

EFICACIA DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN PACIENTES DISPÉPTICOS. ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN EL ÁREA HOSPITALARIA VIRGEN MACARENA, SEVILLA.

Q. Arroyo-Martínez, M. Rodríguez-Téllez, M. De Sola-Romero, J. Romero-Vázquez, J.A. Rodríguez-Oballe, J.M. Herrerías-Gutiérrez, A. Caunedo-Álvarez

UGC Aparato Digestivo Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

Introducción

Actualmente, no disponemos de un esquema ideal en el tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* (HP). En los pacientes sin tratamientos previos se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina ó metronidazol como tratamiento de primera línea.

Objetivo

El objetivo del presente estudio es conocer la tasa de erradicación con OCA en pacientes con dispepsia funcional y dispepsia no investigada de nuestra área hospitalaria.

Material y métodos

Se revisaron los test de urea en aliento marcada con C13 para la detección de infección y como método para la comprobación de erradicación en pacientes con evidencia de infección por HP documentada por otras técnicas seleccionándose para su estudio aquellos que hubieran sido tratados con Omeprazol, Claritromicina y Amoxicilina por 10 días (OCA 10). Se incluyeron pacientes del área hospitalaria "Virgen Macarena" de Sevilla, en el periodo comprendido entre Junio del 2010 y Junio del 2011.

Resultados

Se revisaron los datos de 276 pacientes dispépticos con infección por HP, 153 mujeres (55.43%) y 123 hombres (44.56%) con una edad media de 48.84 ± 13.85 años. Del total de pacientes tratados con OCA 10, 210 (76.08%) tuvieron test de comprobación negativo y 66 pacientes (23.91%) lo tuvieron positivo.

CORRESPONDENCIA

Dr. Quetzalihuítl Arroyo Martínez
UGC Aparato Digestivo
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avda. Dr. Fedriani, s/n. 41071 Sevilla
Teléfono: 955 00 88 01 - Móvil: Fax: 955 00 88 05
quetzalihuítl@hotmail.com

Conclusiones

La tasa de eficacia de la erradicación para el *H. Pylori* con la triple terapia clásica en pacientes dispépticos de nuestra área hospitalaria es baja, con un valor de 76.02%. Este dato se une a aquellos que justifican el diseño de estudios más amplios que permitan determinar las causas en la disminución de la efectividad del tratamiento, así como la conveniencia de recomendar otras pautas de erradicación como tratamiento de primera línea.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, terapia erradicadora, dispepsia funcional, dispepsia no investigada.

Introducción

Las recomendaciones actuales más aceptadas para el tratamiento del HP proceden del consenso de Maastricht III¹ y se resumen en la **tabla 1**. Además de estas indicaciones, también se recomienda la erradicación en pacientes que toman habitualmente AINES a fin de disminuir el riesgo de úlcera péptica y sangrado² y en aquellos que tengan indicación de tomar aspirina a largo plazo y hayan tenido algún antecedente de sangrado.

La utilidad de la erradicación de HP en pacientes dispépticos sigue estando cuestionada. Mientras algunos estudios han observado un efecto beneficioso de la sintomatología³⁻⁵, otros no han demostrado este hecho⁶⁻¹⁰. Estudios recientes, tanto en forma de meta-análisis como de revisiones sistemáticas, han demostrado que la erradicación aporta una pequeña pero significativa mejoría en la sintomatología de estos pacientes siendo además una estrategia costo efectiva^{11, 12}. La Guía

Clínica para el manejo de la infección por HP del American College of Gastroenterology¹³, establece que la estrategia “test-and-treat” cuenta con la evidencia suficiente para considerarla útil en particular en aquellos pacientes dispépticos menores de 55 años y sin síntomas de alarma.

