

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI*
SU RELACION CON LA ULCERA GASTROINTESTINAL Y LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

PABLO ANTELO¹, MARISA ALMUZARA², ALEJANDRA AVAGNINA³, JAVIER TOPOR¹, CLAUDIA BARBERIS²,
TERESA BARCIA⁴, GRACIELA ARAUJO⁵, CARLOS VAY², ANGELA FAMIGLIETTI²

¹Sección de Estómago y Duodeno, Centro de Gastroenterología,²Laboratorio de Bacteriología, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica; ³Departamento de Patología, Hospital de Clínicas José de San Martín; ⁴Sección Gastroenterología, Hospital Penna; ⁵Departamento de Farmacología Clínica, Laboratorio Gador, Buenos Aires

Resumen En nuestro país, no se encuentran datos disponibles confiables sobre la eficacia de los diferentes esquemas de triple terapia para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Se randomizaron en tres grupos diferentes, pacientes con dispepsia no ulcerosa o enfermedad úlcero péptica activa infectados con *Helicobacter pylori*. Un grupo recibió omeprazol 20 mg, claritromicina 500 mg, amoxicilina 1000 mg, cada doce horas durante una semana (OCA 1, 40 pacientes). El segundo grupo recibió el mismo tratamiento durante dos semanas (OCA 2, 40 pacientes). El tercer grupo recibió omeprazol 20 mg, claritromicina 500 mg y metronidazol 500 mg cada doce horas durante una semana (OCM, 40 pacientes). El objetivo primario del estudio fue la erradicación de *Helicobacter pylori*, evaluada mediante la negatividad de la prueba del aire espirado, 4 semanas después de finalizado el tratamiento. De 120 pacientes reclutados para el estudio, 113 cumplieron con los criterios de inclusión. De ellos, 103 completaron el tratamiento. Al analizar los resultados por intención de tratamiento, 4 semanas después de finalizado el mismo, *Helicobacter pylori* se erradicó en 92.3% de los pacientes en OCA 1, 89.7% en OCA 2 y 82.8% en OCM. La eficacia en la erradicación no mostró diferencias significativas entre los tres grupos. La presencia de efectos colaterales fue significativamente mayor en OCA 2 y OCM. No se demostró resistencia primaria a amoxicilina y claritromicina en las cepas aisladas, mientras que un 20% de las mismas fueron resistentes a metronidazol. En pacientes con enfermedad úlcero péptica o dispepsia no ulcerosa, la triple terapia con omeprazol y dos antibióticos es altamente efectiva en la erradicación de *Helicobacter pylori*. El esquema OCA durante una semana tiene menos efectos adversos y similar efectividad que el esquema de dos semanas, o el OCM durante una semana.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, úlcera péptica, resistencia primaria, triple terapia

Abstract *Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. Relationship with gastroduodenal ulcer and antimicrobial resistance.* Reliable data regarding the efficacy of different schemes of triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in our country, are not available. Patients with *Helicobacter pylori* infection and non-ulcer dyspepsia or active peptic ulcer disease were randomized in three different groups for therapy with omeprazole 20 mg, clarithromycin 500 mg and amoxicillin 1000 mg, twice daily for one week (OCA 1, 40 patients) and the same treatment but for two weeks in a second group (OCA 2, 40 patients). The third group received omeprazol 20 mg, clarithromycin 500 mg and metronidazol 500 mg twice daily during one week (OCM, 40 patients). The primary efficacy end point was the eradication of *Helicobacter pylori* as confirmed by negative urea breath test, 4 weeks after the completion of treatment. Of 120 patients enrolled in the study, 113 met the entry criteria. Of them, 103 completed the treatment. When analyzed by intention to treat, after 4 weeks of finishing the treatment, *Helicobacter pylori* was eradicated in 92.3% of patients in OCA 1, 89.7% in OCA 2, and 82.8% in OCM. There was no significant difference between the three groups, regarding the eradication efficacy. Side effects were observed more frequently in OCA 2 and OCM groups. Primary resistance to amoxicillin and clarithromycin was not demonstrated, while 20% of cultured strains were resistant to metronidazole. In patients with peptic ulcer disease or non-ulcer dyspepsia, triple therapy with omeprazole and two antibiotics is highly effective in the eradication of *Helicobacter pylori*. One week of OCA therapy is as effective as two weeks of OCA or one week of OCM, with less side effects.

