

Grado en Farmacia.

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**RESISTENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE
*HELICOBACTER PYLORI.***

Autor: Carmen Saura Márquez
Modalidad: Bibliográfico
Tutor/es: Amelia Ramón López y Ricardo Nalda Molina.

Sant Joan d'Alacant
Junio 2020

ÍNDICE:

Resumen	2
Introducción	3
Métodos	10
Discusión	16
Conclusión	19
Bibliografía	20



RESUMEN:

Se ha realizado una revisión sistemática de las resistencias al tratamiento del *Helicobacter pylori*, debido al gran impacto mundial de esta infección por la falta de eficacia del tratamiento a causa de las resistencias. Esta bacteria es una de las principales causas de la úlcera péptica, adenocarcinomas gástricos y linfomas de tejido linfoide asociados a la mucosa. El tratamiento de elección contra *Helicobacter pylori* ha ido variando a lo largo de los años debido a la aparición de estas resistencias. Actualmente el tratamiento consta de diferentes antibióticos como amoxicilina, claritromicina y/o metronidazol junto con un inhibidor de la bomba de protones, todo esto en un periodo de duración entre 10 y 14 días. Diferentes estudios demuestran que la resistencia a cada uno de estos antibióticos depende de la localización geográfica entre otros factores, por eso se decidió que el tratamiento se decidiese en base a la experiencia geográfica con esos antibióticos. Además del factor geográfico, se observó que en la eficacia del tratamiento también influía el tipo de inhibidor de bomba de protones utilizado, haciendo necesaria la investigación de otros fármacos que mejorasen la situación, por ejemplo, el nuevo inhibidor actualmente no comercializado en España Vonoprazan. También se ha descubierto la principal vía de formación de resistencia por parte de la bacteria y los mecanismos que utiliza para sobrevivir en el interior del organismo humano y aumentar su patogenicidad. Otro factor que afecta a la eficacia del tratamiento, son las características del huésped, como los polimorfismos en el gen del citocromo P450, el consumo de tabaco y el índice de masa corporal. Por último y lo más esencial para la mejora de este problema de resistencias a los antibióticos, no sólo en el tratamiento del *Helicobacter pylori*, sino en todos los tratamientos contra microorganismos es el cumplimiento y la adherencia al tratamiento, factor mejorable a través de la información al paciente sobre el tratamiento antibiótico tanto en atención primaria como en el canal farmacéutico.

INTRODUCCIÓN:

-Infección por *Helicobacter pylori*:

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa que infecta a unos 4.400 billones de personas en el mundo y cuya prevalencia varía según las áreas geográficas influenciadas por diversos factores, entre los que están las resistencias bacterianas.

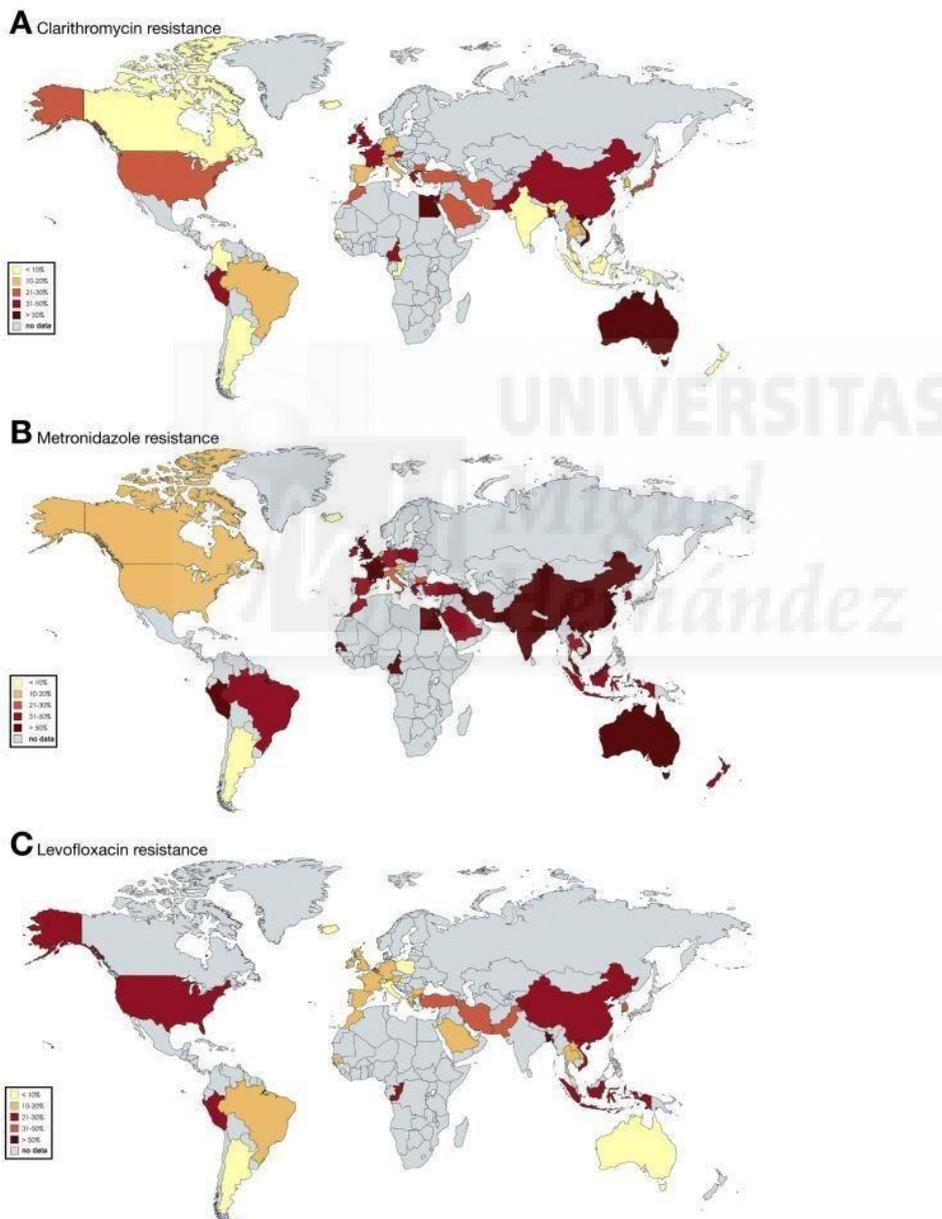


Figura 1: (2006–2016) de la resistencia a la Claritromicina (A), metronidazol (B), y levofloxacino (C) por países ⁽¹⁾

