



Recupera su **vida** hoy pensando en el **mañana**



En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

 **HUMIRA**
adalimumab

 **Abbott**
A Promise for Life

ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI. INFLUENCIA DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, 7 VS 10 DÍAS, EN LA EFICACIA DE LA TRIPLE TERAPIA, CON UN IBP, CLARITROMICINA Y AMOXICILINA

Castro-Fernández R.M., Marín-Herrero M., Pérez-Pastor, M.A., Maraver M., Aparcero R., Grande L., Romero-Gómez M.

Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

RESUMEN

Palabras claves: Helicobacter pylori. Tratamiento erradicador. IBP-CA.

Introducción: La triple terapia con un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina o metronidazol (IBP-CA/IBP-CM), durante al menos 7 días, es el tratamiento de elección de la infección por Helicobacter pylori (H. pylori). En los últimos años se observa una pérdida de su eficacia planteándose prolongar la duración del tratamiento de 7 a 10 o incluso 14 días o bien nuevas alternativas terapéuticas.

Objetivos: 1. Valorar la eficacia actual, en situación de práctica clínica, de la triple terapia con IBP-CA en pacientes con dispepsia. 2. Valorar la influencia de la duración del tratamiento (7 vs 10 días) en la eficacia de esta triple terapia, en el grupo total de pacientes y en los subgrupos de pacientes con dispepsia ulcerosa y con dispepsia funcional o no investigada.

Pacientes y métodos: Periodo de estudio: 2005-2007. Estudio observacional y prospectivo. Se incluyen 500 pacientes, edad media 48.1 años, 55.6% mujeres, con dispepsia e infección por H. pylori que realizaron correctamente el tratamiento erradicador con IBP-CA durante 7 (47.4%) o 10 días (52.6%). Diagnósticos: Dispepsia ulcerosa 22 %, dispepsia funcional 45 % y dispepsia no investigada 33 %. Se constató el cumplimiento de la triple terapia mediante interrogatorio di-

rigido y su eficacia mediante la prueba del aliento con urea-C13 realizado a las 6-8 semanas de finalizar el tratamiento.

Resultados: 1. La triple terapia con IBP-CA resultó eficaz en 338 pacientes (67.6%); en el 61.6% de los pacientes en tratamiento durante 7 días y en el 73% de los pacientes en tratamiento durante 10 días, siendo la diferencia significativa ($p=0.007$). 2. La triple terapia con IBP-CA resultó eficaz en el 60.9% de los pacientes con dispepsia funcional o no investigada en tratamiento durante 7 días y en el 71.7% de los pacientes con tratamiento durante 10 días, beneficio del 10.8%, siendo la diferencia significativa ($p=0.024$). 3. La triple terapia con IBP-CA resultó eficaz en el 63.5% de los pacientes con dispepsia ulcerosa en tratamiento durante 7 días y en el 78.7% de los pacientes con tratamiento durante 10 días, beneficio del 15.2%, no alcanzando la diferencia significado estadístico ($p=0.085$).

Conclusiones: 1. La eficacia de la triple terapia con IBP-CA, durante 7 o 10 días, en nuestra área sanitaria es baja, inferior la 80%, no siendo en la actualidad un tratamiento erradicador recomendable. 2. La eficacia de la triple terapia es claramente superior con tratamientos de 10 días, con un beneficio superior al 10%, tanto en el grupo total de pacientes dispépticos como en los subgrupos de pacientes con dispepsia ulcerosa o con dispepsia funcional o no investigada.

Introducción

La infección por Helicobacter pylori (*H. pylori*) es la principal causa conocida de la gastritis crónica, de la enfermedad ulcerosa gastro-duodenal y de las neoplasias gástricas como adenocarcinomas y linfomas MALT. Mediante la erradicación de *H. pylori* se evita la recidiva de la enfermedad ulcerosa, remiten las alteraciones inflamatorias de la gastritis crónica, se puede curar el linfoma MALT gástrico y probablemente evitar el desarrollo del adenocarcinoma gástrico⁽¹⁻⁴⁾.

El tratamiento de primera elección de la infección por *H. pylori*, en los últimos 10-15 años, es la triple terapia con un IBP a dosis habitual, claritromicina 500 mg y amoxicilina 1 gramo (IBP-CA), administrados de forma conjunta cada 12 horas. En casos de alergia a amoxicilina se recomienda metronidazol 500 mg/8-12 horas. En Europa, y en concreto en España, se ha recomendado los tratamientos de 7 días de duración, como más costo-efectivos, mientras que en Estados Unidos se han recomendado siempre tratamientos más prolongados. En los últimos años, en concreto en pacientes con dispepsia funcional y con dispepsia no investigada, se aconseja incrementar la duración del tratamiento de 7 a 10 días (1,5,6). La eficacia de la triple terapia con IBP-CA inicialmente del 80-90%, está disminuyendo en la práctica totalidad de los países y en la actualidad es inferior al 80%, o incluso al 70% (7-9).

