

Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y erradicación en la enfermedad gastroduodenal

Jimenez, Felix¹; Demaría, José L.¹; Ahumada, Carlos²; Nagel, Alicia²; Stifelmam, María²; Méndez, Emilce²; Giugni, María C.³; Graciani, Gabriela³; Bennmelej, Adriana³; Gómez Ayet, Juan M.³; Roldán, José N.³.

1. Sección Gastroenterología, Hospital José María Cullen, Avenida Freyre 2150.

2. Sección Microbiología, Laboratorio Central, Hospital José María Cullen, Avenida Freyre 2150.

3. Cátedra de Morfología Normal, Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas. UNL, Paraje El Pozo, Santa Fe, Argentina.

RESUMEN: Se investigó la presencia de *Helicobacter pylori* en 46 pacientes con patología gastroduodenal con el objetivo de determinar la prevalencia y erradicación del microorganismo con un triple esquema terapéutico.

Se detectó la bacteria por el test de la ureasa rápida (HePy-test) en 26 pacientes (56,52 %) y se sometió el 76,9 % (20/26) de éstos, en los que se confirmó la infección por cultivo y por la técnica histológica de Warthin-Starry, al tratamiento combinado de tres fármacos: pantoprazol, amoxicilina y claritromicina.

Se demostró en el presente trabajo un índice de erradicación del 85 %.

SUMMARY: The presence of *Helicobacter pylori* was investigated in 46 patients with gastroduodenal pathology to determine prevalence and eradication of this microorganism with a triple therapy.

The bacteria was detected by rapid urease test (HePy-test) in 26 patients (56,52 %), and the 76,9 percent underwent a combined treatment of three drugs pantoprazole, amoxicillin and claritromicin.

In those patients, the infection was confirmed by growing and by Warthin-Starry's technique.

This work showed an 85 per cent of eradication of *Helicobacter pylori* in gastric mucous.

Introducción

A partir de 1982, Marshall y Warren informaron sobre la presencia de bacterias espiraladas, Gram negativas, móviles, microaerofílicas, viviendo en estrecha proximidad con la superficie gástrica epitelial, difundiendo material antigénico y lipopolisacárido, alterando la integridad de la mucosa mediante la invasión de las uniones estrechas, liberando toxinas y desencadenando una potencial respuesta inflamatoria (1-3).

La infección de la mucosa por *Helicobacter pylori* desempeña un rol importante en la patogenia gastroduodenal. Se ha demostrado la presencia en más del 90 % de las úlceras duodenales, 60-90 % de las úlceras gástricas, 30-50 % de las dispepsias no ulcerosas y en la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico. Se estima que el *Helicobacter pylori* infecta a más de la mitad de la población mundial, considerándose que se trata de una de las infecciones más comunes en el ser humano (4,5).

El abordaje del diagnóstico se clasifica en dos grandes grupos: los métodos invasivos, que requieren de endoscopia tomando biopsias de la mucosa gástrica y los no invasivos tales como la prueba del aliento y la serología (6).

Numerosos trabajos epidemiológicos han estudiado la prevalencia en relación a factores de riesgo tales como nivel socioeconómico, grado de instrucción, condiciones sanitarias, edad, etc. (7).

Actualmente existe un elevado interés en comparar terapias para seleccionar cuál es el mejor tratamiento en la práctica clínica diaria. El desarrollo de terapias efectivas de erradicación de *Helicobacter pylori* ha sido un desafío que aún no ha concluido en el esquema ideal. Desde los estudios de Borody y cols en Austria, usando con éxito una triple terapia, se han ensayado diversos esquemas antibióticos, duales, triples y cuádruples con una duración de 7 a 14 días (8-10).