Esta infección se puede transmitir vía oral-oral o fecal- oral, por ejemplo, mediante aguas o alimentos contaminados. Además, la capacidad de adaptación del *Helicobacter pylori* a ambientes ácidos hace fácil su supervivencia en el estómago promoviendo el desarrollo de diversas afecciones clínicas como úlceras pépticas, adenocarcinomas gástricos y linfomas de tejido linfoide asociados a la mucosa ⁽¹⁾.

El 20% de las personas infectadas por *Helicobacter pylori* desarrollan síntomas o complicaciones tales como una úlcera en el estómago o en el duodeno (úlcera gastroduodenal). Las personas que desarrollan síntomas derivados de una infección por *Helicobacter pylori* presentan los síntomas característicos de la gastritis, como la indigestión y el dolor o malestar en la zona superior del abdomen.

Los métodos de detección de la infección por *Helicobacter pylori* se clasifican en invasivos y no invasivos. Los invasivos se caracterizan por el estudio de tejido gástrico biopsiado y están comprendidos por: Tinción, cultivo, PCR y el test rápido de la ureasa ⁽²⁾. Sobre la tinción, decir que no hay ninguna tinción específica para el *Helicobacter pylori* por lo que el uso de unas u otras va a depender de la preferencia de quien realiza la prueba. La realización de un cultivo resulta un trabajo de laboratorio bastante laborioso y tedioso pero su ventaja es que te ofrece la posibilidad de conocer sobre que agentes antibacterianos se producen resistencias. Otro método es el test rápido de la ureasa, el cual consiste en el cambio de coloración de la muestra con el indicador por el cambio del Ph, el culpable de este viraje es la ureasa producida por *Helicobacter pylori* la cual se hidroliza formando iones amonio que basifican el Ph. Es un método rápido y barato, pero no utilizado para la comprobación de la desaparición de la bacteria después de un tratamiento debido a su baja especificidad. El último método invasivo es la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), capaz de detectar pequeñas cantidades de ADN. Actualmente es un método caro y que para su realización se necesita cualificación específica por lo que se reserva para ser usado en estudios de investigación ⁽²⁾. Dentro de los métodos no invasivos encontramos: Las pruebas serológicas, y la prueba del aliento actualmente considerada la técnica de elección para confirmar la

erradicación del *Helicobacter pylori*. Las pruebas serológicas indican únicamente si has estado expuesto o no a la bacteria, cosa que no diferencia de una infección actual o pasada. Actualmente destacan dos técnicas serológicas: El Inmunoblot y la técnica ELISA. Por último, la técnica más utilizada, el test del aliento con ureasa marcada con ^{13}C o ^{14}C , basada en la capacidad del *Helicobacter pylori* de hidrolizar la ureasa previamente marcada. Este método da información de la totalidad de la mucosa a diferencia de los anteriormente descritos lo cual le aporta una alta sensibilidad y especificidad al sólo diagnosticar la infección activa por *Helicobacter pylori*⁽²⁾.

En la actualidad el tratamiento de esta infección se decide regionalmente, ya que dependiendo de la zona geográfica hay resistencias a unos antibióticos o a otros. Por lo que, en el primer tratamiento se debe considerar el Informe de Consenso de Maastricht V / Florence y la Guía de Manejo Clínico del Colegio Americano de Gastroenterología:

- En países con **tasas bajas de resistencia a la claritromicina** (<15%) se puede usar un régimen empírico basado en claritromicina.
- En países con **tasas altas de resistencia a la claritromicina** la primera opción es un tratamiento cuádruple que contenga bismuto con metronidazol y tetraciclina.
- En caso de infección persistente ya sea después de un régimen previo con bismuto o terapia triple basada en levofloxacina (tratamientos realizados cuando existe una alta resistencia a la claritromicina), tanto para los tratamientos de primera línea con claritromicina (cuando no hay resistencia a esta), la claritromicina debe evitarse en la terapia de segunda línea de ambos casos⁽³⁾.

Las opciones después del fracaso de la erradicación inicial incluyen la terapia personalizada (elegir combinaciones de antibióticos basadas en pruebas de susceptibilidad a los antibióticos), terapia cuádruple empírica que contiene una formulación de subcitrato de bismuto, potasio, metronidazol y tetraciclina contenidos en una sola cápsula, junto con un inhibidor de la bomba de protones, utilizada también en la terapia para rescate. Los regímenes basados en rifabutina y furazolidona también deben considerarse en los regímenes de rescate⁽³⁾.

Vonoprazan, es un nuevo tipo de bloqueador ácido competitivo con potasio que produce una inhibición ácida más potente que los IBP, proporciona mejores tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* en combinación con antibióticos ⁽³⁾.

