

Farmacoterapia: hay que prestar atención a la situación de claritromicina y su papel en los esquemas de erradicación *Helicobacter Pylori*.

Pharmacotherapy: attention must be paid to the situation of clarithromycin and its role in *Helicobacter Pylori* eradication schemes.

Alexander Rubén Mendoza Parrales

octormendoza29@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-6089-6802>.

Profesor Titular de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, UNAN Managua



## RESUMEN

La virulencia y extrema adaptabilidad de *Helicobacter Pylori*, así como su relación directa con cáncer gástrico, enfermedades ácido pépticas además de otros trastornos gastrointestinales de gran impacto en la salud pública mundial, particularmente en América Latina, determinan el desarrollo de investigación que permita mejorar la eficacia de los programas de erradicación, donde los esquemas de tratamiento con antimicrobianos representan la estrategia más empleada. Sin embargo, la resistencia a los antimicrobianos, especialmente a la claritromicina ha tomado mucha relevancia como factor decisivo para el fracaso de la terapia, ya que este antibiótico suele ser una de las recomendaciones más importantes en diversos esquemas que permiten la erradicación de esta bacteria, por lo tanto, es una tarea prioritaria la búsqueda de estrategias que permitan reducir la posibilidad de fracasos en la terapia farmacológica a emplear. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en diversas fuentes bibliográficas disponibles con acceso abierto en la metabase de datos Research4life, Se consultó la base de datos Cochrane y la metabase de datos Pubmed NCBI, también fue consultado Google Scholar. La detección de resistencia a Claritromicina es una estrategia de alto rendimiento para predecir que terapia farmacológica es la más adecuada a emplear, ya que usualmente y de forma empírica se emprende la tarea de prescribir u orientar las terapias erradicadoras. Por tanto, la investigación y desarrollo orientado a la detección temprana de resistencia a la claritromicina es una oportunidad valiosa para mejorar contundentemente los resultados clínicos.

### Palabras Clave:

*H. pylori*, claritromicina, resistencia a los antibióticos, enfermedad ácido péptica.

## ABSTRACT

The virulence and extreme adaptability of *Helicobacter Pylori* as well as its direct relationship with gastric cancer, acid peptic diseases, as well as other gastrointestinal disorders with a great impact on world public health, particularly in Latin America, determine the development of research that allows improving the efficacy of eradication programs, where antimicrobial treatment schemes represent the most widely used strategy. However, resistance to antimicrobials, especially to clarithromycin, has become very relevant as a decisive factor for therapy failure, since this antibiotic is usually one of the most important recommendations in various schemes that allow the eradication of this bacterium, for Therefore, the search for strategies that reduce the possibility of failure in the pharmacological therapy to be used is a priority task. An exhaustive search was carried out in various bibliographic sources available with open access in the Research 4 life metabase, the Chrocane collaborations database and the Pubmed NCBI metabase were consulted, Google Scholar was also consulted. The detection of resistance to Clarithromycin is a high-performance strategy to predict which pharmacological therapy is the most appropriate to use, since usually and empirically the task of prescribing or guiding eradication therapies is undertaken. Therefore, research and development aimed at the early detection of resistance to clarithromycin is a valuable opportunity to dramatically improve clinical outcomes.

### Palabras Clave:

*H. pylori*, clarithromycin, antibiotic resistance, acid peptic disease.

## INTRODUCCIÓN

Primero se aborda las características de *Helicobacter pylori* como patógeno que exhibe una virulencia destacada por su alto grado de producir enfermedad. Representa cada vez más un importante problema de salud pública que se agrava al exhibir mayores patrones de resistencia a los tratamientos comúnmente efectivos.

Luego se aborda como la resistencia a los antibióticos, particularmente en este ensayo el referido a Claritromicina; como señala Jenue (2018) “En América Latina y en todo el mundo, se ha documentado la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos, y la erradicación se ve afectada negativamente por la resistencia a la claritromicina” (p. 1533).

Finalmente, se demuestra el impacto que produce la aparición de resistencia a la claritromicina en el rendimiento clínico esperado de los diversos esquemas de tratamiento (es decir el compromiso que existe en todos aquellos esquemas que requieran el uso conjunto de claritromicina).

