

INFLUENCIA DEL GRADIENTE DEL TEST DE ALIENTO (Δ TAU) CON $^{13}\text{C-CO}_2$ EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR DE RESCATE DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

J. Gonzalo-Marín¹, A. Pérez-Aisa¹, V.M. Urbano-Aguilar VM¹, R. Rivera-Irigoin^{1,2}, F. Fernández-Pérez¹, N. Fernández-Moreno¹, F. Rivas-Ruiz^{2,3}, J.M. Navarro-Jarabo^{1,2}

Servicio de Digestivo. Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga¹. España.
CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)². Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica³.

Resumen

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) tiene limitada su eficacia por la resistencia antibiótica y el cumplimiento terapéutico. Algunos autores sugieren que el gradiente obtenido con el test de aliento con $^{13}\text{C-urea}$ (Δ TAU) es un marcador indirecto del grado de colonización del Hp en la mucosa gástrica, que a su vez puede tener una influencia negativa en la eficacia del tratamiento erradicador.

Objetivo: Evaluar si el Δ TAU influye en la erradicación de Hp en pautas de segunda línea.

Método y resultados: Se analizan 160 pacientes con fracaso a tratamiento de primera línea con pauta OCA. 71 pacientes se someten a cuádruple terapia con omeprazol, bismuto, tetraciclina y metronidazol y 78 pacientes a triple terapia con levofloxacino, amoxicilina y omeprazol. El 81,9% fueron tratamientos de 10 días de duración. Se realizó endoscopia en el 94,4% de ellos, encontrándose úlcera gastroduodenal en el 45,5% de los casos y ausencia de úlcera en el 48,8%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de cuádruple terapia (53,5%) y régi-

men con levofloxacino (52,6%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el Δ TAU pretratamiento de erradicados y no erradicados (43,8 (Ds 36,6-50,9) vs 39 (Ds 33,1-45,5) respectivamente, p 0,53). Se observó que los pacientes con lesión endoscópica tenían Δ TAU menor que los pacientes sin úlcera gastroduodenal (33,3 (Ds 27,9-38,8) vs 48,7 (Ds 41,0-56,4), p 0,006).

Conclusión: El Δ TAU no influye en la eficacia de los tratamientos de rescate de segunda línea. Los pacientes sin lesión endoscópica ulcerosa tienen mayor gradiente, lo que hace sospechar que presenten mayor grado de colonización bacteriana de la mucosa gástrica.

Introducción

La infección por *Helicobacter Pylori* (Hp) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en los humanos. El impacto clínico que tiene es muy importante ya que está implicado en la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica, en el linfoma MALT, en la gastritis atrófica y en el adenocarcinoma gástrico, entidades todas ellas en las que está indicado su tratamiento¹. También se ha relacionado con la púrpura trombótica trombocitopénica crónica idiopática y la anemia ferropénica².

La infección por Hp se cura en una gran mayoría de casos. El tratamiento de primera línea consistente en la triple terapia (Inhibidores de la Bomba de Protones-IBP- asociados a

CORRESPONDENCIA

J.M. Navarro-Jarabo
Servicio de Digestivo.
Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

jmjarabo@gmail.com

claritromicina y amoxicilina o metronidazol) durante al menos 7 días, que consigue la curación en un porcentaje importante de casos. Después del fracaso de una terapia de primera línea, la erradicación se hace mucho más difícil. La terapia de rescate más consensuada es la cuádruple terapia con IBP, asociados a bismuto, tetraciclina y metronidazol. Con ella se alcanzan tasas de erradicación en torno a un 70%³. Sin embargo, su compleja dosificación (elevado número de comprimidos) y los efectos secundarios que provoca inciden negativamente en la adherencia a este tratamiento. Otros antibióticos, sin embargo, están ganando vigencia como alternativa a la cuádruple terapia⁴. De ellos, el levofloxacino parece ser el antibiótico con mejores expectativas para convertirse en el eje del tratamiento de rescate⁵.

Los factores que más influyen en la eficacia del tratamiento erradicador son la adherencia al tratamiento y las resistencias que *Hp* desarrolla a los antibióticos que se usan en su erradicación, siendo la resistencia a claritromicina la que mayor impacto clínico tiene⁶. Otros factores, como el consumo de tabaco, o la lesión endoscópica son más controvertidos⁷.