El objetivo actual de los regímenes de tratamiento es que superen la creciente prevalencia de cepas resistentes de *Helicobacter pylori* y logren una tasa de erradicación >90%. Se observan las tasas de erradicación en los regímenes de primera línea contra *Helicobacter pylori* publicados en meta-análisis y un estudio de tasas de erradicación de la terapia dual basado en Vonoprazan se muestran en la Tabla1⁽⁴⁾.

tabla 1

Regímenes de tratamiento para las terapias de *Helicobacter pylori* de primera línea y sus tasas de erradicación exitosas

Regímenes	PPI	Antibióticos	Duración del tratamiento	Tasas de erradicación
Terapia cuádruple de bismuto	Esomeprazol 20-40 mg dos veces al día ; Omeprazol 20-40 mg dos veces al día	TC 125 mg <i>qid</i> ; MNZ 125 mg <i>qid</i>	10 d	90% [35]
Terapia cuádruple concomitante	Esomeprazol 20-40 mg dos veces al día ; Lansoprazol 30 mg <i>bid</i> ; Omeprazol 20-40 mg dos veces al día ; Pantoprazol 40 mg dos veces al día ; Rabeprazol 10-20 mg dos veces al día	AMPC 750 mg-1 g oferta ; CAM 200-500 mg oferta ; MNZ o TNZ 250-500 mg oferta	5-14 d	83% [36]
Terapia triple estándar	Esomeprazol 40 mg dos veces al día ; Lansoprazol 30 mg <i>bid</i> ; Pantoprazol 40 mg dos veces al día ; Rabeprazol 10-20 mg dos veces al día	AMPC 500 mg-1 g oferta ; CAM 200-500 mg oferta	7 d [37] ; 14 días [38]	73% [37] ; 81% [38]
Dosis altas de terapia	Esomeprazol 20 mg <i>qid</i> ; Omeprazol 40 mg <i>qid</i> ; Rabeprazol 10-20 mg <i>qid</i>	AMPC 750 mg <i>qid</i>	14 d	86% [39]
Terapia triple basada en vonoprazán	vonoprazan 20 mg oferta	AMPC 750 mg oferta ; Oferta de 200-400 mg de CAM	7 d	88% [37]
Terapia dual basada en vonoprazán	vonoprazan 20 mg oferta	AMPC 500 mg <i>tid</i>	7 d	94% [32]

PPI: inhibidor de la bomba de protones; TC: tetraciclina; MNZ: metronidazol; AMPC: Amoxicilina; CAM: claritromicina; TNZ: Tinidazol.

Recientemente, las guías internacionales han recomendado la terapia cuádruple que contiene bismuto o la terapia cuádruple concomitante sin bismuto como tratamiento de primera línea para *H. pylori* en áreas de alta resistencia a la claritromicina y / o metronidazol ^(5,6,7).

Tanto terapia cuádruple con bismuto como terapia cuádruple concomitante sin bismuto contienen inhibidores de la bomba de protones y dos o tres tipos de agentes antibióticos, incluidos amoxicilina, claritromicina, metronidazol, nitroimidazol y tetraciclina con duraciones de tratamiento más largas de 10-14 días. Se observa que ambos regímenes han obtenido tasas de erradicación aceptables >90%. Es cierto que las terapias cuádruples con y sin bismuto proporcionan tasas aceptables de erradicación de *Helicobacter pylori* tienen muchas limitaciones, como un protocolo complicado, alto costo, efectos secundarios adversos y un cumplimiento deficiente del paciente debido a múltiples combinaciones de medicamentos ⁽⁸⁾. También, pueden promover la resistencia futura debido al uso de múltiples antibióticos durante un período prolongado. Las alarmantes tasas globales de *Helicobacter pylori* y la resistencia en pacientes sin tratamiento previo puede correlacionarse con el uso creciente y descontrolado de antibióticos que se usan comúnmente en la terapia contra *Helicobacter pylori* y en la terapia para otras infecciones comunes en la población general ⁽⁹⁾. Estos regímenes también podrían mejorarse para optimizar el uso de antibióticos para prevenir la resistencia a los antimicrobianos ⁽⁴⁾.

Una nueva estrategia que podría proporcionar suficientes tasas de erradicación, así como disminuir la cantidad de antibióticos, es esencial para la prevención de la resistencia antimicrobiana futura de *Helicobacter pylori*. La terapia dual con Amoxicilina y inhibidor de la bomba de protones podría ser una posible solución ya que este régimen es una terapia con un solo antibiótico, y está comprobado que *Helicobacter pylori* apenas es resistente a la Amoxicilina, ya que, actualmente, las tasas de resistencia del *Helicobacter pylori* a la amoxicilina siguen siendo bajas (0% -5%) ^(10,11). Esta terapia dual se utilizó en 1990 tanto para tratamiento de primera línea y como rescate, pero el método necesitaba una alta frecuencia y alta dosis de ambos medicamentos y durante un periodo más largo lo que si produjo buenos resultados, pero a cambio de un alto coste y

numerables efectos secundarios lo que disminuía la adherencia del paciente al tratamiento. (12,13,14,15).

Una alternativa también interesante es sustituir los inhibidores de la bomba de protones convencionales con vonoprazan para su uso en terapias duales. La terapia dual basada en Vonoprazan podría ser un régimen de tratamiento alternativo para la erradicación de *Helicobacter pylori*, que podría proporcionar suficientes tasas de erradicación de la bacteria y reducir las resistencias. El objetivo de los inhibidores de la bomba de protones es generar un ambiente neutral adecuado para el crecimiento bacteriano, lo que hace que el *Helicobacter pylori* latente entre en un estado replicativo y sea sensible a la amoxicilina. Vonoprazan es un nuevo bloqueador ácido competitivo de potasio que tiene un efecto fuerte y duradero en la inhibición de la secreción de ácido (16). Actualmente, solo hay un estudio sobre vonoprazan y la terapia dual con amoxicilina, el cual mostró que un régimen que consistía en 20 mg de vonoprazán dos veces al día y 500 mg de amoxicilina tres veces / día durante siete días, proporcionó tasas suficientes de erradicación del 93.8% de la infección por *Helicobacter pylori* (16). Esta terapia dual de siete días basada en vonoprazán puede tener ventajas adicionales en términos de cumplimiento del tratamiento y costos médicos, ya que se usan menos agentes y la duración de la terapia es más corta que la de otros regímenes de tratamiento estándar recientes (como las terapias con y sin bismuto, y terapias secuenciales). La terapia dual basada en Vonoprazan puede ser un avance reciente que podría garantizar una tasa de erradicación satisfactoria con el uso de agentes antibióticos mínimos y una corta duración del tratamiento. Además, la reducción de los antibióticos puede prevenir cambios y disbiosis en la composición de la microbiota intestinal, que son causadas por los antibióticos utilizados en la terapia de erradicación (17). Aunque la terapia dual basada en vonoprazan potencialmente tiene estas ventajas, también tiene varias limitaciones para la implementación en el entorno clínico, como que solo esté disponible en algunos países. Vonoprazan se desarrolló y lanzó en Japón en 2015. Sin embargo, ahora está disponible en varios países asiáticos, incluidos Filipinas, Singapur y Tailandia, y ha sido aprobado en otras regiones, incluida América del Sur (países

