

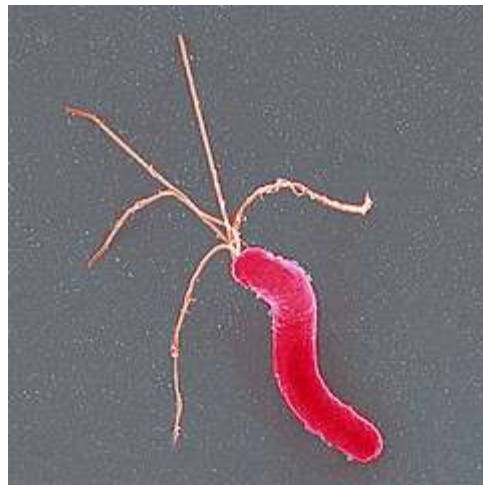
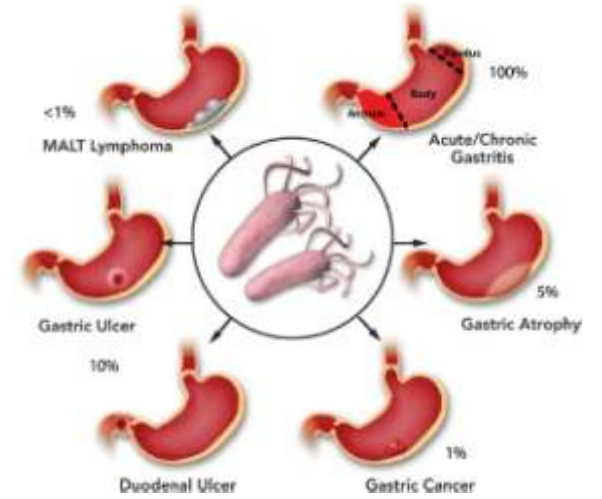
Helicobacter pylori
RESISTENCIAS Y NUEVAS
ALTERNATIVAS DE
TRATAMIENTO



Esteban Aznar Cano
Laboratorio Central BRSalud

Índice

- **Introducción**
 - Tratamiento erradicador
- **Resistencias**
- **Otras pautas**
- **Nuevas recomendaciones**
- **Alternativas no antibióticas**
 - Probióticos
 - Fitoterapia
 - Fagoterapia
 - Fototerapia
 - Vacuna



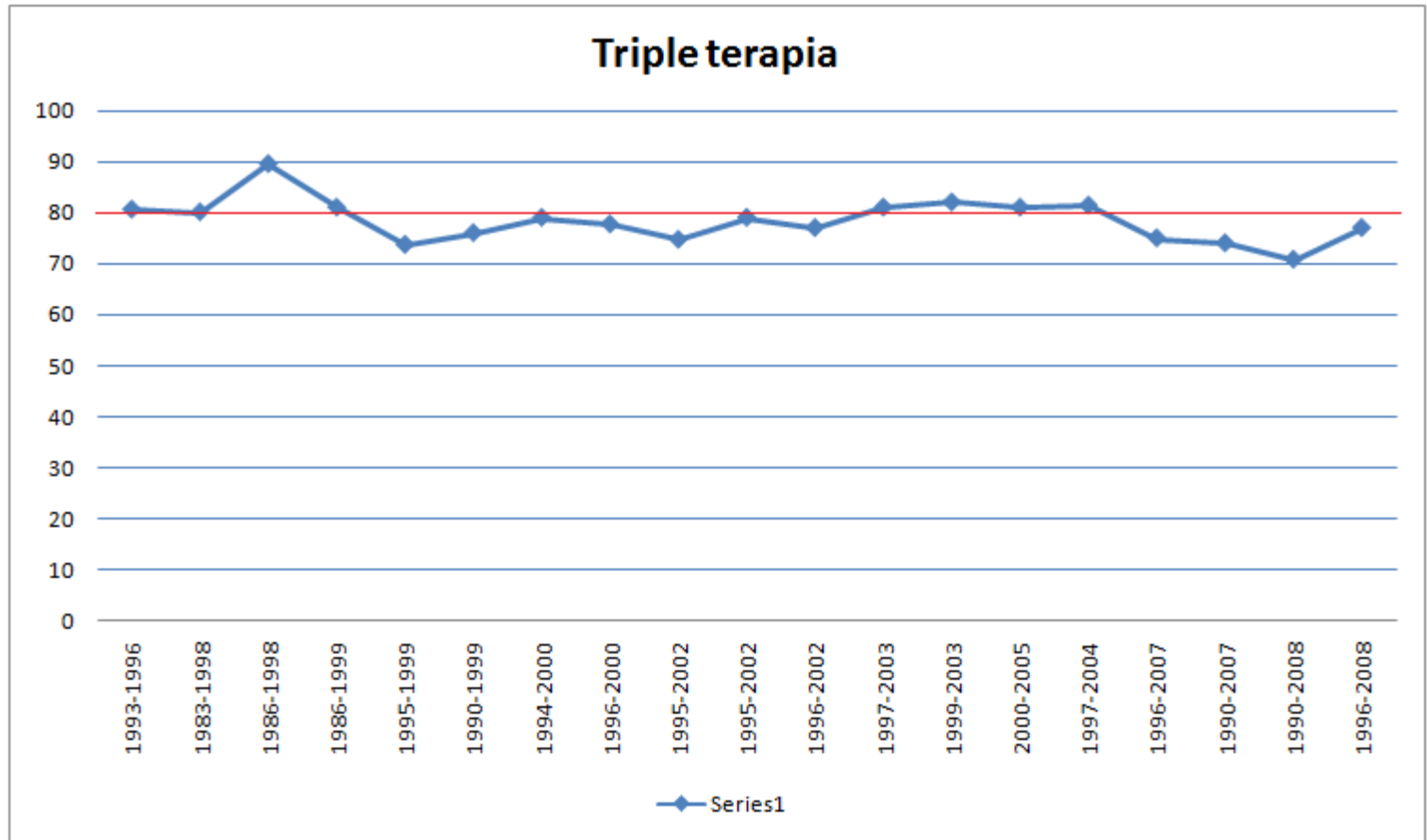
Tratamiento erradicador

- **Maastricht I (1997)**
- **Primera elección**
 - Triple terapia:
IBP+amoxicilina+claritromicina o metronidazol
- **Rescate**
 - Cuadruple terapia (sales de bismuto)

Beneficios

- Úlcera gástrica
- Linfoma MALT
- Ca gástrico precoz tras resección
- Dispepsia no investigada
- Otros (dispepsia no ulcerosa, anemia ferropénica, púrpura idiopática trombopénica, ...)