En el presente estudio, realizado en situación de práctica clínica habitual, hemos valoramos:

1. La eficacia actual, en nuestra área sanitaria, de la triple terapia con IBP-CA en la erradicación de *H. pylori* en pacientes con dispepsia.

2. La influencia de la duración de la triple terapia con IBP-CA, 7 vs 10 días, en la erradicación de *H. pylori* en el grupo total de pacientes dispépticos y en los subgrupos de pacientes con dispepsia ulcerosa o con dispepsia funcional o no investigada

Pacientes y métodos

Diseño: Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico.

Periodo de inclusión: 2005-2007

Pacientes: Se incluyen 500 pacientes consecutivos, 222 hombres (44.4%) y 278 mujeres (55.6%), con edad media de 48.11 ± 14.63 años, con dispepsia e infección por *H. pylori*, que realizaron correctamente el tratamiento erradicador con un IBP, claritromicina y amoxicilina, durante 7 o 10 días, y acudieron a las revisiones clínicas programadas. No se incluyeron pacientes con alergia o intolerancia conocida a los antibióticos referidos, neoplasia gástrica, cirugía gastro-duodenal o tratamiento previo erradicador. Se descartaron los casos con dudas sobre el cumplimiento correcto del tra-

tamiento. Todos los pacientes fueron atendidos en las Consultas Externas de Aparato Digestivo del Área Sanitaria del Hospital de Valme.

Diagnósticos: 110 pacientes (22.0%) fueron diagnosticados, mediante endoscopia oral, de úlcera gástrica o duodenal (dispepsia ulcerosa) y los 390 pacientes restantes (78.0%) fueron diagnosticados de dispepsia funcional (45%) y de dispepsia no investigada (33%). Se realizó el diagnóstico de dispepsia funcional cuando en la endoscopia oral no se observó patología gástrica o duodenal que justificase los síntomas dispépticos. El diagnóstico de dispepsia no investigada se realizó en pacientes con síntomas dispépticos sin indicación absoluta inicial de endoscopia oral, habitualmente menores de 45 años, sin signos de sospecha de patología orgánica gastro-duodenal, o, en porcentaje menor de casos, en pacientes que no aceptaron practicarse el estudio endoscópico.

Métodos: El diagnóstico de infección por *H. pylori* se realizó tras la positividad de al menos una de las siguientes pruebas: test rápido de la ureasa (Jatrox-HP-Test), histología (hematoxilina-eosina) o test del aliento con urea-C13 (TAU-KIT Isomed Farmacéutica SL. Madrid). Se indicó en todos los casos tratamiento con un IBP, claritromicina 500 mg/12 h y amoxicilina 1 g/12h, durante 7 o 10 días. Los IBP indicados fueron: omeprazol 20 mg/12 h, lansoprazol 30 mg/12h, pantoprazol 40 mg/12h, rabeprazol 20 mg/12 h o esomeprazol 40 mg/12h. La duración del tratamiento dependió del facultativo responsable siendo de 7 días en 237 pacientes (47.4%) y de 10 días en 263 pacientes (52.6%). Se constató el cumplimiento terapéutico mediante interrogatorio dirigido y su efectividad mediante la prueba del aliento con urea-C13. Se consideró que el tratamiento erradicador era eficaz cuando el resultado de la prueba del aliento con urea-C13, a las 6-8 semanas de finalizar el tratamiento, era negativo.

Se valora la eficacia del tratamiento con 7 vs 10 días en el grupo total de pacientes (nº 500) y en los subgrupos de pacientes con dispepsia ulcerosa (nº110) y con dispepsia funcional o con dispepsia no investigada (nº 390), agrupados a efectos de práctica clínica. El análisis de los resultados se realiza en todos los casos "por protocolo" y no por "intención de tratar".

El estudio cumple con las normativas del Comité Ético y de Investigación del Hospital de Valme.

Estadística: Los datos obtenidos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versión 14.0 para Windows.

Resultados

1. Eficacia del tratamiento en el grupo total de pacientes:

El tratamiento resultó eficaz en 338 pacientes (67.6%).

En los 162 pacientes restantes (32.4%) persistía la infección por H. pylori.

2. Eficacia del tratamiento según duración del tratamiento (Tabla I).

- Grupo total (nº 500) : El tratamiento resultó eficaz en el 61.6% de los pacientes

tratados durante 7 días y en el 73% de los pacientes tratados durante 10 días, beneficio del 11.4%, siendo la diferencia significativa (p=0.007).