Key words: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, primary resistance, triple therapy

El descubrimiento de la asociación entre la úlcera péptica y *Helicobacter pylori* por Marshall y Warren en 1982 fue el primer paso en una larga serie de cambios en el enfoque terapéutico de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal¹. Este microorganismo coloniza la mucosa gástrica en aproximadamente la mitad de la población mundial. La prevalencia de la infección es frecuentemente alta, 70 a 90% en los países en vías de desarrollo y 25 a 50% en Europa occidental². La infección con *H. pylori* trae como resultado una gastritis crónica, la cual puede progresar a úlcera péptica y en algunos casos desarrollar carcinoma gástrico o linfoma MALT (*mucosally associated lymphoid tissue*). La erradicación del microorganismo se asocia con un alto índice de curación de la úlcera y una reducción significativa de la úlcera recurrente. Debido a ello, el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, recomienda el tratamiento erradicatorio en todos aquellos pacientes infectados con enfermedad ulcerosa presente o pasada³. Si bien *H. pylori* es sensible *in vitro* a numerosos antimicrobianos, el tratamiento de la infección presenta serias dificultades por el hecho de que la monoterapia no es efectiva y para el éxito terapéutico se requiere la utilización de dos o tres antimicrobianos combinados con un inhibidor de la bomba de protones.

Diferentes hipótesis se propusieron en la literatura para explicar ésta elevada resistencia *in vivo* que incluyen la inactivación de la droga, dosificación inapropiada, variable tolerancia a la triple terapia y la falta de acumulación de droga en la mucosa gástrica. Por otra parte la infección con una cepa resistente a uno o más antibióticos se considera un factor importante en la falla del tratamiento. La tasa de erradicación de *H. pylori* disminuye de 92 a 50% cuando se utiliza amoxicilina, claritromicina y omeprazol frente a cepa resistente a claritromicina². Pese al gran esfuerzo de los últimos años, no se ha logrado definir universalmente cuál es el esquema terapéutico más útil y cuál debe ser la duración del mismo⁴. La resistencia a los antimicrobianos, la mayor o menor prevalencia de úlcera y el riesgo de desarrollar tumores varían entre las diversas partes del mundo.

El presente estudio tuvo por objetivo evaluar en nuestro medio la eficacia de tres esquemas con triple terapia en la erradicación de *H. pylori*, cual debe ser la duración de los mismos, las características histológicas de los pacientes infectados, su relación con los hallazgos endoscópicos, y conocer el perfil de resistencia a los antimicrobianos utilizados para su erradicación.

Materiales y métodos

Población estudiada

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, randomizado y a simple ciego sobre 120 pacientes que presentaron sínto-

mas dispépticos o pacientes asintomáticos con antecedentes de úlcera péptica que concurren al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires, previo consentimiento por escrito y siguiendo las Normas de la Declaración de Helsinki.

Estos 120 pacientes fueron seleccionados entre aquellos admitidos, de ambos sexos, entre 18 y 80 años y con confirmación de infección por *H. pylori*. Se excluyeron pacientes con tratamientos erradicatorios previos, hipersensibilidad conocida a las drogas utilizadas en el estudio, úlcera péptica complicada, cáncer gástrico, antecedentes de cirugía gástrica (con excepción cierre simple de úlcera perforada), ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (con excepción de aspirina en dosis antiagregante únicamente), ingesta de medicación antiulcerosa (inhibidores de la bomba de protones (IBP), bloqueantes H₂, sucralfato) por más de 5 días, durante las dos semanas previas a la inclusión, ingesta de antibióticos o preparados con bismuto en las cuatro semanas previas, ingesta de fármacos que afecten el metabolismo de las drogas en evaluación y enfermedades concomitantes severas. Las mujeres en edad fértil debían presentar negatividad en la prueba para diagnóstico de embarazo.