## DESARROLLO

### I. Infección por *Helicobacter pylori* y su importancia.

Desde el primer cultivo de *Helicobacter pylori* hace 20 años, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad gastroduodenal superior han cambiado drásticamente. La úlcera péptica ahora se aborda como una enfermedad infecciosa, en la que la eliminación del agente causal cura la afección. El papel de la infección por *H. pylori* en los cánceres gástricos se reconoce cada vez más y se está evaluando su papel en otras enfermedades del tracto gastrointestinal superior. Se dispone de una terapia antimicrobiana eficaz, aunque todavía no existe un tratamiento ideal y las indicaciones para la terapia continúan evolucionando<sup>1</sup>.

*Helicobacter pylori* es uno de los patógenos globales más prevalentes y coloniza aproximadamente el 50% de la población mundial. Fue descrito por primera vez en biopsias gástricas por Warren y Marshall en Australia en 1983. *H. pylori* es un bacilo gramnegativo que infecta la mucosa del estómago humano y produce enfermedades del tracto gastrointestinal superior como gastritis, úlcera péptica, linfoma de zona marginal gástrica / tejido linfocitoide asociado a mucosas (MALT) y carcinoma gástrico. Más recientemente, se ha sugerido que *H. pylori* puede estar asociado con enfermedades extraintestinales, incluida la púrpura trombocitopénica inmunitaria, la anemia por deficiencia de hierro refractaria y la deficiencia de vitamina B12.<sup>2</sup> *H. pylori* es también la principal causa de enfermedad por úlcera péptica, que representa la pérdida de alrededor de 4,6 millones de años de vida ajustados por discapacidad cada año en todo el mundo, y la mayor parte de la carga la soportan las poblaciones de países de ingresos bajos y medios<sup>3</sup>.

El reconocimiento de la gastritis por *Helicobacter pylori* como factor de gran importancia ha revolucionado el abordaje terapéutico de la enfermedad ulcerosa péptica. La recurrencia de las úlceras se puede prevenir de manera más eficaz con un solo ciclo de tratamiento antimicrobiano que erradica la infección por *H. pylori* que mediante la supresión continua de la secreción de ácido.

### II. Patogénesis por *Helicobacter pylori*

La mucosa gástrica está bien protegida contra infecciones bacterianas. *H. pylori* está altamente adaptado a este nicho ecológico, con una serie única de características que permiten la entrada en el moco, la natación y la orientación espacial en el moco, la adhesión a las células epiteliales, la evasión de la respuesta inmune y, como resultado, la persistencia. colonización y transmisión<sup>2</sup>. *H. pylori* es uno de los microorganismos más comunes capaces de colonizar la mucosa gástrica humana. La bacteria desarrolla muchos factores o estrategias para adaptarse a este ambiente hostil y establecer una infección persistente. La ureasa, que neutraliza el ambiente ácido del estómago, los flagelos, y una forma helicoidal, en combinación con un sistema de quimiotaxis eficaz, ayuda a *H. pylori* para llegar a la capa protectora de moco de la mucosa gástrica<sup>1</sup>.

Después de ser ingeridas, las bacterias tienen que evadir la actividad bactericida del contenido luminal gástrico y entrar en la capa mucosa. La producción de ureasa y la motilidad son esenciales para este primer paso de la infección. La ureasa hidroliza la urea en dióxido de carbono y amoníaco, lo que permite que *H. pylori* sobreviva en un medio ácido<sup>3</sup>.

*H. pylori* puede unirse estrechamente a las células epiteliales mediante múltiples componentes de la superficie bacteriana. *H. pylori* causa inflamación gástrica continua en prácticamente todas las personas infectadas. Esta respuesta inflamatoria inicialmente consiste en el reclutamiento de neutrófilos, seguido de linfocitos T y B, células plasmáticas y macrófagos, junto con daño de las células epiteliales<sup>1</sup>.

### III. Tratamiento de la infección por *H. pylori*.

En las poblaciones latinoamericanas, a diferencia de las de las poblaciones europeas y algunas asiáticas, la terapia triple estándar de 14 días es más efectiva que los regímenes de cuatro fármacos concomitantes de 5 días o secuenciales de 10 días que incluyen metronidazol para erradicación de *H. pylori*. Por tanto, la eficacia de los regímenes de erradicación de *H. pylori* en un área podría no ser igualmente eficaz en otros lugares<sup>4</sup>.

