-test	45	No reportada	0	0	(31)
2003	Brasil	ADM	155	No reportada	13	9%	(32)
2003	Ecuador	E-test	42	No reportada	0	0	(33)
Tasa de resistencia total de Sur y Centro América			480		38	7,9% IC:(5%-10%)	
Asia							
2001	Corea	ADM	456	No reportada	24	5,30%	(13)
2002	Libano	E-test	54	Secundaria	1	2%	(34)
2006	Japon	ADM	25	Secundaria	0	0	(35)
2007	Iran	E-test	69	No reportada	2	2,90%	(36)
2010	China	ADM	293	Primaria	1	2,93%	(37)
2010	Corea	ADM-PCR	222	Primaria	57	25,70%	(38)
2002	Israel	E-test	138	No Reportada	0	0	(39)
2011	China	E-test	73	Primaria	0	0	(40)
2011	Irán	ADM	42	Secundaria	2	5%	(41)
2010	Irán	E-test	121	No reportada	4	3%	(42)
2010	China	E-test	164	Primaria y secundaria	2	1,20%	(43)
2010	Irán	E-test	132	No reportada	4	9%	(44)
2011	Malasia	E-test	187	Primaria	0	0	(45)
2009	India	ADM	63	No reportada	0	0	(46)
Tasa resistencia total de Asia			2039		97	4,75% IC:(4%-7%)	

Continuación tabla 2

Año	País de origen	Método usado	No. de muestras	Tipos de resistencia	Muestras resistentes	% de resistencias IC: 95%	Ref.
Europa							
2008	Bulgaria	ADM	ANT 592	Primaria y secundaria	ANT 26	ANT 4,4%	(47)
			NNT 73		NNT 2	NNT 2,7%	
			AT 90		AT 12	AT 13,3%	
2009	Bulgaria	ADM	ANT 744	Primaria y secundaria	ANT 33	ANT 4,4%	(47)
			NNT 103		NNT 2	NNT 1,9%	
			AT 123		AT 13	AT 10,6%	
2005	Alemania	E-test	150	No reportada	8	12%	(17)
2000	Portugal	E-test	394	No reportada	0	0	(49)
1998	Alemania	E-test	271	No reportada	0	0	(50)
2010	Francia	E-test	530	No reportada	0	0	(51)
2011	Finlandia	E-test	505	Primaria	1	5%	(52)
1999	Italia	E-test	206	Primaria	29	14%	(53)
2001	España	E-test	140	Primaria	1	0,70%	(54)
1999	Holanda	E-test	231	No reportada	0	0	(55)
2006	Madrid	ADM	36	No reportada	0	0	(56)
2009	Polonia	E-test	142	No reportada	0	0	(57)
2009	Alemania	E-test	1118	Primaria y secundaria	1	<0,1%	(58)
2005	Inglaterra	E-test	1006	No reportada	18	1,80%	(59)
Tasa de resistencia total de Europa			6454		146	2,26% IC:(2%-3%)	
Tasa total de resistencia de H. pylori a tetraciclina mundial			10083		289	2,80%	

Tabla 3: Mutaciones asociadas a la resistencia de tetraciclina

Año	País de origen	Método usado	No Muestras	No Resistentes	(%) de resistencia	Probable mutación	Ref.
NORTE AMERICA							
2005	USA	DNA ADM Sens. MIC >1mg/L	227	8	4%	Tipo de sustitución en el nucleótido (AGA 965-967) MIC ente 4-8µg/mL A965G 5 Aislamientos A967C 2 Aislamientos A967T 1 Aislamiento A965T 2 aislamiento Ningún cambio 2 Aislamientos	(24)
SUR AMERICA Y CENTRO AMERICA							
2010	Chile	PCR-RFLP Sens. MIC > 1mg/L	41	11	26.8%	Mutación en 16S rDNA con un rango de MIC de 2mg/L A928C 1 Aislamiento AG926-927 GT 6 Aislamientos AGA 926-928 GGC 4 Aislamientos	(27)
2008	Cuba	ADM, PCR-RFLP Sens. MIC >1mg/L	28	3	10.7%	Mutación en 16S rDNA con un rango de MIC de 2mg/L A926G A926T A928T	(60)
EUROPA							
2009	Alemania	RT-PCR E-test Sens. MIC > 1mg/L	1118	1	<0.1%	Mutación en el gen 16S rDNA GA927-928TC	(58)
2005	Inglaterra	RT-PCR E-test Sens. MIC > 4mg/L	1006	3	0.2%	Mutación en el gen 16S rDNA A926G 2 Aislamientos MIC 4 mg/L	(59)