El test del aliento con urea marcada con ^{13}C (TAU, más conocido con el acrónimo inglés de Urea Breath Test -UBT-), es un procedimiento no invasivo que determina la actividad ureasa del *Hp*, que se utiliza para el diagnóstico y control de erradicación de la infección. Tiene una seguridad para el diagnóstico de la infección superior al 95%. Es un test seguro, fácil de realizar y disponible en la práctica clínica. Se fundamenta en la hidrólisis que la bacteria hace de la urea, transformándola en amonio y CO₂, que se elimina por el aliento. Si se administra por vía oral al paciente un preparado de urea marcada en su átomo de ^{13}C , un espectrómetro podrá medirlo en el CO₂ espirado. Se ha considerado que el valor diferencial que se obtiene entre una determinación basal y una determinación tras la administración de urea marcada (Δ TAU), podría reflejar de manera indirecta la concentración de *H. pylori* presente en la mucosa gástrica⁸. Además se ha podido relacionar este gradiente con la actividad de la gastritis⁹. Sin embargo, el dato de mayor aplicación clínica radica en que se ha relacionado con un posible impacto negativo en la eficacia del tratamiento erradicador, al menos en pacientes sometidos a tratamientos de primera línea¹⁰.

En nuestra práctica clínica habitual utilizamos el TAU como test de control de erradicación tras el tratamiento, por lo tanto disponemos de un Δ TAU post-tratamiento en todos aquellos pacientes en los que no se ha curado la infección y vamos a someter a tratamiento de rescate. Basándonos en las evidencias anteriores, nos propusimos analizar el impacto que este Δ TAU tuvo en la eficacia de los tratamientos erradicadores de rescate de segunda línea.

Material y métodos

Para ello realizamos un análisis descriptivo y retrospectivo de una base de datos, en la que se recogen los resultados obtenidos en la unidad de Aparato Digestivo del Hospital

Costa de Sol en el tratamiento de la infección por *Hp*. Son datos, por tanto, obtenidos de práctica clínica habitual.

Objetivos: El objetivo principal fue determinar si el Δ TAU influía en la eficacia del tratamiento de rescate en la infección *Hp*. Los objetivos secundarios fueron determinar si este gradiente se relacionaba con la lesión endoscópica encontrada y con datos demográficos como la edad y el sexo.

Criterios de inclusión: Se incluyeron sólo tratamientos de rescate en los que el fracaso en la terapia de primera línea se había documentado mediante TAU, y posteriormente se habían sometido a una terapia erradicadora de segunda línea (cuádruple terapia, triple terapia con levofloxacino, u otras).

Criterios de exclusión: Se excluyeron de nuestro análisis los pacientes en los que el tratamiento erradicador de primera línea fue diferente a la pauta OCA, y aquellos en los que se hubiera aplicado más de un tratamiento previo. También se excluyeron aquellos en los que el control de curación se hizo por procedimientos diferentes al TAU.

Variables:

Dependiente: Erradicación tras tratamiento de rescate. Se definió cuando el Δ TAU tras 1 mes post-tratamiento resultó negativo (gradiente entre determinación basal y posterior a toma de urea marcada < 5 0/00). El TAU se realizó de acuerdo con las recomendaciones estándar de práctica clínica, mediante un espectrómetro de masas.

Independiente: 1) Principal: Δ TAU basal, que se definió como aquel que se obtenía tras la terapia erradicadora de primera línea. 2) Secundarias: Se analizaron variables demográficas (sexo, edad), tipo y duración de tratamiento.

Se realizó un segundo análisis para relacionar el gradiente basal con la lesión endoscópica. Se definió como úlcera gastro-duodenal cuando se describía lesión de pérdida de sustancia en la mucosa gástrica, duodenal o ambas (se incluyeron en este grupo las descripciones endoscópicas compatibles con LAMG y duodenitis erosiva). Se definió como gastritis crónica cuando no se objetivaba pérdida de sustancia (no se consideró imprescindible definirla por criterios histológicos, asumiendo que la infección por *Hp* lleva inherente una gastritis crónica por el tipo de infiltrado inflamatorio que provoca).

Análisis estadístico: Estudio descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, y de distribución de frecuencias para las cualitativas. En el análisis bivariado se tomó como variable principal el resultado del tratamiento para la comparación de subgrupos, para las variables continuas se utilizó la U de Mann-Whitney para muestras no apareadas y el test de rangos de Wilcoxon para muestras apareada, y en cuanto a las variables cualitativas se utilizó el test de la Chi-cuadrado, o de Fisher en su caso. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

