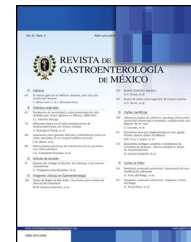




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



EDITORIAL

El incremento en la resistencia de *Helicobacter pylori* a los antibióticos en México: ¿son la azitromicina más levofloxacina la respuesta?☆



The rise of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Mexico: Is azithromycin plus levofloxacin the answer?

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un factor causal importante de la gastritis crónica, de la enfermedad ulcerosa péptica, del linfoma asociado al tejido linfóide de la mucosa gástrica (tumor MALT) y del cáncer gástrico¹. Por esta razón existe la recomendación de las sociedades científicas para erradicar al «dicho» en situaciones clínicas bien definidas. Por muchos años se ha usado el tratamiento triple estándar que contiene un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina, administrados durante 7-14 días; sin embargo, la eficacia de este esquema ha disminuido a valores por debajo del 80% en muchos países. Esto es debido a un aumento en la prevalencia de resistencia a la claritromicina. Por esta razón, en la actualidad la terapia triple con claritromicina ya no se recomienda, a menos que se documente una tasa de resistencia a ella menor del 15%²⁻⁵.

Por otro lado, la terapia triple con levofloxacina, combinada con un IBP y amoxicilina, ha sido reportada como una alternativa efectiva de primera línea, además de que se ha considerado como una opción de terapia de rescate^{6,7}. Sin embargo, la tasa de resistencia primaria a la levofloxacina ha aumentado en muchos países debido al consumo generalizado de este antibiótico⁸⁻¹⁰. Estudios más recientes, en los que se incluye uno realizado en nuestro país, nos muestran que la eficacia de la terapia triple con fluoroquinolonas

oscila ampliamente, del 70 al 90%, lo que limita su eficacia con respecto a los reportes iniciales¹¹⁻¹³.

En un metaanálisis se reportaron tasas de erradicación del 80% para la terapia basada en levofloxacina y de un 77% para la terapia basada en claritromicina, sin que hubiera diferencias significativas entre ambos esquemas¹⁴. Un metaanálisis más reciente de 178 estudios de 68 países reportó tasas de resistencia para fluoroquinolonas en todas las regiones superiores al 15% y una disminución significativa en paralelo con la tasa de erradicación de *H. pylori*, con excepción de Europa (11%, IC 95%: 9-13). En este mismo estudio se reportaron tasas de resistencia a claritromicina superiores al 15% en todas las regiones, con excepción del sureste de Asia y América¹⁵. En una palabra, la eficacia de esta terapia triple es menor del 80% en muchos países y por ello no se debe recomendar su uso empírico cuando la tasa de resistencia a la levofloxacina sea superior al 5-10%¹².

Otra opción estudiada, que se ha reportado como alternativa efectiva, es el uso de la azitromicina. Sin embargo, los estudios nos muestran tasas de erradicación que oscilan de manera amplia, del 22 al 93%¹⁶⁻¹⁸. Es probable que esta diferencia en parte se deba a alteraciones en la absorción de la azitromicina y a la resistencia cruzada de azitromicina con otros macrólidos^{19,20}. Dong et al. reportaron en un metaanálisis de 14 estudios una tasa de erradicación de un 80% para la terapia con azitromicina, con una frecuencia de efectos adversos aceptable. Si bien estas tasas son apenas aceptables, es importante mencionar que gran parte de los estudios incluidos son de regiones con una prevalencia de resistencia a claritromicina superiores al 15%^{15,20}. Recientemente, en un ensayo clínico aleatorizado realizado en Italia se comparó la terapia basada en azitromicina y levofloxacina de 7 días frente a la triple terapia estándar

☆ Véase contenido relacionado en DOI: <http://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.04.005>, Ladrón-de-Guevara L, Bornstein-Quevedo L, González-Huezo S, Castañeda-Romero B, Costa FG y di Silvio-López M. Erradicación de *Helicobacter pylori* en México con un esquema basado en levofloxacina versus la triple terapia estándar: resultados de un estudio clínico defase iiib, abierto, aleatorizado, de no inferioridad. Rev Gastroenterol Mex.2018;84:274-83.