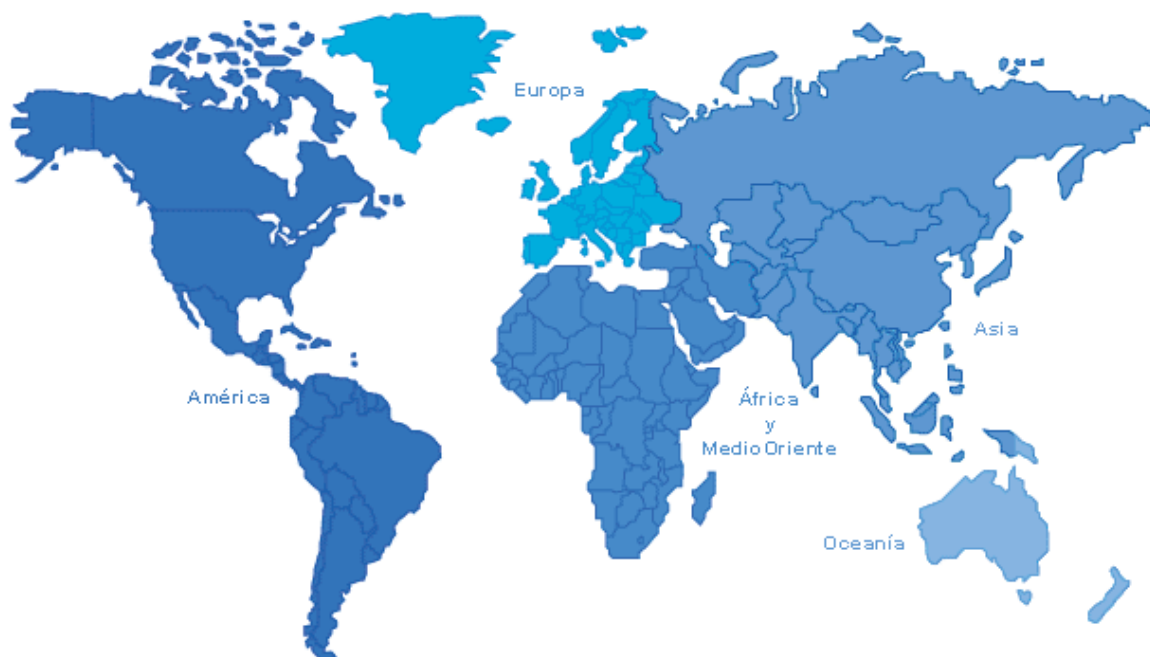


Figura 3. Prevalencia de la resistencia mundial de *H. pylori* frente a tetraciclina.

Tabla 4: Resistencia mundial primaria de tetraciclina.

