

**DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD A LOS
ANTIBIÓTICOS DEL H. PYLORI, EN UNA POBLACIÓN
DE PORTADORES DE LESIÓN PÉPTICA**

**Hospital General Materno Infantil Plaza de la Salud.
Agosto 2002 - Junio 2003**

Dr. Julio Camarena*
Dra. Maura Camilo*
Dra. Lucía Bayona *
Lic. Liliana Khoury**

RESUMEN

Con la finalidad de establecer, en una población de enfermos dominicanos, la sensibilidad in vitro a los antibióticos corrientemente reconocidos para la erradicación del H. pylori, y de contribuir con criterios de costo-beneficio en la elección de antibióticos específicos para su erradicación, fueron estudiados 106 pacientes portadores de un síndrome ulceroso péptico, quienes asistieron al servicio de endoscopia digestiva del hospital General Materno Infantil Plaza de la Salud, desde Agosto 2000 hasta Junio 2003.

Una videoendoscopia alta permitió tomar muestras de la mucosa para establecer la presencia del H. pylori mediante dos pruebas diagnósticas: la reacción rápida a la ureasa y el cultivo.

Las muestras ureasa positiva fueron cultivadas, obteniéndose creci-

* Docentes de Gastroenterología, Escuela de Medicina, INTEC. Unidad de Gastroenterología y Video Endoscopia., Departamento de Medicina Interna, Hospital General Materno-Infantil Plaza de la Salud, Santo Domingo.

** Docente de Hematología, Escuela de Medicina INTEC. Centro Diagnóstico de Helicobacter pylori, Santo Domingo.

miento del *H. pylori* en 76 de ellas. Se evaluó la sensibilidad in vitro del *H. pylori* frente a los antibióticos a la amoxicilina, tetraciclina, metronidazole y claritromicina, mediante antibiograma.

La población fue constituida por 42 femeninos y 34 masculinos, con edad promedio de 37 años (18 a 65 años). Los datos observados son a favor de que la sensibilidad del *H. pylori* a los antibióticos seleccionados fue alta. La amoxicilina resultó sensible en todas las cepas; los otros antibióticos estudiados presentaron una sensibilidad menor: la claritromicina en 76/72 cepas; el metronidazole y la tetraciclina en 76/70 cepas, respectivamente.

Los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro observados en el presente estudio permiten proponer la utilización de la triple terapia, con amoxicilina y/o claritromicina, con un margen de seguridad alto. Una alternativa de segunda línea sería un tratamiento que incluya tetraciclina y/o bismuto.

Finalmente un cultivo y antibiograma así como pruebas de PCR para determinar la existencia de CAg-a, puede ser de utilidad en casos individuales cuando la evolución de la enfermedad ulcerosa continua de manera manifiesta, persistente y agresiva.

PALABRAS CLAVES

Helicobacter pylori, sensibilidad, antibióticos.

Introducción

El *Helicobacter pylori* (Hp) es una bacteria espiral Gram negativa que se aloja en la mucosa gástrica desencadenando múltiples trastornos digestivos y como consecuencia, un deterioro de la calidad de vida del enfermo.

Desde los trabajos de Marshall y Warren, con la puesta en evidencia de esta bacteria en la mucosa gástrica, su asociación a prácticamente todas las patologías del tubo digestivo alto (úlcera péptica, gastritis y cáncer gástrico) ha permitido tener una comprensión diferente de la fisiopatología, del diagnóstico y evolución de la enfermedad; y fundamentalmente, ha cambiado la estrategia terapéutica de la enfermedad ulcerosa misma⁽¹⁾.

Estudios epidemiológicos han puesto en evidencia una alta incidencia del *H. pylori* a escala mundial, sobre todo en países en desarrollo como la República Dominicana ⁽²⁾. El *H. pylori* afecta más de la mitad de la población mundial. La mayoría de los afectados permanecen asintomáticos y quienes tienen manifestaciones de una enfermedad gastroduodenal, tiene características particulares: es crónica y recidivante.

La erradicación del *H. pylori* está recomendada cuando se establece su relación con la patología gastro-duodenal; su éxito se asocia a una tasa menor de recidiva de la patología ulcerosa -así como de menos complicaciones- y finalmente la curación de la enfermedad; por lo que la eliminación del Hp de la mucosa gástrica y duodenal de pacientes infectados constituye actualmente la meta más importante en el manejo de la enfermedad por úlcera péptica y otras condiciones asociadas⁽³⁾.