Tasas de éxito



Tratamiento de primera línea (datos obtenidos de Buzás, World J Gastroenterol. 2010 August 21; 16(31): 3865–3870)

Factores que influyen en el fracaso del tratamiento

- Polimorfismo de CYP_{2C19}
- CagA
- Inóculo bacteriano
- Distribución
- pH
- Mucus
- RESISTENCIAS

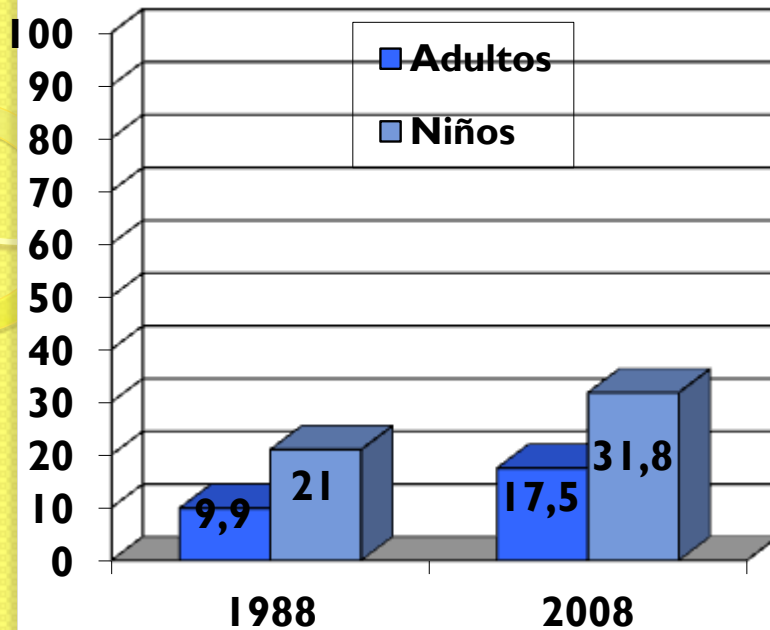
RESISTENCIAS

- Influencia variable en la efectividad del tratamiento
- Importantes diferencias geográficas
- Aumento generalizado de las resistencias frente a claritromicina y quinolonas

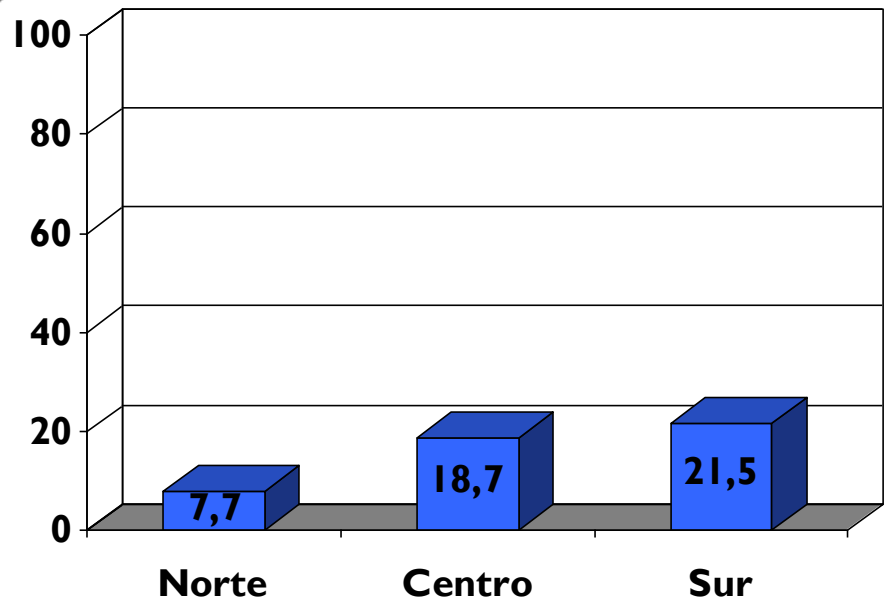


Claritromicina

- Mutaciones en subunidad 23 S del ribosoma
- Clara influencia en el resultado del tratamiento
- Niveles >10% en casi todo el mundo
- En Europa se ha duplicado en los últimos 10 años
- Claramente ligada al uso de macrólidos
- Mayor en niños



