

Helicobacter pylori. ¿Es posible la erradicación?

Helicobacter pylori. Is the eradication possible?

En REVISTA COSTARRICENSE DE SALUD
PUBLICA, julio 1999, año 8 No. 14

Rafaela Sierra M.Sc.¹
Nubia Muñoz M.D.²
Marjorie Sanabria M.D.³
Francisco Mora Zúñiga M.D.³
Eber Quirós M.D.³
Fernando Brenes M.D., M.Sc.⁴
Manuel Campos M.Sc.¹
Walter Mora M.D.³
Rodrigo Altmann M.D.³

Resumen

Objetivo:

Erradicar *H. pylori* en pacientes dispépticos de una población de alto riesgo de cáncer gástrico.

Población y métodos:

A 174 pacientes dispépticos, de una población de alto riesgo de cáncer gástrico, se les determinó la prevalencia de infección por *H. pylori* y la tasa de erradicación ocho semanas después de recibir: amoxicilina, subcitrate de bismuto y metronidazol.

Resultados:

El 98% los pacientes estaban infectados. Se erradicó la bacteria sólo en el 10.8% de los 83 pacientes que tomaron más del 75% de los medicamentos.

Conclusiones:

Las características ecológicas y socioeconómicas de los países tropicales en desarrollo hacen que se usen, mal usen y abuse de los antibióticos, desde la infancia, lo que posibilita la presencia de cepas

resistentes a los antibióticos, especialmente al metronidazol. Este hecho junto con la alta probabilidad de infección y reinfección cuestiona el empleo de tratamientos que no hayan sido validados en esos países. Los esfuerzos deberían dirigirse a conocer el comportamiento de la bacteria y su transmisión con miras a prevenir la infección y a la búsqueda de una vacuna.

Abstract

Objetivo:

Elimination *H. pylori* in dyspeptic patients from a population at high-risk for gastric cancer.

Population and methods:

In 174 dyspeptic patients from a population at high-risk for gastric cancer, the prevalence rate of *H. pylori* infection and the percent eradication at 8 weeks after treatment with

¹ Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.
² Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC/OMS), Lyon, Francia.
³ Hospital Max Peralta, Caja Costarricense de Seguro Social, Cartago, Costa Rica.
⁴ Patología, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

Correspondencia en Rafaela Sierra, Instituto de Investigaciones en Salud (IISA), Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. Teléfono (506) 224-3448. Fax Nº (506) 207 5130. E-mail: rsierra@carri.ucr.ac.cr



amoxicillin, bismuth subsalicylate and metronidazole were determined.

Results:

98% of patients were infected. The bacteria was eliminated in only 10.8% of the 83 patients who took more than 75% of the medicines.

Conclusions:

Due to ecological and socioeconomical characteristics of tropical countries, frequent use and abuse of antibiotics exists from infancy and this facilitates the presence of strains which are resistant to antibiotics, particularly metronidazole. This finding, together with the high probability of infection and reinfection, question the use of treatments that have not been validated in these countries. Efforts should be directed towards determining the behaviour of the bacteria and its transmission in order to prevent infection and search for an effective vaccine.

Key words:

Helicobacter pylori, gastric cancer, antimicrobial agents, resistance, tropical countries, eradication.

Introducción

Muchos individuos infectados con *Helicobacter pylori* sufren como consecuencia gastritis crónica y úlceras pépticas. Además existe consenso para aceptar que el adenocarcinoma gástrico es el estado final de una inflamación crónica de latencia prolongada a menudo asociada a la infección por *H. pylori*, cuando esta se adquiere en la niñez (1,2).

La erradicación de la bacteria va paralela a un mejoramiento significativo de la histología gástrica, lo cual justifica detectar y erradicar *H. pylori* en pacientes con úlceras pépticas (3,4) y se espera que erradicando *H. pylori* se cure la

gastritis crónica y con ello disminuya la incidencia de cáncer gástrico de tipo intestinal (5,6).

El tratamiento contra *H. pylori* ha sido muy controversial (7). Existen diferentes modalidades para la erradicación de *H. pylori*, pero todavía no se ha encontrado una completamente satisfactoria. La monoterapia usando un solo agente ha sido poco efectiva. Por esto se han probado varias combinaciones de agentes antimicrobianos, con y sin drogas antisecretoras y una diversidad de dosis, variando también los períodos de administración, lo cual ha permitido esquemas de erradicación bastante satisfactorios para los países desarrollados: sin embargo, esos esquemas no han tenido éxito en los países en desarrollo (8,9,10). La terapia ideal debería ser simple, efectiva, económicamente asequible, libre de efectos secundarios y con un éxito de erradicación superior al 80 ó 90% de los casos (11).

La triple terapia que consiste en bismuto, metronidazol y amoxicilina o tetraciclina, fue capaz de erradicar *H. pylori* entre el 78-89% en más de 60 estudios realizados en todo el mundo (11). Sin embargo, existen problemas en cuanto a la tasa de respuesta y a la presencia de cepas resistentes en algunas poblaciones, sobre todo en los países en desarrollo (12,13,14,15). Por lo tanto, los resultados de los estudios sobre tratamiento contra *H. pylori* solo son relevantes para aquellas poblaciones donde fueron hechos (9).

Costa Rica es el país con mayores tasas de mortalidad por cáncer gástrico en el mundo y las tasas de incidencia solo son inferiores a las de Japón (16,17). La prevalencia de infección por *H. pylori* es alta. El 68% de los jóvenes (entre 8 y 20 años) presentan anticuerpos séricos contra *H. pylori* (18, Sierra et al. 1993 (?). En pacientes dispépticos, de una población de alto riesgo de cáncer gástrico de Costa Rica, se encontró la bacteria en el 92% por medio de PCR (20). En una población semejante de la misma área se determinó en el 88,6% de los pacientes,



por medio de cultivo, tinción y prueba de ureasa en biopsias (Sierra *et al.*, en preparación).

En el presente estudio se utilizaron subcitrate de bismuto, amoxicilina y metronidazole, con el fin de probar su eficacia en la erradicación de *H. pylori*, en pacientes dispépticos de una población de alto riesgo de cáncer gástrico en Costa Rica.

Metodología

Pacientes:

Se estudiaron 174 pacientes dispépticos (entre 30 y 70 años), de una población de alto riesgo de cáncer gástrico de la provincia de Cartago en Costa Rica (17,19), que habían sido referidos, en 1994, al hospital de esa provincia para hacerse una gastroscopía.

Cada paciente recibió información, firmó un documento de consentimiento para participar en el estudio y contestó un cuestionario epidemiológico. Se les hizo la gastroscopía en ayunas y se tomaron biopsias y jugo gástrico al inicio y dos meses después de finalizar un tratamiento contra *H. pylori*.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con cáncer o sospecha de cáncer, pacientes con enfermedades serias (corazón, pulmón o riñón etc.) y mujeres en gestación o lactantes. Se eligieron aquellos pacientes que tenían como diagnóstico endoscópico algún tipo de gastritis, duodenitis o úlceras pépticas. El estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Bioética de Costa Rica.

Endoscopia y biopsia:

De cada paciente se tomaron siete biopsias (seis del antro y una del cuerpo). Las biopsias se utilizaron para el diagnóstico histológico para determinar la presencia y densidad de *H. pylori*

por tinción (azul de toluidina modificada). Si en alguna de esas biopsias aparecía *H. pylori* se consideraba al paciente positivo.

La densidad se midió según un gradiente de concentración de la bacteria de 1 a 3 (1=difícil de encontrar, 2=situación intermedia, 3=abundancia de bacterias).

Tratamiento:

Se administró durante dos semanas: amoxicilina (500 mg cuatro veces al día), Subcitrate de bismuto (150 mg cuatro veces al día), Metronidazol (250 mg cuatro veces al día).

El efecto se midió dos meses después de finalizar el tratamiento, como porcentaje de erradicación y como cambio en la densidad de la bacteria en las biopsias teñidas con azul de toluidina. Los pacientes devolvieron las pastillas que no habían tomado. Para calcular las tasas de erradicación de la bacteria se consideraron solo aquellos pacientes que habían tomado el 75% o más de cada medicamento.

Resultados

Ciento sesenta y cuatro pacientes participaron en la primera gastroscopía con edades entre 30 y 70 años, de los cuales el 88% eran menores de 60 años. El 98% estaban infectados y no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad.

Ciento once pacientes (64%) regresaron dos meses después de finalizar el tratamiento, para una segunda gastroscopía y biopsias. Sin embargo, sólo ochenta y tres habían tomado el 75% o más de todos los medicamentos (Cuadro I). La tasa de erradicación de la bacteria fue de 10.8% (5-20: 95% IC) de esos ochenta y tres. Aunque el número de personas en las cuales se erradicó la bacteria es muy bajo, los datos muestran un porcentaje mayor en el grupo con lesión histológica más leve (Cuadro II).



