

Resistencia antimicrobiana de *H. pylori* en Polonia

ELZBIETA ROZYNEK,* DANUTA DZIERZANOWSKA,* DANUTA CELINSKA-CEDRO,*
ANNA GZYL,* JANUSZ JELJASZEWICZ*
TRADUCCIÓN: EVANGELINA ANDRACA ALCALÁ

Las infecciones causadas por *Helicobacter pylori* son típicamente tratadas con metronidazol, un segundo antibiótico y sales de bismuto u omeprazol. En pacientes con cepas susceptibles al metronidazol, este tratamiento puede resultar en tasas de curación mayores del 90%.^{1,2} La eficacia del tratamiento es limitada debido a la resistencia primaria a fármacos o a la rápida emergencia de resistencia durante el tratamiento.³⁻⁶ En países europeos, las tasas de resistencia de *H. pylori* al metronidazol antes del tratamiento varían del 7 al 50%.^{4,7} Se ha sugerido que las bajas tasas de resistencia *in vitro* al metronidazol pueden no estar correlacionadas con una pobre curación cuando se usa un régimen de tratamiento multifármaco.⁸ Se piensa que el mecanismo de la resistencia al metronidazol en *H. pylori* puede estar asociado con una falta de reducción del grupo NO₂ del fármaco.

Los macrólidos son los agentes terapéuticos más recientemente utilizados en el tratamiento de las infecciones por *H. pylori*. Entre ellos, la eritromicina no es efectiva porque es ácido-lábil; la claritromicina es más ácido-estable y clínicamente más efectiva.¹⁰ Cuando la resistencia a la claritromicina se presenta, puede deberse a una previa exposición a la eritromicina.¹¹ Datos recientes indican que la resistencia primaria de los aislamientos de *H. pylori* a claritromicina y a la roxitromicina en Europa varía entre 5 y 15%^{7,11} y puede ser un factor determinante en la tasa de curación.¹¹ Las investigaciones han mostrado que la resistencia a la claritromicina está asociada a mutaciones en el gen del rRNA 23S,¹² mientras que la resistencia a las quinolonas es el resultado de alteraciones en el gen *gyr A*.¹³

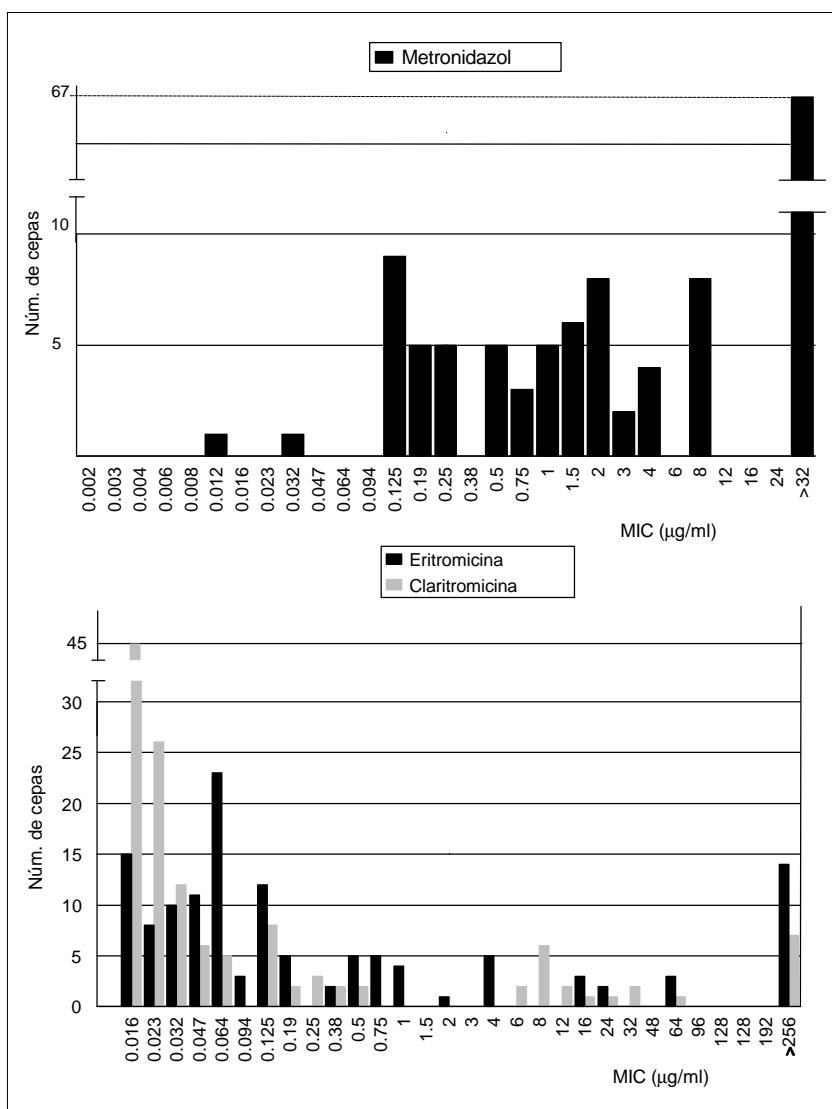
Las infecciones por *H. pylori* más frecuentes en niños se han asociado con gastritis activa crónica.¹⁴ Esta cronicidad sugiere que es importante examinar la