**RESISTENCIA A
CLARITROMICINA
EUROPA, 2008**

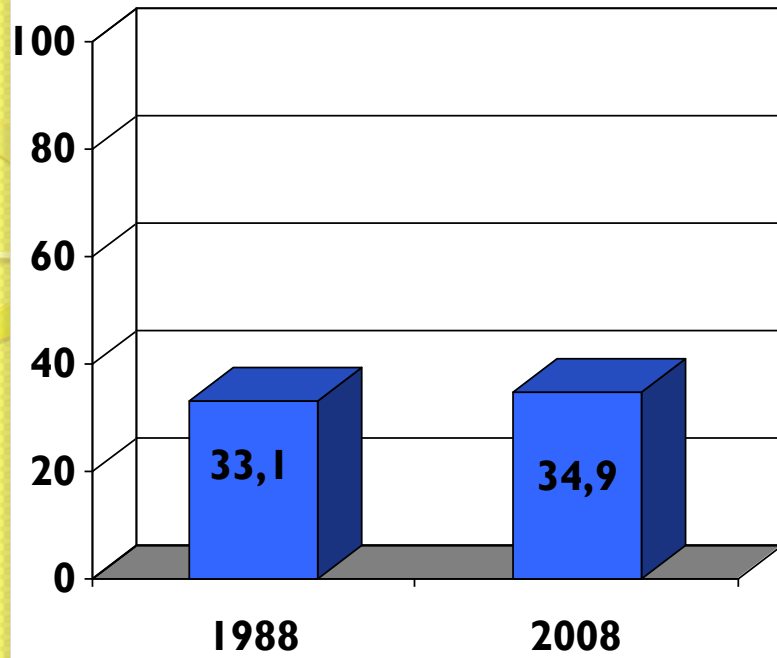


Mégraud et al. Gut. 2013

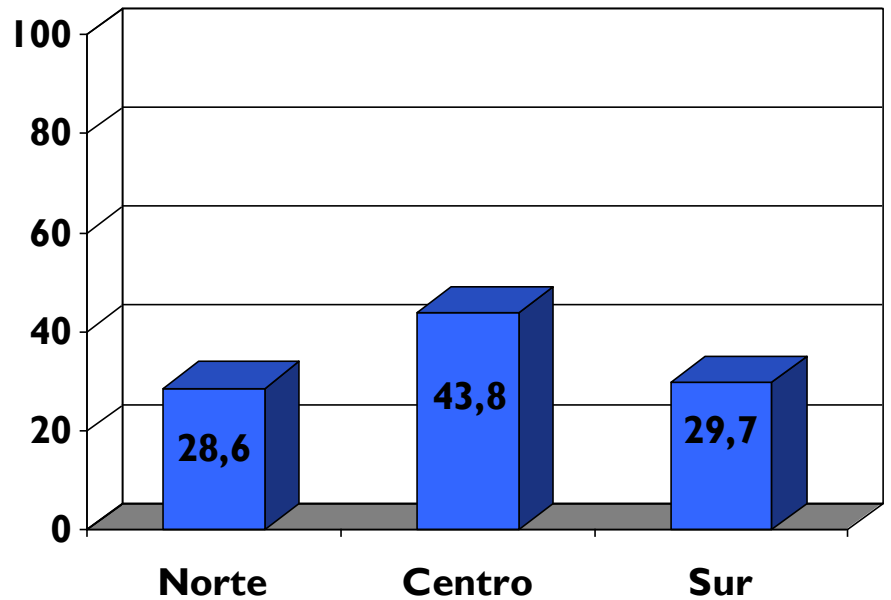
Glupczynsky et al Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001

Metronidazol

- Distintos genes implicados (*rdxA*, *frxA*)
- Escasa influencia en el resultado del tratamiento
- Puede evitarse el fracaso aumentando la dosis
- Niveles de resistencia permanecen elevados
- Mayor resistencia en mujeres