- Grupo con dispepsia ulcerosa (nº 110): El tratamiento resultó eficaz en el 63.5% de los pacientes tratados durante 7 días y en el 78.7% de los pacientes tratados durante 10 días, beneficio del 15.2%; siendo la diferencia no significativa (p=0.085)

- Grupo con dispepsia funcional/dispepsia no investigada (nº 390) : El tratamiento resultó eficaz en el 60.9% de los pacientes tratados durante 7 días y en el 71.7% de los pacientes tratados durante 10 días, beneficio del 10.8%, siendo la diferencia significativa (p=0.024)

Discusión

El "European Helicobacter pylori Study Group" (EHSG), en sus documentos de consenso ("Maastricht Con-

sensus Report") publicados en 1997, 2000 y 2007, recomiendan la triple terapia con un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina o metronidazol (IBP-CA o IBP-CM) como el tratamiento de primera elección de la infección por H. pylori⁽¹¹⁻¹³⁾ Esta recomendación se ratifica en documentos elaborados, entre otros organismos o sociedades, por el "American College of Gastroenterology", la Conferencia Española de Consenso sobre la infección por Helicobacter pylori y la "Italian Society of Gastroenterology"^(1,5,6,14,15). La duración óptima de la triple terapia sigue siendo motivo de controversia. En Europa, y en concreto en España, se han recomendado, como más coste-efectivos los tratamientos de 7 días, mientras que en Estados Unidos se han recomendado siempre tratamientos de 14 días^(1,2,9). En la I Conferencia de Consenso de Maastricht (1997) se consideró que solo los tratamientos erradicadores con una eficacia mayor del 80%, por intención de tratar, deben ser recomendados en la práctica clínica⁽¹¹⁾. Graham et al, en una reciente revisión, valoran este aspecto y ratifican que los tratamientos recomendables deben tener una eficacia superior al 80% o 85%, por intención de tratar (ITT) o por protocolo (PP) respectivamente (9,10). En un meta-análisis realizado por Gisbert et al, revisando 22 estudios publicados en los años 1996-1999, se observa que la eficacia de la triple terapia durante 7 días era del 81% por ITT y del 84% por PP⁽¹⁶⁾. En otro meta-análisis, realizado por Calvet et al, incluyéndose 13 estudios publicados en los años 1996-1998, se compara la eficacia de la triple terapia durante 7, 10 y 14 días y observan que los tratamientos de 14 días eran significativamente más eficaces que los tratamientos de 7 días, con un beneficio del 9%, no detectándose diferencias significativas entre 7-10 días ni entre 10-14 días⁽¹⁷⁾. Estos

Tabla I. Eficacia de la triple terapia con IBP-CA en relación con la duración del tratamiento (7 vs 10 días)

	Procedimiento inicial		Procedimiento modificado	
	7 o 10 días	7 días	7 días	10 días
Grupo total (nº 500)	67.6% (338/500)	61.6% (146/237)	61.6% (146/237)	73.0% (*) (192/263)
Subgrupo: Dispepsia ulcerosa (nº 110)	70.0% (77/110)	63.5% (40/63)	63.5% (40/63)	78.7% (**) (37/47)
Subgrupo: Dispepsia funcional/no investigada(nº 390)	66.9% (261/390)	60.9% (106/174)	60.9% (106/174)	71.7% (***) (155/216)

(*) p= 0.007 (**)= 0.085 (***) p= 0.024

autores en otra publicación consideran, tras estudio de coste-efectividad, que la triple terapia durante 7 días es la mejor opción terapéutica en la erradicación de *H. pylori*⁽¹⁸⁾.

La eficacia de la triple terapia está disminuyendo en los últimos años y en la mayoría de los estudios es inferior al 80% o incluso al 70%^(2,7,9). Esta situación se constata en estudios realizados en España por Boixeda et al, en situación de práctica clínica, que comunican una eficacia de la triple terapia, durante 7 días, del 77%⁽⁸⁾ y por Calvet et al, en ensayo clínico, que comunican una eficacia del 73.8% (ITT) y del 81.8% (PP) con tratamiento de 7 días y del 79.6% (ITT) y del 89.3% (PP) con tratamiento de 10 días. En este estudio se observa que las diferencias entre ambos tratamientos eran significativas en casos de dispepsia funcional, con un beneficio del 11% (ITT) y del 8% (PP) y no en casos de dispepsia ulcerosa⁽¹⁹⁾. En la II Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*, considerando los resultados de este estudio, recomiendan que la duración de la triple terapia debe ser de 7 días en pacientes con úlcera gástrica o duodenal y de 10 días en pacientes con dispepsia funcional o no investigada (estrategia "test and treat")^(5,6). Gené et al, en un estudio de coste-efectividad sobre erradicación de *H. pylori* en atención primaria, ratifican esta recomendación⁽²⁰⁾. La pérdida de eficacia de la triple terapia, básicamente por incremento de la resistencia a la claritromicina^(21, 22), podría favorecer que la diferencia en la eficacia entre tratamientos de 7 días o más prolongados sea más manifiesta. Mientras que en la I y II Conferencias de Consenso de Maastricht se recomendaba la triple terapia durante 7 días como tratamiento erradicador de primera elección, en la III Conferencia de Consenso, publicada en 2007, se recomienda prolongar a 14 días la duración de la triple terapia⁽¹¹⁻¹³⁾. Esta decisión, acorde con las recomendaciones del "American College of Gastroenterology"⁽¹⁾ se basa fundamentalmente en los resultados de un meta-análisis que muestra un beneficio en eficacia del 12% (95% IC 7-17%) con la triple terapia durante 14 días vs 7 días⁽²³⁾.

