

Terapia dual con omeprazol y amoxicilina a dosis alta. Una opción a tener en cuenta en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en Cuba

Dual therapy with omeprazole and high-dose amoxicillin. An option to take into account in the management of *Helicobacter pylori* infection in Cuba

Rafael Llanes^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7882-1296>

Onelkis Feliciano¹ <https://orcid.org/0000-0002-3976-2147>

Oderay Gutiérrez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9957-0641>

Michel Álvarez² <https://orcid.org/0009-0001-9386-3029>

Rosabel Falcón¹ <https://orcid.org/0000-0003-1273-6835>

¹Laboratorio Nacional de Referencia de *Neisseria* y *Helicobacter*. Instituto Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba

² Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia: llanes@ipk.sld.cu

Recibido: 28-11-2024

Aceptado: 12-12-2024

En la actualidad, la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) con la triple terapia estándar: amoxicilina, claritromicina más un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se ha reducido a cifras alarmantes. Las causas de esta disminución involucran la resistencia antimicrobiana (RAM), los polimorfismos genéticos en el citocromo P450 2C19 (CYP2C19) y el incumplimiento del esquema de tratamiento.⁽¹⁾

Los consensos mundiales para el manejo de la infección por *H. pylori* coinciden en que la terapia guiada por el cultivo y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana es el mejor método para evaluar la efectividad del tratamiento, mediante análisis por intención a tratar (ITT, *intention-to-treat*, siglas en inglés), a un costo global menor.⁽²⁾ Sin embargo, estas pruebas se realizan en escasas instituciones de salud, sobre todo de países industrializados.⁽¹⁾ Por ello, las terapias empíricas que combinan cuatro medicamentos: terapia cuádruple con y sin bismuto, basadas en los consensos de expertos, son las más recomendadas en el tratamiento de primera y segunda línea de esta infección.^(2,3)

Los objetivos de las terapias cuádruples son superar la RAM y mejorar la eficacia de la erradicación de *H. pylori*;⁽³⁾ sin embargo, tienen algunos inconvenientes: 1) se reduce el cumplimiento del tratamiento por los complicados regímenes terapéuticos 2) alto costo y reacciones adversas 3) aumento de la RAM por el uso de varios antimicrobianos, con la disminución de las tasas de erradicación.⁽⁴⁾ En consecuencia, es necesario explorar opciones alternativas para el manejo de la infección por *H. pylori*.

La terapia dual de dosis alta (HDDT, *high-dose dual therapy*, siglas en inglés), ha recibido mucha atención por su eficacia supresora de ácido y la baja resistencia antibiótica. Ésta combina un IBP como omeprazol (40 mg, tres veces al día) y amoxicilina (hasta 3 gramos diarios, divididos en 750 mg, cuatro veces al día o 1000 mg, tres veces al día) por 14 días y ha logrado una buena eficacia de erradicación de *H. pylori*, con excelente seguridad, sobre todo en pacientes de Asia.^(3,5) Gao et al, realizan un metanálisis de siete ensayos clínicos en 1302 pacientes, que recibieron la terapia HDDT *versus* los tratamientos recomendados por las pautas actuales (control), y su evaluación mediante pruebas de sensibilidad antibiótica. Demuestran que esta terapia fue igual de efectiva en el tratamiento de rescate y de primera línea y produjo menos efectos adversos que la terapia control.⁽⁶⁾ En cambio, en Europa, las tasas de erradicación con la terapia HDDT son inferiores; en Alemania, es del 75,6 % en el análisis ITT y del 83,8 % en el análisis por protocolo (PP), en pacientes con fracaso terapéutico previo,⁽⁷⁾ mientras que en Irlanda, la erradicación es del 56 %, pero se reduce al 43 % en los que fueron tratados previamente.⁽⁸⁾

La respuesta a los IBP está determinada por la capacidad del individuo para metabolizar el medicamento, dependiente del polimorfismo de la enzima citocromo 2C19. Los polimorfismos pueden afectar el éxito del tratamiento global, siendo cruciales dosis elevadas de IBP en individuos metabolizadores rápidos de la enzima.⁽²⁾ Existen otras razones que explican el éxito de la HDDT: 1) para producir resistencia a amoxicilina se requieren mutaciones simultáneas en varios sitios de los genes relacionados con la proteína de unión a la penicilina, lo cual explica la baja resistencia encontrada; 2) la actividad bactericida de amoxicilina se maximiza al prolongar el tiempo durante el cual su concentración es mayor que la concentración inhibitoria mínima en la sangre. Por ello, al aumentar la dosis y la frecuencia de administración mejoran significativamente sus efectos antibacterianos; 3) la amoxicilina depende del pH, con una excelente biodisponibilidad en un entorno de pH alto.^(4,5,6)