**RESISTENCIA A
METRONIDAZOL
EUROPA, 2008**

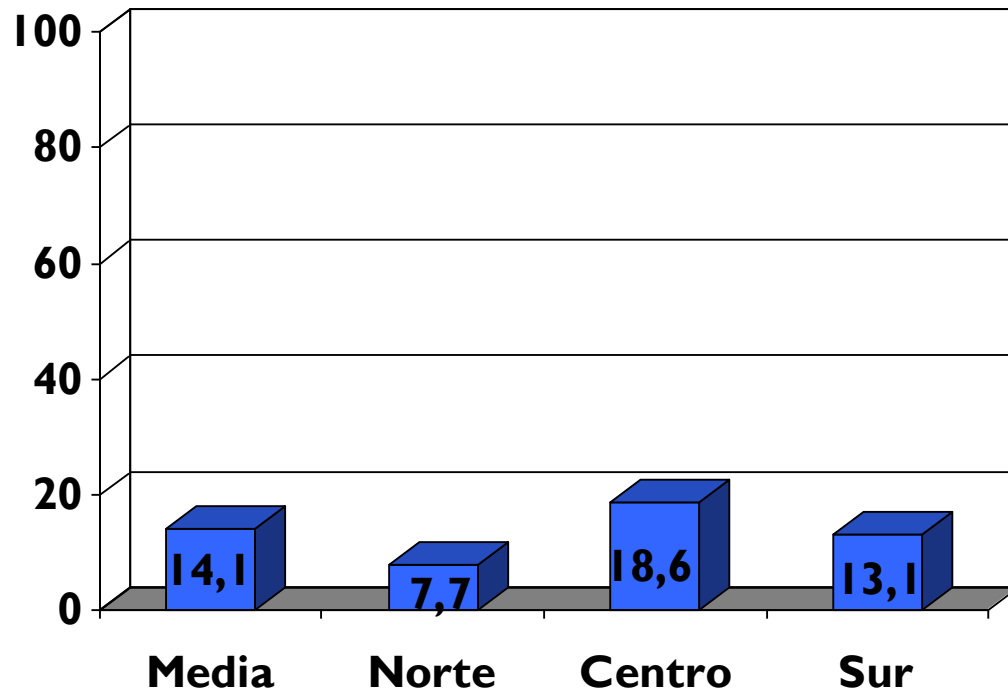


Mégraud et al. Gut. 2013

Quinolonas

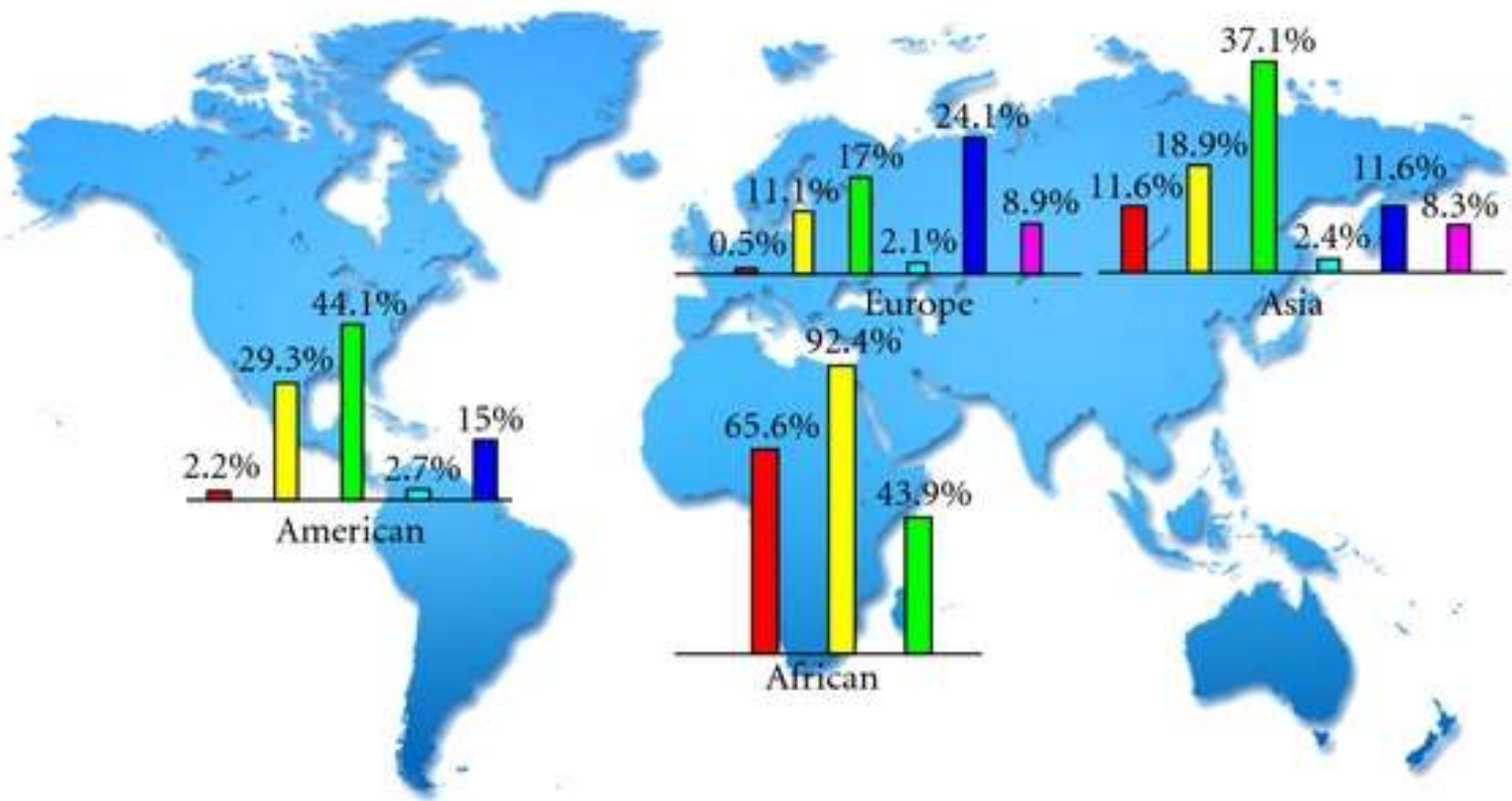
- Mutaciones en ADN girasa
- Importante influencia en el resultado del tratamiento
- Rápido aumento en los últimos años
- Ligada al uso de quinolonas

**RESISTENCIA A
LEVOFLOXACINA
EUROPA, 2008**



Otros

- En general, niveles bajos o muy bajos de resistencia con excepciones:
 - Amoxicilina : Japón (8,2%-15,2%), Irán (28,6%), Camerún (85,6%)
 - Tetraciclina: Corea (5,3%), Irán (5,8%), Vietnam (18,7%)
 - Rifabutina: Malasia (2.2%), Alemania (5%), and Irán (28.6%)



- Amoxicillin
- Tetracycline
- Clarithromycin
- Levofloxacin
- Metronidazole
- Multidrug

¿Existe un tratamiento más eficaz?

- Sería deseable una combinación de primera línea con un éxito del 90%
- Tratándose de una infección crónica lo mejor sería establecer la sensibilidad
- La elección deberá basarse en los datos locales de resistencias
- Existen diversas alternativas pero los estudios son limitados

Otros regímenes

- **Triple terapia con RBC (ranitidina-citrato de bismuto)**
 - Eficacia similar o superior (en combinación con nitroimidazoles) a IBP+A+C
 - Escasa disponibilidad
- **Triple terapia con quinolonas**
 - Eficacia superior en algunos estudios pero importante aumento de resistencia

- **Triple terapia con nitrofurazona**
 - Resultados superiores
 - Escasa disponibilidad
- **Cuádruple terapia con bismuto**
 - Normalmente de segunda línea
 - Alternativa de primera línea si resistencias altas a claritromicina
 - Tasas subóptimas (<80%) en reciente meta-análisis (Luther et al)

- **Terapia concomitante:
IBP+amoxi+claritro +metronidazol
(7-10d)**
 - La duración ideal del tratamiento no está claramente establecida (faltan estudios comparativos)
 - Resultados superiores al 90%
 - Estudios en distintos países
 - Erradica más del 60% de cepas doble-resistentes y la mayoría de las sensibles

- **Terapia secuencial:** IBP + amoxicilina, 5 días seguido de IBP + claritromicina y metronidazol otros 5 días
 - Mejores resultados que la triple terapia (80-90%)
 - La mayor parte de estudios en Italia
 - Malos resultados con cepas doble-resistentes
 - ¿Una complicación innecesaria?