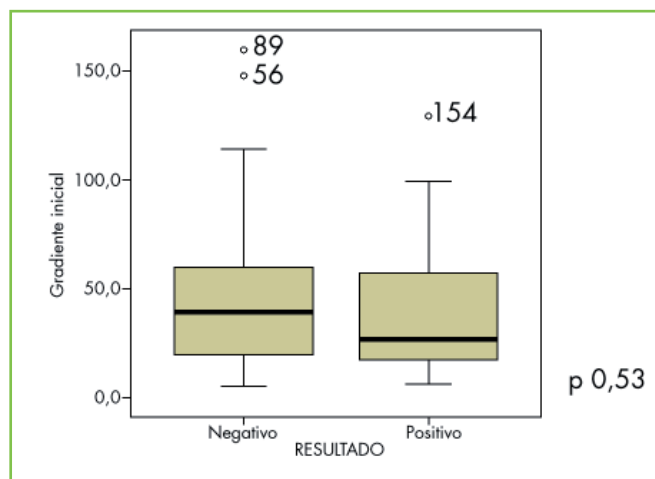


Figura 1

Gradiente basal en erradicados (TAU negativo) y no erradicados (TAU positivo).

Resultados

Se reclutaron un total de 160 pacientes, 76 varones (47,5%) y 84 mujeres (52,5%). En el 45,5% (73 casos) se encontró lesión endoscópica tipo úlcera gastroduodenal y en 78 casos (48,8%) no se encontró lesión endoscópica. Un 5,6% (9 casos) no tenían endoscopia realizada. Respecto al tratamiento de segunda línea realizado, un 44,4% (71 casos) hicieron una cuádruple terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP), bismuto, tetraciclinas y metronidazol y el 48,8% (78 casos) triple terapia con levofloxacino, amoxicilina e IBP. En el resto (11 casos) se usaron otros tratamientos. La mayoría de los pacientes, el 81,9% (121 casos) hicieron un tratamiento de 10 días de duración, 28 (17,5%) de 7 días y el resto de más de 10 días.

En los casos en que el *H pylori* se había erradicado (TAU control post-tratamiento negativo), el gradiente basal fue de 43,8 (IC 95 36,6-50,6), mientras que en los que no se erradicaron fue de 39 (IC 95 33,1-45,7), sin presentar diferencias estadísticamente significativas (Figura 1). La Tabla 1 refleja los diferentes Δ TAU en función de resultado global, de la lesión endoscópica encontrada y del tipo de tratamiento aplicado. Los regímenes con levofloxacino resultaron eficaces en 41 pacientes (52,5%), mientras que en la cuádruple terapia fue eficaz en 38 pacientes (53,5%) (p 0,52) (Tabla 2). Se hizo un sub-análisis del gradiente por separado en ambos tipos de tratamiento, y no se obtuvieron diferencias entre erradicados y no erradicados (Tabla 1).

En relación al gradiente encontrado en función de la lesión endoscópica, éste fue de 33,3 (IC 95 27,9-38,8) en los pacientes con lesión ulcerosa gastroduodenal en la endoscopia y de 48,7 (IC 95 41-56,4) en los pacientes sin lesión endoscópica (p 0,006). No obstante, este hecho no influyó en la tasa de erradicación entre ambos grupos: 46,8% de erradicación en el grupo con úlcera frente al 53,4% de erradicación en el grupo sin lesión endoscópica (p 0,41). No se encontró diferencia de gradiente ni en relación con el sexo ni con la edad.

Tabla 1. Gradiente basal (sub-análisis por grupos).

Subgrupo	Gradiente basal (IC)	p
Erradicados	43,7 (36,6-50,9)	0.53
No erradicados	39,3 (33,1-45,5)	
Úlcera	33,3 (27,9-38,8)	0.006
No Úlcera	48,7 (41,0-56,4)	
Cuádruple Erradicados	49,16 (36,2-62,0)	NS
No erradicados	34,0 (24,9-43,17)	
Levofloxacino Erradicados	38,6 (31,3-46)	NS
No erradicados	42 (32,2-52,5)	

Por último, se quiso analizar si el tratamiento erradicador de segunda línea había provocado algún efecto en el gradiente de los no curados, pero no se observaron diferencias entre el gradiente previo y el posterior al tratamiento (39,2 vs 40,2).

Discusión

A diferencia de otros autores, en nuestro estudio no hemos podido demostrar una relación entre el gradiente de TAU y la eficacia terapéutica, al menos en pacientes difíciles de tratar. El Δ TAU ha sido similar en el grupo erradicado y en el no erradicado, y por tanto, no podemos deducir que un mayor grado de colonización bacteriana, determinado indirectamente por este gradiente, tenga una influencia negativa en la respuesta al tratamiento. El nuestro es de los pocos estudios en los que se ha analizado el valor del gradiente en pacientes previamente tratados, ya que los escasos precedentes que hay^{7, 9,10} se han hecho en pacientes naïve.

Tabla 2. Tasas de erradicación.