como Argentina y Perú). Por lo tanto, vonoprazan puede estar disponible y puede usarse para la terapia de erradicación de *H. pylori* en todo el mundo en un futuro próximo. Por otra parte, este régimen no se puede utilizar en pacientes con alergia a la penicilina por lo que se deben realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en estos pacientes para optimizar la terapia de erradicación⁽⁴⁾.

Desde 1990, se han actualizado periódicamente diferentes pautas respecto a las indicaciones del tratamiento y diagnósticos preferidos tanto nacionales e internacionales para el *Helicobacter pylori* y las enfermedades que derivan de esta infección. La mayoría de las guías están basadas metaanálisis sofisticados que examinan el resultado de diferentes regímenes realizados en regiones con tasas variables, a menudo altas de resistencia a los antibióticos, para los cuales la prevalencia y los efectos de la resistencia a menudo se ignoraron. Aunque la terapia antimicrobiana debe basarse en la susceptibilidad, el aumento de la resistencia a los antimicrobianos y la falta de disponibilidad general de las pruebas de susceptibilidad han obligado a los médicos a confiar en regímenes empíricos. **La resistencia a los antibióticos de *Helicobacter pylori* ha alcanzado niveles alarmantes mundialmente, lo cual tiene un efecto en la eficacia del tratamiento.** Así, las recomendaciones deben proporcionar regímenes para infecciones multirresistentes o para aquellos en los que las pruebas de sensibilidad no están disponibles o se rechazan. Respecto a estas recomendaciones, la primera regla es usar solo terapias efectivas probadas localmente. Debido a las intolerancias, las alergias a los medicamentos y las experiencias de los pacientes locales, los médicos deben tener al menos dos opciones de terapia de primera línea. La segunda clave es la educación del paciente sobre los efectos secundarios potenciales y esperados y la importancia de completar el curso de antibióticos⁽¹⁸⁾.

Por todo ello el objetivo del presente trabajo final de grado es realizar una búsqueda sistemática en las principales bases de datos de las resistencias a los tratamientos frente a *Helicobacter pylori*.

MÉTODO:

Diseño: Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática.

Fuente de obtención de datos: Los datos se obtuvieron de manera directa y acceso vía internet a las bases de datos bibliográficas del ámbito de ciencias de la salud: MEDLINE (vía Pubmed), The Cochrane Library, Scopus.

Tratamiento de la información: Para definir los términos de búsqueda se consideró el uso de los siguientes términos: “*Helicobacter pylori*” y “drug resistance, microbial”, como descriptores y como texto en los campos de título y el resumen. La ecuación final se realizó para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía Pubmed, utilizando los filtros: “humans”, “reviews”, “free full text” y “the last 5 years”, quedando la ecuación final así: (((*helicobacter pylori* [MeSH Terms]) OR *helicobacter pylori*[Title/Abstract]) AND drug resistance, microbial[MeSH Terms]) OR drug resistance, microbial[Title/Abstract].

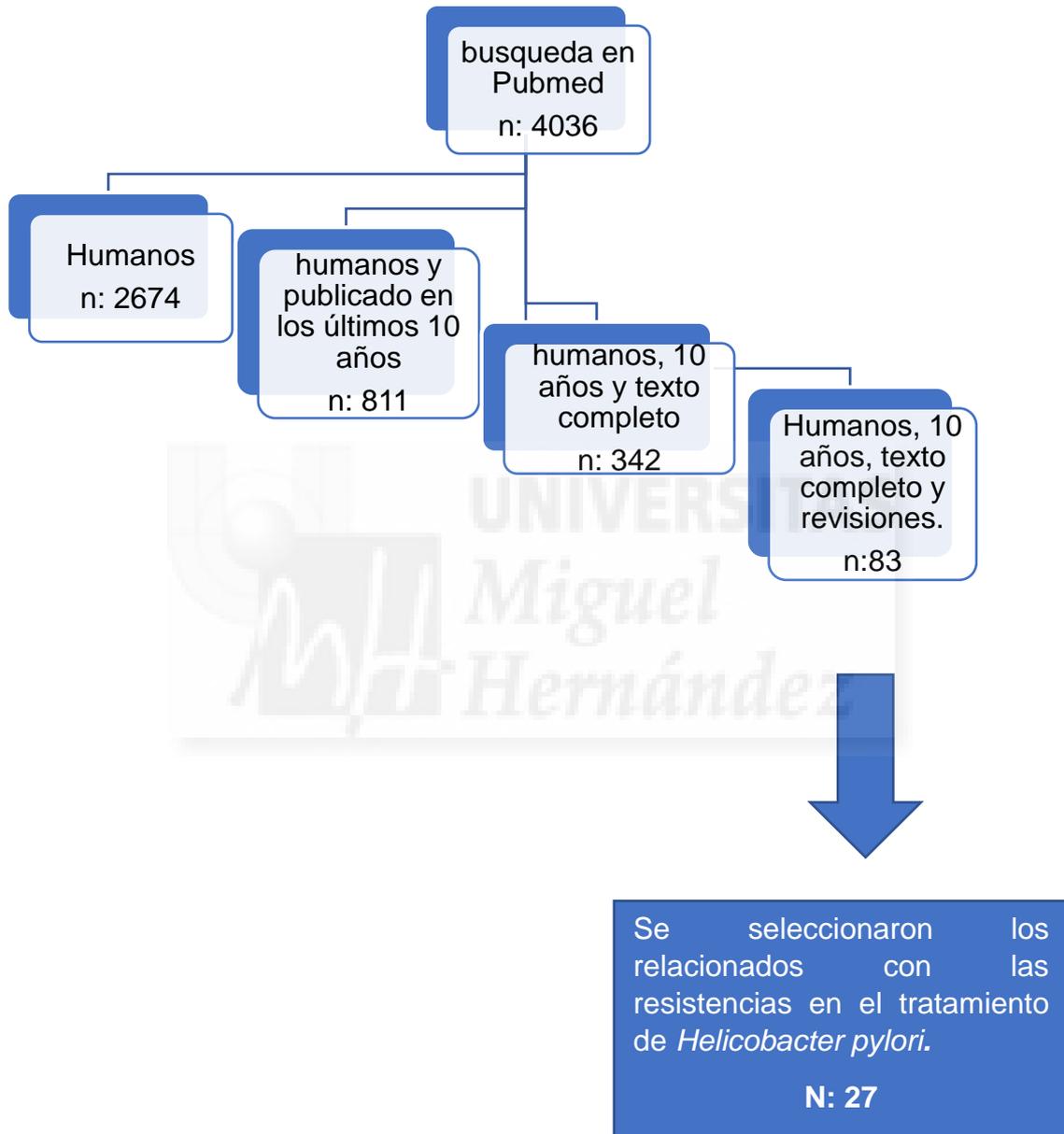
Esta ecuación se adaptó al resto de bases de datos para su consultada.

