

EVOLUCIÓN EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER CON PAUTAS OCA DE PRIMERA LÍNEA

M.C. López-Vega, M.A. Romero-Ordoñez, M. González-Bárceñas, R. Rivera-Irigoín, N. Fernández-Moreno, A. Moreno-García, A. Pérez-Aisa, J.M. Navarro-Jarabo

Servicio de aparato Digestivo. Empresa pública Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen

Introducción y objetivos: La erradicación de la infección por helicobacter pylori (Hp) sigue siendo un problema sanitario. El éxito del tratamiento depende de dos factores fundamentales: adherencia al mismo, y resistencias de la bacteria a los antibióticos. En los últimos años se está describiendo un aumento de la resistencia de Hp a claritromicina, que es el antibiótico de referencia en las pautas de primera línea. Las guías clínicas consideran que un régimen de primera línea es eficaz cuando la erradicación está en torno al 80%.

Nos proponemos analizar si ha habido diferencias en nuestras tasas de erradicación con pautas omeprazol, amoxicilina y claritromicina (OCA) de primera línea en un periodo de 10 años.

Material y método: Se analizan tratamientos de primera línea (pacientes naïve) con pauta OCA. Información de los resultados de nuestro registro histórico del período 2000-2002 y los registros obtenidos en los primeros meses de 2011, todos ellos analizados mediante test de aliento.

Resultados: En el período 2000-2002 se recogieron 386 pacientes, de los que 373 fueron tratados con pauta OCA, con una eficacia global erradicadora de 77.2%. En el período actual se recogieron 365, de los que 351 fueron tratados con OCA, con una eficacia global erradicadora de 79.7%.

Conclusión: En los últimos 10 años no hemos tenido un cambio significativo en la tasa de erradicación de la infección por Hp con los regímenes de tratamiento con OCA de primera línea.

Palabras claves: helicobacter pylori, tasa de resistencia a antibióticos, tratamiento con OCA.

Introducción

La infección por helicobacter pylori constituye un problema sanitario¹, con una alta prevalencia a nivel mundial, estimándose que más del 50% de la población en todo el mundo presenta la infección². La alta prevalencia de la infección ha permitido desarrollar distintas guías clínicas de salud pública³. Desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la enfermedad ulcerosa péptica, el linfoma Malt y el adenocarcinoma gástrico, por lo que definir claramente cuál es el mejor tratamiento farmacológico presenta gran relevancia clínica⁴.

CORRESPONDENCIA

María del Carmen López Vega
C/ Los Aguacates 16, nº 9
29014 Málaga
Teléfono 620764137

malove29@hotmail.es

El cumplimiento terapéutico y la aparición de resistencias antibióticas son los dos determinantes principales de la eficacia del tratamiento de la infección por Hp, por ello, las pautas de tratamiento pueden verse modificadas en un futuro próximo por el aumento de las resistencias a macrólidos y quinolonas secundarias al amplio uso de estos fármacos en la población general¹, en nuestro medio datos preliminares apuntan una tasa de resistencia de más de 25%⁵. No se han detectado por el momento resistencias significativas a otros antibióticos como amoxicilina o tetraciclinas. Por otro lado, aunque el Hp es a menudo resistente in vitro a los nitroimidazoles, el tratamiento prolongado y a dosis altas con estos fármacos consigue la curación de la infección in vivo incluso en pacientes infectados por cepas resistentes⁶. Además, tras el fracaso de un tratamiento erradicador que incluye un macrólido, habitualmente claritromicina, prácticamente el 100% de las cepas supervivientes son resistentes a dicho antibiótico, por tanto, repetir un segundo tratamiento utilizando el mismo antibiótico resulta habitualmente ineficaz al igual con el uso de las quinolonas (levofloxacino). Por el contrario, es razonable utilizar repetidamente la amoxicilina, las tetraciclinas o incluso el metronidazol, dado que continúan siendo eficaces^{7,8}.

En el consenso de Maastricht III, se reconoce a la terapia triple con OCA como la terapia de primera línea para la erradicación del Hp⁶. Cuando se inició la terapia triple en los años 90, los primeros estudios mostraron una tasa de erradicación por encima del 90%. Sin embargo, estas cifras han disminuido con el tiempo, es así que estudios recientes muestran tasas de erradicación entre 75-80%^{9,10}. Las tasas de erradicación son variables según la región, esta variabilidad en algunas poblaciones se debe a la tasa de resistencia a los macrólidos. Por tanto, si las tasas locales de resistencia de Hp a claritromicina son altas (>15-20%) o bien la triple terapia obtiene tasas de curación inaceptablemente bajas (<80% "por intención de tratar"), deben evaluarse otras opciones de primera línea. Las alternativas al tratamiento triple con claritromicina son las siguientes: a) terapia cuádruple clásica incluyendo bismuto, b) terapia cuádruple "secuencial" y c) terapia cuádruple "concomitante".