La habilidad del *H. pylori* para sobrevivir en el estómago, su ambiente ecológico y la respuesta del huésped hacen que sea sumamente difícil erradicarlo, y cualquier tratamiento para ser efectivo exige regímenes farmacológicos de varios medicamentos asociados, principalmente de dos antibióticos: habitualmente una selección de amoxicilina, claritromicina, metronidazole y tetraciclina, combinados con antiulcerosos y en ocasiones de productos que contienen bismuto.

Las recomendaciones establecidas para su erradicación proponen el uso de una triple terapia, asociando dos antimicrobianos a los inhibidores de bomba de protones, con lo que se ha logrado una efectividad superior al 90%.

La observación del tratamiento, la penetración del antibiótico en la mucosa gástrica, la actividad de fármaco en el pH gástrico y fundamentalmente la sensibilidad del *H. pylori* a los antibióticos, constituyen la base para obtener un resultado óptimo del tratamiento. Otros elementos que intervienen en la

ausencia de respuesta al tratamiento parecen estar asociados a varios factores tales como: la edad avanzada del enfermo, el tabaquismo, una elevada carga bacteriana intragástrica antes del tratamiento, el genotipo bacteriano y la existencia en el hospedero de polimorfismos genéticos en las isoenzimas del citocromo P-450, que se encuentran involucradas específicamente en el metabolismo de los IBP⁽⁴⁾.

No obstante, existen cepas resistentes a los antibióticos, fundamentalmente al metronidazole y a los macrólidos, los agentes antimicrobianos más utilizados en el tratamiento. Esta resistencia es variable en las diferentes regiones geográficas y su existencia se debe, entre otras causas, al empleo generalizado e indiscriminado de estas moléculas antimicrobianas. Estudios de cepas clínicas aisladas en Europa han mostrado resistencias de un 11 a 70% al metronidazole y de hasta un 15% a la claritromicina. La resistencia a la tetraciclina parece poco frecuente, pero la resistencia a la amoxicilina es un problema que empieza a surgir.

La alta prevalencia del *H. pylori* en todas las regiones de nuestro país ha sido puesta en evidencia en diferentes estudios epidemiológicos realizados desde 1993. Reuniones de consenso a nivel nacional fueron realizadas por la Sociedad Dominicana de Gastroenterología, donde fueron propuestos los lineamientos más importantes para la práctica clínica frente al *H. pylori* y fundamentalmente la estrategia terapéutica. Las consideraciones con respecto al tratamiento fueron mayormente extrapoladas a partir de resultados de estudios epidemiológicos y microbiológicos de otras poblaciones, debido a la ausencia de estudios realizados en nuestra realidad, es decir, en pacientes dominicanos.

Para esto, nos proponemos establecer en una población seleccionada de enfermos de la consulta de gastroenterología del Hospital General Materno Infantil Plaza de la Salud, la

sensibilidad del *H. pylori*, con el objetivo de contribuir con criterios de costo-beneficio en la elección de antibióticos específicos para la erradicación del *H. pylori*.

Material y Métodos

• Población de estudio

Se incluyeron 106 pacientes consecutivos que acudieron con una sintomatología ulcerosa a la consulta del servicio de endoscopia digestiva del hospital General Materno Infantil Plaza de la Salud, entre Noviembre 2002 a Junio 2003, los cuales aceptaron participar y cumplieron con los criterios de inclusión al estudio.

• Criterios de conclusión de los pacientes

1. Consentimiento al estudio.
2. Ambos sexos, de edades comprendidas entre 18 y 65 años.
3. No embarazadas.
4. Ausencia de tratamientos antibióticos en 2 meses previos a la endoscopia.
5. Ausencia de terapia anti *H. Pylori*.
6. Ausencia de terapia de inhibidores de bomba en el último mes.
7. Lesión inflamatoria y/o ulcerosa gastro-duodenal a la video-endoscopia alta.
8. Lesiones no malignas.
9. *H. Pylori* positivo a la ureasa rápida y cultivo positivo para Hp.

Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado. Durante el estudio se siguieron las normas del Comité de Bioética del Hospital, así como del Comité Nacional de Bioética. Durante el estudio se siguieron estrictas normas de confidencialidad. Este proyecto obtuvo la aprobación y el financiamiento del Consejo de Investigaciones de INTEC.

• *Biopsia, bacteria y condiciones de cultivo*

Para establecer la presencia del *H. pylori* se utilizaron seis muestras de tejido gástrico (tres del antro y tres del cuerpo). Estas biopsias fueron obtenidas durante las video-endoscopias realizada por gastroenterólogos-endoscopistas del proyecto de investigación. Se utilizaron pinzas especialmente suministrada para el estudio, previamente esterilizadas en frío antes de cada biopsia.

Dos muestra de cada localización fueron colocadas respectivamente en:

- Un frasco para la lectura inmediata de la reacción de la ureasa.
- Un tubo de ensayo estéril, el cual fue inmediatamente mantenido a 4 grados centígrados.

Una tercera muestra de cada localización se colocó en un frasco con formol para el estudio histopatológico.

La prueba de la ureasa, permitió identificar rápidamente la presencia del *H. pylori* en la muestra de tejido, mediante la reacción química de la urea producida por la bacteria. Esta prueba al tener una sensibilidad y especificidad bastante aceptables, permite entonces cultivar la primera muestra de tejido con un margen estrecho de resultados negativos.

El estudio histopatológico del tejido gástrico estuvo indicado en todos los casos donde existieron lesiones localizadas en

el estómago. Asimismo permitió identificar posteriormente la presencia del *H. pylori* en el tejido mediante el uso de tinciones especiales.

El traslado al laboratorio especializado, Centro Diagnóstico de *Helicobacter pylori*, fue realizado antes de las 4 horas posteriores a la endoscopia, manteniendo de manera efectiva la cadena de frío (4°C) durante todo el tiempo. Las muestras de cada enfermo fueron transportadas en la pared de tubos estériles de críoconservación, sin solución salina.

En el laboratorio las biopsias recibidas en condiciones óptimas fueron procesadas inmediatamente; en caso contrario, fueron mantenidas en condiciones de congelación, a 70°C, hasta su posterior empleo. Las muestras que no cumplieron estos requisitos, fueron desestimadas.

Luego fueron sembradas en medios de aislamiento selectivo, en placas de agar-*pylori* (bioMerieux, Francia), incubándose en jarras de anaerobiosis para bacterias microaerófilas, empleando el sistema de microaerobiosis (GENbox microaer, bioMerieux, Francia). Se incubaron a 35 grados centígrados por un período de tres días consecutivos, permaneciendo hasta los 7 días en casos de no encontrarse crecimiento durante los tres primeros días.

- *Pruebas de sensibilidad*

En los casos donde se identificó el crecimiento del *Helicobacter pylori*, se procedió a realizar el antibiograma, utilizando discos de sensibilidad a claritromicina, metronidazole, amoxicilina, tetraciclina (Sensi-Disc. Becton, Dickinson, France). Se determinó la sensibilidad o resistencia del antibiótico mediante la medición del diámetro del halo de inhibición, según las técnicas estandarizadas de los laboratorios de bacteriología.

Resultados

Inicialmente fueron incluidas muestras de 106 pacientes consecutivos a los cuales una videoendoscopía y biopsias fueron realizadas. Las características de este grupo fueron: 56 femeninos / 44 masculinos, promedio de edad de 37.5 años.

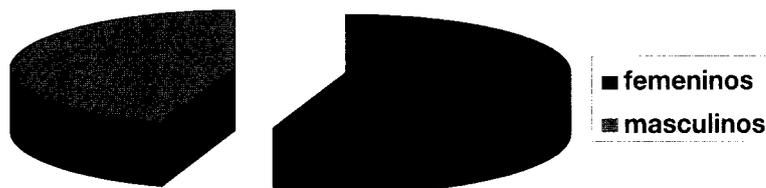
El encuentro endoscópico más frecuentemente encontrado en la mucosa gastro-duodenal fue la gastritis crónica antral (54%); luego la enfermedad ulcerosa gastro-duodenal (38%).