resistencia antibiótica primaria mediante pruebas de susceptibilidad para seleccionar los agentes apropiados para la erradicación del *H. pylori*. El objetivo de nuestro estudio fue determinar la resistencia primaria de *H. pylori* al metronidazol y a otros antibióticos en aislamientos de niños con enfermedad gastroduodenal. Además de valorar el impacto de la resistencia primaria al metronidazol en la tasa de erradicación de *H. pylori* usando un régimen de terapia triple: metronidazol, amoxicilina y ventrisol (sales de bismuto).

Entre 1993 y 1996 se recolectaron 130 cepas de *H. pylori* antes del tratamiento. Se cultivaron los aislamientos de biopsias antrales y se identificaron usando los métodos estándares.⁷ Se han desarrollado varios métodos para determinar la susceptibilidad a los antibióticos que incluyen: el método de difusión de disco, dilución en agar, la prueba E y el método en microplacas con agar yema de huevo.¹⁵⁻¹⁸ Nosotros determinamos la resistencia usando la prueba E para obtener las concentraciones mínimas inhibitorias (MICs, por sus siglas en inglés) y usamos los siguientes umbrales de resistencia:^{11,15,17} amoxicilina (>8 µg/ml), tetraciclina (>8 µg/ml), eritromicina (>8 µg/ml), claritromicina (>8 µg/ml), ciprofloxacina y metronidazol (>8 µg/ml).

Las figuras 1 y 2 muestran las distribuciones de las MICs que obtuvimos para el metronidazol y los macrólidos, respectivamente, entre las 130 cepas aisladas. El cuadro 1 muestra las tasas de susceptibilidad al metronidazol y a otros cinco antimicrobianos. Más de 50% de las cepas probadas mostraron altos niveles de resistencia al metronidazol ($MIC_{90} > 32 \mu\text{g/ml}$). Nueve aislamientos mostraron susceptibilidad moderada ($MIC_{90} = 8 \mu\text{g/ml}$). La claritromicina fue más activa ($MIC_{90} = 8 \mu\text{g/ml}$) que la eritromicina ($MIC_{90} = 64 \mu\text{g/ml}$). Ninguna de las 130 cepas valoradas fue resistente a la amoxicilina o a la tetraciclina, mientras que una cepa mostró resistencia a la ciprofloxacina. Más del 16% de las cepas de *H. pylori* aisladas de los niños antes

* Children's Memorial Health Institute, National Institute of Hygiene, Warsaw, Polonia.