En el tratamiento erradicador frente a la infección por *Helicobacter pylori* (HP) todavía no se dispone de un esquema ideal. Se ha comprobado que los dos factores que más afectan en el éxito del tratamiento son el cumplimiento del paciente y que el esquema prescrito por el médico tenga una eficacia comprobada. Según el consenso Maastricht III, el más aceptado globalmente, en los pacientes sin tratamientos previos se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), amoxicilina (AMO) y claritromicina (CLA) ó metronidazol (MNZ) dos veces al día como tratamiento de primera línea¹. Los primeros estudios realizados en los años 90 estimaban tasas de erradicación cercanas al 90% con el uso de la triple terapia. Sin embargo, la evidencia reciente indica que la eficacia de esta primera línea en la erradicación de la infección ha estado disminuyendo gradualmente hasta encontrarse en valores inferiores al 80%^{14, 15}. El uso de IBP-CLA-AMO o MNZ se recomienda como tratamiento de primera línea en aquellas poblaciones donde la resistencia a claritromicina sea menor del 15-20%; en poblaciones donde la resistencia al metronidazol sea menor al 40% se recomienda el uso de IBP-CLA-MNZ¹.

En los últimos años se ha propuesto una terapia secuencial y otra concomitante como alternativa de primera línea a la terapia clásica, sin embargo, hasta la fecha, los resultados son poco esperanzadores¹⁶⁻¹⁸.

Objetivo

Debido a lo anterior, el objetivo del presente estudio es conocer la tasa de erradicación con OCA 10 en pacientes con dispepsia funcional y dispepsia no investigada de nuestra área hospitalaria.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo en el que se revisaron todos los tests de urea en aliento marcada con C13 para la detección de infección por HP y como método para la comprobación de erradicación en pacientes con evidencia de infección por HP documentada por otras técnicas (serología, test de ureasa rápida e histología obtenidas tras gastroscopia). Se incluyeron aquellos pacientes con Test de aliento en urea marcada con C13 en el periodo comprendido de junio del 2010 a junio del 2011. Se revisaron las historias clínicas seleccionándose para su estudio aquellos pacientes con diagnóstico de dispepsia funcional y dispepsia no investigada y que hubieran recibido tratamiento erradicador con triple terapia con OCA 10.

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento de *H. Pylori* según el consenso de Maastricht III

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Úlcera péptica		A
Linfomas MALT	1C	A
Gastritis atrófica		B
Después de resección de Ca gástrico	3b	B
Familiares de 1er grado con Ca gástrico	3b	B
Paciente que lo desea	5	D
Dispepsia funcional		A
Dispepsia sin investigarse		A
Púrpura trombocitopénica idiopática		

Se dividieron a los pacientes en 4 grupos según la edad (Grupo 1 < 36 años, Grupo 2 de 37-50 años, Grupo 3 de 51 a 65 años y Grupo 4 de > 66 años). Los datos demográficos así como la pauta de tratamiento utilizada fueron obtenidos a partir de la revisión de historias clínicas. Las pruebas de t de Student y Chi cuadrado fueron utilizadas para en análisis estadístico en virtud de las variables consideradas.

Resultados

Se revisó la base de datos de Test de urea en aliento marcada con C13 (13CIRIS®, Wagner Analysen Technik, Bremen, Alemania) obteniéndose un total de 2 705 estudios en el periodo de tiempo comprendido de junio del 2010 a junio del 2011. De ellos, 499 fueron positivos al test mientras que los 2 206 restantes fueron negativos como método diagnóstico inicial para infección por HP. De estos, 72 fueron realizados como método diagnóstico para infección por HP mientras que 427 fueron realizados como método diagnóstico de comprobación de erradicación de la infección.

De los 499 estudios elegidos, la revisión de las historias clínicas mostró que 77 pacientes cumplían los criterios diagnósticos de dispepsia funcional y 223 de dispepsia no investigada, e infección por HP. Del total de 300 pacientes, 276 recibieron tratamiento erradicador con OCA 10 como tratamiento de primera línea, los 24 restantes recibieron otras pautas de tratamiento al ser alérgicos o referir intolerancia a penicilinas.

Se estudiaron 156 mujeres (56.52%) y 123 hombres (43.56%) (Figura 1) con una edad media de 48.84 ±13.85 años. En el análisis por grupos de edad, el grupo más numeroso fue el Grupo 3 (51-65 años) con 98 pacientes seguido del Grupo 2 (36-50 años) con 97 pacientes, en el Grupo 1 (66 años) 29 pacientes (Figura 2). Del total de pacientes tratados con OCA 10, 210 (76.08%) tuvieron test de comprobación

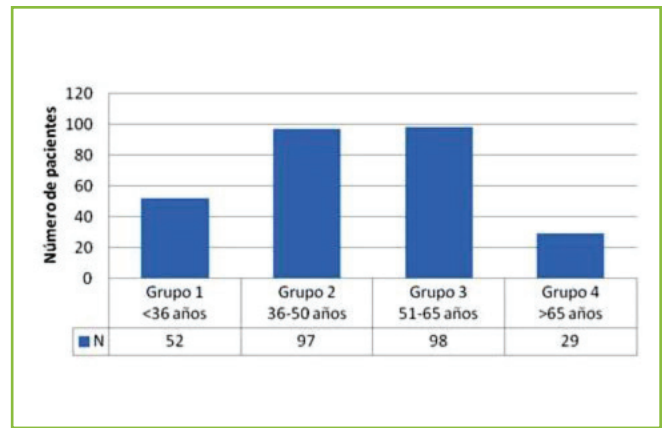


Figura 2

Distribución de pacientes según la edad. Resultados expresados en números absolutos.

Tabla 2. Resultado del test de erradicación. Valores representados en números absolutos y porcentaje

	Negativo	Positivo	Total
OCA 10	210 (76,08%)	66 (23,91%)	276

negativo y 66 pacientes (23.91%) lo tuvieron positivo (Tabla 2). No se observaron diferencias en las tasas de erradicación en ambos sexos (Mujeres 116/153, 75.82% vs Hombres: 96/123, 78.05%; p=0.66). En cuanto a la erradicación por grupo de edad, en el Grupo 1 erradicaron 42/52 pacientes (80.77%), En el Grupo 2, 78/97 (80.41%), en el Grupo 3, 73/98 (74.48%) y en el Grupo 4, 19/29 pacientes (65.51%); aunque la eficacia de la erradicación fue menor en los grupos de edad más avanzados, esta diferencia no llegó a alcanzar la significación estadística entre los diferentes grupos (p=0.11) (Figuras 3 y 4).

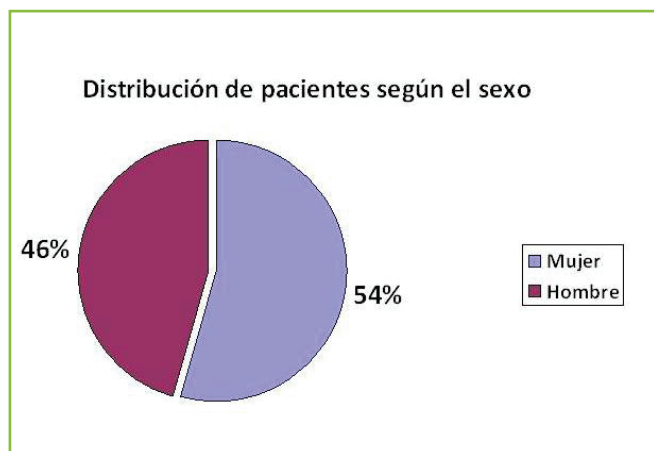


Figura 1

Distribución de pacientes según el sexo. Resultado expresado en porcentaje.

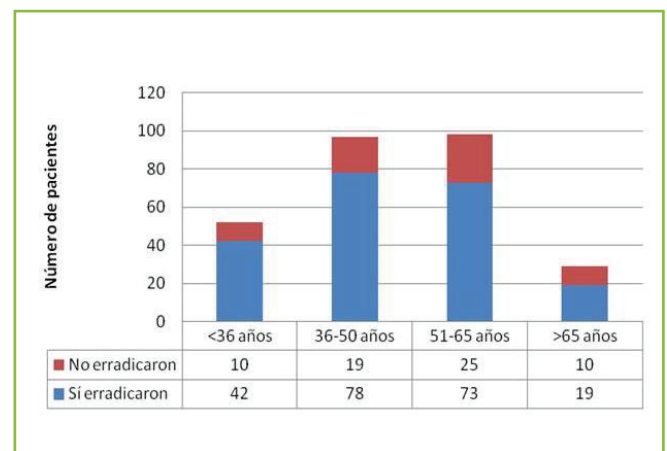


Figura 3

Número de pacientes que erradicaron y no erradicaron la infección en función de la edad.