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios clínicos de admisión se les realizó una esofagogastroduodenoscopia. Durante dicho procedimiento se tomaron 4 biopsias, 2 de antro y 2 de cuerpo para realizar prueba de ureasa rápida (Hp fast GI Supply)^{2,5}, estudio bacteriológico e histológico.

En aquellos pacientes que presentaron la prueba de ureasa rápida positiva se les asignó en forma aleatoria uno de los siguientes esquemas de erradicación

Grupo I (OCA 1): omeprazol 20 mg cada 12 h, claritromicina 500 mg cada 12 h y amoxicilina 1 g cada 12 h; durante 7 días.

Grupo II (OCA 2): igual al *Grupo I*; durante 14 días.

Grupo III (OCM): omeprazol 20 mg cada 12 h, claritromicina 500 mg cada 12 h y metronidazol 500 mg cada 12 h; durante 7 días.

De este modo quedaron conformados 3 grupos terapéuticos con 40 pacientes cada uno. Los medicamentos debían ser ingeridos por vía oral antes del desayuno y antes de la cena. Los tres grupos completaron el esquema terapéutico con la ingesta de 20 mg/día de omeprazol hasta finalizar un total de 28 días de tratamiento.

La eficacia de la erradicación se determinó mediante los siguientes análisis: (a) por protocolo, (b) de todos los pacientes tratados y (c) por intención de tratamiento. Para el primer punto se tomaron los datos de los pacientes que cumplieron correctamente con todo el protocolo, para el segundo se consideraron, además, los pacientes que sin completar correctamente el tratamiento se les realizó el test de aire espirado y para el tercero se incluyeron aquellos que presentando dos pruebas diagnósticas positivas para *H. pylori*, y que recibieron al menos una dosis del esquema de erradicación independientemente de haberse confirmado la erradicación. En este análisis, los pacientes en los cuales no se realizó la prueba del aire espirado fueron considerados fracaso terapéutico.

Confirmación de la infección por *H. pylori*

Se consideró a un paciente como portador de la infección por *H. pylori* cuando el microorganismo se aisló de la biopsia y/o se lo observó en el estudio histológico.

Estudio histológico: Las muestras fueron fijadas en formalina. Los cortes, previamente embebidos en parafina, fueron teñidos con hematoxilina y eosina. La presencia del *H. pylori* se evaluó con la tinción de Giemsa. Se utilizó la escala visual analógica de la clasificación de Sydney/Houston (0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: severo) para evaluar la densidad de bacterias, el grado de inflamación, de actividad, de metaplasia intestinal y de atrofia de la mucosa gastroduodenal⁶.

Estudio bacteriológico: Las muestras fueron cultivadas en agar Columbia suplementado con 7% de sangre equina y 1% de medio selectivo de Skirrow y en agar Belo Horizonte. Se incubaron a 36°C en atmósfera microaerofílica (5% O₂, 10% CO₂ y 85% N₂; *Genbox microaer, bioMérieux*) hasta 7 días. Para la identificación se utilizaron la coloración de Gram, la prueba de la ureasa y de la catalasa. Las cepas se conservaron en caldo *Brucella* con 20% de glicerol y 5% de suero fetal bovino a -70°C, para los posteriores estudios de sensibilidad². La concentración inhibitoria mínima (CIM) para amoxicilina, claritromicina y metronidazol se determinó por el método de dilución seriada en agar Mueller-Hinton (MH) suplementado con 5% de sangre de caballo e incubados a 37°C en atmósfera microaerofílica durante 72 hs. El inóculo final fue de 10⁵ UFC/spot y se preparó a partir de una placa de agar chocolate incubado 72 horas, hasta alcanzar una turbidez equivalente al tubo 2 de la escala de Mc Farland. Se consideró resistente a metronidazol cuando la CIM fue mayor o igual a 8 mg/L⁷.