Se descartaron 30 muestras debido al manejo inadecuado de las mismas: transporte al laboratorio en un tiempo superior a las 4 horas establecidas, ruptura de la cadena de frío y finalmente, no crecimiento bacteriano luego de procesarlas para cultivo.

- 11 —————> Transporte inadecuado.
- 7 —————> Ruptura de la cadena de frío.
- 12 —————> No crecimiento bacteriano.

Finalmente 76 muestras fueron incluidas en el estudio. Estas muestras fueron recibidas en condiciones óptimas y su crecimiento bacteriano fue satisfactorio. En este grupo la proporción de sexo fue: 42 femenino y 34 masculino, con un promedio de edad de 36 años (Gráfico No. 1).

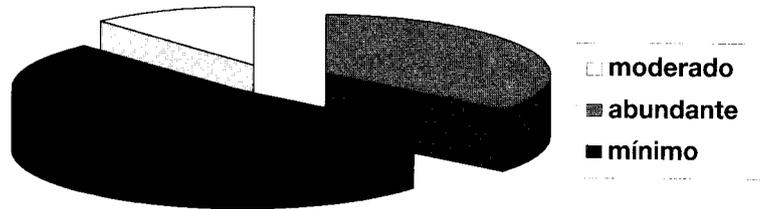
Gráfico No. 1
Distribución por sexo de los pacientes con cultivo positivo de H. pylori.



La mayoría de cepas tuvo un crecimiento satisfactorio, lo que permitió la realización de las pruebas de sensibilidad sin contratiempos ni necesidad de re-siembras. La medición de la turbidez del crecimiento bacteriano en la placa de siembra permitió obtener los siguientes resultados (Gráfico No. 2):

27 Muestras	Abundante
40 Muestras	Moderado
9 Muestras	Mínimo

Gráfico No. 2
Cantidad de crecimiento bacteriano, según observación de la turbidez en la placa de siembra, en 76 cultivos de *H. pylori*.



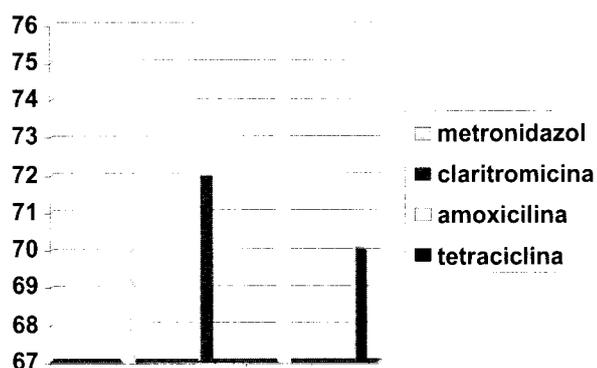
Del total de muestras donde creció el *H. pylori*, la mayoría resultó sensible a los antibióticos estudiados. Unas 70 muestras del total fueron sensibles a todos los antibióticos. Sólo 6 muestras manifestaron ausencia de sensibilidad a los antibióticos a los cuales fueron expuestos (6/76).

Estas cepas resistentes correspondieron a 5 femeninas y 1 masculina, con promedio edad de 36 años. Estas cepas manifestaron un crecimiento bacteriano abundante (4) y moderado (2), correspondiendo a los siguientes antibióticos:

Antibióticos	cepas sensibles
Metronidazole:	70 cepas
Tetraciclina:	70 “
Claritromicina:	72
Amoxicilina	76

Gráfico No. 3

Distribución de la sensibilidad a los antibióticos del *H. pylori*, en el antibiograma realizado a 76 muestras



Discusión

Esta población estudiada fue relativamente joven, sin diferencias en cuanto a la distribución por sexo.

Durante el desarrollo de la investigación hubo un manejo escrupuloso de la muestra para el cultivo, lo que permitió obtener un crecimiento bacteriano aceptable y desechar las muestras que no correspondieron a los criterios establecidos.

Existió una buena correlación entre las muestras que presentaron la prueba de ureasa positiva y el posterior cultivo. Asimismo, se obtuvo un buen crecimiento de las cepas cultivadas.

La sensibilidad in vitro a los respectivos antibióticos fue muy alta: 72/76 cultivos. La amoxicilina resultó ser sensible a todos los cultivos, la azytromicina, la tetraciclina y el metronidazole presentaron una sensibilidad menor.