La búsqueda se realizó en abril de 2020 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos seleccionados.

La realización del presente trabajo ha sido autorizada por la Oficina de Investigación Responsable de la UMH con el siguiente código, TFG.AUT.DI.ARL.03.20

Selección final de los artículos: Se seleccionaron los artículos de cualquier idioma, según los siguientes criterios: adecuarse a los objetivos de la búsqueda (resistencias al tratamiento del *Helicobacter pylori*), excluyendo el resto de artículos y, por último, poder acceder al texto completo.

RESULTADOS: Los 27 artículos seleccionados.



Autores / Año	Diseño	País	Patología	Intervención	Resultados
Alessia Savoldi , Elena Carrara, David Y Graham , Michela Conti , Evelina Tacconelli. (2018)	Revisión sistemática y metaanálisis	Regiones que pertenecen a la OMS	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromicina, Metronidazol, Levofloxacino, Amoxicilina y Tetraciclinas.	Grado de resistencias en los diferentes países a los tratamientos utilizados.
JP. Gisbert (2000)	Revisión crítica	España, Madrid	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Diagnóstico	Sensibilidad de las diferentes pruebas diagnósticas
Rinaldo Pellicano, Rocco M Zagari, Songhua Zhang, Giorgio MSaracco, Steven F Moss (2018)	Revisión sistemática	Italia, Turín.	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamiento de primera y segunda línea y de rescate.	Eficacia de los tratamientos y resistencias
Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. (2017)	Revisión sistemática y metaanálisis	Regiones geoscheme de las Naciones Unidas y países individuales.	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	No hay intervención	Prevalencia de la infección en los diferentes países
Ifertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al (2017)	Informe de consenso de Maastricht 2-2000	Europa	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamiento para la infección de <i>Helicobacter pylori</i> .	Tratamientos de elección según edad y localización geológica en base a las diferentes resistencias
Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. (2017)	Guía clínica	Europa	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamiento para la infección de <i>Helicobacter pylori</i>	Manejo de pacientes infectados según edad y distribución geográfica.

Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. (2016)	Revisión sistemática	Varios	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamiento para la infección de <i>Helicobacter pylori</i>	Prolongación de la duración del tratamiento por falta de eficacia.
Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. (2015)	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	China, Shanghai.	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamiento de primera línea con bismuto, lansoprazol, amoxicilina y metronidazol, o claritromicina.	Sólo la tasa de resistencia a la claritromicina redujo la eficacia de los tratamientos.
Mégraud F (2004)	Revisión sistemática	Francia, Burdeos.	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamiento antibiótico contra <i>Helicobacter pylori</i>	Prevalencia de la resistencia a los diferentes antibióticos empleados para la erradicación del H.pylori
Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, et al. (2015)	Ensayo clínico	China	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamiento antibiótico contra <i>Helicobacter pylori</i>	Grados de resistencia a los diferentes antibióticos empleados para la erradicación del H.pylori.
Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, Zhang JZ, He LH, Ding Y. (2015)	Estudio prospectivo.	China, Beijin.	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Cultivo en pacientes con síntomas dispépticos	Resistencias primarias en pacientes infectados por H.pylori.
Bayerdörffer E, Miehle S, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Heldwein W, Klann H, Simon T, Schmitt W (1995)	Ensayo clínico doble ciego, controlado y multicéntrico.	Alemania	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Omeprazol y amoxicilina	Tasa de curación del 90% en pacientes tratados con ambos fármacos.

