

ESTUDIO DE LA GASTRITIS ANTRAL EN PACIENTES ULCEROSOS CON *HELICOBACTER PYLORI* TRATADOS CON SUBCITRATO DE BISMUTO COLOIDAL (Q-ULCER)

A. Palomino Besada, M. Samada Suárez, M. E. Müller Vázquez
y J. A. Castillo Hernández.*

Hospital "Carlos J. Finlay", Calle 114 y Avenida 31, Marianao, *Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y Avenida 21, Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 9 de julio de 1996.

RESUMEN: Se estudiaron 30 pacientes (18 femenino y 12 masculino), que endoscópicamente presentaron úlcera péptica y gastritis antral con presencia de *Helicobacter pylori* (Hp), con el objetivo de conocer los cambios endoscópicos e histológicos de la mucosa antral con Hp que se originan bajo el tratamiento con subcitrato de bismuto coloidal (Q-ULCER). Con este tratamiento la gastritis crónica activa (GCA) se redujo de un 76 a un 26 % y las gastritis crónicas inactivas (GCI) se incrementaron desde 20 hasta 70 % a expensas del cambio histológico en el tejido con la pérdida del infiltrado de neutrófilos. Un paciente pasó de GCA a la normalidad. De forma global, el aclaramiento del Hp fue del 70 % y el diagnóstico endoscópico presentó pocas variaciones. Se concluyó que en los pacientes donde la GCA perdió su actividad, el proceso de cicatrización de la úlcera péptica y el aclaramiento del Hp resultó superior que en los casos donde no hubo cambios histológicos favorables de la mucosa antral y que sería importante tener en cuenta la conveniencia de tratar con Q-ULCER la GCA con Hp como factor preventivo de la enfermedad úlcero-péptica.

ABSTRACT. Thirty patients (18 females and 12 males) that presented endoscopically peptic ulcer and antral gastritis with *Helicobacter pylori* (Hp) were studied. The aim of this study was to know the endoscopy and histological changes of the antral mucous with Hp in ulcerous patients, treated with colloidal bismuth subcitrate (Q-ULCER). Before treatment, 76,6 % of active chronic gastritis (ACG) was presented and after treatment as a result a 26,6 % (the percent was diminished). Inactive chronic gastritis was increased from 20 to 70 % by the histological change in the tissue with loss of neutrophil infiltrate. One patient with ACG before treatment reached the normality. In all, the Hp clearance was 70 %; the endoscopy diagnosis presented few variations. It was concluded that in the patients where the ACG lost its activity, the healing process of the peptic ulcer and the Hp clearance were superior than the cases that there were no favorable histological changes of the antral mucous and it is important to take into account the possibility to employ in the future the treatment with Q-ULCER for prevention of the ulcer disease.

INTRODUCCION

Tradicionalmente, el estómago se consideró una víscera estéril, gracias a la acción antiséptica del ácido clorhídrico. Los hallazgos casuales de bacterias en él se atribuían a emigraciones procedentes de la boca o de la faringe.¹

En 1928, Empero Doenges observó la presencia de bacterias en forma de curvas en espiral en la mucosa gástrica en el 43 % de 242 autopsias. Posteriormente, Freedburg y Barron en 1940, realizan la misma observación en el 37 % de 35 piezas de gastrectomía. Ya en 1975, Steer describe estas bacterias en el 80% de las úlceras gástricas y finalmente, en 1983, Warren y Marshall confirman la presencia de estos organismos acompañando a la gastritis crónica.¹ Datos indudables sugieren que la infección por las colonias de *Helicobacter pylori* (Hp) tiene una singular y estrecha asociación con la gastritis.²

El avance más significativo del presente siglo en patología gastroduodenal es sin dudas, el descubrimiento de esta bacteria, la cual posee una poderosa enzima (ureasa) cuya acción genera grandes cantidades de catalasa, por lo que juega un papel importantísimo en la patología de la úlcera péptica y la gastritis, siendo esta última una de las infecciones crónicas más frecuentes en el hombre, en el que además, se encuentra estrechamente unida al cáncer gástrico.³⁻⁴