Figuras 1 y 2. Distribución de MICs entre los 130 aislamientos

Cuadro. 1 Susceptibilidad de 130 cepas de *H. pylori* aisladas en 1993-1996 de niños, antes del tratamiento específico

Quimioterápicos	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Punto de corte	% de resistencia	Núm. de cepas
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Rango			
Amoxicilina	0.016	0.125	0.016-1.5	4	0	0
Tetraciclina	0.047	0.38	0.016-1.0	1	0	0
Eritromicina	0.064	64.0	0.016->256	4	16.9	22
Clarithromicina	0.023	8.0	0.016->256	2	16.9	22
Ciprofloxacina	0.064	0.50	0.003-32	2	0.8	1
Metronidazol	8.0	>32.0	0.012->32	8	51.5	67

del tratamiento fueron resistentes simultáneamente al metronidazol, la eritromicina y la claritromicina (cuadro 2). Tales resistencias múltiples pueden predisponer a la falla terapéutica.

Para estudiar el impacto de las tasas de resistencia primaria y emergentes en la tasa de erradicación de *H. pylori*, también evaluamos la frecuencia de aislamiento de cepas de *H. pylori* resistentes al metronidazol en 50 niños (35 con gastritis y 15 con úlceras duodenales) antes y después de que recibieran tratamiento específico (20 mg/kg por día de metronidazol y 40 mg/kg por día de amoxicilina durante 10 días, con la adición de sales de bismuto durante seis semanas). Las tasas de erradicación se determinaron mediante examen histológico, cultivo y métodos de PCR, cuatro a seis semanas después de la terminación del tratamiento. Las cepas resistentes al metronidazol aisladas antes y después del tratamiento específico se tipificaron usando el método PCR-RFLP con la sonda NCTC 11637 de *H. pylori*.

Antes del tratamiento (cuadro 3) 40% de las cepas demostraron un alto nivel de resistencia primaria (MIC = 16 - >32 $\mu\text{g/ml}$) al metronidazol. Después de seis semanas de tratamiento triple, 58% de los niños no reaccionaron completamente al tratamiento (cuadro 4). Las cepas de *H. pylori* altamente resistentes aisladas de esos niños antes y después del tratamiento tuvieron patrones de restricción idénticos. Este pobre éxito en la erradicación puede explicarse por el alto índice de resistencia primaria al metronidazol.

Glupczynski ha descrito que la frecuencia europea de cepas resistentes al metronidazol está entre <10 - 50%, a la ciprofloxacina <1% y a los macrólidos entre 5 y 15%.⁵ Nuestro estudio mostró una alta resistencia

Cuadro 2. Distribución de cepas resistentes de *H. pylori* aisladas en 1993-1996 de niños, antes del tratamiento específico

Año	Núm. de cepas	Cepas resistentes sólo a MZ	Cepas resistentes a MZ, EM CH	Núm. total de cepas resistentes a MZ
1993	21	7	1	8 (38%)
1994	41	18	7	25 (60%)
1995	42	15	10	25 (59%)
1996	26	5	4	9 (35%)
Total	130	45	22	67 (51.5%)

MZ – metronidazol; EM – eritromicina; CH – claritromicina

primaria (51%; 67/130) al metronidazol entre las cepas de *H. pylori* probadas, 16% (22/130) de resistencia a los antibióticos macrólidos y 0.8% (1/130) a la ciprofloxacina. La resistencia al metronidazol descrita por otros autores en Polonia ha variado entre 50 a 53%.¹⁹⁻²¹ La resistencia de *H. pylori* al metronidazol y claritromicina se ha reportado como muy alta (50%) en países en desarrollo como Perú.¹⁸ El alto porcentaje de resistencia de *H. pylori* a la claritromicina en Polonia está asociada con el alto índice de prescripción de antibióticos macrólidos en niños. Es importante hacer notar que un alto porcentaje (16.9%) de las cepas fue simultáneamente resistente al metronidazol y a los macrólidos. Xia y col. mostraron una diferencia no significativa estadísticamente en la frecuencia de resistencia al metronidazol entre aislamientos sensibles a claritromicina (37%) y aislamientos resistentes a claritromicina (55%); estos autores observaron resistencia cruzada entre macrólidos.¹¹