- **Terapia híbrida:** IBP y amoxicilina 7 días seguido de IBP y los tres antibióticos otros 7 días
 - Tasas de erradicación del 97%

Maastricht IV, 2010

- The triple treatment including PPI-clarithromycin and amoxicillin or metronidazole proposed at the first Maastricht conference to treat *H pylori* infection has become universal since it was recommended by all the consensus conferences held around the world. However, the most recent data show that this combination has lost some efficacy and often allows the cure of only a maximum of 70% of the patients, which is less than the 80% rate aimed for at the beginning and far below what should be expected for an infectious disease.

- It is important to perform culture and standard susceptibility testing to antimicrobial agents in a region or population of high clarithromycin resistance before prescription of the first-line treatment if the standard clarithromycin-containing triple therapy is being considered. Furthermore, culture and standard susceptibility testing should be considered in all regions before second-line treatment if endoscopy is carried out for another reason and generally when a second-line treatment has failed.

Áreas con baja resistencia a claritromicina (<15-20%)

- **Primera línea:**
 - IBP+claritro+amoxi/mdz
 - Cuádruple con bismuto
- **Segunda línea:**
 - Cuádruple con bismuto
 - PPI+amoxi+levo
- **Tercera línea:**
 - Antibiograma

Áreas con elevada resistencia a claritromicina (>15-20%)

- **Primera línea:**
 - Cuádruple con bismuto
 - Cuádruple sin bismuto (secuencial o concomitante)
- **Segunda línea:**
 - IBP+amoxi+levo
- **Tercera línea:**
 - Antibiograma

Alternativas no antibióticas

- Probióticos
- Alimentos y moléculas derivadas
- Fitoterapia
- Fagoterapia
- Fototerapia dinámica
- Vacuna

Probióticos



Probióticos

- Microorganismos con efectos beneficiosos
- Compiten con microorganismos patógenos
- Estimulan la respuesta inmune
- Suelen combinarse con el tratamiento antibiótico
- Reducen los efectos secundarios

- Los más utilizados son *Sacharomyces boulardii* y *Lactobacillus spp.*
- Mecanismos de acción propuestos:
 - *S. boulardii*: efecto antibiótico y antitóxico, disminución de citocinas proinflamatorias
 - *Lactobacillus*: ácidos grasos de cadena corta, bacteriocinas, efecto anti CagA, aumento de la expresión de mucinas gástricas, disminución de la inflamación

- ***S. boulardii***
- La mayoría de los estudios han demostrado reducción de los efectos adversos
- Dos meta-análisis recientes (2010) demuestran mayores tasas de erradicación al combinar con *S. boulardii*

- ***Lactobacillus spp:***
- Varios estudios demuestran los efectos *in vitro* de distintas especies de *Lactobacillus* en la proliferación y o adhesión de *H. pylori*
- Algunos estudios en modelos animales demuestran prevención o disminución de la colonización así como disminución de la inflamación

- En humanos, la mayoría de estudios se hicieron en combinación con el tto antibiótico demostrando reducir los efectos secundarios
- En dos de ellos mejoró las tasas de erradicación
- *Lactobacillus* como único tratamiento consiguió disminuir la carga en algunos estudios y a dosis altas y prolongadas, incluso la erradicación (6/14 pacientes)

Alimentos y moléculas derivadas



Alimentos y moléculas derivadas

- Vino tinto (resveratrol):
 - Actividad contra *H. pylori in vitro*
 - Actividad anti Cag A
- Ajo (alicina):
 - Actividad *in vitro* ampliamente probada
 - Sinergia con omeprazol
 - Evidencias *in vivo*:
 - Redujo el porcentaje de sujetos (gerbos) que desarrollaron gastritis
 - En humanos no demostró beneficio (escasa muestra)

- Brotes de brocoli (sulforafano isotiocianato):
 - Erradicación en dos pacientes en un estudio con muy pocos sujetos (9).
- Miel:
 - Actividad anti *H. pylori in vitro*
 - Debida fundamentalmente a su poder osmótico
- Arándanos:
 - Inhibe la adhesión a la mucosa gástrica (*in vitro*)

Fitoterapia



Fitoterapia

- Plantas y extractos utilizados tradicionalmente para tratar molestias estomacales
- Larga lista de plantas con efecto anti *H. pylori in vitro*
- Algunas han probado ese efecto en modelos animales



Byrsonima fagifolia



Mangaba



Alchornea triplinervia



Guanandi

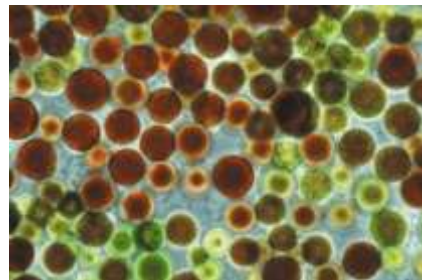


Citronella



Mouriri elliptica Martius

Haematococcus pluvialis



Cladosiphon

- En humanos:
 - Un estudio con extracto de canela no demostró ningún beneficio
 - Qingwei Zhitong (coptis+rhemnannia) se utilizó en un estudio en humanos con una tasa de erradicación del 47%



