

# Resistencia a *Helicobacter pylori*

Dr. Henry Cohen

Profesor de Gastroenterología

Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

Secretario General WGO (OMGE)

Miembro Titular Academia Nacional de Medicina



# Plan de la exposición

- Generalidades sobre resistencia bacteriana
- Generalidades sobre resistencia a *Hp*
- Consecuencias de la resistencia a *Hp*
- Resistencia en A. Latina
- Conclusiones y futuro

# **Generalidades sobre resistencia bacteriana**

# Recordatorio

- El ser humano ha alojado el *H. pylori* durante 58,000 años en el estómago, su habitat natural
- Se adquiere en general antes de los 10 años y si no se trata con ATB, persiste
- El descenso en su prevalencia se debe a menor transmisión entre humanos, mejores medidas sanitarias, familias más chicas y *alto uso de ATB en niños*

# Resistencia

“La resistencia a antimicrobianos es una de las causas más importantes del fracaso del tratamiento de las enfermedades infecciosas”

*OMS, 2000*

“Existe una relación directa entre el aumento de prescripciones de antibióticos y el aumento de las resistencias”

*Magee et al, BMJ, 1999*

# Resistencia bacteriana

- **Natural o intrínseca:** en todas las cepas de una especie
- **Adquirida:** por mutación de genes o adquisición de ADN exógeno

# Resistencia bacteriana

- **Primaria:** cuando la bacteria es resistente al ATB no habiendo sido utilizado para su erradicación, pero sí para otras infecciones
- **Secundaria:** aparece en pacientes en quienes se intentó erradicar

# Soporte genético de la resistencia bacteriana

- Mediada por cromosoma: transmisión vertical
- Mediada por plasmidios: transmisión horizontal

**Generalidades sobre  
resistencia a *H. pylori***

# Mecanismos de la resistencia a *H. pylori*

- Mayormente debida a **mutaciones cromosómicas**
- La transmisión de la resistencia ocurre **verticalmente**, del organismo a sus descendientes
- Produce un **aumento progresivo de la resistencia**
- Puede haber intercambio genético entre cepas, y en consecuencia, **transmisión de resistencia**

# Deteccción de la resistencia a *H. pylori*

- **Métodos fenotípicos** aún muy utilizados, test de difusión en agar (económico, simple y validado), difusión en disco, epsilometer
- **Métodos genotípicos:** PCR

# Prevalencia de resistencia a *H. pylori*

## Problemas metodológicos

- Tests de susceptibilidad no estandarizados y difíciles de reproducir
- Número y representatividad de cepas estudiadas es insuficiente
- Reclutamiento de casos especiales en centros de referencia
- Estudios monocéntricos



*Mégraud F, Gut 2004*

# Consecuencias de la resistencia a *H. pylori*

# Consecuencias de la resistencia a *H. pylori*

- Cepa sensible a *Claritro*: erradicación 87,8%
  - **Resistente** a *Claritro*: 18.3%
  - Sensible a *nitroimidazoles*: 97%
  - **Resistente** a *nitroimidazoles*: 72.6%
- La **resistencia** primaria a *Claritro* es un fuerte factor predictivo de falla de erradicación
  - El impacto de la **resistencia** a *Metro* es más improbable, especialmente en planes que utilizan *nitroimidazoles* + *claritromicina*

# Consecuencias de la resistencia a *H. pylori*

- Metaanálisis de 93 estudios, con 10178 pacientes
- En triple plan, la resistencia a *claritro* tuvo más efecto que la resistencia a *metro*
- En triples planes con *nitroimidazoles*, *tetra* y *bismuto*, la resistencia a *metro* redujo eficacia en 26% pero fue de 14% si se usaba *IBP*
- Planes cuádruples con *claritro* y *metro*: eficacia > 80%