Estos hallazgos y la correlación clínicamente relevante entre alta resistencia (40%) al metronidazol antes del tratamiento y las bajas tasas de erradicación de *H. pylori* (62%) en 50 niños con gastritis activa crónica

Cuadro 3. Frecuencia de aislamientos de cepas resistentes de *H. pylori* a metronidazol de 50 niños, antes del tratamiento específico

Núm. de pacientes	Antes del tratamiento específico		
	MIC 16 - >32 (mg/ml)	MIC 4 - 8 (mg/ml)	MIC £ 4 (mg/ml)
50	20	7	23
100%	40%	14%	46%

Cuadro 4. Erradicación de *H. pylori* de 50 niños seis semanas después de la terminación del tratamiento específico

	Núm. de pacientes	Cultivo (+) PCR (+)	Cultivo (+) PCR (+)	Cultivo (+) PCR (+)
Gastritis	35	10 (29%)	3 (8%)	22 (63%)
Úlcera duodenal	15	7 (47%)	1 (6%)	7 (47%)
Total	50	17 (34%)	4 (8%)	29 (58%)

fundamentan la necesidad de un uso racional y apropiado de los antibióticos.

REFERENCIAS

- Seppälä K, Färkkilä M, Nuutinen H, et al. Scand J Gastroenterol 1992;27:973-6.
- Xia HJ, Daw MA, Sant S, et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 1993(b);5:141-4.
- Rautelin H, Seppälä K, Renkonen O, et al. Anitmicrob Agents Chemother 1992;36:163-6.
- Noach LA, Langenberg WL, Bertola MA, et al. Scand J Infect Dis 1994;26:321-7.
- Glupczynski Y, Burette A. Lancet 1992;339:54-5. (Letter)
- Celiska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, et al. Gastroenterologia Polska 1995;2:115-9.
- Lee A, Megraud F. *Helicobacter pylori* techniques for clinical diagnosis basis research. In: Lee A, Megraud F, eds. London: WB Saunders; 1996:17-28.
- Graham DY, de Boer WA, Tytgat NJ. Am J Gastroenterol 1996;91:1072-6.
- Cederbrant G, Kahlmeter G, Ljung A. J Antimicrob Chemother 1992;29:115-20.
- Graham DY, Operkun AR, Klein PD. J Clin Gastroenterol 1993;37:473-81.
- Xia HX, Buckley M, Keane CT, et al. J Antimicrob Chemother 1996;37:473-81.
- Stone GG, Shortridge D, Versalovic J, et al. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:712-4.
- Moore RA, Beckthold B, Wong S, et al. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:107-11.
- Glassman MS. Clin Pediatrics 1992;8:481-5.
- Xia HX, Keane CT, Beattie S, et al. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2357-61.
- Cederbrant G, Kahlmeter G, Ljungh A, et al. J Antimicrob Chemother 1993;31:65-71.
- Glupczynski Y, Labbe M, Hansen W, et al. J Clin Microbiol 1991;29:2072-5.
- Vásquez A, Valdez Y, Gilman RH, et al. J Clin Microbiol 1996;34:272-4.
- Andrzejewska E, Klincewicz H. Gastroenterologia Polska 1995;2:309-13.
- Gosciniak G, Glupczynski Y, Butzler JP. Physiol Pharmacol 1995;46(suppl 2):31(abstract).
- Rozynek E, Dzierzanowska D, Celinska-Cedro D, et al. Gastroenterologia Polska 1995;2:129-38.