Determinación de la erradicación de la infección

Luego de un mes de finalizado el esquema terapéutico completo, antimicrobiano y antiulceroso, se utilizaron la prueba de aire espirado con ¹³C (protocolo Europeo Estándar) para evaluar la erradicación de la infección^{2, 8}.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra fue calculado asumiendo que con 34 pacientes en cada grupo terapéutico se podría establecer una eficacia hipotética en la erradicación del *H. pylori* de al menos 88%, considerando una eficacia cierta mayor al 70%. El cálculo se basó en una prueba binomial para una cola a un nivel de significación menor al 5% y asegurando una potencia del 80%.

La tasa de erradicación de cada esquema terapéutico fue calculada incluyendo los intervalos de confianza en el 95%, siguiendo la metodología recomendada por el Grupo Europeo para el estudio del *H. pylori*. La randomización se realizó mediante una tabla de números casuales.

Resultados

De los 120 pacientes incluidos en la randomización (prueba de ureasa rápida positiva), 113 presentaron dos pruebas diagnósticas positivas para *H. pylori* y fueron consi-

derados evaluables e incluidos en el análisis por intención de tratamiento.

Los 103 pacientes finalizaron el tratamiento y cumplieron estrictamente con el protocolo. De los 10 pacientes restantes, 4 no cumplieron con el 75% del esquema de erradicación indicado, 5 suspendieron la medicación por efectos adversos y uno se retiró por una enfermedad intercurrente. Un total de 108 pacientes fueron incluidos para el análisis de los resultados.

La edad, sexo y hallazgos endoscópicos de los pacientes de cada grupo terapéutico se describen en la Tabla 1.

Eficacia erradicatoria

La tasa de erradicación de la infección por *H. pylori* fue mayor al 80% con cada uno de los tres esquemas antibióticos. La triple terapia con OCA fue el esquema numéricamente más efectivo, ya sea administrado durante 7 o 14 días (Tabla 2)

La totalidad de los pacientes con úlcera gastroduodenal presentaron erradicación de la bacteria.

Tolerabilidad

La frecuencia de pacientes afectados por al menos un evento adverso atribuible al esquema terapéutico fue de 48% en el grupo I y de 46% en los grupos II y III. Los efectos adversos presentados fueron en su gran mayoría de intensidad leve y el esquema OCA 1 fue el mejor tolerado (Tabla 3). La incidencia de efectos adversos (EA) fue significativamente menor con este esquema en comparación a lo observado con el esquema OCM, que evidenció la mayor incidencia (Wilcoxon rank sum test, p=0.02). La disgeusia fue el efecto adverso más común, representando el 30%, 33% y 28.5% del total de los efectos adversos observados en los grupos I, II y III, respec-

TABLA 1.— Características demográficas y hallazgos endoscópicos de los grupos terapéuticos para la erradicación de *Helicobacter pylori*

	GRUPO I (n: 39)	GRUPO II (n: 39)	GRUPO III (n: 35)
Edad (años)	54.8(DS±13.2 r:27-29)	54.5(DS±13.5 r:27-80)	48(DS±13.4 r:22-74)
Sexo	M: 25 – H: 14	M: 23 – H: 16	M: 23 – H: 12
Hallazgos endoscópicos	Úlcera duodenal y/o duodenitis: 11 Gastropatía erosiva: 9 Úlcera gástrica: 2 UG+UD: 1 Normal: 16	Úlcera duodenal y/o duodenitis: 11 Gastropatía erosiva: 5 Úlcera gástrica: 2 UG+UD: 2 Normal: 19	Úlcera duodenal y/o duodenitis: 7 Gastropatía erosiva: 11 Úlcera gástrica: 2 UG+UD: 2 Normal: 13

M: mujer, H: hombre, UG: Úlcera gástrica y UD: Úlcera duodenal.

TABLA 2.- Tasa de erradicación del *H. pylori* con los esquemas terapéuticos en estudio.