# Consecuencias de la resistencia a *H. pylori*

## Conclusiones

- La resistencia a ATB fue un importante factor predictivo de respuesta a tto. en triples planes
- Resistencia a *claritro* o *metro*, pero no a ambas simultáneamente, puede ser superada por planes cuádruples, que contengan ambas drogas

*Fischback, Evans, Alim Pharmacol Ther, 26, 343-357, 2007*

## Resistencia a ATB: aplicación clínica Maastricht III (Florenxia 2005)

- El umbral de resistencia a *claritro* por encima del cual se debería hacer estudios de susceptibilidad o bien no se debería usar la droga es 15-20 %
- En la práctica diaria, no es necesario realizar tests de susceptibilidad al *metronidazol*

# Maastricht III (Florencia 2005)

¿Cuál es el tratamiento de primera línea de elección, teniendo en cuenta la resistencia?

- ✓ *IBP*, *claritro*, *amoxi* o *metronidazol*, son la primera opción en poblaciones con *resistencia a claritro*  
< 15-20 %
- ✓ En poblaciones con resistencia a *metro* < 40%, es preferible el uso de *IBP*, *claritro* y *metro*
- ✓ *Cuádruple plan* puede ser una buena alternativa de primera línea

# Ultraresumen

- La elección del tratamiento más efectivo debe basarse en la prevalencia de la **R** a ATB
- La **R** a *claritro* es el factor más importante predictivo de falla de tratamiento
- Baja **R** a *Claritro*: triple plan
- Alta **R** a *Claritro*: tratamiento secuencial

# Resistencia a *Hp* en América Latina

# Búsqueda

- Base de datos: Lilacs, Pub Med
- Estrategia: resistencia a drogas y *Helicobacter pylori*, *claritromicina*, *metronidazol*, *amoxicilina*, *tetraciclina*, *furazolidona* en A. Latina y país por país
- Otras: Google, comunicaciones personales con líderes de la GE en países de L. América, congresos nacionales y panamericanos

# Resultados generales

# Consenso Latino-Americano Infección por *Helicobacter pylori*

Planes terapéuticos: algunos estudios realizados en A. Latina confirman que la combinación de un *IBP* con *claritromicina* y *amoxicilina* por 7–14 días (preferentemente 10 días) produce superiores tasas de erradicación

*L. Gonzaga V.C. et al. AJG, vol.95, No. 10, 2000*

## Consenso Latino-Americano Infección por *Helicobacter pylori*

- Estudios en A. Latina demostraron una eficacia menor para los planes que contienen *metronidazol*, debida a mayor resistencia a esta droga (47–70%)
- Planes que incorporan *furazolidona* deben ser considerados en poblaciones de bajos ingresos

# Determinación de la susceptibilidad a antibióticos

- E-test
- Test de difusión en disco
- Dilución en agar

# Resistencia a *H. pylori* en América

(modificado de L.G. Vaz Coelho)

<b>País</b>	<b>Autor</b>		<b>Metro</b>	<b>Claritro</b>
Brasil	Prazeres-Magalhães (2002)		53%	9.8%
Canadá	Fallone (2000)		18-22%	4%
Chile	González (2001)		42%	2%
Costa Rica	Lang (2004)		40.4%	5.3%
México	Torres (2001)		80%	24%
Uruguay	Cohen (2008)		36%	12%
Perú	Vasquez (1996)		61%	50%
USA	Duck (2004)		25.1%	12.9%

**Algunos puntos a destacar**

# Susceptibilidad al *H. pylori* en México (%)

<i>Antibiótico</i>	<i>Niños</i>	<i>Adultos</i>	<i>Total</i>
1) Metronidazol	78.4	76.3	76.9
2) Claritromicina	21.6	25	24
3) Amoxicilina	15.7	19.4	18.5
4) 1 + 2	17.6	18	17.9
5) 1 + 3	11.8	13.2	12.8
6) 1 + 2 + 3	4	10.4	8.7