Aunque la RAM de *H. pylori* ha aumentado en el mundo en las últimas décadas, la resistencia primaria y adquirida a amoxicilina sigue siendo baja^(2,4) y en el caso de Cuba, en el período 2005-2024, en 150 aislados de *H. pylori* estudiados en el Laboratorio Nacional de Referencia de *Neisseria* y *Helicobacter* (LNRNH), solo se detecta resistencia en el 1,3 % de los aislados.⁽⁹⁾ (R. Llanes, datos no reportados, 2024).

En resumen, la terapia dual de IBP-amoxicilina en dosis altas, que simplifica los esquemas de tratamiento de *H. pylori* es una estrategia eficiente con muchas fortalezas: reduce el uso irracional de antibióticos, los efectos adversos, las tasas globales de RAM y las posibles alteraciones en la microbiota intestinal.⁽⁴⁾ Por su naturaleza simple, segura y económica, este régimen podría mejorar potencialmente la aceptación y el cumplimiento del tratamiento por el paciente. Esto, unido a la baja resistencia de *H. pylori* a la amoxicilina en Cuba y la disponibilidad de ambos medicamentos, la convierten en una opción para pacientes no alérgicos a la penicilina en nuestro medio.

Se recomienda realizar un ensayo clínico con la terapia HDDT en el manejo de primera, segunda línea y de rescate de pacientes infectados por *H. pylori* en Cuba, *versus* los tratamientos recomendados.^(3,4,5) Para la evaluación se sugiere el cultivo

guiado por pruebas de sensibilidad antimicrobiana y demostrar su erradicación mediante la prueba de antígeno en heces o de urea espirada, en el LNRNH del Instituto Pedro Kourí.

Referencias bibliográficas

1. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12: 177-86, e173. DOI: <https://doi:10.1016/j.cgh.2013.05.028>
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022; 71: 1724–1762. DOI: <https://doi:10.1136/gutjnl-2016-312288>
3. Leung WK, Cheung KS, Sham PCO, Raymond SY, Tang RSY, Loo CK, et al. Consensus recommendations for the screening, diagnosis, and management of *Helicobacter pylori* infection in Hong Kong. Hong Kong Med J. 2023; 29:532–41. DOI: <https://doi.org/10.12809/hkmj2210321>.
4. Tai WC, Liang CM, Kuo CM, Huang PY, Wu CK, Yang SC. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial. J Antimicrob Chemother. 2019; 74: 1718–1724. DOI: <https://doi:10.1093/jac/dkz046>
5. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, Chen JD, Kao JY, Shun CT, et al. High-Dose Dual Therapy is Superior to Standard First-Line or Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015, 13, 895–905.e5. DOI: <https://doi:10.1016/j.cgh.2014.10.036>
6. Gao CP, Zhang D, Zhang T, Wang JX, Han SX, Graham DY, et al. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2020; 25(4):e12692. DOI: <https://doi:10.1111/hel.12692>

7. Miehle S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, Haferland C, Neumeyer M, Bastlein E, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter*. 2003; 8:310–319. DOI: <https://doi:10.1046/j.1523-5378.2003.00158.x>
8. Costigan C, O'Sullivan AM, O'Connell J, Sengupta S, Butler T, Molloy S, et al. *Helicobacter pylori*: High dose amoxicillin does not improve primary or secondary eradication rates in an Irish cohort. *World J Clin Cases*. 2024; 12(16):2773-2779. DOI: <https://doi:10.12998/wjcc.v12.i16.2773>
9. Llanes R, Soria C, Nagashima S, Kobayashi N, Gala A, Guzmán D, et al. Phenotypic and genetic characterization of antimicrobial profiles of *Helicobacter pylori* strains in Cuba. *J Health Popul Nutr*. 2010; 28(2):124-9. DOI: <https://doi:10.3329/jhpn.v28i2.4881>

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses a declarar.