Koizumi W, Tanabe S, Hibi K, Imaizumi H, Ohida M, Okabe H, Saigenji K, Okayasu I (1998)	estudio prospectivo aleatorizado		Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	amoxicilina y omeprazol con y sin metronidazol	La terapia triple con metronidazol, amoxicilina y omeprazol fue significativamente más efectiva para la erradicación de <i>H. pylori</i> que la terapia dual con amoxicilina y omeprazol solo.
Wong BC, et al. (2000)	un estudio controlado aleatorio de placebo, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo	China	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Lansoprazol Amoxicilina Metronidazol y Amoxicilina y Lansoprazol.	Terapia triple más efectiva que la dual. Terapia triple de 2 semanas igual de efectiva que la de 3.
Yang JC, et al. (2015)	Ensayo clínico intrahospitalario	China	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Rabeprazol amoxicilina en dosis altas y terapia estándar	La eficacia de la terapia dual de dosis altas fue mayor que la de la terapia estándar.
Hori Y, et al. (2010)	Ensayo clínico	China	Enfermedades relacionadas con el ácido	Lansoprazol y vonoprazán.	Vonoprazán dio mejores resultados que el Lansoprazol
Pohl, D., Keller, P. M., Bordier, V., & Wagner, K. (2019).	Revisión sistemática	Varios	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i> .	Tipos de resistencias y factores que intervienen en ellas.
Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. (2012)	Revisión sistemática	Japón, Asia-Pacífico, América del Norte y Europa,	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i> .	Manejo de los pacientes infectados por la bacteria.
Megraud F y Lehours P. (2007)	Revisión sistemática	Varios	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i> .	Situación actual de la infección factores que influyen en su erradicación como las resistencias y factores del huésped.
Kutschke A, Jonge BLM. (2005)	Ensayo clínico	Alemania	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i>	El flujo del fármaco como vía de la producción de resistencias.

Tsugawa H, Suzuki H, Muraoka H, Ikeda F, Hirata K, Matsuzaki J, et al. (1999)	Ensayo clínico	china	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i>	El eflujo del fármaco como vía de la producción de resistencias.
DeLoney CR, Schiller NL. (2011)	Ensayo clínico	Varios	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i>	Competencia de varios antibióticos de b-lactama por las principales proteínas de unión a penicilina de <i>Helicobacter pylori</i> .
Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G, Van Zanten SJOV, Berg DE y Hoffman PS. (1998)	Ensayo clínico	Varios	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i>	La resistencia al metronidazol en <i>Helicobacter pylori</i> se debe a mutaciones nulas en un gen (rdxA) que codifica una nitroreductasa NADPH insensible al oxígeno.
Versalovic J, Osato MS, Spakovsky K, Dore MP, Reddy R, Stone GG, et al. (1997)	Ensayo clínico	Varios	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i>	Mutaciones puntuales en el gen 23S rRNA de <i>Helicobacter pylori</i> asociado con diferentes niveles de resistencia a claritromicina.
Wang LH, Cheng H, Hu FL, Li J (2010)	Ensayo clínico	China	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i>	Distribución de mutaciones gyrA en cepas de <i>Helicobacter pylori</i> resistentes a fluoroquinolonas
Zhang M. (2015)	Revisión sistemática	Varios	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i> .	Situación actual de la infección factores que influyen su erradicación como las resistencias y factores del huésped.
Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. (2018)	Revisión sistemática	Varios	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos para la infección de <i>Helicobacter pylori</i> con y sin probióticos.	Mejoría de los síntomas y de la infección producida por <i>Helicobacter pylori</i> .

DISCUSIÓN:

La resistencia de *Helicobacter pylori*, a los principales medicamentos utilizados en la terapia se ha evaluado con frecuencia; sin embargo, en países como Brasil, los estudios que han examinado la asociación entre la presencia de mutaciones puntuales y la resistencia a *Helicobacter pylori*, a menudo se limitan a la claritromicina. El uso de la triple terapia para tratar la infección por *Helicobacter pylori*, que consiste en inhibidores de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina o metronidazol, se ha vuelto universal; sin embargo, los datos más recientes indican que esta combinación de tratamientos ha perdido eficacia y ahora solo es efectiva en un máximo del 70% de los pacientes. Así, la capacidad de las bacterias para adaptarse y desarrollar resistencias hacia los antibióticos ha hecho que sea cada vez más complicado de tratar muchas infecciones bacterianas, esto ha resultado ser el caso del *Helicobacter pylori* ⁽¹⁹⁾. En este sentido, se ha descubierto que la base molecular de la resistencia al tratamiento del *Helicobacter pylori* es el resultado del mecanismo de salida del medicamento o bien puede atribuirse a la presencia de mutaciones puntuales. El flujo de salida del antibiótico resulta de la acción de una proteína transportadora que puede dar como resultado una reducción de la concentración de antibiótico dentro de una célula bacteriana, lo que aumenta sus posibilidades de sobrevivir en presencia de antimicrobianos ⁽²⁰⁾. Se ha demostrado que tres bombas de la familia RND (hefC, hefF, hefI) están involucradas en el flujo de salida de múltiples fármacos, incluida la claritromicina ⁽²¹⁾. Además, en investigaciones recientes se observa que la sobreexpresión de la bomba de hefA puede estar relacionada con el primer paso en la adquisición de resistencia al metronidazol en *Helicobacter pylori* ⁽²²⁾. Sin embargo, el principal mecanismo de resistencia a *Helicobacter pylori* resulta de mutaciones puntuales. Con respecto a la claritromicina, el mecanismo de mutación se encuentra principalmente en la región del ARNr 23S, mientras que la adquisición de resistencia a la amoxicilina se asocia con la mutación en las proteínas de unión a la penicilina (PBP), y el metronidazol y la levofloxacina se asocian con una mutación en los genes rdxA y gyrA respectivamente. ^(23,24,25)