En el tratamiento de las úlceras pépticas, se han ensayado diferentes sales de bismuto, pero es el subcitrato de

bismuto coloidal (SBC), el que ocupa un lugar preferencial entre ellas.⁵ Sus beneficios han demostrado que resulta tan efectivo como los antagonistas H₂ más comúnmente utilizados⁶⁻⁹ y que en ocasiones, permite lograr una cicatrización de las úlceras duodenales más rápida que con cimetidina en el primer mes de tratamiento.¹⁰

La confirmación de la presencia del Hp en pacientes con gastritis o ulceraciones gástricas y duodenales ha dado lugar a un nuevo enfoque de la etiología de estas enfermedades.¹⁰⁻¹³

En la actualidad, se considera que la terapia efectiva para la gastritis y las ulceraciones pépticas debe incluir no sólo agentes con acción citoprotectora de la mucosa, sino también, agentes con propiedades antimicrobianas. Este es el caso del SBC que ha demostrado ser también capaz de ejercer una acción bactericida sobre el Hp.¹⁴ El SBC posee una combinación única de propiedades que lo diferencia de los restantes antiulcerosos, estas son: previene la úlcera, pues se adhiere al tejido de granulación del cráter ulceroso y no al tejido normal circundante; tiene acción citoprotectora; acelera la cicatrización de las úlceras; interfiere en la actividad de la pepsina y su acción proteolítica sobre el revestimiento de la mucosa gástrica; aumenta la producción de prostaglandinas; refuerza la defensa de la mucosa; no influye sobre la secreción ácido-gástrica, lo que representa una ventaja sobre las drogas inductoras de hipoclorhidria y además, ejerce una eficaz acción bactericida sobre el Hp.¹⁴

Como *Helicobacter pylori* está fuertemente asociado a la gastritis crónica² el objetivo principal de este trabajo consistió

en determinar los posibles cambios histológicos y endoscópicos de la mucosa antral que tienen lugar en pacientes ulcerosos con *Hp* después del tratamiento con Q-ULCER. Paralelamente, la valoración de la cicatrización de la úlcera péptica gastroduodenal y el aclaramiento de *Hp* son aspectos de interés que permitirían enriquecer la data experimental existente sobre este medicamento.

MATERIALES Y METODOS

Selección de la muestra

Se estudiaron 30 pacientes (18 femeninos y 12 masculinos) de los que asistieron a la consulta de Gastroenterología del Hospital Central "Dr. Carlos J. Finlay" con diagnóstico endoscópico de úlcera péptica y gastritis antral con presencia de *Hp*, los cuales estuvieron de acuerdo con ser incluidos en el estudio.

Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidos en el estudio pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico endoscópico de úlcera péptica, gastritis antral y que no ingirieron 15 d antes del comienzo del estudio medicamentos inhibidores H₂, metronidazol o cualquier antibiótico al que fueran sensibles los gérmenes Gram negativos. Se excluyeron los pacientes con disfunción renal crónica o hipersensibilidad previa a las sales de bismuto y las embarazadas, aunque no se ha señalado embriotoxicidad asociada al SBC.

Equipos y materiales utilizados

Endoscopio GIF-K 10 Olympus.

Pinza Olympus para obtener las biopsias.

Reactivo cubano Urepyl-L (Instituto de Gastroenterología, Ciudad de La Habana).

Subcitrato de bismuto coloidal (Q-ULCER).

Descripción del procedimiento correspondiente a los ensayos clínicos antes y después del tratamiento

Mediante endoscopia se tomaron muestras (tres por cada paciente) de la mucosa antral con pinza de biopsia, una de las muestras se coloca en un pocillo de polivinilo, donde se pone en contacto con el reactivo Urepyl-L durante 6 h, para la detección de *Hp*. Las otras dos muestras se conservan en formol al 10 % y se envían a Anatomía Patológica para su estudio histológico. Al terminar el tratamiento, a los pacientes se les realiza la endoscopia de control con biopsias del antro para su estudio histológico comparativo y determinación de *Hp*. Por medio del estudio histológico se determina la actividad de la gastritis (activa o inactiva), que de acuerdo con la intensidad se clasifica en ligera, moderada e intensa, según el sistema Sydney,¹⁵⁻¹⁶ el cual establece para la primera menos de 1/3 de la superficie infiltrada, para la segunda desde 1/3 hasta 2/3 y para la intensa más de 2/3.