Discusión

La tasa de infección por *H. pylori* en la población dispéptica es muy alta (98%), como también se había encontrado en otros estudios realizados en Costa Rica (18,20,21).

En el presente estudio, se utilizó la "triple terapia" basada en Amoxicilina, subcitrate de bismuto y metronidazol, para erradicar *H. pylori*. El objetivo era conocer la eficacia de este tratamiento, en pacientes dispépticos de una población de alto riesgo de cáncer gástrico. Se encontró que la tasa de erradicación fue muy baja (10.8%; 5-22%; 95% CI), lo que sugiere que esta terapia no es eficaz en esta población.

En un estudio anterior, llevado a cabo por nuestro grupo en 1990 (Sierra *et al.* en prep.), en una muestra de la población dispéptica, del mismo hospital, se probó un tratamiento contra *H. pylori* utilizando solo Amoxicilina (500 mg tres veces al día durante siete días), inmediatamente después 300 mg de subsalicilato de bismuto (cuatro veces al día, durante seis semanas). Cuatro semanas después de finalizar el tratamiento no se observó la bacteria en 28.9% (15.4-45.9; 95% CI) de los pacientes en comparación con el 2.3% (0.1-12.3; 95% CI) de los que siguieron el tratamiento de rutina con ranitidina. Los resultados de ese estudio y el presente manifiestan que esos tratamientos son inadecuados para erradicar *H. pylori* en esa población y que la tasa de erradicación disminuyó significativamente cuando se añadió metronidazol. Actualmente se sabe que estos tratamientos no son los más aconsejables; sin embargo, hace pocos años fueron usados con diferentes resultados en otras poblaciones.

Utilizando un tratamiento con Amoxicilina y Subcitrate de bismuto, en una población de alto riesgo de cáncer gástrico en Venezuela, sólo se logró erradicar la bacteria en un 6.5%. En esa población también se encontró alta

prevalencia de cepas resistentes al metronidazol (13,22). Los resultados de los estudios de Costa Rica y Venezuela difieren de aquellos obtenidos usando protocolos semejantes en poblaciones de países desarrollados, donde las tasas de erradicación fueron de 44% usando amoxicilina y bismuto, y de 60-90% utilizando la triple terapia de metronidazol, amoxicilina y bismuto (23,24). En repetidas ocasiones se ha señalado que la resistencia al metronidazol es alta, especialmente en los países en desarrollo (12,25).

Algunas hipótesis que podrían explicar las bajas tasas de erradicación encontradas en nuestros estudios podrían ser:

- a. La presencia de cepas de *H. pylori* resistentes a los antibióticos usados. Es muy probable la resistencia al metronidazol debido a la frecuencia con que este fármaco se ha utilizado y se utiliza en la población costarricense, especialmente en la infancia para el tratamiento contra la giardiasis y la amebiasis.
- b. La alta probabilidad de reinfección. Desde edades tempranas la prevalencia de infección es alta en la población de Costa Rica (18,20,26) lo que nos permite inferir que la probabilidad de infección y reinfección es muy alta.
- c. La complejidad del tratamiento. Varios fármacos, varias veces al día, durante un período relativamente largo y con algunos efectos secundarios exige mucha disciplina y compromiso de los pacientes. Nuestros datos revelan un alto porcentaje de incumplimiento. A pesar del interés mostrado al comienzo del estudio, sólo del estudio, sólo el 50% de los pacientes cumplieron con los requisitos hasta el final: asistencia a segunda gastroscopia y toma del 75% o más de todos los medicamentos.

La sospecha de que el *H. pylori* cumple una función importante en el proceso de carcinogénesis gástrica (27,28), ha hecho pensar



en la necesidad de medir el impacto de la erradicación de la bacteria en la incidencia de cáncer gástrico en poblaciones de alto riesgo, con vistas a una posible prevención (5). Sin embargo, apesar de que Costa Rica y otras poblaciones de América Latina (Venezuela, Colombia, etc.) tienen altas tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico, debemos considerar algunas características peculiares de estas poblaciones. Se trata de países tropicales, con alta diversidad biológica, con poblaciones socioeconómicamente pobres, donde abundan las infecciones, y el uso, el mal uso y el abuso de tratamientos con antibióticos son frecuentes. Esos hechos promueven la existencia de cepas resistentes a muchos antibióticos, por lo que las terapias contra *H. pylori*, que han tenido éxito en otras poblaciones, deben ser evaluadas antes de ser transferidas. Se considerarán eficaces sólo para aquellas poblaciones donde fueron probadas. Sería necesario realizar estudios de susceptibilidad de las cepas costarricenses a antimicrobianos, antes de decidir cuál va a ser el *coctel* teóricamente más adecuado para la población costarricense.