La efectividad de los antibióticos está relacionada con muchos factores biológicos y no biológicos, incluida la potencia antimicrobiana, el costo, los efectos secundarios, la duración, la tolerabilidad de los fármacos, el uso local de antibióticos y la resistencia bacteriana. El régimen estándar actual para el tratamiento de *H. pylori* en áreas donde la resistencia a la claritromicina es inferior al 15% es una terapia triple basada en Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP) que implica el uso de un IBP, claritromicina y amoxicilina<sup>5</sup>.

Este régimen se ha utilizado ampliamente durante más de una década, sin embargo, su eficacia ha disminuido a nivel mundial. En casos de alergia a la penicilina, el metronidazol puede sustituir a la amoxicilina con una eficacia equivalente a la amoxicilina. Se cree que el aumento de la resistencia a los antibióticos, especialmente a la claritromicina, es la principal causa del fracaso de la erradicación de la terapia triple estándar que contiene IBP. Los factores adicionales que pueden afectar las tasas de curación incluyen, entre otros, el cumplimiento del paciente, el peso corporal, el tipo de cepas de *H. pylori*, la alta carga bacteriana, la acidez gástrica y la gastritis atrófica. Como resultado, algunos autores han sugerido evitar la claritromicina en las terapias empíricas de primera línea para áreas con altas tasas de resistencia<sup>4</sup>.

#### IV. Claritromicina

La claritromicina es el agente antimicrobiano más poderoso utilizado en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. El tratamiento solo con claritromicina está lejos de ser satisfactorio mientras que el rendimiento de la claritromicina mejora notablemente cuando se combina con otros agentes, en particular agentes supresores de ácido. Ahora, muchas guías internacionales recomiendan terapias cuádruples de bismuto que contienen claritromicina en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, por tanto, la claritromicina sigue desempeñando un papel importante<sup>6</sup>.

Recientemente, la resistencia a la claritromicina ha aumentado constantemente en todo el mundo. Además, se conoce que un historial de uso previo de claritromicina puede influir en la tasa de fracaso de las terapias triples estándar en los pacientes<sup>6</sup>.

#### V. Resistencia a Claritromicina y su Importancia.

La claritromicina, un miembro de la familia de los macrólidos, sigue siendo el antibiótico más potente utilizado en los protocolos de tratamiento de erradicación de *H. pylori*. La claritromicina se une a la subunidad ribosomal bacteriana 50S de *H. pylori*, y la consiguiente inhibición de la síntesis de proteínas da como resultado un efecto bacteriostático<sup>2</sup>.

La resistencia a la claritromicina (Cla-res) depende fundamentalmente de mutaciones puntuales específicas de ciertos codones en la región de la peptidil transferasa del ARNr 23S, que pueden influir negativamente en la afinidad de la claritromicina por el ribosoma bacteriano. Además, existe un mecanismo de bomba de eflujo, pero es capaz de excretar de manera efectiva claritromicina solo en cepas mutantes de ARNr 23S, lo que sugiere que no es un sistema de resistencia independiente, sino que actúa sinérgicamente con la resistencia mutacional<sup>6</sup>.

Aunque la transferencia horizontal de genes de secuencias genéticas mutantes también es un mecanismo existente que contribuye a la alta diversidad genética de *H. pylori*, este mecanismo solo puede facilitar la

propagación de la resistencia a la claritromicina dentro de la población de *H. pylori* de una persona infectada (que consta de una o múltiples cepas de *H. pylori*) pero, dado el estado actual de nuestro conocimiento, no puede transmitir resistencia entre diferentes individuos<sup>5</sup>.

La creciente prevalencia de las cepas de Cla-res contribuye significativamente a la disminución de las tasas de éxito de la erradicación de *H. pylori*. La eficacia de la triple terapia empírica utilizada convencionalmente (una combinación de claritromicina, amoxicilina (o metronidazol), y un inhibidor de la bomba de protones (IBP), administrado sin pruebas de sensibilidad) se reduce drásticamente por el aumento de Cla-res<sup>5</sup>.

Por lo tanto, Cla-res *H. pylori* se clasifica como la infección no micobacteriana adquirida en la comunidad más problemática y figura como una alta prioridad para la investigación en la lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de bacterias resistentes a los antibióticos<sup>4</sup>.

Además, las directrices internacionales para el tratamiento de la infección por *H. pylori* establecen que cuando la tasa de Cla-res es igual o superior al 15% de todas las infecciones por *H. pylori* diagnosticadas en una población, el tratamiento de erradicación con un protocolo que contenga claritromicina, no es adecuado, sin pruebas de susceptibilidad previas<sup>6</sup>.