El sistema Sydney¹⁵⁻¹⁶ se empleó igualmente para la clasificación endoscópica. De acuerdo con este sistema, la gastritis eritomatosa es aquella que presenta eritema o hiperemia de fácil percepción, consistente en áreas rojas de la mucosa con distribución focal, segmentada o difusa y que algunas veces se manifiesta con estrias longitudinales hiperémicas, mientras que la gastritis eritomato-exudativa, es la forma más común de la gastritis, habitualmente se presenta como manchas eritemáticas, finas irregularidades de superficie, reducción de brillo y exudado, se localiza más frecuentemente en antro y puede también comprometer el cuerpo. El

exudado es condición frecuentemente relacionada con *Hp* distribuido en áreas puntiformes.

Posología

El medicamento se administró, alejado de los alimentos, a razón de una tableta 120 mg (calculado como Bi₂O₃) cada 6 h durante seis semanas.

Criterios de evaluación

La evaluación del estudio consideró los criterios siguientes:

Cicatrización de la lesión ulcerosa: Verificación de la desaparición total de la lesión por estudio endoscópico.

Fase de cicatrización: Comprobación de la disminución de la lesión ulcerosa en un 50% o más por estudio endoscópico.

Desaparición de la actividad inflamatoria en la gastritis crónica: ausencia de infiltrado de neutrófilos en el estudio histológico.

Aclaramiento: Obtención de la prueba de ureasa negativo al término del tratamiento.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados se realizó a través de la prueba de comparación de proporciones,¹⁷ mediante la utilización del paquete estadístico MICROSTAT.

RESULTADOS Y DISCUSION

El SBC tiene un amplio margen de seguridad por su relativa inocuidad. Terapias prolongadas con altas dosis de subnitrato y subgalato de bismuto han ocasionado encefalopatías¹⁸ mientras que en el empleo prolongado del SBC sólo se ha señalado un caso.¹⁹ No se ha encontrado intoxicación con bismuto cuando se ha empleado el SBC en dosis recomendadas para el tratamiento agudo de úlceras pépticas y los efectos colaterales (poco frecuentes), que se han presentado durante su administración son, en su mayor parte, leves y transitorios.¹⁴ La mayor parte del bismuto ingerido (99 %) se excreta, en forma de sulfuro de bismuto y de otras sales complejas, en las heces, lo que provoca el oscurecimiento de estas y sólo la pequeña parte que se absorbe se elimina a través de la orina.²⁰

El tiempo de vida media de eliminación del bismuto en sangre y orina es 5,2 y 4,5 d respectivamente. La excreción del bismuto es baja y experimenta una reducción diaria del 2,6 %, pudiendo persistir hasta pasado tres meses, después de discontinuado el tratamiento de seis semanas, presumiblemente como resultado de la acumulación en los tejidos y de su lenta movilización.¹⁴ Las concentraciones de bismuto alcanzadas en pacientes tratados con SBC en las dosis recomendadas y con la correcta duración, señalan que el tratamiento con él resulta una terapia segura.^{14,21}

El tratamiento con SBC durante seis semanas logró un aclaramiento del *Hp* de 70 % ($p < 0,05$) (Tabla I), sólo en nueve pacientes no se alcanzó el resultado esperado, aunque es de destacar que en cinco de ellos la actividad inflamatoria desapareció, al pasar la gastritis crónica activa a gastritis crónica inactiva, mientras que en los otros cuatro no se apreciaron cambios histológicos. Esto demuestra que el extender el tratamiento hasta ocho semanas, podría haber significado un aclaramiento mayor.