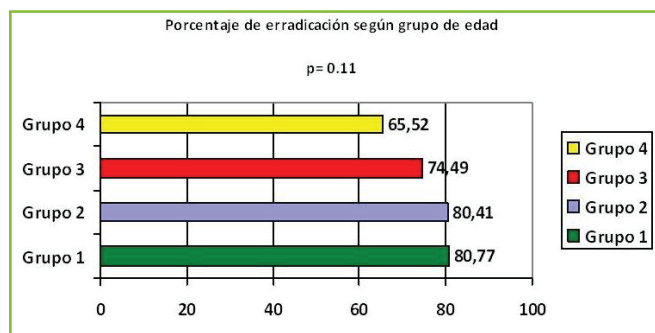


Figura 4

Porcentaje de erradicación según los diferentes grupos de edad.

Discusión

Nuestro estudio refleja una baja tasa de erradicación en nuestro medio con valores cercanos al 76%. Existe una evidencia creciente sobre las bajas tasas de erradicación con la triple terapia clásica basada en omeprazol, amoxicilina y claritromicina. Aunque existen diferentes opiniones al respecto, la causa de este descenso parece atribuirse fundamentalmente a la resistencia antimicrobiana, especialmente a la claritromicina así como a la adherencia y cumplimiento estricto del tratamiento.

Aunque nuestro estudio carece de información respecto a los valores de resistencia antimicrobiana en nuestra población de estudio en 2010-2011; publicaciones recientes muestran que, en la última década las tasas de resistencia antibiótica han mostrado un aumento gradual, particularmente en lo que se refiere a la resistencia primaria a la CLA y que justificaría el descenso progresivo de la efectividad de la triple terapia^{19,21}. Cuadrado y cols., han observado recientemente en España unas tasas de resistencia antibiótica de 1.4%, 14.7%, 14.3%, 14.5%, 45.1% y 0% para amoxicilina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, metronidazol y tetraciclina respectivamente²². Aunque estos resultados ponen en evidencia las grandes diferencias en las resistencias antibióticas (estables en unos grupos y con aumentos muy significativos en otros) según las poblaciones estudiadas, sí parece claro que el uso generalizado e indiscriminado de nuevos antibióticos afectará su eficacia en el corto-mediano plazo.

De la misma forma, al ser un estudio retrospectivo, no contamos con la información sobre el cumplimiento riguroso del tratamiento aunque habitualmente se les insiste sobre la importancia de completarlo.

Un meta-análisis reciente muestra que la resistencia a la amoxicilina reduce el éxito de la erradicación en un 35-60% mientras que la resistencia a los nitroimidazoles la reducen un 18-30%²³. Ante este escenario, se han ideado varias estrategias a fin de lograr tasas de erradicación superiores al 85%, una de estas estrategias recomendadas por el consenso Maastricht III es la cuádruple terapia utilizando bismuto como tratamiento de primera línea, sin embargo, es incómoda de utilizar para los pacientes y puede ser ineficaz en hasta el 20-30% de los casos²⁴. Las terapias secuencial y concomitante

parecen obtener mayores tasas de erradicación pero la evidencia reciente vuelve a cuestionar su eficacia, en especial en poblaciones con una alta tasa de infección por HP como es la población de América Latina²⁵.

Como alternativa al uso de la cuádruple terapia estudios recientes recomiendan el uso de levofloxacino o fluoroquinolonas con muy buenos resultados. Dos meta-análisis han demostrado una superioridad en las tasas de erradicación con el uso del levofloxacino en combinación con IBP y amoxicilina respecto a la cuádruple terapia convencional (81% vs 70%), siendo mejor un esquema de 10 días respecto a 7 días (81% vs 73%)^{24,26}. La triple terapia con levofloxacino se ha mostrado igualmente más eficaz incluso como tratamiento de primera línea respecto a la triple terapia convencional (87% vs 72-75%)²⁷.