Con el propósito de realizar un relevamiento local, se detectó la presencia de *Helicobacter pylori* en pacientes que concurrieron a la sección de gastroenterología y se seleccionaron aquellos en los que se observó patología inflamatoria y buena tolerancia a la endoscopia, con edad promedio = 44 años, HePy-test positivo y sin tratamiento de anti-

microbianos, antiinflamatorios no esteroides, sales de bismuto, inhibidores de la bomba de protones, en los 30 días previos al estudio para implementar un triple esquema de erradicación.

Materiales y métodos

Se estudiaron 46 pacientes (edad media: 44 años. Intervalo de confianza del 95 % = 41-48 años) que concurren a la Sección de Gastroenterología del Hospital "José María Cullen", durante un periodo de 9 meses. Todos los pacientes fueron sometidos a fibroendoscopia digestiva alta, independientemente de su sintomatología gástrica. Se obtuvieron 6 muestras de la región antral a dos cm del píloro; 2 se colocaron en solución de formalina al 10 % para el estudio histológico, 2 se usaron directamente para la realización del test rápido de ureasa y las restantes se depositaron en 1 ml de solución fisiológica estéril para cultivo. **Examen histológico:** las muestras se incluyeron en parafina y las secciones obtenidas fueron coloreadas con tinción de plata: Warthin Starry para visualizar las bacterias (11).

Prueba de ureasa: el test de ureasa rápida se realizó con un equipo comercial (HePy-test), observándose el cambio de color para determinar la fuerte actividad de la enzima, característica del *Helicobacter pylori* (12-15).

Cultivo: las biopsias fueron sembradas por frotación dentro de las 2 h posteriores a su obtención, en agar chocolate, en agar base -Thayer-Martin suplementado con 5-7 % de sangre y el adición de los siguientes antimicrobianos: vancomicina 3 µg/ml, colistin 7,5 µg/ml, trimetoprima 5 µg/ml, nistatina 12,5 U/ml y fluconazol 40 µg/ml. Se incubaron en atmósfera de 85 % N₂, 10 % CO₂ y 5 % de O₂ a 35 °C durante 7 días. La identificación se realizó por: morfología, tinción de Gram y las pruebas enzimáticas: oxidasa, catalasa y ureasa (16-19).

Previo consentimiento de los pacientes, se administró durante 7 días el tratamiento combinado de Pantoprazol 40 mg 2 veces/d, Amoxicilina 1000 mg 2 veces/d y Claritromicina 500 mg 2 veces/d; después de 4 semanas de finalizar el mismo, se realizaron nuevas tomas biopsias para evaluar la erradicación.

Resultados y discusión

La positividad del test enzimático de urea, en 26 de los 46 pacientes estudiados permitió establecer una prevalencia del 56,52%, ya que se trata de una técnica rápida con una sensibilidad de 90%-95% y una especificidad de 95% (12).

Esta resulta superior a la de los países desarrollados, según lo demostraron Graham D.Y. y cols (20), en un estudio realizado en Texas y Tytgat G.N.J. (20,21) en Francia y Gran Bretaña informando una prevalencia del 30 y 40% respectivamente, en habitantes entre los 50 y 60 años; mientras que en los países en vía de desarrollo como lo expuso Hazeel, la tasa de infección es elevada, tanto en adultos como en niños, sobre todo en la primera infancia (22).

En nuestro país, estudios realizados por P de Centorbi y cols. en San Luis, demostraron un porcentaje de pacientes infectados de 53,65% (14).

Los 20 pacientes tratados con el triple esquema, anteriormente mencionado, mostraron buena tolerancia a la terapéutica aplicada y ausencia de efectos colaterales (23). Las 3 técnicas ensayadas arrojaron los siguientes resultados: Tabla 1

Tabla 1:
Tasa de erradicación vs. técnica:

| TECNICA | HePy-test | Warthin-Starry | Cultivo |
|-------------------|-----------|----------------|---------|
| % de erradicación | 75 | 85 | 85 |

Debido a la elevada sensibilidad y baja especificidad de la prueba de la ureasa, para determinar la eficacia de la erradicación, según trabajos recientes de Gisbert J P y cols. (24), debe considerarse solamente el cultivo y la tinción histológica de Warthin-Starry. Coincidiendo con dichos autores, se obtuvo una erradicación del 85% lo que evidencia la especificidad y sensibilidad de las mismas.

