

# *Helicobacter pylori* y la resistencia al metronidazol: úlcera péptica y cáncer gástrico

PAUL S. HOFFMAN,\* DOUGLAS E. BERG\*  
TRADUCCIÓN: EVANGELINA ANDRACA ALCALÁ

El metronidazol es un componente clave de las terapias combinadas utilizadas con frecuencia para erradicar *H. pylori*, la principal causa de úlceras pépticas y factor de riesgo temprano para cáncer gástrico. Los intentos por erradicar esta bacteria, y por lo tanto curar la úlcera péptica, con tratamientos a base de metronidazol fallan en 10 al 15% de los casos (dependiendo del país), generalmente debido a la resistencia bacteriana al metronidazol. Recientemente hemos encontrado el mecanismo de esta resistencia al metronidazol:<sup>1</sup> éste resulta de la pérdida de función de *rdxA*, un gen cromosómico en *H. pylori* que codifica una nitrorreductasa del NADPH insensible al oxígeno, una enzima que permite a *H. pylori* metabolizar numerosos compuestos de nitrógeno orgánico. En el caso del metronidazol, esta enzima cataliza la formación de hidroxilamina, un potente mutágeno que también es bactericida, probablemente debido a su interacción con varias macromoléculas que incluyen ácidos nucleicos y proteínas. Clonamos y secuenciamos el *rdxA* y mostramos que *E. coli* (que es normalmente resistente al metronidazol) se vuelve sensible por el gen *rdxA* no mutante clonado. De manera similar, las cepas resistentes de *H. pylori* se volvieron sensibles al metronidazol mediante la adquisición de un segundo gen *rdxA* no mutante transportado en un plásmido vector. Una prueba de intercambio de marcadores mostró que la inactivación de *rdxA* por sí misma es suficiente para que *H. pylori* desarrolle un fenotipo completamente resistente a metronidazol.

¿Cómo adquiere *H. pylori* la resistencia al metronidazol? Ensayamos esto comparando las secuencias de DNA de *rdxA* de aislamientos pareados de *H. pylori* sensibles y resistentes de personas con infecciones mixtas que vivían en regiones donde la infección

por *H. pylori* es muy común (Perú y Lituania). Los genes *rdxA* de tales aislamientos pareados difirieron por sólo uno o muy pocos pares de bases, lo que indica que la resistencia se desarrolla por la mutación *de novo*, no por la transferencia de genes de otras cepas resistentes. Este resultado se atribuye al efecto mutagénico de la hidroxilamina que las cepas sensibles de *H. pylori* generan del metronidazol.

El metronidazol se usa contra muchas infecciones bacterianas y por protozoarios distintos (por ejemplo, infecciones vaginales, abscesos dentales y otras infecciones anaerobias) en todo el mundo, incluyendo regiones en las cuales la mayoría de la gente está infectada con *H. pylori*. Las dosis utilizadas son generalmente insuficientes para erradicar *H. pylori*, aunque probablemente resultan en cierta producción de hidroxilamina, mutagénesis y selección de bacterias resistentes. El cáncer gástrico es uno de los más frecuentemente letales de todas las malignidades y desde el punto de vista epidemiológico se le relaciona con infección por cepas más virulentas de *H. pylori*, además de otros factores humanos genéticos, fisiológicos y ambientales. Aunque ningún estudio ha encontrado alguna relación entre el uso de metronidazol y cáncer, es poco probable que alguno de ellos haya incluido la infección por *H. pylori* como posible potenciador. En consecuencia, sugeriríamos que se considere la posibilidad de que el amplio uso del metronidazol por sí mismo pueda también contribuir a la posibilidad de que las personas infectadas por *H. pylori* desarrollen esta temible enfermedad.

## REFERENCIA

1. Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G, Veldhuyzen van Zanten SJO, Berg DE, Hoffman PS. Metronidazole-resistance in *Helicobacter pylori* is caused by null mutations in a gene (*rdxA*) that encodes an NADPH linked flavin nitroreductase activity. *Molec Micro* 1998;28:283-93.

\* Dalhousie University Medical School, Halifax, Nova Scotia, Canadá y Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA.