

## HELICOBACTER PYLORI (CAMPYLOBACTER PYLORI) III REVISION SOBRE SU TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Francisco Hernández\*, Patricia Rivera\*\*, Beatriz Badilla\*\*\*

### RESUMEN

*Helicobacter pylori*, un nuevo agente infeccioso asociado con gastritis tipo B y úlceras pépticas ha fomentado el tratamiento antimicrobiano de esta patología. Un tratamiento satisfactorio, utilizando bismuto coloidal, metronidazol y tetraciclina o amoxicilina, lleva a la erradicación del agente con la consiguiente cura de la úlcera. Mientras que la monoterapia, con un antibiótico o bismuto coloidal, produce sólo el aclaramiento de la bacteria. La erradicación se define como la negativización de los cultivos de biopsias al menos a las 8 semanas post tratamiento, y se asocia con una tasa de reinfección anual menor del 10 por ciento. El aclaramiento del agente se define como su negativización solo 2 semanas post tratamiento, y se asocia con una alta tasa de reinfección. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1989; 10(3):63-70].

### INTRODUCCIÓN

*Helicobacter pylori* una bacteria inicialmente descrita como *Campylobacter*

*pyloridis* (24) y luego como *Campylobacter pylori* (1, 11), es un bacilo curvado, gramnegativo, microaerófilico, oxidasa, catalasa y ureasa positivo. A pesar de haber sido descrito hace sólo ocho años, ha adquirido gran relevancia por estar fuertemente asociado con las gastritis tipo B y las úlceras pépticas (9, 10, 21). Por ejemplo, en un estudio realizado con pacientes del Hospital México (Costa Rica) este agente se aisló de cerca de 75 por ciento de los casos con gastritis y del 90 por ciento de aquellos que presentaban úlcera péptica (13), lo que describe una situación similar a la de otros países (36). El panorama actual, en torno a esta bacteria, se caracteriza por la acumulación progresiva de evidencia que la incrimina con la etiología de la gastritis y las úlceras pépticas; lo que incrementa su interés a nivel mundial (10).

Previamente al descubrimiento de *H. pylori* y a su asociación con la gastritis y las úlceras pépticas, el tratamiento de esta patología, en términos generales, era un proceso largo. Sin embargo, el nuevo conocimiento arroja luz sobre el carácter infeccioso de esta patología y, por lo tanto, sobre un nuevo enfoque de tratamiento, en pos de una cura rápida (29), lo que motiva esta revisión.

El objetivo de esta revisión es llamar la atención sobre el creciente acúmulo de información que se publica sobre este tema. No se trata de hacer una

\* Departamento de Microbiología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

\*\* Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

\*\*\*Centro de Información de Medicamentos (CIMED), Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

revisión exhaustiva, ni sentar las bases del tratamiento antimicrobiano de las úlceras pépticas, sino motivar su investigación, pues la identificación del agente infeccioso no cumple su cometido, si ello no motiva una acción erradicadora, en pos de la mejoría del paciente.

## **ACLARAMIENTO VERSUS ERRADICACION**

Repetidamente se ha confirmado que la eliminación de *H. pylori* tiene un efecto curativo, llevando a la cicatrización de las úlceras; pero se ha informado que las reinfecciones son frecuentes y se asocian con el recrudescimiento de la sintomatología, tanto en gastritis como en úlceras (3, 11, 16, 20, 36). Para explicar esas recidivas se ha postulado que la fuente del microorganismo puede ser endógena, proviniendo de algún foco de supervivencia en un nicho gástrico o extragástrico, no alcanzado por la terapia antimicrobiana (2).

Debido a la razón anterior, se ha hecho una diferencia entre lo que se considera "aclaramiento bacteriano" y "erradicación de la bacteria". El primer término se acuñó para referirse a la eliminación de la bacteria, definida por la obtención de cultivos de biopsias gástricas negativos a las dos semanas post tratamiento. La erradicación se refiere a ese resultado en un período de por lo menos un mes post tratamiento (2). En el primer caso, las recidivas son frecuentes, sospechándose que la bacteria sobrevive en algún sitio del organismo, que representa un santuario protegido de la acción antimicrobiana. Este santuario podría ser la placa bacteriana dental, pues empleando enzimas de restricción se ha demos-

trado que la misma cepa puede colonizar este nicho y la mucosa gástrica en el mismo paciente (19, 32).

El aclaramiento se logra fácilmente con una terapia antimicrobiana e incluso sólo con bismuto coloidal, pero está sujeta a recrudescimiento de la infección (20). En tanto, la erradicación de la bacteria se asocia con una tasa de reinfección que oscila entre un 6 y 10 por ciento al año (2).

## **SENSIBILIDAD IN VITRO VERSUS IN VIVO**

El tratamiento antimicrobiano de *H. pylori* enfrenta un valladar importante que debe solucionarse: esta bacteria muestra una alta sensibilidad *in vitro* a la mayoría de los antibióticos; pero ese no es el resultado *in vivo*, ya que en el organismo se comporta como un agente difícil de erradicar (7, 8). Tal discrepancia se ha tratado de explicar basándose en varias observaciones. Por ejemplo, se ha encontrado actividad beta lactámica en biopsias positivas por este agente, a pesar de que las cepas aisladas de esas biopsias eran beta lactamasa negativas (8). Por otra parte, se ha postulado que la ureasa podría reducir el efecto de antibióticos como amoxicilina, minocilina, tinidazol, clindamicina, paraclindamicina e incluso para el bismuto coloidal, pues hay un incremento en la sensibilidad de la bacteria hacia esas drogas *in vitro*, cuando se asocian con ácido acetohidroxámico, un inhibidor de la ureasa (8). Otra posibilidad puede ser que el moco gástrico proteja a la bacteria de la acción de los antimicrobianos, o bien, que el bajo pH gástrico inhiba la acción de esas drogas (7).

## TRATAMIENTO CON SALES DE BISMUTO

La alta incidencia de recaídas que se presentan después del tratamiento con antagonistas  $H^2$  (27), ha motivado el ensayo con nuevas drogas. Entre éstas, ha reaparecido el subcitrate de bismuto coloidal (SBC), conocido también como dicitrobismutato tripotásico. Esta sustancia es la sal compleja de bismuto del ácido cítrico, es soluble en agua y precipita a pH menor de 5. En el jugo gástrico encuentra el pH óptimo de precipitación (pH 3,5), formando un gel, cuyas partículas son capaces de penetrar las microvellosidades del tracto gastrointestinal y algunas son endocitadas por los enterocitos (6).

La acción de esta droga se ha interpretado como un triple efecto que combina una acción físicoquímica, un mecanismo a nivel celular y un efecto anti-*Helicobacter* (12), definidos de la siguiente manera:

El efecto físicoquímico del SBC se debe a su capacidad para depositarse, uniéndose preferentemente al tejido de los cráteres ulcerosos. Así forma una barrera protectora sin interferir con la producción ácida del estómago. Además, promueve la retención y acumulación del Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE), un polipéptido de 53 amino ácidos, mitogénico, que estimula la regeneración epitelial (17). También, estimula la secreción de mucus, inhibe la secreción de pepsina y se une activamente a las sales biliares (17).

Los efectos del SBC mediados por la célula se refieren a una acción contra factores ulcerógenos, lo cual se ha demostrado en ratas tratadas con etanol absoluto y aspirina; la protección contra esta última también se ha demos-

trado en seres humanos (17). Se sugiere que ese mecanismo protector está mediado por las prostaglandinas (15, 18, 35); pues se ha encontrado que después de un tratamiento de tres semanas con SBC hay un aumento de prostaglandina  $E_2$  a nivel de la mucosa antral y duodenal. Además, el medicamento está relacionado con la secreción de bicarbonato sin alterar la integridad del epitelio, lo que representa otro mecanismo de protección gástrica (12).

Finalmente, la acción anti-*H. pylori* del SBC se ha evaluado *in vitro* y se ha observado *in vivo*. *In vitro* presenta una concentración mínima inhibitoria de 4 a 25 mg/l (15). Este efecto se asocia con alteraciones ultraestructurales encontradas en la bacteria, en biopsias gástricas de pacientes tomadas una hora después de la ingestión de SBC. En esos casos, las bacterias aparecen vacuoladas y rodeadas de un material electrodenso, que se presume es el SBC (23). Sin embargo, la acción antimicrobiana del bismuto sólo permite el aclaramiento de la bacteria, requiriéndose adicionalmente el uso de antibióticos para erradicarla (31).

## FARMACOCINETICA

La absorción del SBC a través del tracto gastrointestinal es poca y rara vez llega a niveles superiores a 50  $\mu\text{g/l}$ , alcanzando la concentración plasmática estacionaria a las 4 semanas de la administración oral de la droga (31). El bismuto absorbido es excretado en la orina y el resto no absorbido es eliminado en las heces como sulfuro de bismuto, lo que les da una coloración oscura (31). Las cantidades eliminadas en la orina presentan una gran variación interindividual, con un rango de 17 a 710  $\mu\text{g/l}$ . Por otra parte,

las concentraciones altas en la orina, después de haberse suspendido el tratamiento con SBC, indican que puede haber acumulación tisular con pobre movilización de la droga. Por lo anterior se recomienda un período de "lavado" de ocho semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento con SBC (35).

### **EFFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD.**

Se informa de pocos efectos secundarios con respecto al tratamiento con SBC. Los más frecuentes son cefalea, mareos y diarrea (35). En el caso de formulaciones sin cubierta entérica se describe sabor metálico (4). El paciente debe ser alertado de la producción de coloración negra de las heces, por la posibilidad de confusión con melena (35). Hay informes, aunque escasos, de síntomas reversibles del sistema nervioso central en pacientes que recibieron dosis altas de SBC por ocho semanas, seguidas de terapias de mantenimiento intermitentes por un período de dos años (5). Estas alteraciones no se han presentado en pacientes sometidos a tratamientos cortos. Por otra parte, se han descrito casos de encefalopatía asociados con dosis altas de otras sales de bismuto, administradas por períodos prolongados (29). Los datos disponibles con respecto a la posible toxicidad que se puede manifestar por la absorción de bismuto son controversiales. No obstante, las concentraciones plasmáticas obtenidas con las nuevas formulaciones son tan bajas que posiblemente no son suficientes para producir toxicidad clínica (27). Además, McLean informa de un factor de seguridad poco reconocido

hasta el momento, y es que aproximadamente el 40 por ciento del aclaramiento corporal de esta droga se realiza vía hepatobiliar, lo que reduce las posibilidades de acumulación, a pesar de que el paciente presente algún grado de disfunción renal (27).

### **DOSIS Y ADMINISTRACION**

La dosis recomendada para adultos con úlcera péptica es de 480 mg por día, dividida en dos o cuatro dosis administradas durante cuatro a ocho semanas. Ambos regímenes han mostrado ser igualmente efectivos. El medicamento debe tomarse 30 minutos antes de las comidas o dos horas después de la última comida (35).

El SBC se encuentra en el mercado como De-Nol<sup>R</sup> de la casa Gist-Brocades (Holanda), no disponible en Costa Rica. Con menor frecuencia se ha utilizado el Pepto Bismol<sup>R</sup> (7), el cual contiene subsalicilato de bismuto al 1,75 por ciento, ácido salicílico y salicilato de sodio; posiblemente por estas dos últimas sustancias su uso ha sido relegado a un segundo plano. Este último sí está disponible en el país.

### **PRECAUCIONES**

El SBC debe ser administrado con precaución en los pacientes con disfunción renal y en la mujer embarazada, ya que aún no son suficientes los estudios para establecer su seguridad durante el embarazo (35). Tampoco debe ser tomado concomitantemente con leche ni antiácidos; éstos deben distanciarse al menos 30 minutos de la toma de SBC. Además, se informa que las tetraciclinas inhiben la acción del SBC (26), lo que resulta contradictorio, pues ambas drogas se han em-

pleado conjuntamente en el tratamiento de *H. pylori* (34).

Los pacientes en terapia con SBC deben mantenerse con concentraciones plasmáticas que no sobrepasen los 50 µg/l, para evitar efectos tóxicos. Las concentraciones entre 50 y 100 µg/l deben considerarse como de "alerta" (26).

### TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

La terapia más efectiva es una combinación de SBC y antibióticos, como ampicilina, amoxicilina y tinidazol (22, 28, 30, 33). Sin embargo, esos protocolos de tratamiento deben evaluarse prospectivamente, pues su efectividad debe juzgarse con base en la erradicación del agente y sus posibles recidivas (22). Uno de los primeros estudios prospectivos, a doble ciego, fue realizado por Marshall *et al.* (25), quienes confirmaron que la combinación de subcitrate de bismuto coloidal [120 mg 4 veces al día (q.i.d.)] con tinidazol [500 mg 2 veces al día (b.i.d.)] resultó ser más eficaz para el tratamiento de la úlcera duodenal que el tratamiento clásico con cimetidina. Posteriormente, se demostró que el tratamiento triple con bismuto, metronidazol y amoxicilina o tetraciclina logran la erradicación del agente en más del 90 por ciento de los casos, con una tasa de reinfección de sólo el 6 por ciento a los 19 meses post tratamiento (2, 34). Este estudio se realizó con 100 pacientes, empleando SBC (108 g de DeNol<sup>R</sup> q.i.d.) e hidrocloreuro de tetraciclina (500 mg, q.i.d.) por cuatro semanas, junto metronidazol (200 mg, q.i.d.) durante los primeros diez días. La tetraciclina fue sustituida por amoxicilina (500 mg, q.i.d.) en los pacientes no tolerantes. Al cabo de ocho semanas

post tratamiento, sólo en seis pacientes no se había erradicado la bacteria; y el 94 por ciento de una submuestra de 60 individuos que sí lo habían logrado, permanecieron negativos a los 19,3 meses post tratamiento. De esos pacientes, los que habían tenido un diagnóstico inicial de úlcera duodenal mostraron cicatrización sin ningún otro tratamiento de mantenimiento (4).

Los estudios citados han sido realizados en países industrializados, y se sospecha que en los países en desarrollo la prevalencia de este agente puede ser mayor (36). En ese sentido, se desconoce la tasa de infección o reinfección post tratamiento de este agente en el tercer mundo, lo que llama imperativamente a abocarse a este campo.

### CONCLUSION

La fuerte asociación encontrada entre *H. pylori* y la gastritis tipo B y la úlcera péptica, demostrada tanto en países industrializados como en el tercer mundo, incluyendo Costa Rica (13, 14), hacen que la investigación de este agente se torne imperativa, dada su alta prevalencia. Además, el posible origen infeccioso de la gastritis y úlceras pépticas, otrora de etiología poco definida, abre nuevas posibilidades de tratamiento con drogas antimicrobianas. No obstante, esta posibilidad está sujeta al esclarecimiento del mecanismo y fuentes de transmisión de esta bacteria, indispensables para evitar la reinfección.

En este momento el tratamiento antimicrobiano de las gastritis tipo B y las úlceras pépticas, conduce a una mejoría rápida de los pacientes, lo cual debe sopesarse ante los tratamientos clásicos de larga duración. En ese sen-

tido debemos enfocar los esfuerzos, pues como indicó J. P. Miller: "Es necesario revisar el concepto de que la úlcera duodenal, que por ser una condición crónica, al igual que la hipertensión, requiere un tratamiento prolongado, pues puede hacer una solución rápida, comparable con el afecto de "curación" obtenido mediante vagotomía" (29).

### AGRADECIMIENTO

Se agradece el apoyo de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica y del equipo de gastroenterología del Hospital México, especialmente al Dr. Jorge Miranda y al Dr. Manuel Sigarán, del Departamento de Anatomía Patológica de ese Hospital.

### ABSTRACT

*Helicobacter pylori, a new infectious agent associated with gastritis B and peptic ulcer, has promoted the antimicrobial treatment for these clinical entities. A satisfactory treatment, using colloidal bismuth, metronidazole or tetracycline, or amoxiciline leads to the eradication of the agent and heals the ulcer.*

*Monotherapy with an antibiotic or with colloidal bismuth produces only the clearance of the bacteria. The eradication is defined as negativization of the biopsy cultures at least 8 weeks post treatment and is associated with a yearly reinfection rate of less than 10 per cent. The clearance of the agent, defined as negativization of the cultures only 2 weeks post treatment, is associated with a high reinfection rate of less than 10 per cent. The clearance of the agent, defined as negativi-*

*zation of the cultures only 2 weeks post treatment, is associated with a high reinfection rate.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Anónimo *Campylobacter pylori* becomes *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1989; 2: 1019-1020.
2. Axon, A.T. R. *Campylobacter pylori* Therapy review. *Scan. J. Gastroenterol.* 1989; 24: 35-38.
3. Blum, A. L. The role of *Campylobacter pylori* in gastroduodenal diseases. A non-believers point of view. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1989; 13: 122-126.
4. Bordy, T. J., Cole, P., Noonan, S., Morgan, A., Lenne, J., Hyland, L., Brandl, S. Borody, E. G. y George, L. L. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med. J. Australis* 1989; 151: 431-435.
5. Bradley B., Singleton M. and Wan Po Li. Review article bismuth toxicity -a reassessment. *J. Clin. Pharm Therap.* 1988; 14:423-441.
6. Coghill S.B.; S.E. Hopwood D.; McPearson, S.; Welch, C. The ultrastructural localization of De-Nol in the upper gastrointestinal tract of man and rodents following oral and instrumental administration. *J. Phatology.* 1983; 139-105-114.
7. Drumm, B., Sherman, P., Chiasson, D., Karmali, M. y Cutz, E. Treatment of *Campylobacter pylori* associated antral gastritis in children with bismuth subsalicylate and ampicillin. *J. Pediat.* 1988; 113: 908-912.
8. Fauchere, J.L., Rosenau, A. y Bonneville. Virulence factors of *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1989; 13:59-64.
9. Flejou, J. F. y Price, A.B. *Campylobacter pylori*: utilité de sa recherche en routine? *Ann. Pathol.* 1988; 8: 261-264.
10. Graham. D. Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology.* 1989; 96: 615-626.

11. Goodwing, C.S., Armstrong, J. A., Chilvers, T., Peters, M., Collins, M.D., Sly, L., McConnell, W. y Harper, W. E. S. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* 1989; 39: 397-405.
12. Hall, D. W. Review of the modes of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989; 24: 3-6.
13. Hernández, F., Rivera, P., Sigarán, M., Aguilar-Ortiz, M., Miranda, J., Rodríguez Jenkins, O. y Murillo, M. The first cases of *Helicobacter pylori* reported from Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* 1990 (en prensa).
14. Hernández, F., Rivera, P., Sigarán, M. y Miranda, J. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: comparison of an urease test, histology visualization of curved bacteria and culture. *Rev. Med. Inst. Sao Paulo.* 1990 (en prensa).
15. Hinsull S.M., and Bellamy D. Effect of repeated colloidal bismuth subcitrate treatment on the response of the rat gastric mucosa to the presence of luminal ethenol. *Gut.* 1990; 31:389-396.
16. Hui, W. M., Lam, S. K. y Chau, P. Y. Persistence of *Campylobacter pylori* despite healing of duodenal ulcer and improvement of accompanying duodenitis and gastritis. *Dig. Dis. Sci.* 1987; 32:1255-1260.
17. Koelz H.R., Protective drugs in the treatment of gastroduodenal ulcer disease. *Scand. J. Gastroenterol. (Supp).* 1986; 21:156-163.
18. Konturek, S.J., Bilski, J, Kwiecien, N., et al. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline solution through prostaglandin dependent mechanism. *Gut.* 1987; 28:1557-1563.
19. Krajden, S., Fuksa, M., Anderson, J., Kempston, J., Boccia, A., Petrea, C., Babida, C., Karmali, M. y Penner, J. L. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27:1397-1398.
20. Loffeld, R. J. L. Fl, Potters, H. V. J. P., Stobberingh, E., Flendrig, J. A., Spreeuwel, J. P. y Arends, J. W. *Campylobacter* associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia: a double blind placebo controlled trial with colloidal bismuth subcitrate. *Gut.* 1989; 30:1006-1012.
21. Marshall, B. J. *Campylobacter pylori* story. *Scand. J. Gastroenterol.* 1988; 23:58-66.
22. Marshall, B. J. *Campylobacter pylori* infection: diagnosis and therapy. *Med. J. Australia.* 1989; 151:426-427.
23. Marshall, B. J., Armstrong, J. A., Francis, G. J., Nokes, N. T. y Wes, S. H. Anti-bacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion* 1987; 37: 16-30.
24. Marshall, B. J. y Goodwing, C.S. Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1987; 37:68.
25. Marshall, B. J. Goodwing, C.S., Warren, J. A., et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet.* 1988; 2: 1437-1442.
26. Martindale, W. *The Extra Pharmacopoeia.* The Pharmaceutical Press. London. 29 th. Ed. 1989; 1111-1112.
27. Mc. Lean, A., Harcourt, D. y Mc Neill, J. Relapse rate as mayor determinat of drug selection in peptic ulcer therapy. *Drugs.* 1988; 35:329-333.
28. McNulty, C.A.M. Pathogenesis of *Campylobacter pylori* -A causative factor in gastritis? *Scand. J. Gastroenterol.* 1989; 24: 3- 6.
29. Miller, J. P. Colloidal bismuth in the treatment of duodenal ulceration: the benefit for the patient. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989; 24: 16-20.
30. Rauws, E.; Langenberg, W.; Houthoff, H.; Zanen, H.C. y Tytgat, G. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology.* 1988; 94:33-40.

31. Rokkas T.; Pursey C.; Uzoachima, E.; Dorrington, L; Simmons, A.; Filipe, M. y Sladen, G. Non-ulcer dyspepsia and short term DeNol therapy: a placebo controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pylori*. *Gut*. 1988; 29:1386-1391.
32. Shames, B., Krajden, S., Fuksa, M., Babida, C. y Penner, J. L. Evidence for the occurrence of the same strain of *Campylobacter pylori* in the stomach and dental plaque. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27: 2849-2850.
33. Unge, P., Gad, A., Gnarpe, H. y Olsson, J. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed toward gastric *Campylobacter pylori* in patients with antral gastritis? A pilot study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989; 24: 49-59.
34. Van Caekenberche, D. and Breysens, J. *In vitro* synergistic activity between bismuth subcitrate and various antimicrobial agents against *Campylobacter pyloridis*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1987; 31(9): 1429-1430.
35. Wagstaff, A., Benfield, P., Monk, J. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic uses in peptic ulcer disease. *Drug.* 1988; 36:132-157.
36. Yardley, J.H. y Paull, G. *Campylobacter pylori*: A newly recognized agent in the gastrointestinal tract. *Amer. J. Surg. Pathol.* 1988; 12: 89-99.