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.10.005>

0375-0906/© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

con claritromicina por 7 días, obteniendo tasas de erradicación del 70% frente al 76%, respectivamente, ambos valores por debajo de lo aceptado, sin observar diferencia en el apego al tratamiento. Debemos precisar que los resultados provienen de un área en donde la prevalencia de resistencia a claritromicina es superior al 15% y a levofloxacina de un 10-15%^{15,21}. Esta información resalta la diferencia en las tasas de resistencias por región geográfica, su impacto en la erradicación y la dificultad para seleccionar un esquema empírico adecuado, subrayando la necesidad de basar las decisiones en el patrón de resistencia estudiado de forma local²¹.

Por estos argumentos es que consideramos oportuno que en este número de la REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO se publiquen los resultados de un ensayo clínico experimental efectuado en nuestro país, en donde se comparó un esquema triple basado en azitromicina y levofloxacina frente a la terapia triple estándar con claritromicina, buscando un contraste de no inferioridad de ambos esquemas en la tasa de curación, los cuales fueron administrados durante 10 días. Los autores incluyen un número adecuado de sujetos (N=227) y observaron una tasa de erradicación en el grupo de azitromicina/levofloxacina de un 63% y en el grupo de claritromicina/amoxicilina de un 58.5%. Los autores nos corroboran la elevada tasa de resistencia a la claritromicina en nuestro país, la cual en esta cohorte fue del 28.2%. Desafortunadamente, no se realizó la caracterización de resistencia a la azitromicina. Los autores nos señalan además que la única diferencia entre los grupos fue la tasa de efectos adversos, más elevada en el grupo de claritromicina que en el de azitromicina (86% vs. 65%) ($p=0.001$)²².

Desafortunadamente, ambas tasas de erradicación estuvieron por debajo de lo sugerido por las guías clínicas actuales y fueron similares a lo reportado por otros estudios recientes^{15,22-25}. Se puede inferir que al igual que la terapia estándar triple con claritromicina, la triple terapia con azitromicina no se debe usar en áreas con resistencias a claritromicina de más del 15%, como es el caso de nuestro país, en donde incluso está aumentando. La razón de ello subyace en el hecho de que los macrólidos son los antibióticos más frecuentemente prescritos en EUA y quizá en México también²⁶. Este hecho nos permite sugerir que es indispensable poder implementar redes de vigilancia locales que generen la información para poder seleccionar en forma apropiada los esquemas de erradicación más efectivos en cada región.

Dadas las dificultades que implica tener acceso a este tipo de investigaciones en un país heterogéneo como el nuestro, donde la infraestructura o acceso son limitados en muchas partes del mismo, nos parece conveniente señalar que otra alternativa podría ser replicar la experiencia publicada recientemente, en donde un grupo de investigadores de Taiwán compararon la eficacia de una terapia dirigida por el patrón de resistencia genotípica del *H. pylori* vs. la terapia empírica con base en la historia de exposición previa a antibióticos, en un grupo de pacientes que habían fallado por lo menos a 2 esquemas de erradicación o más²⁷. Se observó que la terapia dirigida logró una tasa de curación en el 78% de los pacientes en el grupo basado en el patrón de resistencia y de un 72% en el grupo de tratamiento empírico, sin apreciar una diferencia estadística, lo que sugiere que un

manejo empírico, basado en la historia de medicamentos usados en el pasado, puede ser una alternativa práctica y efectiva, además de ser costo-eficiente y accesible.

Conclusiones

- La resistencia del *H. pylori* a los antibióticos ha llegado a niveles alarmantes a nivel mundial, lo cual tiene un efecto muy importante en la eficacia del tratamiento. Se requieren redes de vigilancia local que seleccionen regímenes de erradicación apropiados para cada región.
- La terapia triple con claritromicina no se recomienda a menos que la tasa de resistencia a la claritromicina sea menor del 15%.
- La terapia empírica de primera línea debe ser de un curso de 14 días de terapia cuádruple basada en bismuto o antibiótico.
- La eficacia de la terapia triple con levofloxacina ha sido menor del 80% en muchos países y no es recomendada cuando la resistencia a la levofloxacina es mayor del 5-10%.
- Sin embargo, una terapia empírica bien diseñada, con base en una historia de medicamentos, es una alternativa aceptable a la terapia guiada por resistencia genotípica para la erradicación de la infección refractaria con *H. pylori*, después de considerar la accesibilidad, el costo y la preferencia del paciente.
- La terapia de segunda línea dependerá de la terapia de primera línea a la que se ha fallado.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido apoyo o financiación alguna para la redacción del presente documento y las ideas y conceptos expresados son de su completa responsabilidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1597-604.
2. Bosques-Padilla JF, Remes-Troche JJ, González Huezo MS, et al. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83:325-41.
3. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148:719-31.
4. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5:321-31.
5. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:514-33.
6. Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1339-43.