Por otra parte, la alta probabilidad de infección y reinfección (29), hace que en esos países no solo deba evaluarse la eficacia del tratamiento, sino también la pertinencia de invertir recursos en erradicar la bacteria, si solo es posible por períodos muy cortos, a un costo alto. Ante estas disyuntivas, el interés de estos países estribará en la prevención primaria y secundaria, para lo cual, las investigaciones deberán dirigirse al conocimiento de las vías de transmisión y al comportamiento de la bacteria. Al mismo tiempo deberían realizarse esfuerzos en la búsqueda de una vacuna eficaz.

Agradecimientos

Este estudio ha sido posible gracias al apoyo financiero de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer IARC/OMS, de la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Centro América

(UACA) y de la Compañía Baxter. Agradecemos las sugerencias de Fernando García, Rolando Herrero y Bruno Lomonte y la colaboración de Silvia Vargas, Maritza Fernández y de Luz Solano, técnica de gastroenterología del Hospital Max Peralta.

Referencias

1. Forman, D., D.G.H. Newell, F. Fullerton, J.W.G. Yarnell, A.R. Stacey, N. Wald, et al., Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Brit. Med. J.* 1991; 302: 13022-5.
2. Correa, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735-6740.
3. National Institutes of Health (NIH). Consensus conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272:65-69.
4. Titgat, G.N. Long-Term Consequences of the Eradication. *Scand. J. Gastroenterol.* 1994; 29 Suppl 205: 38-44.
5. Parsonnet, J., D.P. Vandersteen, J. Goates, R.K. Sibley, J. Pritin & Y. Chang. *Helicobacter pylori* in Intestinal-Diffuse-Type Gastric Adenocarcinomas. *J. Natl Cancer Inst.* 1991; 83: 640-643.
6. Hwang, H., J. Dwyer & R.M. Russell. Diet, *Helicobacter pylori* Infection, Food Preservation and Gastric Cancer Risk: Are There New Roles for preventive Factors? *Nutrition Reviews* 1994; 52: 75-83.
7. Blaser, J. M. The bacteria behind Ulcers. *Scientific American* 1996; 103: 104-107.



8. Walsh, J.H. & W.L. Peterson. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. Review article. *New Eng. J. Med.* 1995; 333, 15: 984-991.
9. De Boer, W.A. & G.N.J. Tytgat. How to treat *Helicobacter pylori* infection - should treatment strategies be based on testing bacterial susceptibility? A personal viewpoint. Review. *Eur. J. Gast. & Hep.* 1996; 8: 709-716.
10. Kuipers, E.J. 1995. Structure and Biology of *Helicobacter pylori*. In Kuipers (ed). The interrelation between *Helicobacter pylori*, cronic gastritis and gastric cancer. CIP Gegevens Koninklijke. Amsterdam 1995; p. 18-29.
11. Van der Hulst R.W., J.J. Keller, E. A.J. Rauws and N.J. Tytgat. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Review of the World Literature. *Helicobacter* 1996; 1(1):6-19.
12. Glupczynski, Y., A. Burette, E. De Koster, J.F. Nyst, H. Deltenre, S. Candranel et al., Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *The Lancet* 1990; 335: 976-977.
13. Buiatti, E. N. Muñoz, J. Vivas, E. Cano, S. Peraza, D. Castro, et al.,. Difficulty in eradicating *Helicobacter pylori* in a population at high risk for stomach cancer in Venezuela. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 249-254.
14. Mera, S.L. Peptics ulcers and gastric cancer. *Br. J. Biomrd. Sci.* 1995; 52: 271-281.
15. Dunn E.B., H. Cohen, M.J. Blaser. *Helicobacter pyroli*. *Clin. Microb. Rev.* 1997; 10(4): 720-741.
16. Sierra, R., M. Parkin & G. Muñoz. Cancer in Costa Rica. *Cancer Res.* 1989; 49: 717-724.
17. Sierra, R., L. Rosero-Bixby, G. Muñoz & D. Antich. Cáncer en Costa Rica. *Epidemiología Descriptiva*. Editorial Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 1995; 87p.
18. Sierra, R., N. Muñoz, S. Peña, I. Biemond, Van Duijn, C.B.W. Lamers et al.,. Antibodies to *Helicobaster pylori* and pepsinogen levels in children from two populations at different risk for stomach cancer in Costa Rica. *Cancer Epidemiol. Biom. Prev.* 1992; 1: 449-454.
19. Sierra, R. & R. Barrantes. Epidemiology and Ecology of gastric cancer in Costa rica. *Bull. Pan. Am. Health Organ.* 1983; 17 (4): 343-354.
20. Morera, B., R. Sierra, R. Barrantes, J. Jonasson, C.E. Nord. *Helicobacter pylori* in Costa Rica dyspeptic patient population. *Eur. J. Clin. Infect. Dis.* 1995; 13: 253-258.
21. Sigarán, M.F., F. Hernández, P. Rivera, J. Miranda, M. Aguilar & O. Rodríguez. Incidencia de *Helicobacter pylori* en la consulta endoscópica de un hospital costarricense. *Patología* 1992; 30: 15-19.
22. Sanjosé de, S., N. Muñoz & G. Sobala. Antioxidants, *Helicobacter pylori* and stomach cancer in Venezuela. *Eur. J. Cancer Prev.* 1996; 5: 57-62.
23. Rauws, E.A.S. & G.N.S. Tytgat. Cure of duodenal ulcer asociated with eradication of *H. pylori*. *Lancet* 1990; 335: 123-125.
24. Fennerty, M. B. *Helicobacter pylori*. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 721-727.
25. Weel, JR, R.W. van der Huls, Y. Gerrits, G.N.J. Tygat, A. van der Ende & J. Dankert. Heterogeneity in susceptibility to metronidazole among *Helicobacter pyroli* isolates from patients with gastritis or peptic ulcer disease. *J. Clin. Microbiol.* 1996; 34: 2158-2161.
26. Bartels, G., A. Herrera, P. Salas, R. Sierra & B. Lomonte. Antibodies to *Helicobacter pyroli* in dyspeptic patients, asyntomatic adults, and children from Costa Rica. *APMIS* 1995; 103: 1-5.



27. Nomura, A., G.N. Stemmermann, P-H. Chyou., I. Kato, G.I. Perez-Perez & M.J. Blaser. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 1132-1136.

28. Correa, P. *Helicobacter pylori* and Gastric

Carcinogenesis. Am. J. Surg. Pathol. 1995; 19 (Suppl 1): 537-543.

29. Coelho L.G.V., M.C. Passos, Y. Chausson, E.L. Costa. Duodenal Ulcer and Eradication of *Helicobacter pylori* in a Developing Country. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 362-366.

Cuadro I

Nivel de cumplimiento con el tratamiento^a y motivo de que algunos pacientes hayan sido excluidos de análisis de los resultados del tratamiento.

	Satisfactorio	Inadecuado	Ignorado	No asistieron a 2a gastroscopía ^b	Muestra del tejido inadecuada ^c	Total
Hombres	39(44.8)	2 (2.3)	11(12.6)	32(36.8)	3(3.4)	87(100)
Mujeres	44(50.6)	4(4.6)	3(3.5)	35(40.2)	1(1.1)	87(100)
Total	83(48.0)	6(3.4)	14(8.0)	67(38.5)	4(2.3)	174(100)

a. Número y (%) de pacientes que tomaron más del 75% de todas las medicinas (satisfactorio), tomaron menos del 75% de cualquier medicina (inadecuado), se desconoce si cumplieron con el tratamiento (ignorado).

b. Número y (%) de pacientes que asistieron a la primera gastroscopía y no regresaron a la segunda.

c. Número y (%) de pacientes con muestra de tejido o fragmento (biopsia) muy pequeña para ser estudiada.

Cuadro II

Efecto del tratamiento por lesión histológica

Lesión	Densidad	Frecuencia (%)
Normal	erradicación	1/1 (100)
Gastritis S+D	erradicación	6/39 (15.4)
	decrecimiento	11 (28.9)
	no cambió	20 (52.6)
	incrementó	7 (18.4)
Gastritis crónica atrófica	erradicación	1/17 (5.9)
	decreció	8 (47.1)
	no cambió	6 (35.3)
	incrementó	3 (17.6)
Metaplasia + displasia	erradicación	1/26 (3.8)
	decreció	8 (30.8)
	no cambió	13 (50.0)
	incrementó	5 (19.2)