Tipo de análisis	Grupo I OCA 1	Grupo II OCA 2	Grupo III OCM
a) Por protocolo (n: 103)	94.6% (IC 95% 81.81-99.34)	94.3% (IC 95% 80.84-99.30)	87% (IC 95% 70.17-96.37)
b) Por pacientes tratados (n: 108)	94.7% (IC 95% 82.25-99.36)	94.6% (IC 95% 81.80-99.34)	87.8% (IC 95% 71.80-96.60)
c) Por intención de tratamiento (n: 113)	92.3% (IC 95% 79.13-98.38)	89.7% (IC 95% 75.78-97.13)	82.8% (IC 95% 66.35-93.44)

a) Cumplieron todo el tratamiento

b) Todos los que fueron tratados

c) Recibieron al menos una dosis del esquema

TABLA 3.- Tolerabilidad a los esquemas erradicatorios

	GRUPO I (n: 39)	GRUPO II (n: 39)	GRUPO III (n: 39)
Personas afectadas por efectos adversos	19 (48%)	18 (46%)	16 (46%)
Cantidad de efectos adversos reportados	19*	27	31

* Diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo III.

tivamente, seguido en frecuencia por manifestaciones de intolerancia digestiva.

Hallazgos microbiológicos

En 71 de 120 biopsias (59.2%) se aisló *H. pylori* y sobre 55 de las cepas se determinó la concentración inhibitoria

mínima para los antimicrobianos utilizados en la terapéutica. No se observó resistencia a amoxicilina ni a claritromicina y el 90% de las cepas fueron inhibidas con una concentración menor o igual a 0.063 mg/L de amoxicilina y de claritromicina. Ambos antibióticos tuvieron un comportamiento unimodal y solamente una cepa presentó una CIM a amoxicilina más alejada del resto de la población estudiada (CIM = 0.25 mg/L), pero fue igualmente sensible a este antimicrobiano. Dicha cepa presentó simultáneamente resistencia a metronidazol (CIM = 16 mg/L) Se observó un 20% de resistencia a metronidazol con valores de CIM entre 16 y > 32 mg/L (Tabla 4). En el 80% de las cepas sensibles se observaron dos poblaciones: una con CIM menor o igual a 0.5 mg/L y otra con CIM entre 1 y 4 mg/L.

Hallazgos histológicos

Los hallazgos histológicos evidenciados se describen en la Tabla 5, habiendo sido agrupados por separado se-

TABLA 4.- Actividad "in vitro" de los antimicrobianos sobre *H. pylori* y resistencia bacteriana

Antibiótico	CIM (mg/l)			% de cepas resistentes	IC (95%)
	Valores extremos	50%	90%		
Amoxicilina	0.008-0.25	0.016	0.063	0	90.8-100
Claritromicina	0.008-0.063	0.032	0.063	0	90.8-100
Metronidazol	0.063->32	0.5	16	20	62.9-91.7

CIM: Concentración inhibitoria mínima

IC: Intervalo de confianza

TABLA 5.— Descripción de los hallazgos histológicos según la clasificación de Sydney/Houston.

	Histología Grado	Endoscopia	
		No ulcerosos n:73	Ulcerosos n:40
Densidad de <i>H. pylori</i>	1	29 (40%)	15 (37.5%)
	2	42 (57.5%)	23 (57.5%)
	3	2 (2.5%)	2 (5%)
Inflamación	0	0	0
	1	19 (26%)	3 (7.5%)
	2	53 (72.6%)	33 (82.5%)
	3	1 (1.4%)	4 (10%)
Actividad	0	3 (4.1%)	0
	1	31 (42.5%)	13 (32.5%)
	2	39 (53.4%)	22 (55%)
	3	0	5 (12.5%)
Atrofia	0	51 (70%)	27 (67.5%)
	1	18 (24.6%)	11 (27.5%)
	2	4 (5.4%)	2 (5%)
	3	0	0
Metaplasia	0	67 (92%)	33 (82.5%)
Intestinal	1	6 (8%)	7 (17.5%)
	2	0	0
	3	0	0

gún el diagnóstico endoscópico del paciente en no ulcerosos (dispépticos) y ulcerosos.

En la totalidad de las muestras histológicas se evidenció gastritis crónica. El 31% (n: 35) de los pacientes presentó atrofia gástrica, en su mayoría de grado leve y el 11.5% (n: 13) presentó metaplasia intestinal.