La eficacia del SBC en la erradicación del *Hp* está probada al ser un agente adecuado para inhibir el crecimiento de éste por poseer una gran actividad bactericida dado el bajo valor de su concentración mínima inhibitoria 50(8 -32 g/L) para 48 cepas estudiadas de este microorganismo.²² Esta ac-

ción bactericida descansa en su cualidad de ser más soluble que otras sales de bismuto y generar, en el medio ácido del estómago, partículas coloidales que se unen al microorganismo y provocan desórdenes en su metabolismo que conducen a la ruptura de la pared celular²³ y a la disminución de la adhesión a las células epiteliales. Con el SBC se obtiene una reducción significativa del número de bacterias después de un tratamiento de seis semanas.²⁴

TABLA I
Cambios histológicos relacionados con la gastritis antral después del tratamiento con Q-ULCER

Entidad	Inicio		Sexta semana	
	(%)			
Hp positivo	100,0		30,0*	
GCS activa	76,7		26,7*	
GCS inactiva	23,3		70,0*	
Normal	—		3,3	

n = 30.

GCS Gastritis crónica superficial.

* Valor significativo $p < 0,05$.

En este estudio, se apreció que los cambios histológicos de la mucosa antral de los pacientes tratados fueron muy satisfactorios, ya que al inicio del tratamiento se diagnosticaron 23 pacientes (76,6 %) con gastritis crónica activa (GCA) y al final, sólo persistían ocho pacientes (26,6 %), valores que difieren significativamente ($p < 0,05$), a la vez que se observó la desaparición del infiltrado de neutrófilo en el estudio histológico evolutivo (Tabla I). Resultados similares han sido obtenidos por otros autores con respecto a la gastritis.²

Estos resultados (Tabla I) corroboran la eficacia del tratamiento con SBC y concuerdan con los valores reportados por otros estudios en los que el aclaramiento oscila entre el 30 y el 100 %. Vale destacar que en este estudio, este indicador se aproxima al valor que se ha obtenido con más frecuencia (80%)²⁵⁻²⁷. Hay autores que plantean un aclaramiento superior al 70% mediante el empleo de doble y triple terapia, al igual que mejoría histológica de la mucosa y cicatrización de la lesión ulcerosa de hasta un 90% con un 93 % de aclaramiento del Hp. Otros han logrado la erradicación del Hp en un 74 % con triple terapia incluyendo el SBC en ambos casos.²⁸⁻²⁹ Alan F. obtuvo mejoría histológica de la gastritis y de la lesión ulcerosa después de la erradicación del Hp en un 83 %, mediante el tratamiento de los pacientes con SBC, metronidazol y tetraciclina por cuatro semanas.³⁰

Coughlan utilizó monoterapia con SBC en pacientes con úlcera duodenal durante cuatro semanas y logró un aclaramiento del 32 % sin hacer referencia a la erradicación. Lambert logró un aclaramiento del 65 % en cuatro semanas en la úlcera duodenal y en la dispepsia no ulcerosa, obtuvo un aclaramiento de un 70 % con erradicación de un 30 % a las ocho semanas. Rauws en la dispepsia no ulcerosa logró un aclaramiento de un 33 con 7% de erradicación en cuatro semanas de tratamiento. En otro estudio de ocho semanas el aclaramiento fue de 31 con erradicación de 6 %. En todos los casos, la dosis fue de cuatro tabletas de 120mg distribuidas durante el día.³¹

Los cambios endoscópicos antes y durante el tratamiento en relación con la gastritis fueron pocos (Tabla II), lo más llamativo fue la desaparición de las lesiones exudativas en parte de los pacientes, lo que se reflejó en una disminución significativa ($p < 0,05$) en el grupo con gastritis eritemato-exudativa. Este tipo de lesiones se observa con al-

guna frecuencia cuando hay infección por Hp según la clasificación endoscópica de gastritis por el grupo de Sidney.¹⁵⁻¹⁷

TABLA II
Cambios endoscópicos relacionados con la gastritis antral después del tratamiento con Q-ULCER

Diagnóstico endoscópico	Inicio		Sexta semana	
	(%)			
Gastritis eritematosa	76,7		93,3	
Gastritis eritemato-exudativa	23,3		6,7*	

n=30.