Torres, J et al, J. Clin. Microbio. Vol. 39, No 7, July 2001

# Susceptibilidad al *H. pylori* en México

- No se registraron tasas mayores en mujeres
- Moderada resistencia a *Claritro*, con aumento anual
- Resistencia a *Amoxi* moderada sin diferencias entre edad pediátrica y adultos

# Susceptibilidad a *H. pylori* en México

## Evolución 1995-97

- *Metronidazol*: sin cambios
- *Amoxicilina*: 13 a 26%
- *Claritromicina*: 10 a 27%
- Resistencia a dos antibióticos: 25 a 30%
- Resistencia a tres : 4 a 12%

# Relaciones entre evolución y factores de virulencia

- No se encontró relación con la evolución clínica
- Tampoco con valores de MIC para *M*, *A*, *C*, *T*, y *F* y factores de virulencia (*vacA*, *iceA*, *cagA*, genotipos *cagE*)

*Ecclissato et al, Helicobacter, 2002*

*Ortiz Godoy et al, BMC Gastroenterology, 2003  
(Brasil)*

# Resistencia en *A. Latina*

## *Metronidazol*

Consumo aumentado

- Infecciones genitales en mujeres
- Pacientes con diarrea
- Pacientes con parásitos
- *Impacto relativo sobre la eficacia terapéutica*

# Resistencia en *A. Latina*

## *Clarithromicina*

- Consumo incrementado de macrólidos influye en la resistencia a *Clarithromicina*
- Aumento de consumo por inf. respiratorias
- *Afecta mucho la eficacia del tratamiento*

# Resistencia en A. Latina

## *Amoxicilina*

- Aún infrecuente, pero en aumento; algunos autores muestran valores significativos
- Uso abusivo

# Resistencia en *A. Latina*

## *Tetraciclina*

- A pesar de su amplio uso, baja resistencia
- Aparición reciente

# Resistencia en A. Latina

## *Furazolidona*

- Buena alternativa a la resistencia al *Metro*
- Baja resistencia

# Resistencia en A. Latina

## Todas las drogas

- No se dispone de estudios de biodisponibilidad de copias o genéricos en A. Latina
- Dudas sobre resistencia real

# Situación actual

- Fracayos terapéuticos exceden el 30%
- ¿Seguirá siendo el triple plan “clásico” la primera elección?
- ¿Qué hacer cuando falla el primer intento?

# Conclusiones y futuro

# Conclusiones

- El problema de la resistencia a *Claritro* es creciente  
Si excede el 15-20 %, no debe usarse o debe ordenarse un estudio de susceptibilidad
- La resistencia a *Metro* es casi constantemente alta, sin embargo, su impacto clínico es limitado
- La resistencia a *Amoxi* y *Tetra* es aún baja, aunque en algunos países comienza a inquietar
- La resistencia a *Quinolonas* es progresivamente creciente

# Conclusiones

En consecuencia, algunos importantes puntos deben ser considerados antes de elegir un plan terapéutico para la infección por *H. Pylori*:

- *Metro y Claritro no deben combinarse en tratamiento de primera línea*
- *El uso de Levofloxacin o Furazolidona pueden ser buenas alternativas*

# Futuro

- La situación en A.L. es diversa
- Es necesario profundizar la investigación con uso de metodologías adecuadas
- Son necesarios tratamientos alternativos para la infección por *H. pylori*
- Debe promoverse el uso adecuado de los ATB

“Se va haciendo claro que la progresiva desaparición del *H. pylori* en los siglos 20 y 21 puede tener consecuencias tales como aumento de ERGE, asma en la infancia y trastornos metabólicos. Si los próximos estudios confirman estos hallazgos, nuestro enfoque de tratamiento del *H. pylori* tendrá que cambiar”

# The twists and turns of fate

From *Economist.com*, Aug 21st 2008

*“Helicobacter pylori* has a reputation for causing ulcers and cancer. Hunting it to extinction, however, may be a mistake”

*Martin Blaser, microbiologist, New York University School of Medicine*