La severidad de la inflamación y el grado de actividad fueron significativamente mayores en las muestras de pacientes con úlcera gastroduodenal en comparación con las correspondientes a los pacientes con dispepsia no ulcerosa (Test exacto de Fisher, $p=0.03$ y <0.05 , respectivamente) No se estableció una asociación estadísticamente significativa entre la densidad de *H. pylori* observada y la presencia de atrofia gástrica y metaplasia intestinal ni con los hallazgos endoscópicos (presencia o ausencia de úlcera) Tampoco se determinó asociación entre la densidad de *H. pylori* y el grado de inflamación de la mucosa digestiva.

Sin embargo, tanto en los pacientes ulcerosos como en los no ulcerosos se observó una asociación estadísticamente significativa entre la mayor densidad de *H. pylori* observada y el mayor grado de actividad presente en la mucosa (Test exacto de Fisher, $p=0.01$ y $p=0.02$, respectivamente)

Discusión

La evidencia más contundente del rol patogénico de *H. pylori* en el desarrollo de la patología ulcerosa, es que la erradicación del microorganismo altera la historia natural de la enfermedad. Cuando la bacteria persiste, la recidiva ulcerosa al año es mayor del 50%, mientras que la misma es menor del 10% en aquellos casos en que ésta es erradicada^{9,10}. Esta reducción en la tasa de recurrencia, se mantiene por lo menos en los siete años subsiguientes a la erradicación¹¹. Con esta evidencia la Conferencia de Consenso del NIH (National Institutes of Health, EE.UU.) recomendó que todos los pacientes con úlcera gástrica o duodenal, presente o pasada, e infección por *H. pylori*, debían recibir tratamiento de erradicación³. Sin embargo, esta recomendación no se hace extensiva a pacientes con dispepsia no ulcerosa portadores de la infección por *H.pylori*.

Una combinación de dos antibióticos con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), fue considerada como una elección de primera línea para la cura de la infección por *H. pylori*. Este esquema terapéutico, consigue tasas de erradicación comparables a las terapias tradicionales con bismuto, con menores efectos colaterales y mejor tolerancia¹²⁻¹⁶. Al considerar la efectividad de estos regímenes de triple terapia, dos factores fundamentales deben ser tenidos en cuenta: la duración del tratamiento y la resistencia a los antibióticos. La duración del tratamiento es un punto de controversia. Varios estudios confirmaron que una semana es suficiente para regímenes basados en un (IBP) y dos antibióticos. La prolongación del esquema a diez o catorce días, es la recomendación habitual de los autores norteamericanos¹⁷. Nuestra experiencia demostró que la efectividad de los esquemas de erradicación utilizados es comparable a la de estudios publicados previamente¹⁴. Las curaciones bacteriológicas logradas con los esquemas OCA 1 y OCA 2 superan el 85% recomendado por los consensos internacionales^{17, 18}, con éxitos terapéuticos de 92.3% (IC 95%; 79.1-98.38) por intención de tratamiento y de 94.6% (IC 95%; 81.81-99.34) por protocolo para una semana de tratamiento (OCA 1). Al prolongar el tratamiento por dos semanas (OCA 2) el éxito terapéutico fue de 89.7% (IC 95%; 75.78-97.13) y de 94.3% (IC 95%; 80.84-99.30) por intención de tratamiento y por protocolo respectivamente. Por el contrario, la frecuencia de efectos adversos fue menor en el grupo tratado solamente durante una semana, sumado al menor costo del tratamiento. A pesar del menor índice de erradicación de la triple terapia con OCM (82.8% por intención de tratamiento, y de 87% por protocolo) no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en relación con los esquemas OCA 1 y OCA 2, pero esta última combinación antibiótica fue la que más efectos adversos presentó.

El segundo aspecto a ser considerado al evaluar los resultados obtenidos, es el de la resistencia a los antimicrobianos. La prevalencia de resistencia primaria a la claritromicina en el mundo oscila entre el 0 y 15% (pacientes vírgenes de tratamiento)^{19,20}. En nuestro país, se documentaron tasas de resistencia a claritromicina entre 5.4% y 13%²¹. Sin embargo, en los aislamientos de nuestros pacientes vírgenes de tratamiento de erradicación, no encontramos cepas con resistencia primaria a este antimicrobiano, hecho que explicaría el alto índice de éxitos terapéuticos obtenidos. Estos hallazgos son similares a los publicados recientemente por Fennerty y col²².