La terapia cuádruple "secuencial" consiste en una fase de inducción de 5 días con un tratamiento dual (un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y amoxicilina), seguido inmediatamente por una terapia triple durante 5 días (IBP, claritromicina y metronidazol).

La terapia cuádruple "concomitante" consiste en la administración concomitante del IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol^{1,8,11,12}.

Dado esto surge el objetivo principal de nuestro estudio: si ha habido diferencias en las tasas de erradicación en un período de 10 años, y por tanto, si nos tenemos que plantear modificar nuestra primera línea de tratamiento, considerando que un régimen de primera línea es eficaz cuando ofrece una erradicación en torno al 80%.

Material y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo de pacientes naïve tratados con pauta OCA de primera línea. La información se obtiene de nuestro registro histórico del período 2000-2002 y los registros obtenidos en los primeros meses de 2011, donde se analizó la eficacia de todos los regímenes de tratamiento que se controlaron por test de aliento. Se analizan variables como edad, sexo, tipo de lesión, y duración de tratamiento, que puedan influir en el resultado final. La información se extrae revisando la historia clínica en el sistema de gestión informatizada de historias de nuestro hospital.

Análisis estadístico: se realizó un análisis descriptivo de las variables contempladas en el estudio, calculándose para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar, y para las variables cualitativas se incluyeron las frecuencias absolutas y porcentajes de cada categoría. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS/PC versión¹⁹.

Resultados

En el primer periodo 2000-2002 se recogieron 386 pacientes, de los que 373 fueron tratados con OCA, con una eficacia global de respuesta al tratamiento de 77.2%. Fueron tratados con OCA 7 (7 días de tratamiento) el 29.5% de los pacientes con una tasa de respuesta del 75.5% y con OCA 10 (10 días de tratamiento) el 70.5% de los pacientes con una tasa de respuesta del 78.7%.

En el periodo 2011, de un total de 365 pacientes recogidos, 351 fueron tratados con OCA, con una eficacia global de respuesta al tratamiento de 79.7%. Fueron tratados con OCA 7 el 9% de los pacientes con una tasa de respuesta del 71.4% y con OCA 10 el 91% de los pacientes con una tasa de respuesta del 80.7%. Ninguna de las variables (edad, sexo, lesión, ni duración de tratamiento con OCA) se relacionaron con mayor erradicación (Tablas 1 y 2). Las tasas de erradicación comparativas entre los dos periodos se exponen en la figura 1. (Datos no publicados).

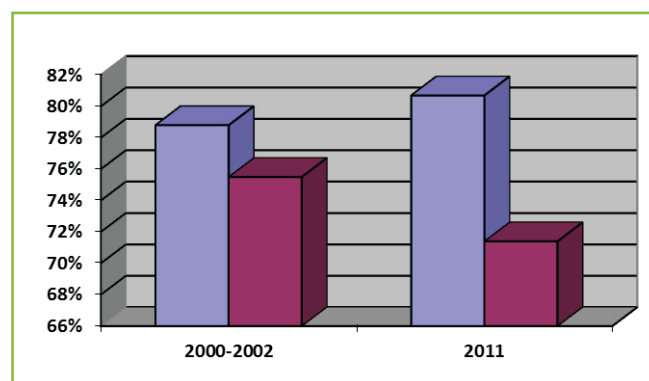


Figura 1

Tasas de erradicación de Hp con OCA en los dos periodos.

Tabla 1. Tasas de erradicación en 2011 en relación a duración de tratamiento.

| | Erradicación% | Global* | Relación OCA7/OCA10 |
|-------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| 2011 | Oca 7: 71,4% | N:351 79.7% | N:35/316 |
| | Oca10: 80,7% | | 9%/96% |

Discusión

La combinación de un IBP junto con claritromicina y amoxicilina ha sido la terapia más ampliamente utilizada en nuestro país. Desde la I Conferencia de Consenso Española sobre la infección por Hp¹³, se han publicado múltiples datos que la reafirman como pauta de primera elección¹. Pueden utilizarse indistintamente cualquiera de los IBP dentro de las terapias triples con dos antibióticos, pues en varios estudios se demuestran la similar eficacia¹⁴⁻¹⁶.