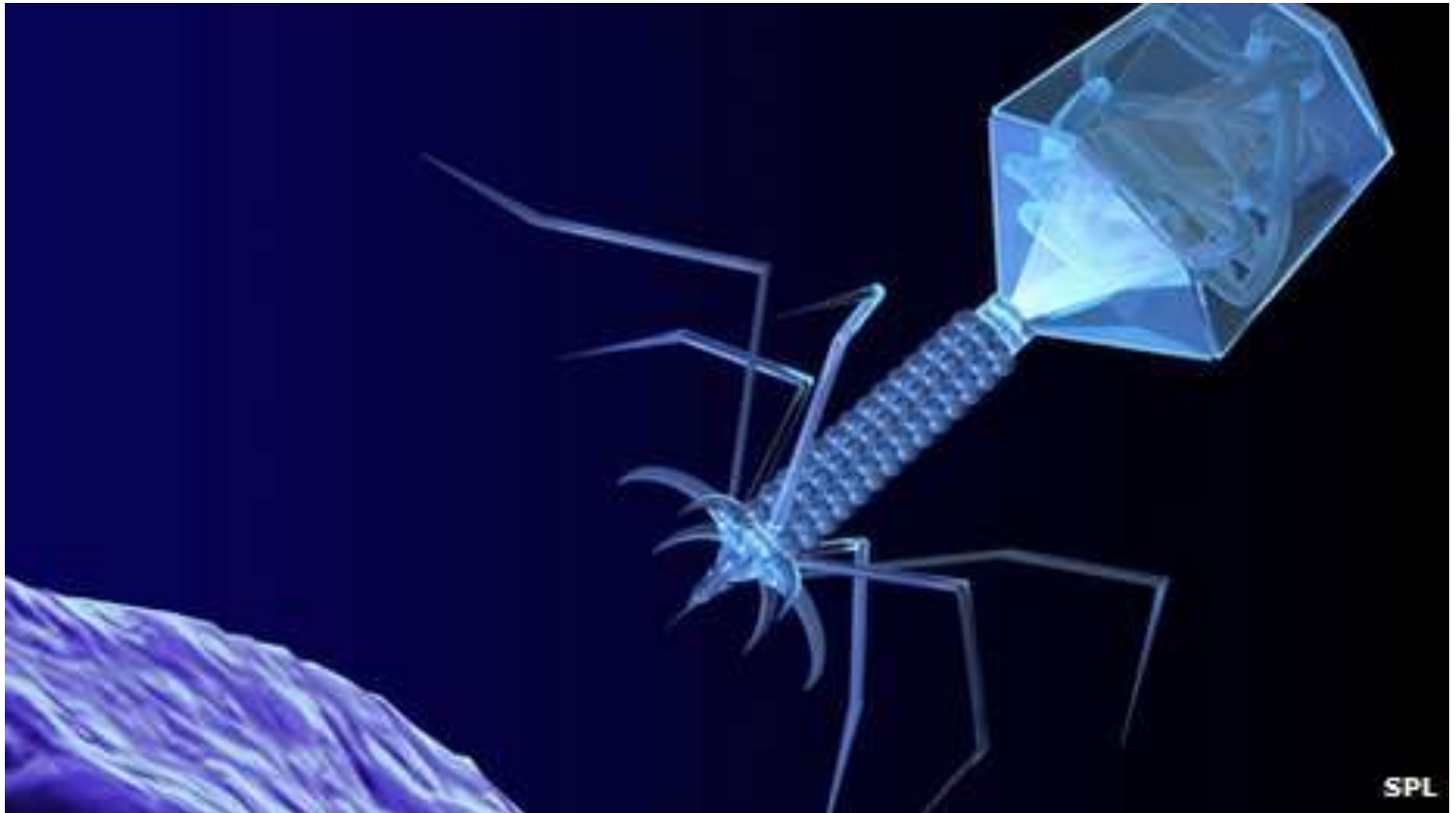
Antioxidantes



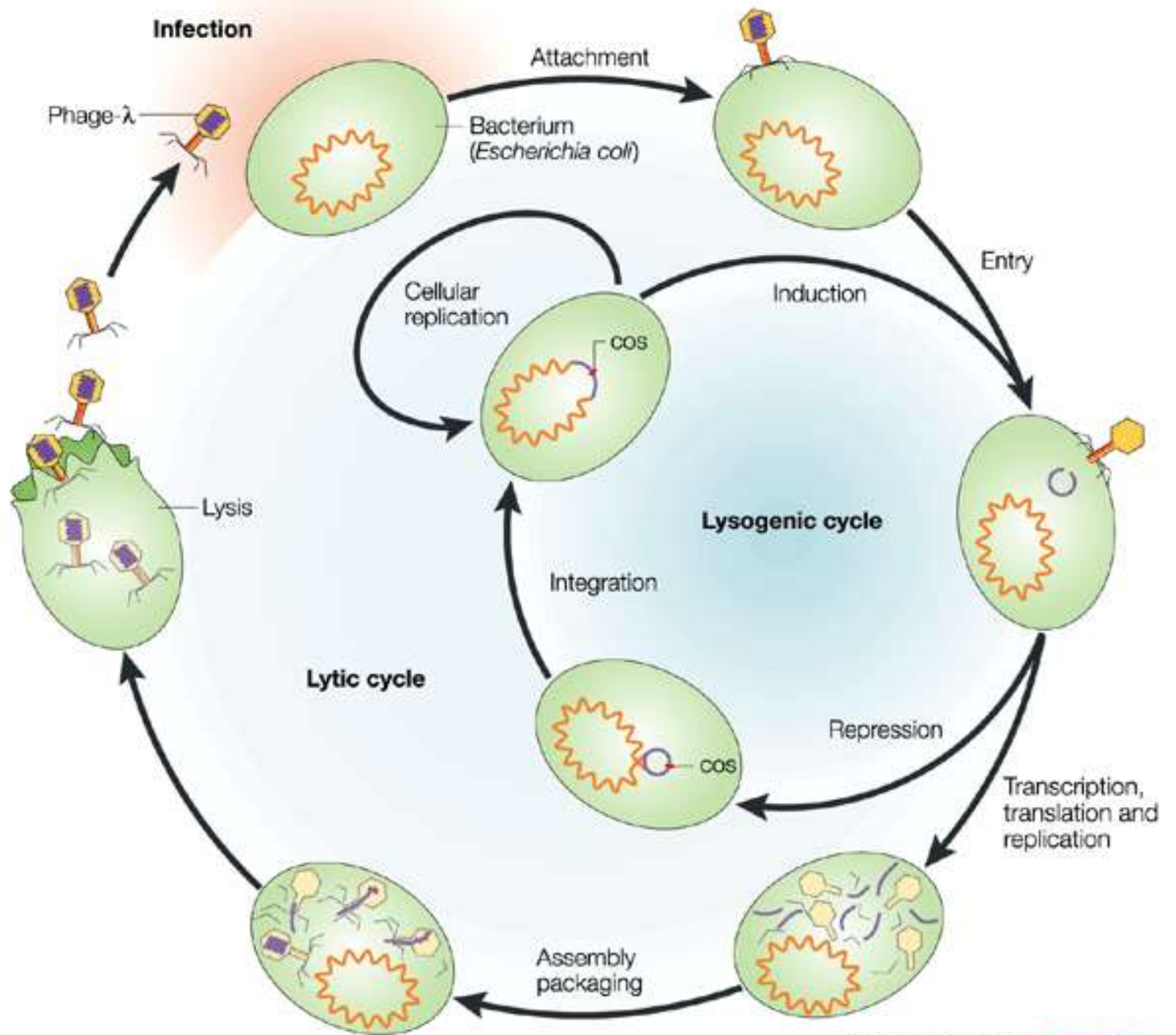
Antioxidantes

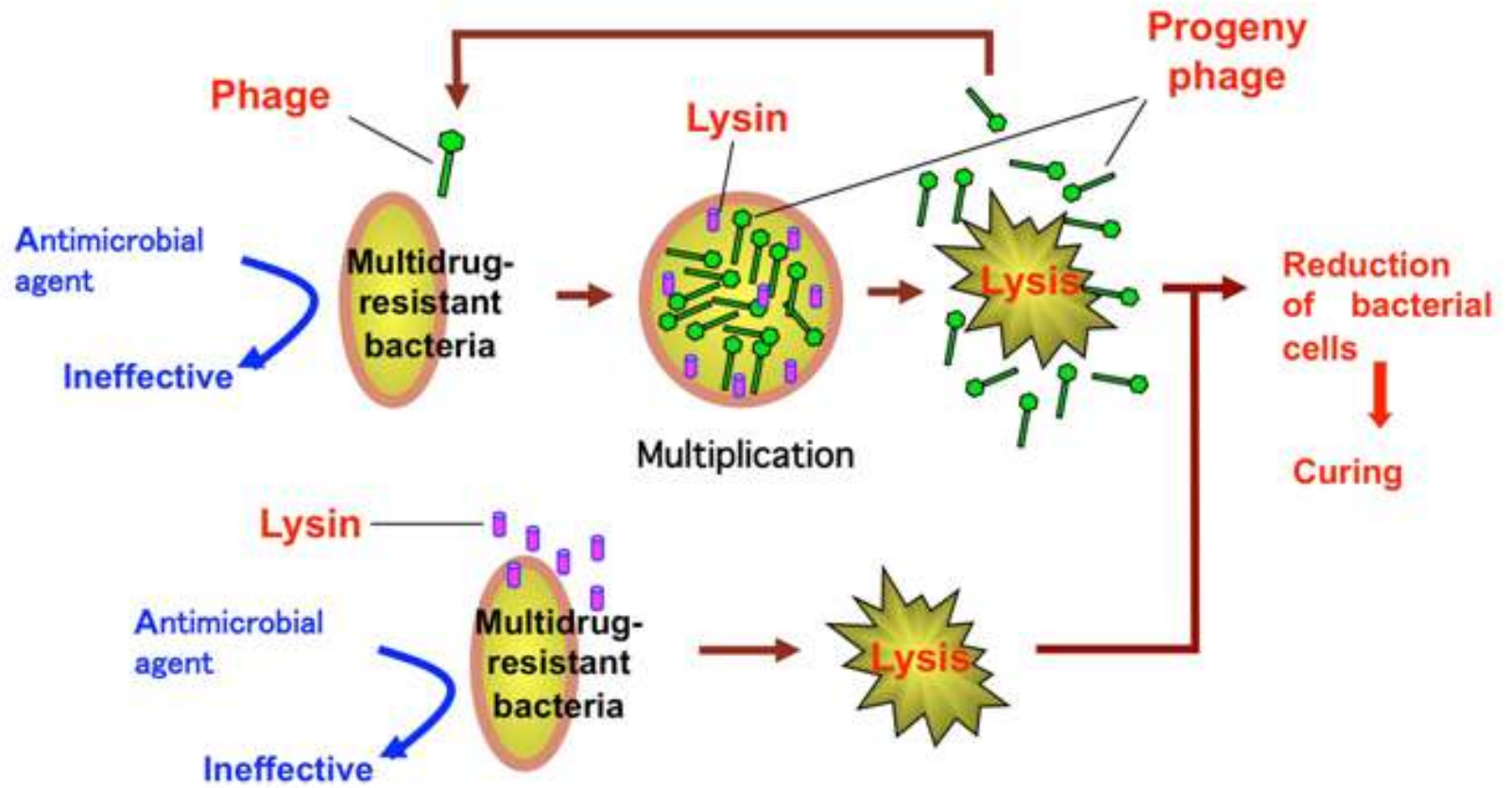
- La infección por *H. pylori* se relaciona con una disminución de antioxidantes en jugo gástrico y plasma y un aumento de radicales libres en el la mucosa gástrica
- Las vitaminas C y E han demostrado inhibir el crecimiento de *H. pylori in vitro*
- Estudios en humanos con resultados contradictorios


Fagoterapia



SPL





- 
- **Fagoterapia**
 - Alternativa a los antibióticos
 - Alta especificidad
 - Alta seguridad
 - Posología

- Sólo un fago lítico aislado en *H. pylori*
- Elevada prevalencia de cepas portadoras de fagos lisogénicos (>35%)
- Varios fagos lisogénicos con enzimas líticas
- Un estudio utilizó un fago recombinante en el que se expresaron anticuerpos monoclonales contra la superficie de *H. pylori* y demostró disminución de la colonización en ratones (Cao et al.)