Año	PAIS DE ORIGEN	Método usado	No Muestras	Tipo de Resistencia	Cepas resistentes	(%) de resistencia	Ref.
2006	USA	ADM	352	Primaria	0	0	(25)
2010	Chile	ADM, PCR	41	Primaria	11	26,8%	(27)
2007	Chile	ADM	41	Primaria	11	26,8%	(28)
2010	China	ADM	293	Primaria	1	2,93%	(37)
2010	Corea	ADM- PCR	222	Primaria	57	25,7%	(38)
2011	China	E-test	73	Primaria	0	0	(40)
2011	Malasia	E-test	187	Primaria	0	0	(45)
2008	Bulgaria	ADM	ANT 592 NNT 73	Primaria y secundaria	ANT 26 NNT 2	ANT 4.4% NNT 2.7%	(47)
2009	Bulgaria	ADM	ANT 744 NNT 103	Primaria y secundaria	ANT 33 NNT 2	ANT 4.4% NNT 1.9%	(48)
2011	Finlandia	E-test	505	Primaria	1	5%	(52)
1999	Italia	E-test	206	Primaria	29	14%	(53)
2001	España	E-test	140	Primaria	1	0.7%	(54)
Tasa de resistencia Mundial primaria			3572		185	5,1% IC 95% (4%-6%)	

TABLA 5: Resistencia Secundaria Mundial de tetraciclina.

Autor	Año	País de origen	Método usado	No Muestras	Tipo de Resistencia	Tet R No	Tet R (%)
Sharara, A et al (34)	2001	Líbano	E-test	54	Secundaria	1	2%
Matsushima, M et al (35)	2006	Japón	ADM	25	Secundaria	0	0
Shokrzadeh, L et al (41)	2011	Irán	ADM- PCR	42	Secundaria	2	5%
Boyanova, L et al (47)	2008	Bulgaria	ADM	AT 90	Primaria y secundaria	12	AT 13,3%
Boyanova, L et al (48)	2009	Bulgaria	ADM	AT 123	Primaria y secundaria	13	AT 10,6%
Tasa de resistencia Mundial secundaria				334		28	8,4% IC 95% (5%-11%).

se evidenció que una sustitución simple del nucleótido A965C o A965T y A967C o A967T, estaban asociadas a la reducción de tamaño del sitio de unión de tetraciclina en la subunidad 30S ribosomal (24).

En los estudios consultados, se describen que altos niveles de resistencia a tetraciclina están relacionados con una sustitución completa de la tripleta AGA(926-928)-->TTC, induciendo valores de CMI de hasta 64 mg/L y sustituciones dobles con valores de CMI de hasta 8mg/L. Las sustituciones puntuales presentan valores menores o iguales a 4mg/L de CMI relacionadas con bajas resistencias en la misma región como se mencionó anteriormente (60,27). Sin embargo, en los experimentos de mutaciones, ninguna cepa mostró la mutación de la tripleta completa. Es importante destacar que en la mayoría de estudios se evidenciaron mutaciones en sólo uno o dos nucleótidos, dando como resistencia valores menores o iguales a 4mg/L, evidenciando así, sensibilidad al antibiótico, también es importante indicar que en la tabla 3, donde se indican las mutaciones asociadas a la resistencia de tetraciclina, la variación de las resistencias de *H. pylori* frente a tetraciclina varía de forma radical en los diferentes continentes, indicando la importancia de estudios locales que indiquen sensibilidades de los microorganismos y mutaciones relacionadas.

En los estudios realizados para determinar las mutaciones que se relacionan con la resistencia de tetraciclina, se tomaron como referencia valores de CMI >1mg/L, para determinar los valores de CMI en bajas concentraciones. Sin embargo, en la literatura consultada los rangos son: para resistencia ≥

4 mg/L y para sensibilidad 0,25- 2 mg/L (2). Esto se realizó con el fin de comprobar que las mutaciones en uno o dos nucleótidos, efectivamente generaban resistencias en bajas concentraciones con valores >1mg/L (Tabla 3).

En las tablas 4 y 5 se clasificaron los artículos que informaban que tipo de resistencia a tetraciclina habían evaluado (primaria o secundaria) con valores globales de 5,1% (IC95% 4-6%) y 8,4% (IC95% 5-11%) respectivamente. Se demuestra así que una de las razones de aparición de resistencia a tetraciclina está asociada con tratamiento previo con este antibiótico, generando que *H. pylori* presente mutaciones de resistencia a tetraciclina. Sin embargo, la mayoría de artículos consultados no describían si esta resistencia era primaria o secundaria ya que los pacientes entrevistados no recuerdan que antibióticos han tomado previamente o tampoco se puede determinar si este fue prescrito para otro tipo de infección. La falta de este tipo de información impide que la investigación acerca de mutaciones post tratamiento se pueda explicar ampliamente.