Valor significativo $p < 0,05$.

Las alteraciones morfológicas de la mucosa gástrica durante el tratamiento experimentaron variaciones satisfactorias como se puede apreciar en la Tabla III, al disminuir el grado de intensidad del daño mucosal, puesto que del 40% de los pacientes en los que al inicio la alteración se valoró como intensa, permanecieron con este grado de alteración solamente el 16,7 %, después de seis semanas de tratamiento, lo cual resultó significativamente diferente ($p < 0,05$). Asimismo, el número de pacientes en los que se valoró inicialmente como ligera (6,7 %), se elevó hasta un 40% después de seis semanas de tratamiento. En cambio, el grado de alteración moderada e intensa, lo cual difirió significativamente ($p < 0,05$) al finalizar el tratamiento.

TABLA III
Grado de intensidad de las alteraciones morfológicas durante el tratamiento con Q-ULCER

Diagnóstico morfológico	Al inicio		
	Ligera	Moderada	Intensa
GCS	6,7	53,3	40,0
A la sexta semana			
GCS	40,0*	40,0	16,7*
Normal	3,3		

n=30.

GCS Gastritis crónica superficial.

* Valor significativo para $p < 0,05$.

En relación con el grado de actividad de la gastritis, el proceso de cicatrización de las úlceras y la presencia del Hp después del tratamiento (Tabla IV), los resultados de este estudio fueron satisfactorios, al observar que de un grupo de 23 pacientes, 14 (60,8 %) presentaron cambios histológicos, al desaparecer la actividad de la gastritis en la mucosa antral. A su vez, de estos 14, en nueve (64 %) se produjo aclaramiento del Hp y en 11 (78 %) cicatrizó la lesión ulcerosa. Es de destacar que uno de los 23 pacientes referidos con GCA logró alcanzar la normalidad al desaparecer totalmente la inflamación, con ausencia (aclaramiento) del Hp.

La monoterapia con Q-ULCER tuvo una eficacia reconocida en la muestra estudiada. De 23 pacientes con GCA, en 15 (65 %) hubo cambios histológicos favorables (desaparición del infiltrado de neutrófilos). Con respecto a las lesiones ulcerosas en 19 (63 %) de los 30 pacientes, éstas cicatrizaron y en los 11 restantes (37 %) se encontraban en fase de cicatrización (Tabla IV), lo que demuestra que al realizar el tratamiento con SBC durante seis semanas se obtienen cambios favorables.

TABLA IV
Grado de actividad de la gastritis, cicatrización de la úlcera y aclaramiento del *Helicobacter pylori*

Evolución de la actividad	Pacientes	UC	Hp		UFC	Hp	
			+	—		+	—
GCA → GCI	14	11	4	7312			
GCA → Normal	1	00		01		01	
GCA	8	5	2	3	3	03	
Subtotal	23	16	6	10	7	1	6
GCI	7	3	03422				
TOTAL	3019		6	13	11	3	8

GCA Gastritis crónica activa. — Aclaramiento. GCI Gastritis crónica inactiva UC Úlcera cicatrizada.
 Hp *Helicobacter pylori*. UFC Úlcera en fase de cicatrización. + No aclaramiento.

CONCLUSIONES

El empleo del subcitrato de bismuto coloidal (Q-ULCER) resulta eficaz en el aclaramiento del *Helicobacter pylori* en los pacientes úlcero-pépticos. Su acción en estos casos, se asocia con una mejoría histológica de la gastritis antral, tanto en la intensidad de la inflamación como en su actividad. La mejoría se evidencia pasadas las seis semanas de tratamiento, al mismo tiempo que resulta bien tolerado el medicamento por los pacientes. Se reafirma la no ocurrencia de reacciones adversas. Todo lo anterior avala la posibilidad de aplicar este tratamiento de forma preventiva en la enfermedad úlcero-péptica.