La variabilidad de la resistencia a la claritromicina observada en diferentes regiones enfatiza la necesidad de examinar las tasas de resistencia en cada área geográfica para guiar mejor los regímenes de tratamiento<sup>4</sup>.

Estudios previos han confirmado la existencia de resistencia cruzada entre todos los macrólidos en *H. pylori* in vitro, así como un vínculo causal entre las infecciones por *H. pylori* por Cla-res y el consumo de antibióticos macrólidos. En base a esto, la noción de “sin macrólidos, sin resistencia a claritromicina” se ha vuelto común entre microbiólogos y gastroenterólogos<sup>5</sup>.

En gastroenterología, la Cla-res primaria se define comúnmente como resistencia en pacientes sin antecedentes de tratamiento de erradicación con un régimen que contiene claritromicina. Sin embargo, el uso de claritromicina u otros macrólidos para otros fines (incluido el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, enfermedad inflamatoria pélvica, infecciones de piel y tejidos blandos) también puede conducir a Cla-res<sup>3</sup>.

La resistencia a los antibióticos sigue siendo un desafío importante para el tratamiento exitoso de la infección por *H. pylori*. Las nuevas terapias son de hecho antiguas terapias con diferentes combinaciones de fármacos y tratamientos de mayor duración. Los objetivos moleculares contra proteínas bacterianas esenciales podrían ser clave para resolver la resistencia a los antibióticos. En América Latina y en todo el mundo, se ha documentado la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos, y la erradicación se ve afectada negativamente por la resistencia a la claritromicina<sup>4</sup>.

## CONCLUSIONES

- Se reconoce que lograr un mayor rendimiento y efectividad clínica de cualquier esquema de erradicación a *H. pylori* repercute favorablemente en reducir la morbilidad y mortalidad de todas las enfermedades asociadas a esta bacteria para todos los sistemas de salud.
- Los sistemas de salud locales deben reestablecer compromisos orientados a la detección sistémica de resistencia a claritromicina como parte de las tareas habituales de dichas organizaciones para garantizar la eficiencia y eficacia de los esquemas de erradicación de *H. pylori*.
- Los esquemas de erradicación de *H. pylori* deben ser constantemente adecuados según las necesidades de los sistemas de salud locales y los distintos factores determinantes que presenten las poblaciones objetivo considerando siempre el mejor uso racional de los medicamentos, por encima de cualquier hábito de prescripción que pueda o no existir.

## REFERENCIAS

1. Walsh, J y Peterson W. El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en el Tratamiento de la Úlcera péptica. *NJEM*. 1995(15). 335:24-40.
2. Roszczenko, P., Wojtys, M. y Jagusztyn, E. Tratamiento de *Helicobacter pylori* en la era posterior a los antibióticos: búsqueda de nuevos objetivos farmacológicos. *Applied Microbiology and Biotechnology*. [Internet]. 2020. [Citado 18 ene 2023]. 104(23): 9891–9905. Disponible en: doi: 10.1007/s00253-020-10945-w.
3. Thung, I., Aramin, H., Vavinskaya, V., Gupta, S., Park, J., Crowe, S. y Valasek, M. Artículo de revisión: la aparición global de la resistencia a los antibióticos *Helicobacter pylori*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. [Internet]. 2016. [Citado 19 ene 2023]. 43(4): 514–533. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13497>.
4. 4Greenberg, E. R., Anderson, G. L., Morgan, D. R., Torres, J., Chey, W. D., Bravo, L. E, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet*. [Internet]. 2011. [ Citado 11 ene 2023]. 378(9790), 507–514. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60825-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60825-8).
5. 5Talarico, S., Korson, A., Leverich, C., Park, S., Jalikis, S., Upton, M., et al. Alta prevalencia de mutaciones de resistencia a claritromicina de *H. pylori* entre pacientes de Seattle medida por PCR digital en gotitas. *Helicobacter*. [Internet]. 2018. [Citado 18 ene 2023]. 23(2): 1-8. Disponible en: doi: 10.1111 / hel.12472.
6. 6Jenuer, A., Zambrano, D. y Pazos, A. Mutaciones puntuales en el gen 23S rRNA de *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina en poblaciones colombianas. *Wjgnet*. [Internet]. 2018. [Citado 16 ene 2023]. 24(14): 1531–1539. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i14/1531.htm>