Como se demuestra en esta revisión, la resistencia de *H. pylori* a tetraciclina es muy baja en la mayoría de los países, siendo el valor más alto 8,4%, encontrado en Centro y Sur América. No obstante la baja tasa de resistencia, la utilización de este antimicrobiano se limita a los tratamientos de rescate como terapia cuádruple con bismuto, de acuerdo a la recomendación del último consenso de Maastricht en 2007 (11). En nuestro medio hace una década se demostró eficacia de 80% de un esquema de rescate como terapia concomitante, la cual incluía tetraciclina (terapia cuádruple sin bismuto) (61).

Dada la complejidad de los esquemas de terapias cuádruples con bismuto, se ha ensayado la utilización de omeprazol dos veces al día, mas una cápsula tres veces al día que contiene tetraciclina, metronidazol y bismuto (Pylera®), logrando tasas de éxito por encima del 90% (62). Teniendo en cuenta que a nivel mundial, son muy bajas las tasas de éxito con las terapias triples que utilizan metronidazol, claritromicina o levofloxacina, no superando el 80% (63) y que en el medio colombiano son inferiores a este valor, sería de suma importancia, para Colombia investigar la tasa de resistencia a la tetraciclina y si se demuestra que es muy baja, al igual que la amoxicilina (2,6%), pudiera incluirse en terapias alternas, bien sea en la forma de administración como el Pylera® o diseñando nuevos esquemas con este medicamento administrado dos veces al día, teniendo en cuenta que su vida media plasmática es de seis horas (64).

Conclusiones

Los estudios revisados demuestran tasas de prevalencia de resistencia de *Helicobacter pylori* de 1% para Norte América, 8% para Centro y Sur América; 5% para Asia y 2% para Europa. Las mutaciones más reportadas fueron A926G y A926T y sólo se encontró una sustitución del codón AGA926-928GGC y en ningún aislamiento de los incluidos en la revisión se encontró la mutación responsable de alta resistencia AGA926-928TTC. Se evidenció que la tasa de resistencia a tetraciclina es mayor cuando la administración del antibiótico es en un segundo tratamiento, indicando la importancia del control de la venta de antibióticos.

Agradecimientos

Al grupo de *Helicobacter pylori*, a Jenny Ávila y Liliana Rosero, por su colaboración, consejos, apoyo y asesoría.

Financiación

Este trabajo fue financiado por COLCIENCIAS proyecto código 120340820464.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con respecto a este estudio.

Referencias

1. Ricci V, Romano M, Boquet P. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa. *World Journal of Gastroenterology* 2011; **17** (11): 1383-1399.
2. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiologic Reviews* 2000; **22** (2): 283-297.
3. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004; **113** (3): 321-333.
4. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clinical Microbiology Reviews* 2010; **23** (4): 713-739
5. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2010; **7** (11): 629-641.
6. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cáncer. Anuario estadístico 2009. República de Colombia 2011.
7. Asaka M, Kato M, Graham DY. Prevention of Gastric Cancer by *Helicobacter pylori* Eradication. *Internal Medicine* 2010; **49** (7):633-636.
8. Mera R, Fonham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuolo MB, Camargo MC, and Correa P. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 2005; **54**:1536-1540.
9. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World Journal of Gastroenterology* 2011; **17** (35): 3971-3975.
10. Selgrad M, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Gastroenterology* 2011; **27**: 565-570
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ, The European *Helicobacter* Study Group (EHSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; **56**, 772-781.
12. Latorre R, Gallo G. *Helicobacter pylori*: su importancia practica en la gastroenterología. *Revista Medica Clinica Los Condes* 2008; **19** (4) 323-329.
13. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, Graham DY, Kwon DH. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001; **47**: 459-461.
14. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Ierardi E. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2011; **15**; **2** (3): 35-41.

15. Megraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdorffer E, O'morain C, Spiller R, Unge P, van Zanten SV, Wrangstadh M, and Burman CF. Antimicrobial Susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; **43**, 2747-2752.
16. Anoushiravani M, Falsafi T, Niknam V. Proton motive force-dependent efflux of tetracycline in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Journal of Medical Microbiology* 2009; **58**, 1309-1313.
17. Glocker E, Berning M, Gerrits MM, Kusters JC and Kist M. Real-time PCR screening for 16S rRNA mutations associated with resistance to tetracycline in *Helicobacter pylori*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; **49**, 3166-3170.
18. Nonaka L, Connell SR, Taylor D. 16S rRNA mutations that confer tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* decrease drug binding in *Escherichia coli* ribosomes. *Journal of Bacteriology* 2005; **187**, 3708-3712.
19. Trieber CA, Taylo DE. Mutations in the 16S rRNA Genes of *Helicobacter pylori* mediate resistance to tetracycline. *Journal of Bacteriology* 2002; **184** (8): 2131-140.
20. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* Antibiotic resistance: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2010; **19** (4): 409-414.
21. Ávila JM, Rey M, Mercado MM, Villamizar OR, Otero W, Trespalacios A. Comparación de las pruebas de dilución en Agar y PCR para determinación de susceptibilidad antimicrobiana de *Helicobacter pylori*. Revisión sistemática de la literatura. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2009; 116-127.
22. Rey M, Avila JM, Trespalacios AA, Villamizar OR, Otero W, Mercado MM. Sensibilidad y especificidad de E-test para la determinación de susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Helicobacter pylori*. *NOVA*. 2008; **6**(6): 220-229.
23. Jaeschke R, Gordon H, Guyatt, MD y Sackett DL. Guías para usuarios de la literatura médica, parte B ¿Cuáles son los resultados?, ¿me ayudarán a la asistencia de mis pacientes? *Journal of American Medical Association* 1997; 703-707.
24. Yih Wu J, Kim JJ, Reddy R, Wang WM, Graham DY, Kwon DH. Tetracycline-resistant Clinical *Helicobacter pylori* Isolates with and without mutations in 16S rRNA-encoding genes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; **49** (2): 578-583.
25. Bruce MG, Bruden DL, McMahon BJ, Hennessy TW, Reasonover A, Morris J, Hurlburt DA, Peters H, Sacco F, Martinez P, Swenson M, Berg DE, Parks D y Parkinson AJ. Alaska sentinel surveillance for antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* Isolates from Alaska native persons, 1999-2003. *Helicobacter* 2006 **11**: 581-588.
26. Tveit AH, Bruce MG, Bruden DL, Morris J, Reasonover A, Hurlburt DA, Hennessy TW, y McMahon B. Alaska sentinel surveillance study of *Helicobacter pylori* isolates from Alaska native persons from 2000 to 2008. *Journal of Clinical Microbiology* 2011; **49** (10) 3638-3643.
27. Toledo H, y López -Solís R. Tetracycline resistance in Chilean clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Journal of Antimicrobial and Chemotherapy* 2010; **65**: 470-473.
28. Vallejos C, Garrido L, Cáceres D, Madrid AM, Defilippi C, Defilippi C, Toledo H. Prevalencia de la resistencia a metronidazol, claritromicina y tetraciclina en *Helicobacter pylori* aislado de pacientes de la región metropolitana. *Revista Médica de Chile* 2007; **135**: 287-93.
29. Llanes R, Soria C, Nagashima S, Kobayashi N, Gala A, Guzmán D, Feliciano O, Valdés L, Gutiérrez O, Fernández H, Llop A, y Wada A. Phenotypic and genetic characterization of antimicrobial profiles of *Helicobacter pylori* strains in Cuba. *Journal of Health, Population and Nutrition* 2010; **28**(2):124-129.
30. Álvarez A; Moncayo JI, Santacruz JJ, Corredor LF, Reinoso E, Martínez JW, Beltrán L. Resistencia a metronidazol y claritromicina en aislamientos de *Helicobacter pylori* de pacientes dispépticos en Colombia. *Revista Médica de Chile* 2009; **137**: 1309-1314.
31. García GT, Aranda KRS, Goncalves MEP, Cardoso SR, Iriya K, Silva NP, Scaletsky ISA. High prevalence of clarithromycin resistance and *cagA*, *vacA*, *iceA2*, and *babA2* genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian children. *Journal of Clinical Microbiology* 2010; **48**(11): 4266-4268.
32. Ortiz AP, Lima M, Borges YH, Vitiello L, Bueno MC, Mendonça S, y Pedrazzoli Jr J. Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *BMC Gastroenterology* 2003; **3** (20): 1-6.
33. Debets-Ossenkopp Y, Reyes G, Mulder J, Stegge BM, Peters J, Savelkoul PHM, Tanca J, Peña S, Vandenbroucke-Grauls C. Characteristics of clinical *Helicobacter pylori* strains from Ecuador. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; **51**: 141-145
34. Sharara A, Chedid M, Araj GF, Barada KA, Mourad FH. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin and tetracycline