Subgrupo	n (N total)	Porcentaje	P
Cuádruple	38 (71)	53,5%	0,52
Levofloxacino	41 (78)	52,6%	
Lesión endoscópica	34 (73)	46,6%	0,41
No lesión endoscópica	42 (78)	53,8%	

Es conocido que los factores que más influyen en la eficacia del tratamiento erradicador son la resistencia a antibióticos y el cumplimiento terapéutico. Estos al menos son los factores más ampliamente estudiados y de los que se tiene mayor información en la literatura. Hay otros factores que pueden estar implicados, como el tabaquismo y la edad, aunque han sido analizados pocas veces⁷. En nuestro caso, sólo analizamos la edad y el sexo, ya que otras variables no se pudieron recoger de forma retrospectiva, y no encontramos asociación con ninguna de ellas.

Desde hace años, se ha consolidado el concepto de que el grado de colonización del *helicobacter* en la mucosa gástrica se puede determinar de forma indirecta midiendo la actividad ureasa de la bacteria, por medio del TAU, que nos ofrece un diferencial cuantitativo que se ha podido relacionar con la cantidad de bacterias que colonizan el estómago^{8, 9}. Además este gradiente parece ser mayor en pacientes con una gastritis crónica más intensa y de más extensión⁹.

Aunque no hay una gran abundancia en la literatura, algunos autores constataron hace años que el grado de colonización bacteriana puede afectar negativamente a la eficacia del tratamiento erradicador. Los primeros estudios de Moshkowitz¹¹ y Sheu¹² midieron el grado de colonización por medios semicuantitativos en biopsia gástrica, y pudieron determinar que el número de colonias encontradas afectaba negativamente a la eficacia de la triple terapia.

Respecto a la relación entre el grado de colonización y la intensidad y extensión de la gastritis, algunos estudios iniciales no fueron capaces de encontrarla. No obstante, la determinación de ambas se realizó en mucosa antral^{13, 14} y no tuvieron en cuenta el tropismo que el *Hp* tiene por el resto de la mucosa del cuerpo gástrico. Un estudio reciente realizado por Zagari⁹ sobre una amplia muestra de casi 200 pacientes, encontró una correlación significativa entre el Δ TAU, la colonización bacteriana determinada por recuento semicuantitativo y la intensidad de la gastritis, confirmando los hallazgos previos de Perri⁸ y Khulusi¹⁵, que fueron estudios iniciales en los que se observó esta relación.

Aunque se considera que la infección de los pacientes con úlcera gastroduodenal se erradica mejor que la de aquellos con gastritis crónicas sin úlcera o que los pacientes con pangastritis, no hay acuerdo respecto a la certeza de esta información¹⁶ pues los resultados son discordantes. De ser cierto, podría especularse con la idea de que los pacientes con úlcera duodenal, al tener la infección predominantemente confinada al antro, podrían tener también menor colonización bacteriana que los pacientes con infección corporal o difusa, y que esto facilitase la erradicación. En nuestro estudio sólo hemos obtenido como dato con significación estadística, que los pacientes en los que no se detectó lesión endoscópica tenían mayor gradiente que los pacientes ulcerosos, por lo que se podría especular que los primeros son enfermos con una gastritis crónica más extensa. Esta afirmación sin embargo hay que matizarla por la limitación que tuvo nuestro estudio, que no consideró la biopsia gástrica como criterio de diagnóstico, y cuando se hizo fue en el contexto de las necesidades asistenciales de la

práctica clínica. No obstante, a pesar de esta diferencia, no encontramos ninguna influencia de la lesión endoscópica en la eficacia del tratamiento erradicador.

La tasa de erradicación que hemos tenido en nuestra serie ha sido sorprendentemente baja, tanto para el régimen cuádruple como la terapia con levofloxacino, sobre todo si tenemos en cuenta que la mayoría de los tratamientos duraron 10 días. Aunque son resultados extraídos de la práctica clínica habitual, que suele ofrecer peores datos de eficacia que los estudios prospectivos y controlados, pensamos que estas cifras, que no superan el 60%, pueden considerarse como insatisfactorias. Como se desprende del sub-análisis realizado no hubo diferencias de gradiente TAU entre ambos grupos de tratamiento y por tanto, desconocemos las causas de esto. Podría haber un efecto de la adherencia al tratamiento, aunque el régimen con levofloxacino, que es el que utilizamos últimamente con más frecuencia, suele ser mejor tolerado y provoca menos retiradas por este motivo. El otro factor con impacto, la resistencia antibiótica, no se ha testado en nuestra serie. Es muy probable que este efecto influya de manera importante en nuestros resultados, pero desafortunadamente, en nuestro ámbito local y regional, desconocemos cual es el perfil de resistencia primaria a los antibióticos más comúnmente usados tanto en tratamientos de primera línea como de rescate.