Los resultados de nuestro estudio son acorde con las observaciones referidas previamente: 1) La eficacia de la triple terapia, incluso con 10 días de duración es baja, inferior al 80%, no siendo actualmente un tratamiento erradicador de *H. pylori* recomendable. 2) La eficacia del tratamiento durante 10 días es significativamente superior a la eficacia del tratamiento durante solo 7 días (73% vs 61.6%). 3) La mayor eficacia del tratamiento durante 10 días se detecta tanto en pacientes con dispepsia ulcerosa (beneficio 15.2%) como en pacientes con dispepsia funcional o no investigada (beneficio 10.8%).

En conclusión: La duración de la triple terapia con IBP-CA, en nuestra área sanitaria, debe ser al menos de 10 días, pero por su baja efectividad no es actualmente un tratamiento recomendable. Debemos plantearnos las posibilidades de incrementar a 14 días la duración de la triple terapia y rescatar la cuádruple terapia tradicional (IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclinas), acorde con documentos de consenso recientes⁽¹³⁾ o emplear tratamientos de instauración más novedosos, con resultados inicialmente prometedores, como

son la asociación de un IBP con tres antibióticos, amoxicilina, claritromicina y metronidazol, administrados de forma secuencial durante 10 días, o una nueva triple terapia con IBP, levofloxacino y amoxicilina o metronidazol (24-26).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chey W, Wong BCY and the Practice Parameters committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
2. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin N Am* 2006;35:229-247.
3. Kandulsky A, Selgras M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection: A Clinical Overview. *Dig Liver Dis* 2008;40:619-26.
4. Correa P, Piazuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2008;40:490-6.
5. Monés J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez Muñoz, y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Indications, diagnostic test and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the II Spanish Consensus Conference. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:348-374.
6. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J, y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2005;125:301-16.
7. Egan B, Marzio L, O'Connor H, O'Morain. Treatment of *Helicobacter* Infection. *Helicobacter* 2008;13 (suppl1): 35-40.
8. Boixeda D, Martín de Argila C, Bermejo F, López Sanromán A, Hernández Ranz F, Gracia Plaza A. Seven-day proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin triple therapy. Factors that influence *Helicobacter pylori* eradication success. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:202-5.
9. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved. *Drugs* 2008;68:725-736.
10. Graham DY, Lu H, Yamaoka. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-8.
11. Malfertheiner P, Megraud P, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1-2.
12. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. and the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
14. Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP y Grupo Con-

- ferencia Española de Consenso. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por Helicobacter pylori. Rev Esp Enferm Dig 1999;91:777-784.
15. Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V, Casetti T, Sorrentino D, Gasbarrini G, the Working Group of the Cervia II Meeting. "Cervia II Working Group Report 2006": Guidelines on diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Italy. Dig Liver Dis 2007; 39:782-789.
 16. Gisbert JP, González L, Calvet X, García N, López, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitrimidazole. A meta-analysis of eradication of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1319-1328.
 17. Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:603-609.
 18. Calvet X, Gené E, López T, Gisbert JP. What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for H. pylori?. A cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1067-1076.
 19. Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, et al. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a multicenter randomized trial. Am J Gastroenterol 2005;100:1696-701.
 20. Gené E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. ¿Siete o diez días? Estudio de coste-efectividad sobre la duración del tratamiento de la infección por H. pylori en atención primaria. Aten Primaria 2006;38:555-62.
 21. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for Helicobacter pylori. Gastroenterology 2007;133: 985-1001.
 22. Pajares García JM, Pajares-Villarroya R, Gisbert JP. Helicobacter pylori infection: antibiotic resistance. Rev Esp Enferm Dig 2007; 99:63-70.
 23. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for Helicobacter pylori eradication therapy be improved? Can J Gastroenterol 2003; 17 (suppl B):36-40B.
 24. Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, et al. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:719-26.
 25. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Titó L, Castro M. Ten-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice. Am J Gastroenterol 2008;103:2220
 26. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, Spada C, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for Helicobacter pylori eradication. Am J Gastroenterol 2006;101:1985-90.