En relación a la duración del tratamiento, 7 días es la duración más coste efectiva de las terapias triples para realizar tratamiento erradicador en pacientes ulcerosos. Sin embargo, las pautas de 10 días han demostrado ser más coste efectiva en nuestro medio en pacientes con dispepsia funcional; por lo tanto, la duración de 10 días tendría también una mejor relación coste-beneficio en la estrategia test and treat, ya que la mayoría de los pacientes incluidos en dicha estrategia serán dispépticos funcionales¹⁷. En nuestro estudio se aprecia que en los últimos 10 años hemos incrementado nuestra tendencia a usar regímenes prolongados de 10 días sin significación estadística en una mayor tasa de erradicación (datos no publicados).

La eficacia de la mencionada terapia triple con claritromicina parece ir en descenso y, recientemente, se han publicado diversos estudios, en los que la tasa de erradicación se encuentra por debajo del 80% (que es la cifra que, por consenso, se considera como mínimo a alcanzar por un tratamiento erradicador para poder considerarse eficaz). Un estudio español (Calvet) en que se incluyen 237 pacientes tratados con la terapia triple clásica muestra una tasa de erradicación del 76%, esta cifra es similar en varios estudios en los que los porcentajes de éxitos habituales en los Estados Unidos, Europa y algunas partes de Asia son inaceptablemente bajos. Este descenso en la eficacia de las terapias basadas en claritromicina puede ser debido, al menos en parte, al incremento en la tasa de resistencia de Hp frente a dicho antibiótico. Sin embargo, la triple terapia clásica muestran una tasa de erradicación en torno al 86% en Taiwan, Hong Kong y Japón¹⁸.

Por ello, y con el fin de mejorar la eficacia del tratamiento erradicador, se está evaluando otras opciones de tratamiento como primera línea¹⁹.

La terapia cuádruple clásica ha obtenido como tratamiento de primera línea resultados similares a los de la triple terapia, tanto en eficacia como en seguridad²⁰. Un reciente estudio clínico aleatorizado realizado en 39 centros

Tabla 2. Variables en relación a la tasa de erradicación (no estadísticamente significativa).

| | Test NEGATIVO postterapia | Test POSITIVO postterapia |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|
| EDAD Mediana | 50 (36,5-61) | 49 (40,2-57) |
| Sexo | | |
| Hombre | 128(82,1%) | 28 (17,9%) |
| Mujer | 163(78%) | 46 (22%) |
| Causa | | |
| Gastritis crónica | 191(78,9%) | 51(21,1%) |
| Úlcera péptica | 97 (80,8%) | 23 (19,2%) |
| Otros | 2(100%) | 0 (0%) |

Europeos ha comparado la eficacia y la seguridad del tratamiento durante 10 días con una cápsula con omeprazol más tres componentes (subcitratato de bismuto, metronidazol y tetraciclina) conformando la terapia cuádruple, frente a 7 días de omeprazol, amoxicilina y claritromicina (tratamiento estándar) y sus resultados indican que la terapia cuádruple puede ser considerada de primera línea en vista de la creciente prevalencia de resistencia a la claritromicina²¹.

La terapia cuádruple "secuencial", introducido en Italia hace unos 8 años, no puede considerarse una terapia nueva ya que utiliza fármacos ampliamente conocidos y con indicación aprobada para la erradicación de Hp. Sin embargo, la estrategia de administración si es innovadora. Los resultados iniciales como los estudios de Zullo, Moayyedi y Gatta fueron satisfactorios, con tasas de erradicación significativamente superiores a las de la terapia triple¹⁹. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis en la que se incluyeron los estudios que comparaban la terapia cuádruple "secuencial" frente a la triple terapia clásica identificó 23 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 4.584 pacientes tratados. El análisis global demostró que la terapia cuádruple "secuencial" era significativamente más eficaz que la triple terapia clásica (89% vs. 75% en el análisis "por intención de tratar"). No obstante, los resultados fueron heterogéneos y 8 estudios no demostraron diferencias significativas entre ambas terapias. En un estudio inicial realizado en nuestro medio mostró una eficacia inferior al 90%^{22, 23}. Recientemente, un segundo estudio español, ha confirmado estos datos: aunque la terapia cuádruple "secuencial" fue más eficaz que la triple clásica, los resultados fueron subóptimos, con cifras de erradicación de tan sólo el 77%²⁴.