La resistencia al metronidazol, varía de acuerdo a la localización geográfica, entre 5% y 50% para países desarrollados, a 80%-100% para países en vías de desarrollo²³⁻²⁵. En nuestro país, las tasas de resistencia al metronidazol oscilan de acuerdo a lo publicado, entre el 33% y el 53%²¹. En las cepas aisladas de nuestros pacientes, encontramos un 20% de resistencia primaria. Se encontró que en seis de ocho estudios publicados, había una diferencia significativa entre las curas obtenidas en cepas sensibles, (88%-100%) y en cepas resistentes (48%-82%)²⁶⁻²⁸. Trabajos de otros países han demostrado mejores índices terapéuticos que el nuestro para el tratamiento con OMC, lo que puede ser atribuido a la presencia de un mayor número de cepas resistentes en nuestros pacientes^{29, 30}.

La amoxicilina es el único antibiótico beta-lactámico usado en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, pero a pesar de su gran sensibilidad *in vitro* los tratamientos con IBP más amoxicilina mostraron no más del 50% de eficacia clínica, relacionado este hecho muy probablemente con la escasa actividad de la droga al pH ácido de la mucosa gástrica⁴.

Ciertos hallazgos histológicos de los pacientes infectados pueden actuar como predictores de la presencia o no de úlcera. Los resultados obtenidos de diferentes estudios que intentaron establecer una relación entre la actividad y la densidad de la infección han sido objeto de controversia. Algunos autores demostraron que a mayor densidad de bacterias, se produce un aumento de la actividad inflamatoria³¹ y por lo tanto, mayor riesgo de desarrollar úlcera, principalmente duodenal. En forma similar a lo publicado por Genta³², nosotros no hallamos una relación estadísticamente significativa entre la densidad de las bacterias con el grado de inflamación y la presencia de úlcera.

Nuestra experiencia, al igual que otras publicadas, avalaría la utilización como terapia de primera línea, para la erradicación de *H. pylori*, un IBP asociado a dos antimicrobianos y la combinación OCA, preferible a OCM por la ausencia de resistencia primaria a los antimicrobianos utilizados y su menor incidencia de efectos colaterales. Además, prolongar el tratamiento con OCA

mas de siete días no aumenta el índice terapéutico, incrementando significativamente el número de efectos colaterales y el costo. Por otra parte, a mayor severidad de la inflamación gástrica y del grado de actividad, mayor riesgo de úlcera gastroduodenal asociada a *H. pylori*.

Bibliografía

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983 2:1273-5 (letter).
2. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-41.
3. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA*. 1994;272:65-9.
4. Salcedo JA, Firas Al-Kawas. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med*. 1998;158:842-51.
5. Laine L, Lewin D, Naritoku W, et al. Prospective comparison of commercially available urease rapid test for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastroint Endosc* 1996; 44: 523-6.
6. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. for the Houston International Workshop on Gastritis. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
7. Xia H, Keane CT, Beattie S, et al. Standardization of disk diffusion test and its clinical significance for susceptibility of metronidazole against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38, 10: 2357-61.
8. Logan RPH, Dill S, Bauer FE, et al. The European C13-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 915-21.
9. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-8.
10. Tytgat GNJ. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(suppl 205): 38-44.
11. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 258-60.
12. Adamek RJ, Szymanski C, Pfaffenbach B, et al. Triple Therapie mit Pantoprazol, Clarithromycin und Metronidazol zur Heilung der *Helicobacter pylori* Infektion *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120: 358-60.
13. Labenz J, Peitz U, Tillenburg B, et al. Short term triple therapy with pantoprazole, clarithromycin and metronidazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Leber Magen Darm* 1995; 25: 122-7.
14. Lind T, Veldhuyzen Van Zanten SJO, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH 1 study. *Helicobacter* 1996; 1: 138-44.
15. Takimoto T, Satoh K, Taniguchi Y, et al. The efficacy and safety of one week triple therapy with lansoprazole, clarithromycin and metronidazole for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Japanese patients. *Helicobacter* 1997; 2: 86-91.
16. Labenz J, Tillenburg B, Weimuller, et al. Efficacy and tolerability of a one week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 95-100.

17. Hopkins RJ. Current FDA approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology* 1997; 113: S126-S130.
18. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of the *H.pylori* infection: The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
19. Weissfeld A, Haber M, Rose P, et al. Geographical distribution in the United States of primary resistance to clarithromycin and metronidazole in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997; 112: A328.
20. Best ML, Haldane DJM, Bezanson G, et al. *Helicobacter pylori*: primary susceptibility to clarithromycin *in vitro* in Nova Scotia. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 298-300.
21. Tokumoto M, Cogut S, Novillo A, et al. Resistencia primaria a metronidazol, claritromicina, amoxicilina y tetraciclina en aislamientos de *Helicobacter pylori*. Primer Congreso Internacional de Infectología y Microbiología Clínica, 1997; resumen II, 215: 171.
22. Fennerty B, Kovacs OG, Krause R. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Int med* 1998; 158: 1651-6.
23. Weil J, Bell GD, Powell K, et al. *Helicobacter pylori* and metronidazole resistance. *Lancet* 1990; 336: 1445.
24. Becx MC, Janssen AJ, Clasener HA, et al. Metronidazole resistant *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 1: 539-540.
25. Glupczynski Y, Burette A, DeKoster E, et al. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 1: 976-7.
26. Xia HX, Keane CT, Beattie S, et al. Standardisation of disk diffusion test and its clinical significance for susceptibility testin of metronidazole against *H. pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2357-61.
27. Harris AW, Pryce DI, Gabe SM, et al. Lansoprazole, clarithromycin and metronidazole for seven days in *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:1005-8.
28. Lerang F, Moum B, Haug JB, et al. Highly effective twice-daily triple therapies for *H. pylori* infection and peptic ulcer disease: does *in vitro* metronidazole resistance have any clinical relevance? *Am J Gastroenterol* 1997;92:248-253.
29. Mégraud F. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *British Medical Bulletin* 1998; 54:207-16.
30. Chiba N. Omeprazole and clarithromycin with and without metronidazole for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2139-43.
31. Khalid A, Schubert M, Bologna S. Increased density of *Helicobacter pylori* on antral biopsy is associated with severity of acute and chronic inflammation and likelihood of duodenal ulceration. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 424-8.
32. Genta R. The microscopic topography of *Helicobacter pylori* in patients with different expressions of infection. *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56 (suppl):124.

Enfermedades que han reinado en el mes anterior. Se han observado en los niños toses convulsivas, (ó pertusis) en los adultos reumatismos y algunas anginas gangrenosas. Se han visto muchas hemoptises en los sujetos dispuestos á esta enfermedad por mala conformacion del pecho; y continuan las viruelas atacando á los no vacunados; no obstante que á la vista del riesgo han acudido un número extraordinario á usar de este grande especifico; lo que ha aminorado y casi extinguido las desgracias que de otro modo hubieran ocurrido.

En "La Abeja Argentina", N° 3, 15 de junio de 1822, p 109. Tomado de la reproducción simil tipográfica de la Biblioteca de Mayo, Tomo VI, Senado de la Nación, Buenos Aires, 1960, p 5321.

["La Abeja Argentina" fue la primera revista argentina; era mensual y órgano de la Sociedad Literaria. El primer número apareció el 15 de abril de 1822, el último —el décimo quinto— el 15 de julio de 1823. Este periódico estaba dedicado a "objetos políticos, científicos, y de industria, y contendrá, además traducciones selectas, los descubrimientos recientes de los pueblos civilizados; las observaciones meteorológicos del país; las medidas sobre la constitución de los años, de las estaciones, y un resumen de las enfermedades de cada mes; un sumario de los adelantamientos de la provincia."]