- in Lebanon. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; **19**: 155–158
35. Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, Deguchi R, Masui A, Takagi A, Shirai T, Muraoka H, Kobayashi I, y Mine T. Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006; **21**: 232–236.
36. Khedmat H, Amini M, Jafari AM, Afshar FN, Soltanpoor MJ, Fallahian F, Izadi M, y Hosseini MS. In vitro susceptibility testing of *Helicobacter pylori* to metronidazole, amoxicillin, tetracycline, and ciprofloxacin in Iran. *Research Journal of Microbiology* 2007; **2**:12 947-953.
37. Sun QJ, Liang X, Zheng Q, Gu WQ, Liu WZ, Xiao SD, Lu H. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai. *World Journal of Gastroenterology* 2010; **16** (40): 5118-2840.
38. Hwang TJ, Kim N, Kim HB, Hwan Lee B, Nam RH, Park JH, Kyoung Lee M, Park YS, Lee DH, Jung HC, y Song IS. Change in Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Strains and the Effect of A2143G Point Mutation of 23S rRNA on the Eradication of *H. pylori* in a Single Center of Korea. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2010; **44**(8):536-43.
39. Samra Z, Shmueli H, Niv Y, Dinari G, Passaro DJ, Geler A, Gal E, Fishman M, Bachor J, y Yahav J. Resistance of *Helicobacter pylori* Isolated in Israel To metronidazole, Clarithromycin, tetracycline, amoxicillin, and cefixime. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; **49**: 1023-1026.
40. Liu G, Xu X, He L, Ding Z, Gu Y, Zhang J, y Zhou L. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Isolated from Beijing Children. *Helicobacter* 2011; **16**: 356–362.
41. Shokrzadeh L, Jafari F, Dabiri H, Baghaei K, Zojaji H, Alizadeh AH, Mehdi Aslani M, Zali MR. Antibiotic susceptibility profile of *Helicobacter pylori* isolated from the dyspepsia patients in Theran, Iran. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2011; **17**: 4. 261-264.
42. Farshad S Alborzi A Japoni A Ranjbar R, Asl KH, Badiie P, Shahidi MA, Hosseini M. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients in Shiraz, Southern Iran. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2010; **16**(45): 5746-5751.
43. Gao W, Cheng H, Hu F, Li J, Wang L, Yang G, Xu L y Zheng X. The Evolution of *Helicobacter pylori* Antibiotics Resistance over 10 Years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010; **15**: 460–466
44. Talebi Bezmin A, Mobarez AM, Taghvaei T y Wolfram L. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Mazandaran, North of Iran. *Helicobacter* 2010; **15**: 505–509
45. Ahmad N, Zakaria WR and Mohamed R. Analysis of antibiotic susceptibility patterns of *Helicobacter pylori* isolates from Malaysia. *Helicobacter* 2011; **16**: 47–51
46. Singh V, Mishra S, Maurya P, Rao G, Jain AK, Dixit VK, Gulati AK y Nath G. Drug resistance pattern and clonality in *H. pylori* strains. *Journal of Infection in Developing Countries* 2009; **3**(2):130-136
47. Boyanova L, Gergovaa G, Nikolovb R, Davidkovic L, Kamburovd V, Jeleve C, Mitova. Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2008; **60**: 409–415.
48. Boyanova L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria. *Journal of Medical Microbiology* 2009; **58**: 930–935.
49. Cabrita J, Oleastro M, Matos R, Manhente A, Cabral J, Barros R, Lopes A.I, Ramalho P, Neves B.C, y Guerreiro A.S. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999). *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 2000; **46**: 1029-1031.
50. Wolle K, Nilius M, Leodolter A, Müller W.A, Malfertheiner P, König W. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to several antimicrobial agents in a region of Germany. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1998; **17**:519–521.
51. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in french *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter* 2010; **15**: 21–27.
52. Kostamo P, Veijola L, Oksanen A, Sarna S, Rautelin H. Recent trends in primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Finland. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011; **37**: 22–25
53. Realdi G, Maria P, Dore MP, Piana A, Atzei A, Carta M, Cugia L, Manca A, Are BM, Massarelli G, Mura I, Maida A, y Graham DY. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies. *Helicobacter* 1999; **2**(4):106-112.
54. Cuchí E, Forné M, Quintana S, Lite J y Garau J. Evolución de la sensibilidad de 235 cepas de *Helicobacter pylori* entre 1995 y 1998 e impacto del tratamiento antibiótico.

- Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2002; **20**(4):157-160.
55. Debets-Ossenkopp Y, Herscheid AJ, Raymond G. J, Kuipers EJ, Kusters JG y Vandenbroucke-Grauls C. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; **43**(4): 511-515.
56. Díaz-Regañón J, Alarcón T, Domingo D y López-Brea M. Sensibilidad de 36 aislamientos de *Helicobacter pylori* a cuatro antibióticos de primera línea y características de virulencia. *Revista Española de Quimioterapia* 2006; **19** (1): 34-38
57. Andrzejewska E, Szkaradkiewicz A, Karpinski T. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* clinical Strains in the last 10 Years. *Polish Journal of Microbiology*. 2009; **58** (4): 301-305.
58. Wueppenhorst N, Stueger HP, Kist M and Glocker E. Identification and molecular characterization of triple- and quadruple-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; **63**: 648–653.
59. Lawson AJ, Elviss NC y Owen RJ. Real-time PCR detection and frequency of 16S rDNA mutations associated with resistance and reduced susceptibility to tetracycline in *Helicobacter pylori* from England and Wales. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; **56**: 282–286
60. Torres LE, Rodríguez EE, Hernández M, Moreno A, Roblejo Y, Samada M, Cansino J, Melián K, Alonso J, Martínez M, Fando R, Bermúdez L, Rodríguez B. Eventos moleculares que tributan a la resistencia a tetraciclina en *Helicobacter pylori*, su detección en aislados clínicos cubanos. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 2008; **39** (2): 121-126.
61. Gutierrez O, Otero W, Cardona H. Terapia cuádruple con furazolidona como tratamiento de rescate para la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2003; **18**: 222-228
62. Saleem A, Qasim A, O'Connor HJ, O'Morain CA. Pylera for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2009; **7**:793-799.
63. Otero W. Trespalacios AA, Otero E. *Helicobacter pylori*: tratamiento actual. Un importante reto en gastroenterología. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2009; **24**:279-292
64. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology Clinics of North America* 2010; **39**: 465-480.