Tytgat y cols. sostienen que un esquema de erradicación debe reunir tres condiciones básicas: lograr un porcentaje de erradicación de por lo menos el 80 %, presentar baja incidencia de efectos adversos y no inducir la aparición de resistencia bacteriana (21).

Según los estudios de Unge P. y Labenz J. (25,26) la utilización de un inhibidor de la bomba protónica con dos antibióticos como la amoxicilina

y la claritromicina en todas sus posibles combinaciones, logra un alto porcentaje de éxito, con cifras que oscilan entre 75 y aproximadamente el 100 %.

En el presente trabajo se evidenció falla terapéutica en 3 pacientes. Según López Brea M y cols. (27) los factores que limitan la eficacia clínica de los agentes antimicrobianos son: deficiente penetración en zonas profundas de la mucosa gástrica, inactivación del antibiótico por el pH ácido del estómago y desarrollo de resistencia intratratamiento. Además Zala G y cols. han observado un descenso en los porcentajes de curación en fumadores (28).

Conclusiones

Si bien la prevalencia registrada en este estudio (56,52%) resulta inferior a la de otras provincias que superan el 60 %, es similar a la comunicada por P de Centorbi y cols. en un trabajo realizado en San Luis con un 53,65 %.

Los factores de riesgo de los pacientes estudiados fueron: edad, bajo nivel socio-económico, mínimo nivel de instrucción y condiciones sanitarias deficientes.

A pesar de los avances en la investigación de los mecanismos fisiopatológicos, numerosos esquemas terapéuticos para la erradicación de dicho germen han sido probados en todo el mundo. Desafortunadamente la efectividad de los tratamientos no es fácil de alcanzar. No obstante se obtuvo una tasa de erradicación del 85 %, superior a lo sugerido por Tytgat y cols. (21), observándose mejoría clínica-endoscópica.

Se evidenció falla terapéutica en 3 de los 20 pacientes estudiados; aunque las causas del fracaso son muy variadas, en uno de los pacientes se comprobó el hábito de fumar.

Además no se constató la aparición de efectos secundarios importantes en ningún caso.

Bibliografía

1- Soll, A.H. 1996. For the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice Guidelines. *JAMA* **275**: 622-629.
 2- Marshall, B. Warren, J. 1984. Unidentified curved bacilli in the stomach of patient with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. **2**: 1311-1315.
 3- Crabtree, J. E. 1996. Immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroenterol.* **215**: 3-10.