Actualmente se ha descubierto que la resistencia al tratamiento del *Helicobacter pylori* está determinada por diversos factores: como el sitio y densidad de colonización, la conversión a forma cocoide y a diferentes factores del huésped. Se cree que el *Helicobacter pylori* en las células, el fondo gástrico, el antro gástrico y la unión del cuerpo gástrico son difíciles de erradicar y la colonización en esas áreas puede contribuir al fracaso del tratamiento ⁽²⁶⁾. Debido a la estructura única de la unión, se crea un entorno de colonización único siendo insensibles a los antibióticos. También el uso prolongado de antiácidos puede hacer que la colonización de *Helicobacter pylori* en el antro gástrico migre al cuerpo gástrico, lo que dificulta aún más el tratamiento de erradicación. Diez años después del descubrimiento de *Helicobacter pylori* encontraron que la cepa de dicha bacteria, cuando se cultiva en un fermentador de vidrio, puede producir una estructura de capa de membrana, insoluble en agua y que contiene polisacárido, en la superficie de un líquido. Esto confirma que el *Helicobacter pylori* también tiene la capacidad de formar biopelículas. Cuando la infección está provocada por una gran cantidad de *Helicobacter pylori* este produce un "efecto de biopelícula" como mecanismo de autoprotección. También una alta densidad de colonización de *Helicobacter pylori* afecta directamente la concentración inhibitoria mínima. Ambos son factores que pueden contribuir al fracaso del tratamiento ⁽²⁶⁾. A veces el *Helicobacter pylori* en entornos de crecimiento desfavorables se transforma en una forma cocoide, que es insensible a los antibióticos. La forma cocoide de *Helicobacter pylori* puede estar en dos formas: una está muerta o degenerada; el segundo es una fase no activa de *Helicobacter pylori* que, aunque esté viva, no puede reproducirse. Cuando el *Helicobacter pylori* está en forma de cocoide, al finalizar el uso de antibióticos durante 2 o más semanas, restablecerá su actividad. La forma cocoide de *Helicobacter pylori* no solo es una razón importante para el fracaso de la erradicación, sino que también es infecciosa y una causa importante de recaída ⁽²⁶⁾.

Por otra parte, el incumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes está llamando la atención de los médicos. Esto puede deberse a los incómodos eventos relacionados con la terapia con medicamentos y los efectos adversos

relacionados con los medicamentos. Dichos efectos secundarios del medicamento consisten principalmente en diarrea y un sabor metálico poco atractivo del medicamento. Puede que los síntomas sean relativamente leves y no afecten la vida normal, pero pueden provocar la retirada del tratamiento por parte de los pacientes debido al temor a efectos secundarios más graves⁽²⁶⁾. Los inhibidores de la bomba de protones son los medicamentos más comunes utilizados para el tratamiento de enfermedades digestivas. Mediante una inhibición eficiente y rápida de la secreción de ácido gástrico, estos fármacos proporcionan una cura rápida para la lesión gastrointestinal, y los regímenes de erradicación de *Helicobacter pylori* establecidos sobre esta base dependen de su potente capacidad de supresión de ácido.

Asimismo, cabe destacar que los polimorfismos en el gen citocromo P450 2C19 afectan la eficacia de un régimen que contiene inhibidores de la bomba de protones, ya que esos fármacos se metabolizan principalmente a través de un canal CYP2C19. Los pacientes del tipo metabólico fuerte (tipo salvaje homocigoto, peso / peso) con una alta tasa de aclaramiento del fármaco, tenían concentraciones de fármaco en suero que eran significativamente más bajas que en los metabolizadores lentos (mutantes homocigotos, mt / mt). Por lo tanto, pacientes con el alelo de tipo salvaje de *CYP2C19* son menos propensos a poder erradicar el *Helicobacter pylori*. Los polimorfismos en el gen de la glicoproteína P también tienen un efecto sobre la eficacia del tratamiento con regímenes de inhibidores de la bomba de protones. Los estudios han demostrado que para la terapia de triple erradicación basada en estos fármacos dependientes de la vía metabólica CYP2C19, como omeprazol o lansoprazol, la tasa de erradicación es mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores fuertes. La selección de inhibidores de la bomba de protones como el esomeprazol o el rabeprazol para su uso en la terapia de erradicación puede ayudar a aumentar la tasa de erradicación, ya que el genotipo CYP2C19 no parece afectar la tasa de erradicación cuando se usan estos⁽²⁶⁾.

También se ha sugerido que la tasa de éxito de la erradicación de *Helicobacter pylori* en los fumadores es menor (8.4%) que la de los no fumadores, y entre los fumadores con dispepsia no ulcerosa, la tasa de fracaso de la erradicación fue

mayor, ya que fumar puede reducir el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, puede estimular la secreción de ácido gástrico y también afecta el metabolismo del cuerpo de los inhibidores de la bomba de protones. Existen estudios que también han demostrado que el fracaso del tratamiento con *H. pylori* está asociado con un mayor índice de masa corporal ⁽²⁶⁾.

Por todo esto para la mejora del problema habría que reducir el contagio mediante la realización de un control más exhaustivo de la contaminación de alimentos y aguas, e informando a la población infectada que la bacteria puede permanecer en la cavidad oral y puede transmitirse por esa vía ⁽¹⁾. Además, una vez contagiados, conociendo los efectos secundarios de la toma de antibióticos, habría que prescribir la menor cantidad de estos, e informar del problema de dejar el tratamiento o incumplirlo de alguna manera ^(12,13,14,15). Se ha comprobado que la toma de probióticos únicamente no mejora la infección, pero si se realiza de manera concomitante con los antibióticos prescritos disminuye notablemente la aparición de efectos secundarios como el grado de molestias estomacales como diarreas indigestiones provocados por los antibióticos lo que aumenta la adherencia al tratamiento y por tanto su eficacia ⁽²⁷⁾ ... Por último, para los que poseen una infección persistente realizar pruebas de cultivo ya que estas pueden aportar información si existe o no una resistencia a algún antibiótico ⁽²⁾. Y por supuesto la investigación de nuevos tratamientos para aumentar la eficacia de la erradicación de esta bacteria reduciendo la posibilidad de resistencias ^(10,11).

CONCLUSIÓN:

Las principales conclusiones de este trabajo han sido:

- Se ha realizado una búsqueda sistemática en las principales bases de datos científicas sobre las resistencias a los tratamientos frente a *Helicobacter pylori* y se han seleccionado 27 artículos.
- La base molecular de la resistencia al tratamiento del *Helicobacter pylori* es el resultado del mecanismo de salida del medicamento o bien puede atribuirse a la presencia de mutaciones puntuales.