Otros estudios han incluido la rifabutina y la furazolidona. La rifabutina es un antibiótico que se utiliza para infecciones por micobacterias atípicas en pacientes inmunodeprimidos, aunque HP ha demostrado ser muy susceptible in vitro a este antibiótico y no se han aislado cepas resistentes a pesar de terapias erradicadoras previas, su uso presenta varios inconvenientes, además de su elevado coste, la posibilidad de mielotoxicidad (hasta en el 10% de los pacientes) no lo colocan como un medicamento de primera elección^{28,29}. En el caso de la furazolidona, se trata de un antibiótico activo frente a un amplio espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas, así como frente a diversos protozoos. En monoterapia ha demostrado unas tasas de erradicación superiores al 80% y un riesgo de desarrollar resistencias bajo, sin embargo, se necesitan mayores estudios que valoren su utilidad²⁹.

En el análisis por grupos de edad, aunque no se alcanza significación estadística, los grupos de mayor edad presentan una menor tasa de erradicación. Esta observación contrasta con las realizadas por diversos autores en donde, de hecho, una edad > 60 años se encontró como factor de buen pronóstico tanto para la erradicación como para el cumplimiento del tratamiento^{30,33}; sin embargo, es posible que las diferencias socioculturales y demográficas afecten de forma directa las tasas de erradicación en las diferentes áreas geográficas en general y en nuestra población de estudio en particular.

Nosotros creemos que la diferencia encontrada en los diferentes grupos de edad de nuestra población pudiera ser debida a menores tasas de cumplimiento, tratamientos antibióticos previos más numerosos, y, por tanto, más resistencia antimicrobiana.

En conclusión, la tasa de eficacia de la erradicación para el HP con la triple terapia clásica en pacientes dispépticos de nuestra área hospitalaria es baja, con un valor de 76.02%.

Creemos que este dato se une a aquellos que justifican el diseño de estudios más amplios que permitan determinar las causas en la disminución de la efectividad del tratamiento así como estudios de resistencia antibiótica regional que permitan

recomendar una mejor pauta erradicadora como tratamiento de primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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
2. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359:9-13
3. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869–74
4. Malfertheiner P, Mossner J, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M, et al. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:615–25
5. Kamada T, Haruma K, Hata J, Kusunoki H, Sasaki A, Ito M, et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundi atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:245–52
6. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, Van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1875–81
7. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2866–72.
8. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, Burnand B, Hildebrand P, Schneider C, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2329–36.
9. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1963–9.
10. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED 2nd, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106–11.
11. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: Resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2621–6.
12. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002096.
13. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808-25
14. Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:145–8.
15. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010 ; 59 : 1143 – 53.
16. 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 1;17:719-26.
17. 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 *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:36-41.
18. Park HG, Jung MK, Jung JT, Kwon JG, Kim EY, Seo HE, et al. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naive patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:56-61
19. Chisholm SA, Teare EL, Davies K, Owen RJ. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000-2005). *Eur Surveill* 2007; 12: E3-4.
20. Bang SY, Han DS, Eun CS, Kim JE, Ahn SB, Sohn JH, et al. Changing patterns of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2007; 50: 356-62.
21. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, Kato S, Azuma T, Takahashi S, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 4006-10.
22. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, Mellado P, Monteagudo I, Llorca J, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. *J Antimicrob Chemoter* 2012;67: 170-3
23. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2007; 26: 343–57.
24. Gisbert JP, De La Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:35-44
25. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet*. 2011 6;378:507-14.
26. Saad R, 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;3:488–96.
27. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1985-90.
28. Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010; 15: 1–20.
29. Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17:1333-43.
30. Moshkowitz M, Brill S, Konikoff FM, Reif S, Arber N, Halpern Z. The efficacy of omeprazole-based short-term triple therapy in *Helicobacter pylori*-positive patients with dyspepsia. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 720–2.

31. Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in elderly subjects. *Age Ageing* 2000; 29: 103–9.

32. Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M, Dal Bo M, Bozzola L, Rassa M, et al. Efficacy of one-week triple therapies with low-dose rabeprazole and clarithromycin plus standard-dose amoxicillin or tinidazole for the cure of *H. pylori* infection in elderly patients. *Gut* 2001; 49:A95A95.

33. Mamori S, Higashida A, Kawara F, Ohnishi K, Takeda A, Senda E, et al. Age-dependent eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese patients. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:4176-9.