

UNIVERSIDAD DE CONCEPCION



Estudio *in vitro* de la actividad antibacteriana de Metronidazol y Amoxicilina solos o en asociación con Rabeprazol sobre cepas clínicas de *Helicobacter pylori*

Tesis de Magíster presentada a la Dirección de Postgrado de la Universidad de Concepción como parte de los requisitos para optar al grado de Magíster en Ciencias, mención Microbiología

Por

Maria Alejandra Soto Labra

2008

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* es una de las más frecuentes a nivel mundial y está asociada directamente con el desarrollo de gastritis crónica y úlcera péptica. Además, constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT.

El tratamiento utilizado para erradicar este microorganismo es una triple terapia, que incluye dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Sin embargo, uno de los principales problemas que presentan las infecciones por *H. pylori*, es el fracaso de los tratamientos en la erradicación del microorganismo con esta terapia. Esto puede deberse al incremento de cepas resistentes, a la poca adherencia al tratamiento por parte de los pacientes o a interacciones particulares de los fármacos incluidos en la terapia; de allí que se realicen esfuerzos para la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas.

El objetivo de esta tesis fue evaluar si la presencia del IBP rabeprazol, incluido en la triple terapia, afecta la actividad de metronidazol o amoxicilina *in vitro*. Además, se evaluó si existen grupos de cepas entre los aislados clínicos de *Helicobacter pylori*

que presentan diferente velocidad de muerte frente a metronidazol y metronidazol asociado a rabeprazol.

Se incluyeron 30 cepas clínicas de *H. pylori* aisladas de pacientes con úlcera duodenal, reflujo o gastritis crónica superficial, las que estaban disponibles en el cepario del Laboratorio de Patogenicidad Bacteriana, Departamento de Microbiología, Universidad de Concepción. La concentración inhibitoria mínima (CIM) de metronidazol, amoxicilina, rabeprazol y de la combinación de metronidazol-rabeprazol y amoxicilina-rabeprazol se determinó por el método de dilución seriada en agar. Paralelamente, se evaluó la curva de muerte de nueve cepas seleccionadas aleatoriamente, frente a metronidazol y metronidazol asociado con rabeprazol. Metronidazol se empleó a una concentración de 5 CIM en tanto que Rabeprazol se ensayó a concentración subinhibitoria (1/4 CMI).

Los resultados muestran que las cepas clínicas de *H. pylori* presentan un 30% de resistencia a metronidazol, en tanto que el 96,7% de las cepas es susceptible a amoxicilina. Las CMI observadas variaron entre 0,5 µg/ml y 256 µg/ml para metronidazol y para amoxicilina entre 0,03 µg/ml y 1 µg/ml. Rabeprazol, por otra parte, también demostró buena actividad

inhibitoria sobre *H. pylori*, con CMI que osciló entre 0,125 µg/ml y 1 µg/ml. Los ensayos de curvas de muerte frente a metronidazol en las nueve cepas seleccionadas demostraron la presencia de dos grupos de microorganismos: 1) De muerte lenta, en que la muerte se observó después de las 8 horas, y 2) De muerte rápida, en que el efecto antibiótico se presentó antes de las 8 horas de incubación.

El efecto de la asociación metronidazol-rabeprazol, por su parte, demostró ser mayoritariamente de indiferencia (37%) o sinergia (30%), en tanto que, la asociación amoxicilina-rabeprazol fue principalmente sinérgica (64%). Además, frente a la combinación metronidazol-rabeprazol se observaron cepas frente a las cuales la asociación presentó antagonismo (20% de cepas). Los resultados obtenidos, en su conjunto, sugieren la necesidad de realizar ensayos *in vitro* de las asociaciones antimicrobianas e IBP que se emplean en la triple terapia de erradicación de *H. pylori*, para asegurar éxito en el tratamiento, pues se observan interacciones sinérgicas; pero también antagónicas, entre algunos fármacos. También, muestran la necesidad de conocer las curvas de muerte frente a algunos aislados clínicos, en

especial, cuando se observen fallas en las terapias de erradicación realizadas empíricamente.