7. Zullo A, Hassan C, de Francesco V, et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis.* 2003;35:232–6.
8. Selgrad M, Malfertheiner P. Commentary: Is *Helicobacter pylori* antibiotic resistance surveillance needed and how can it be delivered? *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:197–8, discussion 198–9.
9. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013;62:34–42.
10. Liou JM, Chang CY, Chen MJ, et al. The primary resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the national policy to restrict antibiotic consumption and its relation to virulence factors – a nationwide study. *PLoS One.* 2015;10:e0124199.
11. Chuah SK, Hsu PI, Chang KC, et al. Randomized comparison of two non-bismuth-containing second-line rescue therapies for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2012;17:216–23.
12. Chen PY, Wu MS, Chen CY, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:427–37.
13. Bosques-Padilla FJ, Garza-González E, Calderón-Lozano IE, et al. Open, randomized multicenter comparative trial of rabeprazole, ofloxacin and amoxicillin therapy for *Helicobacter pylori* eradication: 7 vs 14-day treatment. *Helicobacter.* 2004;9:417–21.
14. Xiao SP, Gu M, Zhang GX. Is levofloxacin-based triple therapy an alternative for first-line eradication of *Helicobacter pylori*? A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:528–38.
15. Savoldi A, Carrara E, Graham., et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology.* 2018;155:1372–82.e17, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007>.
16. Chahine C, Moukhachen O, Chedid M, et al. Ultrashort regimen of lansoprazole-amoxicillin-azithromycin for eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58:1819–23.
17. Ivashkin VT, Lapina TL, Bondarenko OY, et al. Azithromycin in a triple therapy for *H. pylori* eradication in active duodenal ulcer. *World J Gastroenterol.* 2002;8:879–82.
18. Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, et al. Triple therapy with azithromycin, omeprazole, and amoxicillin is highly effective in the eradication of *Helicobacter pylori*: a controlled trial versus omeprazole plus amoxicillin. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:258–63.
19. Calabrese C, di Febo G, Areni A, et al. Pantoprazole, azithromycin and tinidazole: short duration triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1613–7.
20. Dong J, Yu XF, Zou J. Azithromycin-containing versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:6102–10.
21. Iacopini F, Crispino P, Paoluzi OA, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, levofloxacin and azithromycin compared to a standard therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis.* 2005;37:571–6.
22. Ladrón-de-Guevara L, Bornstein-Quevedo L, González-Huezo S, et al. Erradicación de *Helicobacter pylori* en México con un esquema basado en levofloxacina versus la triple terapia estándar: resultados de un estudio clínico de fase iiib, abierto, aleatorizado, de no inferioridad. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.04.005>.
23. Torres J, Camorlinga Ponce M, Pérez Pérez G, et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. *J Clin Microbiol.* 2001;39:2677–80.
24. Alarcón Millán J, Fernández Tilapa G, Cortés Malagón EM, et al. Clarithromycin resistance and prevalence of *Helicobacter pylori* virulent genotypes in patients from Southern México with chronic gastritis. *Infect Genet Evol.* 2016;44:190–8.
25. Hicks LA, Taylor TH Jr, Hunkler RJ. U.S. outpatient antibiotic prescribing, 2010. *N Engl J Med.* 2013;368:1461–2.
26. Shin WG, Lee SW, Baik GH, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* in Korea over the past 10 years and correlation of the amount of antibiotics use: Nationwide Survey. *Helicobacter.* 2016;21:266–78.
27. Liou JM, Chen PY, Luo JC, et al. Efficacies of genotypic resistance-guided vs empirical therapy for refractory *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 2018;155:1109–19, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.047>.

M. Escobedo-Belloc^a y F. Bosques-Padilla^{b,*}

^a Hospital Universitario, Departamento de Gastroenterología, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, México

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Dirección Médica Hospital San José, Monterrey, México

* Autor para correspondencia. Servicio de Gastroenterología, Facultad de Medicina UANL y Hospital Universitario Dr. José E., González Monterrey NL, México. Av. Madero y Gonzalitos, s/n. Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León. 64460, México
Correo electrónico: fbosques58@hotmail.com
(F. Bosques-Padilla).