Conclusión

El tratamiento de la infección por el *H. pylori* en los países

en vías de desarrollo amerita algunas consideraciones especiales que pueden ser no son necesarias en los países desarrollados. Estas están relacionados con la presencia de cepas resistentes al metronidazole, una elevada tasa de reinfección y de recurrencia, los aspectos relacionados al costo del diagnóstico y sobre todo del tratamiento, además de su alta prevalencia en los sectores socioeconómicos más pobres, marginados de los servicios sanitarios. ⁽⁵⁾

Nuestros esfuerzos deben estar encaminados a mejorar la tasa de erradicación mediante la fundamentación de la terapia en datos de susceptibilidad, obtenidos del laboratorio de bacteriología antes de iniciar el tratamiento ⁽⁶⁾. Factores de costo y la facilidad de acceso a pruebas diagnósticas alternativas no basadas en el cultivo, han significado que las pruebas de sensibilidad en laboratorio rara vez se lleven a cabo antes de iniciar un tratamiento empírico.

Muchos centros consideran que este tipo de pruebas sólo son costo-efectivas en pacientes cuyos tratamientos han fallado varias veces. En consecuencia, es de importancia crítica la selección del régimen de erradicación de primera línea más apropiado, con el objetivo de evitar la falla primaria y la aparición de cepas resistentes como resultados de un tratamiento sub-óptimo⁽⁷⁾. Esta situación podría cambiar en la medida en que siga incrementándose la proporción de enfermos con cepas resistentes. Este cambio en la epidemiología de la infección por *H. pylori* pasará a significar, con el tiempo, que los ahorros que podamos lograr evitando el seguimiento de los enfermos y los costos de tratamientos reiterados, resultarán más que compensatorios de los insumos necesarios para tomar una muestra por endoscopia y cultivarla.

El advenimiento en nuestro país de técnicas de laboratorio reproducibles y más económicas, para establecer y confirmar las resistencias, permitirán a corto plazo la confección de li-

neamientos interpretativos clínicos individuales, que permitirán a su vez el uso más racional de los regímenes farmacológicos disponibles hoy contra el *H. pylori*.

Además, la realización de estudios más amplios de sensibilidad del *H. pylori* a partir de muestras de las diferentes regiones y de grupos sociales que abarquen la geografía nacional, permitirá establecer una estrategia con patrones terapéuticos más específicos.

Recomendaciones

Se recomienda una estrategia terapéutica adaptada a la realidad dominicana, que implique una relación costo-beneficio favorable al paciente, tanto en una reducción del costo del tratamiento como en la efectividad terapéutica. Inicialmente podemos proponer la utilización de la triple terapia, con amoxicilina y/o claritromicina. Un segundo intento de tratamiento puede incluir el bismuto como alternativa.

Finalmente la recidiva de la enfermedad ulcerosa y la persistencia del *H. pylori* nos haría entonces recurrir al cultivo y selección del antibiótico. Además, la posibilidad de realizar pruebas de PCR para determinar la existencia de CAg-a como factor de agresividad si la enfermedad ulcerosa continua de manera manifiesta y agresiva.

Bibliografía

- 1.- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1311-1315
- 2.- Camarena J, Sánchez L., Epidemiología de la infección por *H. pylori* en República Dominicana. Reunión de Consenso de *H. pylori*. Congreso Dominicano de Gastroenterología, Puerto Plata, 1999.

- 3.- Jenks, PJ, Causas de fracaso en la erradicación de *Helicobacter pylori*, BMJ, 1:2003, 7-8
- 4- Qasim A, O'Moraim CA. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection and Factors Influencing Eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(suppl 1):24-30.
- 5.- KATN U, GILMAN RH. Tratamiento de la Infección por *Helicobacter pylori* en los países en Vías de Desarrollo. En Ramírez A, Gilman RH,ed. Tratamiento de la infección del estómago por el *Helicobacter pylori*, *Helicobacter pylori* en Perú, cap. XII, Lima, Perú. p228-229. 2003.
- 6.- Toracchio S, et coll Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* ;14:1639-1643).
- 7.- Huang JQ, Hunt RH. Treatment alter failure: the problem of "non-responders". *Gut* 1999;45(suppl):140-144).