Como se reseñó anteriormente, el TAU utilizado para nuestro análisis, ha sido el posterior a un tratamiento de primera línea. Hasta el momento la mayoría de estudios que miden el gradiente lo hacen para verificar su impacto en tratamientos de pacientes no tratados. Un estudio similar cuya finalidad fue verificar si el gradiente post-tratamiento era capaz de identificar cepas resistentes a claritromicina¹⁷, demostró que si éste era mayor a 15 0/00 a los 15 minutos del basal, era capaz de identificar cepas resistentes a claritromicina con una sensibilidad y especificidad del 88%, y, más interesante aún, que por encima de este gradiente, el resultado de la cuádruple terapia era peor (73%) que con gradientes menores (94%, $p < 0,05$). Por tanto, estos resultados difieren de los obtenidos en nuestro análisis, aunque hay una diferencia sustancial, aparte de la metodología empleada, y se basa en que la determinación del gradiente TAU se hizo en este estudio entre el resultado basal y a los 15 minutos, y se ha demostrado que una determinación tan precoz no ofrece resultados fiables del grado de colonización bacteriana⁹.

Nuestro estudio tiene bastantes limitaciones. En primer lugar su carácter retrospectivo en la recogida de datos, que se han hecho sobre práctica clínica habitual, lo que supone sesgos de la recogida de las variables. Otro sesgo importante es que se ha seleccionado una población de pacientes más difíciles de tratar, ya que se trata de pacientes que no han respondido a un régimen de primera línea, y desconocemos si estos resultados son superponibles en población de pacientes no tratados. También está limitado por haberse utilizado regímenes de tratamiento diferentes, aunque al no haber tenido diferencias en la eficacia atenúa este sesgo.

Como conclusión, en nuestro entorno tenemos pobres resultados con los tratamientos de segunda línea, y aunque

desconocemos la causa última, podemos asegurar que no se debe al efecto del grado con el que el Hp coloniza la mucosa gástrica tras un primer tratamiento fallido. En los paciente con úlcera gastroduodenal, parece haber menos colonización de Hp en la mucosa gástrica, aunque desconocemos su efecto clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht-2-2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-70
2. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and helicobacter pylori infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:453-9
3. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:690-700
4. Gisbert J. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5385-5402
5. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 488-96
6. Dore M, Leandro G, Realdi G, Sepúlveda A, Graham D. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazol and claritromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000; 45:68-76
7. Perri F, Villani MR, Festa V, Quitadamo M, Andriulli A. Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard 'Maastricht triple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1023-9
8. Perri F, Clemente R, Pastore M, Quitadamo M, Festa V, Bisceglia M, et al. The ^{13}C -urea breath test as a predictor of intragastric bacterial load and severity of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand Clin Lab Invest* 1998; 58:19-27
9. Zagari RM, Pozzato P, Martuzzi C, Fuccio L, Martinelli G, Roda E, et al. ^{13}C -Urea Breath Test to asses *Helicobacter pylori* bacterial load. *Helicobacter* 2005; 10: 615-9
10. Perri F, Clemente R, Festa V, Quitadamo M, Conoscitore P, Niro G, et al. Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30:146-50.
11. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y, Santo M, Hallak A, Bujano-ver Y, et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut* 1995; 36:845-7
12. Sheu BS, Yang HB, Su IJ, Shiesh SC, Chi CH, Lin XZ. Bacterial density of *Helicobacter pylori* predicts the success of tripel therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 683-8
13. Logan RP, Polson RJ, Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newell D, et al. Simplified single sample ^{13}C Carbon urea breath test for *Helicobacter pylori*: Comparison with histology, cultura, and ELISA serology. *Gut* 1991; 32:1461-4;
14. Aurox J, Lamarque D, Tankovic J, Benamouzig R, Mahé S, Chaumette MT, et al. Comparison of quantifying *Helicobacter pylori* gastric infection by cultura, histology and ^{13}C -urea breath test. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22:407-12
15. Khulusi S, Mendall MA, Patel P, Levy J, Badve S, Northfield TC. *Helicobacter pylori* infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjets. *Gut* 1995; 37:319-24
16. Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13:1303-7.
17. Kao AW, Cheng HC, Sheu BS, Lin CY, Sheu MJ, Yang HB, et al. Posttreatment ^{13}C -Urea Breath Test is predictive of antimicrobial resistance to H. Pylori after failed therapy. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 139-42.