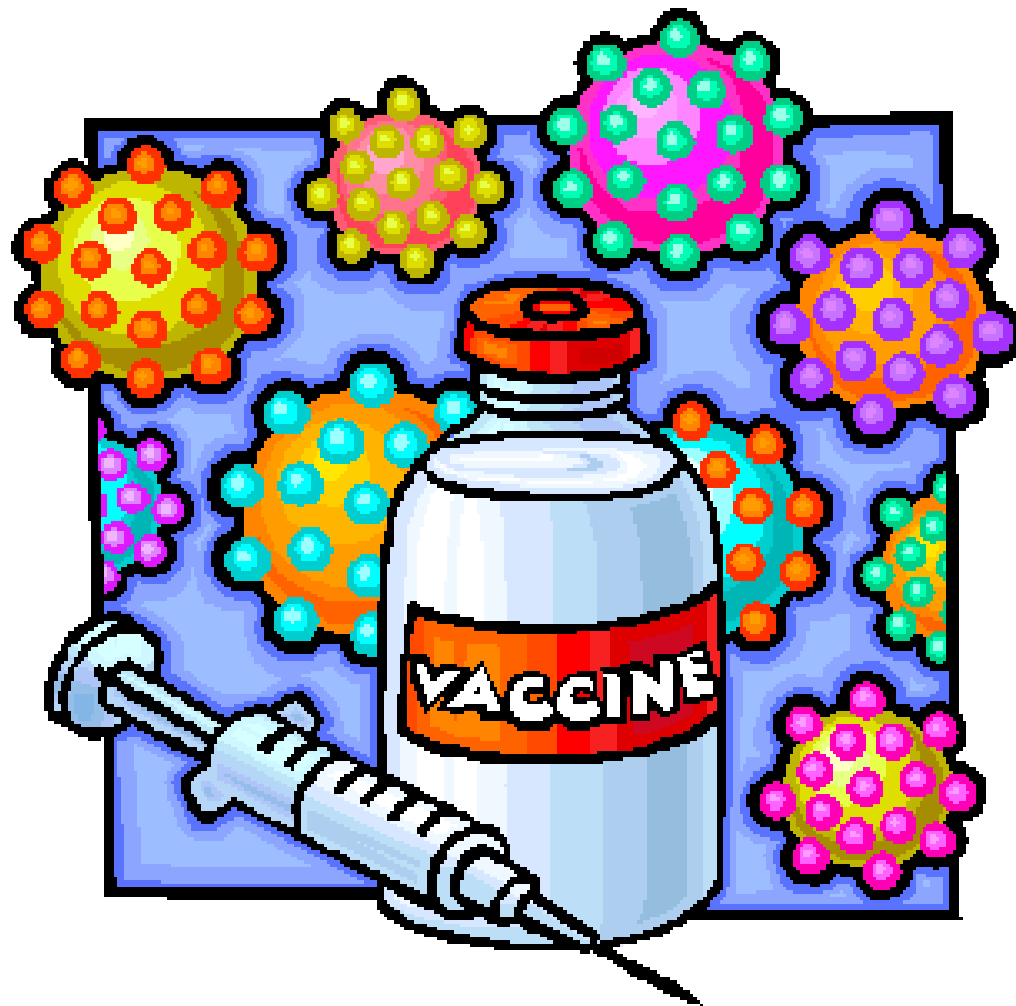
Terapia fotodinámica



Terapia fotodinámica

- Luz azul que es utilizada para estimular moléculas fotosensibles que reaccionan con moléculas de su entorno para producir radicales libres
- En un estudio *in vitro* con 7 cepas fue letal contra todas ellas incluyendo una multi-resistente

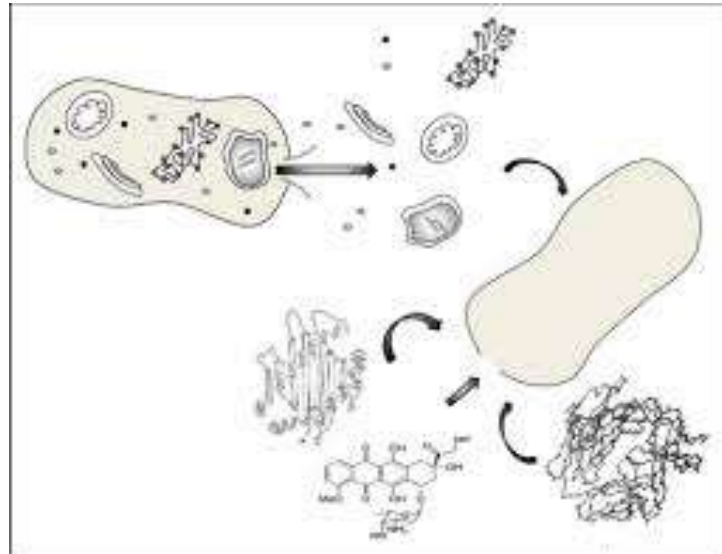
Vacunas



Vacuna

- Mecanismos de evasión y modulación de la respuesta inmune (LPS, Inhibición respuesta T por Tregs)
- Se ha intentado con distintos antígenos (CagA, VacA, URE, LPS)
- Numerosas estrategias
 - vacuna poliepítopos
 - vacuna con vírica (sarampión) que expresaba proteína activadora de neutrófilos de *H. pylori*

- proteína de fusión entre subunidad B de toxina de cólera y ureA
- *bacterial ghosts*.



CONCLUSIONES

- La resistencia a los antibióticos de *H. pylori* no ha dejado de crecer
- Las tasas de erradicación conseguidas por los tratamientos de primera línea no son completamente satisfactorias
- Se han explorado otros regímenes antibióticos pero ninguno ha demostrado claramente que pueda usarse con buenos resultados en todo el mundo

- De entre las alternativas no antibióticas los probióticos acumulan un mayor nivel de evidencia (tratamiento adyuvante)
- Los derivados de alimentos y la fitoterapia aún no han demostrado claramente su efecto beneficioso en humanos
- Otros como la fagoterapia, la fototerapia o las vacunas son interesantes vías de investigación
- **La búsqueda de un tratamiento empírico eficaz sigue siendo una prioridad**



GRACIA