Por otra parte, una revisión sistemática de la literatura incluyendo los estudios que habían administrado IBP, amoxicilina, claritromicina y nitroimidazol concomitantemente en lugar de secuencialmente ha demostrado que con tan sólo 5 días de tratamiento (la mitad de los que precisa la terapia cuádruple "secuencial") se puede lograr una tasa de erradicación del 90%^{25, 26}. El estudio prospectivo español de Molina Infante ha evaluado la eficacia del tratamiento cuádruple "concomitante" en un área geográfica donde previamente había sido ineficaz la terapia cuádruple "secuencial" (tasa de erradicación del 77%) y ha logrado una tasa de curación de aproximadamente el 90% ("por intención de tratar"), pero

actualmente se dispone de muy pocos datos para apoyar esta terapia frente a cepas de Hp resistentes a la claritromicina²⁷.

Por tanto, la ventaja del tratamiento secuencial sobre el estándar debería confirmarse en distintos países antes de recomendar un cambio generalizado en la terapia de primera elección¹⁹ y no se debe olvidar la regla de oro: utilizar la terapia que funcione localmente⁵, más teniendo en cuenta los resultados subóptimos de la terapia secuencial en nuestra región (datos no publicados).

Conclusiones

En nuestro estudio se demuestra que en los últimos 10 años no hemos tenido un cambio significativo en la tasa de erradicación de la infección por Hp con los regímenes de tratamiento OCA de primera línea. Las cifras de erradicación obtenidas son consideradas como aceptables según las guías clínicas de consenso, y por tanto, no debemos plantearnos un cambio en nuestra práctica clínica, aunque se podría plantear dicho cambio, tanto en cuanto se demuestre una mayor tasa de erradicación con otras líneas de tratamiento (datos no publicados).

BIBLIOGRAFÍA

1. Monés J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez Muñoz E. Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de H. Pylori. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 348-74.
2. Cave Dr. Transmission and epidemiology of helicobacter pylori. *Am J Med* 1996; 20: 12-17.
3. Frenck RW Jr, Clemens J. Helicobacter in the developing world. *Microb Infect* 2003; 5: 705-13.
4. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
5. Molina Infante J, Gisbert JP. Levofloxacin in first time eradication regimens for Helicobacter pylori: better test antibiotic susceptibility before treating. *Gut* 2011; 60: 1605.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-81.
7. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con H. pylori: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (3): 189.
8. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2010; 363:595-6; author reply 6.
9. O Connor A, Gisbert J, O Morain C. Treatment of helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2009; 14 (Suppl 1): 46-51.
10. Jassen MJ, Van Oijen AH, Verbeek AI, et al. A systematic comparison of triple therapies for treatment of helicobacter pylori infection with proton pump inhibitor/ ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 613-624.
11. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59:1143-53.
12. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53:1374-84.
13. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sainz R. Tratamiento erradicador de H. pylori. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 185-95.
14. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Pantoprazole based therapies in H.pylori eradication: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 89-99.
15. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Systematic review: rabeprazole-based therapies in H. pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:751-64.
16. Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in H. pylori eradication: a metanalysis. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 253-9.
17. Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert JP. Seven vs ten days of rabeprazole triple therapy for H. pylori eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1696-701.
18. Corti R, Doweck J, Schenome L, Améndola R, Giordano R. Terapéutica de la infección por Helicobacter pylori en el 2008. *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73: 93-105.
19. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:313-25.
20. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: an updated meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:543-4.
21. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011 Mar 12; 377(9769):905-13.
22. Gisbert JP, Nyssen OP, McNicholl AG, Mégraud M, Savarino V, Oderda G, et al. Metaanálisis de la terapia secuencial frente a la triple terapia clásica para la erradicación de Helicobacter pylori. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (Supl.1): 16-27.
23. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Tito L, Castro M. Ten-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2220-3.
24. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, Hernandez-Alonso M, Vinagre G, Duenas C, et al. Clinical trial: clarithromycin vs levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1077-84.
25. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2009; 14:109-18.
26. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Kuo CH, Wu IC, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:36-41 e1.
27. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Perez-Gallardo B, Vinagre-Rodríguez G, Hernandez-Alonso M, Dueñas-Sadornil C, et al. Eficacia del tratamiento empírico cuádruple "concomitante" para la infección por H. pylori en un área con una tasa elevada de resistencia a claritromicina. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (3): 179