- La resistencia al tratamiento del *Helicobacter pylori* está determinada por diversos factores: como el sitio y densidad de colonización, la conversión a forma cocoide y a diferentes factores del huésped.
- Otro factor de resistencia al tratamiento farmacológico es el incumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-1382.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007
2. JP Gisbert. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Elsevier*.2000. Vol. 23. Núm. 3. páginas 135-143. <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-revision-critica-metodos-diagnosticos-infeccion-9806>
3. Pellicano R, Zagari RM, Zhang S, Saracco GM, Moss SF. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the year 2018. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018 Sep;64(3):310-321. doi: 10.23736/S1121421X.18.02492-3. Epub 2018 Mar 30. PMID:29600697.
4. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Prevalencia global de la infección por *Helicobacter pylori*: revisión sistemática y metaanálisis. *Gastroenterología* 2017; 153: 420-429. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus

- panel. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori*: Informe de consenso de Maastricht V / Florence. *Intestino*. 2017; 66: 6–30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. Guía clínica de ACG: tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Soy J Gastroenterol*. 2017; 112: 212–239. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 7. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. El Consenso de Toronto para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Gastroenterología* 2016; 151: 51–69.e14. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 8. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazol, amoxicilina y metronidazol o claritromicina como terapia de primera línea contra *Helicobacter pylori*. *Intestino*. 2015; 64: 1715–1720. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 9. Resistencia a los antibióticos Mégraud F. *H pylori*: prevalencia, importancia y avances en las pruebas. *Intestino*. 2004; 53: 1374–1384. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 10. Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Resistencia a los antibióticos de *Helicobacter pylori* aislada en la región costera del sudeste de China. *Helicobacter*. 2013; 18: 274–279. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 11. Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, Zhang JZ, He LH, Ding Y. Resistencia antibiótica primaria de cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes con síntomas dispépticos en Beijing: un estudio prospectivo en serie. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 2786–2792. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 12. Bayerdörffer E, Miehlke S, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Heldwein W, Klann H, Simon T, Schmitt W. Prueba doble ciego de omeprazol y amoxicilina para curar la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlceras

- duodenales. *Gastroenterología* 1995; 108: 1412–1417. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Koizumi W, Tanabe S, Hibi K, Imaizumi H, Ohida M, Okabe H, Saigenji K, Okayasu I. Un estudio prospectivo aleatorizado de amoxicilina y omeprazol con y sin metronidazol en el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 13: 301–304. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Wong BC, Xiao SD, Hu FL, Qian SC, Huang NX, Li YY, Hu PJ, Daldiyono, Manan C, Lesmana L, Carpio RE, Perez JY, Jr, Fock KM, Kachintorn U, Phornphutkul K, Kullavanijaya P, Ho J, Lam SK. Comparación de la terapia triple y dual basada en lansoprazol para el tratamiento de la úlcera duodenal relacionada con *Helicobacter pylori*: un estudio controlado aleatorio doble ciego, multicéntrico, asiático, controlado con placebo. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 217–224. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. ang JC, Lin CJ, Wang HL, Chen JD, Kao JY, Shun CT, Lu CW, Lin BR, Shieh MJ, Chang MC, Chang YT, Wei SC, Lin LC, Yeh WC, Kuo JS, Tung CC, Leong YL, Wang TH, Wong JM. La terapia dual en dosis altas es superior a la terapia estándar de primera línea o de rescate para la infección por *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 895–905.e5. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, Tsukimi Y, Nishida H, Arikawa Y, Hirase K, Kajino M, Inatomi N. 1- [5- (2-Fluorofenil) -1- (piridin-3-ilsulfonil) - Monofumarato de 1H-pirrol-3-il] -N-metilmetanamina (TAK-438), un novedoso y potente bloqueador de ácido potásico competitivo para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010; 335: 231–238. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Pohl, D., Keller, P. M., Bordier, V., & Wagner, K. (2019). Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World*

journal of gastroenterology, 25(32),4629–4660.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4629>

18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori*: Informe de consenso de Maastricht / Florence. *Intestino*. 2012; 61: 646-64.
19. Megraud F y Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Revisión de microbiología clínica*. 2007; 20: 280-322
20. Kutschke A, Jonge BLM. Eflujo compuesto en *Helicobacter pylori*. *Agentes antimicrobianos Chemother*. 2005; 49: 3009-3010.
21. Tsugawa H, Suzuki H, Muraoka H, Ikeda F, Hirata K, Matsuzaki J, et al. El sistema de flujo de salida bacteriano mejorado es el primer paso para el desarrollo de resistencia al metronidazol en *Helicobacter pylori*. *Comunicaciones de investigación bioquímica y biofísica*. 2011; 404: 656-60.
22. DeLoney CR, Schiller NL. Competencia de varios antibióticos de β -lactama por las principales proteínas de unión a penicilina de *Helicobacter pylori*: actividad antibacteriana y efectos sobre la morfología bacteriana. *Agentes antimicrobianos y quimioterapia*. 1999; 43: 2702-9.
23. Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G, Van Zanten SJOV, Berg DE y Hoffman PS. La resistencia al metronidazol en *Helicobacter pylori* se debe a mutaciones nulas en un gen (*rdxA*) que codifica una nitroreductasa NADPH insensible al oxígeno. *Microbiología Molecular*. 1998; 28: 383-93.
24. Versalovic J, Osato MS, Spakovsky K, Dore MP, Reddy R, Stone GG, et al. Mutaciones puntuales en el gen 23S rRNA de *Helicobacter pylori* asociado con diferentes niveles de resistencia a claritromicina. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40: 283-6.
25. Wang LH, Cheng H, Hu FL, Li J. Distribución de mutaciones *gyrA* en cepas de *Helicobacter pylori* resistentes a fluoroquinolonas. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 2272-7.

26. Zhang M. High antibiotic resistance rate: A difficult issue for *Helicobacter pylori* eradication treatment. *World J Gastroenterol*. 2015;21(48):13432-13437. doi:10.3748/wjg.v21.i48.13432
27. Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102(1):1-7. doi:10.1007/s00253-017-8535-7