4- NIH. 1994. Consensus Conference *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *J. Amer. Med. Assoc.* **272**: 65-69.
 5- Feldman R.A, Baillier. 1995. Prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Gastroenterol.* **93**: 447-465.
 6- Alcalde P, Sánchez Risco P, García Díaz M. 1996. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Interconsulta* **10** 4: 122-132.
 7- Goodman K.J, Correa p. 1995. The transmission of *Helicobacter pylori*. A critical review of the evidence. *Int. J. Epidemiol* **24** 5:875-887.
 8- Van der Hulst RWM, Keller JJ, Ranws AJ, Tytgat GNJ. 1996. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: review of the world literature. *Helicobacter* **1**: 6-19.
 9- Corti R. 1996. *Helicobacter pylori*. *Ac. Gastroenterol. Lat.*; suplemento **5**: 31-44.
 10- Graham D, Opekun A, Klein P. 1993. Clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Gastroenterol.* **16**: 292-294.
 11- Juergen Nord, MD. 1994. *Helicobacter pylori*: revelation to revolution. *Clinical Update*. 1-6.
 12- M. López-Brea. 1995. "Helicobacter pylori: microbiología, clínica y tratamiento", Mosby/Doyma Libros (España), 60-62.
 13- Corti R y Katz J. 1996. Métodos de diagnóstico para la detección del *Helicobacter pylori*. Viejas y nuevas técnicas. *Ac. Gastroenterol. Lat.* **25**: 307-308.
 14- AMA de Cuadrado, AE Vega, CM Maltana, R Majul, P Gómez, JE Salguero Fumero, V Chulia, OP de Centorbi. 1996. Aislamiento de *Helicobacter pylori* de pacientes con trastornos gastroduodenales en San Luis (Argentina). *Infect. & Microbiol. Clin.* **8**: 2:29-33.
 15- Fazzio S, Vazquez G, Ardao G, Blanco J, Vivero E, Gualco G, Figari Y, Velázquez S, Araujo E. 1995. *Helicobacter pylori*: estudio comparativo de diferentes técnicas diagnósticas. *Act. Gastroenterol. Lat.* **25**: 269-276.
 16- Gisbert J, Boixeda D, Vila T, Cantón R, Alvarez Baleriola I, Defarges V y Martín de Argila C. 1996. Infección por *Helicobacter pylori* y concentraciones basales de gastrina sérica en pacientes con úlcera duodenal y en individuos con endoscopia normal. *Med. Clin.* **106**: 9:325-328.
 17- Boixeda D, Gisbert J, Cantón R, Alvarez Baleriola I, Bernejo F, Aller R y Martín de Argila C. 1996. *Helicobacter pylori*, úlcera gástrica y antiinflamatorios no esteroides. *Med. Clin.* **106**: 6:209-212.
 18- Sjöström JE, Fryklund J, Kuler T and Larsson H. 1996. In vitro Antibacterial Activity of Omeprazole and its Selectivity for *Helicobacter* spp. Are dependent on Incubations. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **40**: 3:621-626.
 19- Dubois A. Spiral Bacteria in the Human Stomach: The Gastric Helicobacters. 1995. *Emerg. Infect. Diseases* **1**: 3:79-84.
 20- Graham DY, de Boer WA, Tytgat GN. 1996. Choosing the best anti-*Helicobacter pylori* therapy; effect of antimicrobial resistance. *Am. J. Gastroenterol.* **91**: 1072-1076.

- 21-** Tytgat GNJ. 1994. Treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol. Ther.* **8**: 359-368.
- 22-** Joette M. Meyer, Seonyoung RYU, Susan L. Pendland, and Larry H. Danziger. 1997. In vitro synergy testing of clarithromycin and 14-hydroxycarithromycin with amoxicillin or bismuth subsalicylate against *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial. A. and Chemoth.* **41** 7:1607-1608.
- 23-** Mégraud F, Cayla R, Zerbib F, Talbi P and Lamouliatte H. 1995. Pre and post treatment clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* strains a Key factor of treatment failure. *GUT* **37**: 1:386.
- 24-** Gisbert JP, Mur M, Boixeda G. 1997. Tratamiento con omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante una semana. Elevada eficacia en la erradicación de *Helicobacter pylori* y en la cicatrización de la úlcera duodenal. *Med. Clin.* **108**: 524-529.
- 25-** Unge P. 1996. Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Scand.J.Gastroenterol.* **215**: 74-81.
- 26-** Labenz J. Leverkus, Borsh G.1994. Omeprazol plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment success. *Scand. J. Gastroenterol.* **29**: 1070-1075.
- 27-** M López-Brea. 1995. "Helicobacter pylori: microbiología, clínica y tratamiento", Mosby/Doyma Libros (España); **32-37**.
- 28-** Zala G, Wirth HP, Giezendanner S, Flury R, Wust J, Meyerberger CH, Ammann R. 1992. Omeprazole/amoxicillin: Impaired eradication of *Helicobacter pylori* by smoking but not by omeprazole pretreatment. *Gastroenterol.* **4**; 2:215-216.