BIBLIOGRAFIA.

1. Franquelo R.E. *Rev. Esp. Ap. Digest.*, **71**, 5, 427, 1987.
2. Gisbert J.P., Boixeda D., Alvarez I., Redondo C., De Rafael L., Martín de Argila C. y Hernández F. *Rev. Esp. Enf. Digest.*, **87**, 281, 1995.
3. Skirrow M.B. *Rev. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, **12**, 1, 1994.
4. Gómez N.E., Parra B.A., González G.A. y Martín R.M. *JANO*, **47**, 24, 1994.
5. Nanivadekar S.A. *JAPL.*, **38**, 736, 1990.
6. Martín D.F., Hollanders D., May S.J., Ravemerof M.M., Tweedle D.E.F. and Miller J.P. *Lancet*, **1**, 7, 1981.
7. Lee F.I., Samloff I.M. and Hardman M. *Lancet*, **1**, 1299, 1985.
8. Melean A.J., Harrison P.M., Loamides L., Byrne A.J., McCarthy and Dudley F.J. *Aust. N. Z. J. Med.*, **15**, 367, 1985.
9. Miller J.P. and Faragher E.B. *Br. Med. J.*, **293**, 1117, 1986.
10. Miller J.P., Sand J. *J. Gastroenterol.*, **24**, 16, 1989.
11. Marshall B.J., Warren J.R. *Lancet*, **1**, 1311, 1984.
12. Rathbone B.J., Wyatt J.I. Heally R.V. *Gut*, **27**, 635, 1986.
13. Morris A. Nocholson G. *Am. J. Gastroenterol.*, **82**, 192, 1987.
14. Centro de Química Farmacéutica. Monografía subcitrate de bismuto coloidal. Ciudad de La Habana, 1, 1993.
15. Sociedad Brasileira de Endoscopia Digestiva. Endoscopia Digestiva., Brazil, 115, 1994.
16. Bockus H. *Gastroenterology* 5th Ed. Vol 1. Ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, USA, 44, 635, 1995.
17. Snedecor G.W. y Cochran W.G. *Métodos Estadísticos*, Compañía Editorial Continental, México D.F., 251, 1971.
18. Burns R., Thomas D. and Barron V.J. *Br. Med. J.*, **1**, 220, 1974.
19. Weller M.P. *Postgrad. Med. J.*, **64**, 308, 1988.
20. Gorbach S.L. *Gastroenterol.*, **99**, 863, 1990.
21. Wilson T.R. *Postgrad. Med. J.*, **51**, 18, 1975.
22. Vogt K., Warreimann M. and Hahn H. *Int. J. Med. Microbiol.*, **271**, 304, 1989.
23. Marshall B.J., Armstrong J.A., Francis G.J., Nokes N.T. and Wee S.H. *Digestion*, **37**, 16, 1987.
24. Humpreys H., Bourke S., Dooley C., McKenna D., Power B., Keane C.T. and Sweeney E.C., Morain C. *Gut*, **29**, 279, 1988.
25. Penston J.G. *Aliment Pharmacol. Ther.*, **8**, 369, 1994.
26. Hentschel E., Brandstatter G., Dragosic B. *N. Engl. J. Med.*, **328**, 308, 1993.
27. Malfertheiner P., Bode G. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **5**, 1, S1, 1993;
28. Mohammad T. Al-Assi, Ramirez FC.,Ginger M., Lew P.A.C., Genta R.M. and Graham D.Y. *The American Journal of Gastroenterology*, **89**, 1204, 1994.
29. Berry J., Marshall M.D. *Gastroenterology*, **22**, 183, 1993.
30. Alan F., Cuther M.D., Timothy T. and Schubert M.D. *The Am. J. of Gastroenterol.*, **88**, 505, 1993.
31. Alcalde M., Sánchez P., Lanecho A., Rodríguez S.J. y Pajares J.M. *Rev. Esp. Enf. Digest.*, **85**, 823, 1994.