

TRATAMIENTO DE RESCATE CON CUