

Resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá

Antibiotics resistance of *Helicobacter pylori* at the San Ignacio University Hospital in Bogota

CARLOS AUGUSTO YEPES, ALBERTO RODRÍGUEZ,
ÁLVARO RUIZ, BEATRIZ ARIZA • BOGOTÁ, D.C.

Dr. Carlos Augusto Yepes: Especialista en Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana; Dr. Alberto Rodríguez Varón: Profesor Titular de Medicina Interna y Gastroenterología. Pontificia Universidad Javeriana; Dr. Álvaro Ruiz Morales: Profesor Titular de

tetraciclina y metronidazol en el Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, y buscar correlación entre la presencia de resistencia y el antecedente de consumo previo de antibióticos.

Material y métodos: se estudiaron 115 muestras para cultivo de *H. pylori* tomadas de pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta por síntomas dispépticos. Se determinó la susceptibilidad a antibióticos mediante discos de infusión en los cultivos. Se investigaron los antecedentes de consumo previo de antibióticos e imidazoles y se buscó asociación entre este antecedente y la de resistencia mediante tablas de contingencia y la prueba exacta de Fisher.

Resultados: se obtuvieron 84 cultivos positivos para *H. pylori*. Se encontró resistencia a metronidazol en 97,6% de los cultivos, seguida por la resistencia a tetraciclina (85,7%), a claritromicina (63,1%) y a amoxicilina (9,5%). No se encontró relación entre el uso previo de imidazoles o antibióticos y la resistencia a los antibióticos estudiados. Tampoco se encontró asociación entre resistencia antibiótica y otras variables como edad, sexo o hallazgos endoscópicos. Se encontró una mayor probabilidad de resistencia a la claritromicina si había resistencia a la tetraciclina. (RR 4,25; IC 1,18-15,19 p= 0,001).

Conclusiones: la resistencia del *H. pylori* a metronidazol y a tetraciclina sobrepasan el 85% y a claritromicina es superior al 60% en la población estudiada. El antecedente de consumo previo de antibióticos no permite predecir una mayor probabilidad de resistencia. Dado que estos antibióticos son los más usados en los esquemas de erradicación del *H. pylori*, se debe evaluar en experimentos clínicos la repercusión de estos hallazgos en la efectividad de los diferentes esquemas de erradicación. (Acta Med Colomb 2008; 33: 11-14).

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, resistencia antibiótica, metronidazol, claritromicina, amoxicilina, tetraciclina.

Abstract

Objectives: to determine the frequency of resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) to amoxicillin, clarithromycin, tetracycline and metronidazole at the San Ignacio University Hospital in Bogotá, and to look for correlation between the presence of resistance and previous antibiotic use.

Material and methods: samples for *H. pylori* cultures were taken from 115 patients who underwent endoscopy because of dyspeptic symptoms. Resistance to antibiotics was determined by means of susceptibility discs. Information was collected on previous antibiotic and imidazole intake, and associations with resistance evaluated by means of contingency tables and Fischer's exact test.

Results: 84 positive cultures for *H. pylori* were obtained. Resistance to metronidazole was found in 97,6% of cultures, followed by resistance to tetracycline (85,7%), to clarithromycin (63,1%) and to amoxicillin (9,5%). No relationship was found between previous use of antibiotics or imidazoles and the resistance to studied antibiotics. No associations were found between antibiotic resistance and other variables like age, sex or endoscopic findings. There was an increased probability of resistance to clarithromycin if there was also resistance to tetracycline (RR 4.25, IC 1.18-15.19 p= 0.001).

Conclusions: resistances of *H. pylori* to metronidazol and to tetracycline are above 85%, and to clarithromycin above 60% in the studied population. History of previous intake of antibiotics does

Medicina Interna y Epidemiología Clínica. Pontificia Universidad Javeriana; Beatriz Ariza: Microbióloga. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, D.C.
Correspondencia: Dr. Alberto Rodríguez
E-mail: alberto.rodriguez@javeriana.edu.co

Recibido: 21/XI/07 Aceptado: 13/II/08

Resumen

Objetivo: determinar la frecuencia de resistencia del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) a amoxicilina, claritromicina,

not increase the probability of resistance. Since these antibiotics are amongst the most widely used for eradication of *H. pylori*, the clinical impact of these findings in the effectiveness of eradication regimens must be evaluated with clinical trials. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 11-14).

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline.

Introducción

La erradicación del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) de la mucosa gástrica es el pilar funda-

mental en el tratamiento de entidades como la enfermedad péptica ulcerosa (1) y requiere un régimen que involucre al menos dos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina o tetraciclina) y un modificador del PH gástrico (inhibidor de la bomba de protones) o compuestos con bismuto (2).

La selección apropiada del régimen de erradicación de primera línea es de gran importancia para prevenir la falla del tratamiento y disminuir la aparición de cepas resistentes (3).

Las causas más comunes de falla primaria del tratamiento de erradicación son la baja adherencia al tratamiento y la resistencia del microorganismo a los antibióticos usados para su erradicación. La realización de cultivo y antibiograma antes de iniciar un tratamiento de erradicación no es un procedimiento costo efectivo y no es utilizado de forma rutinaria, por lo que la selección del esquema de erradicación se basa en recomendaciones internacionales diseñadas de acuerdo con las características generales de la infección y de sensibilidad antibiótica del germen, de tal forma que el conocimiento de los patrones locales de resistencia puede ser una herramienta valiosa para sugerir los esquemas más apropiados en cada población en particular.

Con estas consideraciones se diseñó un estudio descriptivo que tiene como objetivo principal determinar la resistencia del *H. pylori* en nuestro medio a los antibióticos más usados para su erradicación y determinar por medio de un interrogatorio simple cuáles factores podrían estar asociados con una mayor probabilidad de resistencia antibiótica.

Material y métodos

Entre marzo de 2004 y enero de 2005 se incluyeron secuencialmente 115 pacientes hospitalizados o ambulatorios de la unidad de gastroenterología del Hospital Universitario San Ignacio mayores de 18 años, quienes habían sido remitidos por sus médicos tratantes para que se les realizara endoscopia de vías digestivas altas. Antes de la endoscopia se interrogaba a los pacientes sobre el consumo de medicamentos activos contra el *H. pylori* en el último mes y sobre antecedentes de esquemas previos de erradicación. Solamente aquellos pacientes que no presentaban ninguno de estos antecedentes eran incluidos en el estudio.

Durante el procedimiento endoscópico se describían las alteraciones encontradas, se tomaba una muestra de

antro gástrico para la realización de test de ureasa rápida y simultáneamente se tomaba una muestra para cultivo de *H. pylori*. De esta muestra inicial se seleccionó para participar en el estudio a los pacientes que tenían test de ureasa positivo, buscando aumentar la posibilidad de obtener cultivos positivos.

A los pacientes seleccionados se les diligenció una encuesta en la que se indagaba sobre el uso previo de imidazoles o antibióticos para infecciones respiratorias, sólo se interrogó al paciente sobre estos antecedentes en el último año con el fin de disminuir el sesgo por recordación. En el formato de ingreso se consignaban la edad, el sexo, la ciudad de procedencia y el resultado del estudio endoscópico. No se realizó consentimiento informado por las características del estudio, por cuanto no se hacía ningún procedimiento que no fuera parte del cuidado médico usual, no se recolectaba información confidencial ni sensible y no había ninguna intervención especial del estudio.

La muestra de antro gástrico para cultivo de *H. pylori* se transportó antes de una hora en un tubo estéril con tapa rosca al laboratorio de microbiología donde se la congeló a una temperatura de -70°C durante un periodo no mayor de tres semanas.

Para el análisis se la descongeló, maceró y cultivó en Agar Brucella más sangre de cordero al 5% durante un periodo de incubación de 5 días. La incubación se realizó en un medio microaerofílico, húmedo, a 37°C .

Luego del periodo de incubación se realizó el análisis microbiológico para la identificación del microorganismo que incluía las características de la colonia, coloración de Gram y pruebas bioquímicas (oxidasa, catalasa, ureasa).

Una vez identificado, el *H. pylori* se sembró en Agar Muller Hinton para la realización del antibiograma. Simultáneamente se realizó el antibiograma en una cepa de control de características conocidas y de la misma edad de incubación. La cepa de control utilizada fue la ATCC 11638. La siembra se realizó con un número determinado de microorganismos (3 unidades estándar de McFarland) y sobre el agar se montaron los discos de sensibilidad de metronidazol (5 ug), amoxicilina (10 ug), tetraciclina (30 ug) y claritromicina (15 ug).

El halo de inhibición para cada disco, que catalogó a la cepa como resistente o sensible, fue de 25 mm para amoxi-

cilina, 25 mm para tetraciclina, 21 mm claritromicina (4) y de 21 mm para metronidazol (5).

Dentro de los métodos usados para analizar susceptibilidad o resistencia bacteriana encontramos métodos cualitativos como la difusión en disco y dilución en agar y métodos cuantitativos como la concentración inhibitoria mínima, algunos comparten características de estos dos como es el caso del E Test. Los dos métodos presentan características operativas similares y en nuestro estudio escogimos el método de difusión en disco por Kirby Bauer dado que es un método sencillo, rápido y de fácil interpretación y además es el más usado en la práctica clínica, lo que eventualmente haría que los nuestros sean fácilmente reproducibles y aplicables en estudios clínicos.

Para determinar si existían asociaciones entre los diferentes antibióticos empleados y ciertas variables epidemiológicas se realizaron tablas de contingencia entre éstos y se determinó si existían correlaciones significativas por medio de la prueba exacta de Fisher. Para las variables que presentaron asociaciones significativas ($p < 0.05$) se calculó el riesgo relativo (RR).

Resultados

Se obtuvieron muestras en 115 pacientes (45 mujeres, 66%) muestras de las cuales se logró aislar *H. pylori* en 84 (73%). La edad promedio de los pacientes con aislamiento exitoso fue 43.1 ± 18.7 . Los hallazgos más frecuentes en la endoscopia de los pacientes con cultivos positivos fueron enfermedad ulcerosa-péptica con gastritis crónica en 45 pacientes (54%) y gastritis crónica antral aislada en el 46%. De las 84 cepas aisladas se encontró resistencia al metronidazol

en 93%, a tetraciclina en 86%, a claritromicina en 60% y a amoxicilina en 7%.

No se encontraron asociaciones en análisis multivariado, entre resistencia a los antibióticos y variables como sexo, edad o procedencia. Tampoco se encontró asociación entre la resistencia a metronidazol y el antecedente de consumo de imidazoles, ni entre la resistencia a claritromicina o amoxicilina y el antecedente de tratamiento antibiótico previo (Figura 1).

Se exploró la relación entre la presencia de enfermedad ulcerosa-péptica documentada en la endoscopia de vías digestivas altas y la resistencia a los antibióticos sin encontrar alguna correlación significativa.

Se evaluó también si la presencia de resistencia de los antibióticos estaba relacionada entre sí. Se encontró asociación entre la tetraciclina y la claritromicina, observándose que las cepas con resistencia a la tetraciclina tienen 4.25 veces más riesgo de presentar resistencia a la claritromicina. (RR 4.25, IC 1.18-15.19, $p < 0.001$). Entre el resto de los antibióticos no se encontró asociación significativa en sus patrones de resistencia ($p > 0.4$).

Discusión

En nuestro trabajo se encontró una alta resistencia del *H. pylori* al metronidazol, que confirma datos previos de estudios realizados en nuestro medio (6, 7), lo que apoya la recomendación de la Conferencia Consenso Latinoamericana en infecciones por *H. pylori*, que excluye este antibiótico de los esquemas de erradicación (8).

Estas altas tasas de resistencia al metronidazol encontradas en población colombiana y en otros estudios lati-

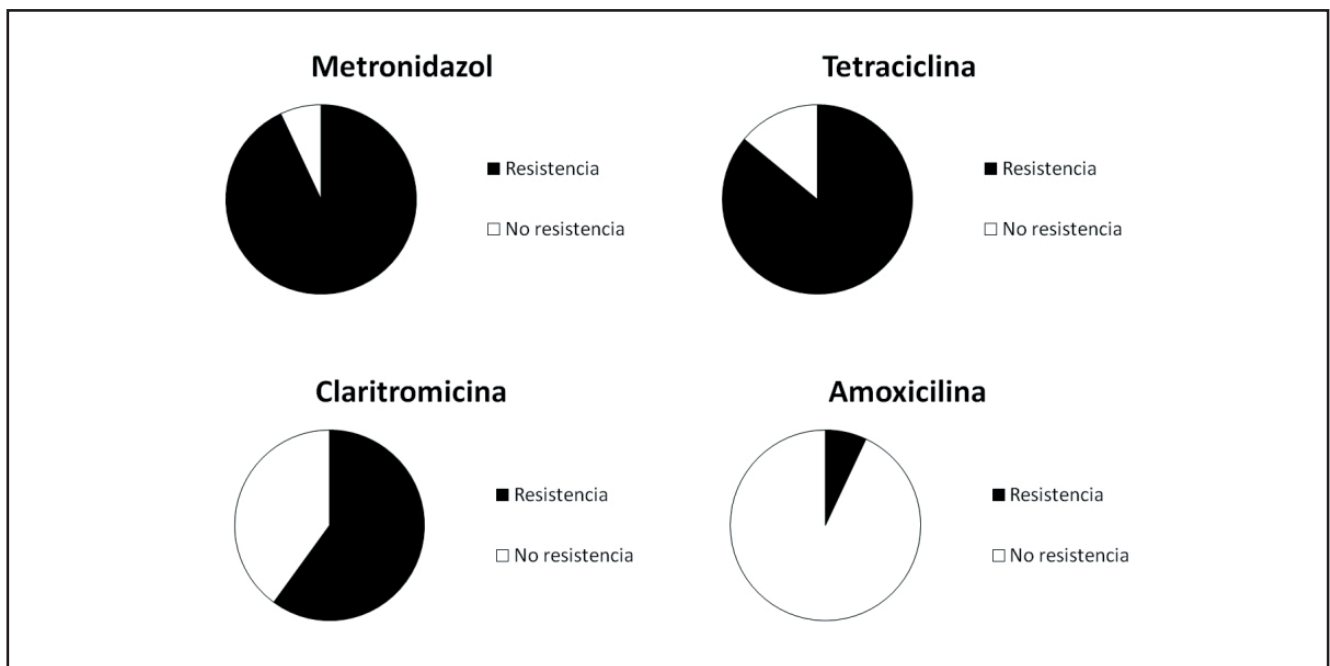


Figura 1. Resistencia antibiótica del *H. pylori*.

noamericanos contrastan con las cifras descritas en Estados Unidos por Meyer y cols. (9) que informan una resistencia de 37% para metronidazol, 10% para claritromicina y 1.4% para amoxicilina, lo que refuerza la importancia de conocer mejor los patrones locales de resistencia, que pueden llegar a mostrar grandes diferencias regionales.

Aunque ya algunos autores en otros países han reportado una tendencia al aumento de la resistencia a claritromicina, la resistencia descrita para la tetraciclina es baja usualmente menor a 5% por lo que son muy llamativas las altas tasas de resistencia encontradas por nosotros tanto a la claritromicina como a la tetraciclina. La prevalencia de resistencia a la claritromicina reportada en Europa se encuentra en promedio en 10% con diferencias importantes entre los países del norte, en los que la resistencia es de 14% y aquellos de, donde se han reportado cifras de 18,5% de resistencia (10, 11)

Se ha planteado que el consumo empírico masivo de metronidazol en nuestro medio podría ser una de las explicaciones para las altas tasas de resistencia encontradas. En Europa, Cars y cols reportan una correlación entre la prevalencia de resistencia a la claritromicina y el consumo previo de macrólidos (12), sin embargo, nosotros no pudimos encontrar esta asociación y llama la atención que otros antibióticos, también usados frecuentemente en forma empírica como la amoxicilina, no tengan un patrón de resistencia local alto, en tanto que sí se observan cifras muy importantes de resistencia para antibióticos de uso más restringido en nuestro medio como la claritromicina.

Teniendo en cuenta que el mecanismo de acción de la claritromicina y tetraciclina involucra unidades ribosomales diferentes, no es clara una explicación a la asociación encontrada entre la resistencia a estos dos antibióticos. Existen mecanismos de resistencia que no involucran alteraciones en el sitio blanco sino que más bien alteran la vía de acceso a este sitio. Se han descrito alteraciones en las porinas de la membrana externa del *H. pylori* que limitan el acceso de la claritromicina y producen resistencia (13, 14). Se podría especular sobre la alteración en el ingreso de tetraciclina con la alteración de esta proteína de membrana.

La combinación de tres medicamentos en los esquemas de erradicación permite alcanzar altos porcentajes de erradicación, aun en presencia de cifras bajas de resistencia a uno de los componentes del esquema. Sin embargo, las cifras tan altas de resistencia in vitro encontradas en la población estudiada hacen necesaria la evaluación del potencial efecto que pueden tener in vivo, en los porcentajes de efectividad de los esquemas usados en la actualidad. Si estas cifras de resistencia in vitro repercuten significativamente en la efectividad de los esquemas de erradicación, se hace necesaria la determinación de los patrones locales de resistencia para

poder seleccionar esquemas adecuados para cada población en particular.

Conclusiones

En nuestro estudio encontramos resistencias muy altas al metronidazol por parte del *H. pylori*, concordantes con otros estudios locales. Se encontraron también resistencias muy altas a claritromicina y a tetraciclina, sin que haya una asociación entre las cifras de resistencia y el antecedente de uso previo de medicamentos.

Es importante determinar en estudios clínicos el impacto que estas altas tasas de resistencia puedan tener en la efectividad de los esquemas terapéuticos actualmente usados, lo que determinará la importancia de evaluar en nuestro medio nuevos esquemas de erradicación mediante estudios clínicos.

Referencias

1. Suerban S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
2. Belhoussine-Idrissi L, Boedeker E. *Helicobacter pylori* infection: treatment. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 26-33.
3. Jenkes JP. Causes of failure of eradication of *Helicobacter pylori*. *BMJ* 2002; 325: 3-4.
4. Lang L, Garcia F. Comparison of E-test and disk diffusion assay to evaluate resistance of *Helicobacter pylori* isolates to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole and tetracycline in Costa Rica. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 572-7.
5. Chaves S, Gadanho M, Tenreiro R, Cabrita J. Assessment of metronidazole susceptibility in *Helicobacter pylori*: statistical validation and error rate analysis of breakpoints determined by the disk diffusion test. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1628-31.
6. Gutiérrez O, Otero W. *Helicobacter pylori* y resistencia al metronidazol en Colombia. *Rev Col Gastroent* 1998; 13: 31-3.
7. Hurtado M. *Helicobacter pylori*: experiencias locales. *Rev Col Gastroent* 2001; 16: 123-4.
8. Coelho LG, León-Barua R, Quingley EM. Latin American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2688-91.
9. De Korum JD. *Helicobacter pylori* infection and antimicrobial agents resistance. *Rev Med Interne* 2004; 25: 54-64.
10. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Sugg JE, Morris D, et al. Risk Factors for the *Helicobacter pylori* resistance in United States: The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002; 136: 13-24.
11. Glupczynski Y, Mégraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European Multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 820-3.
12. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851-3.
13. McNulty C, PHLS *Helicobacter* Working Group. *Helicobacter pylori* susceptibility testing by disc diffusion. *J Antimicrob Chem* 2002; 49: 601-9.
14. Vallejos C, Cerda O, Valenzuela M, Toledo H. Resistencia antimicrobiana en *Helicobacter pylori*: aspectos clínicos y moleculares. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1313-20.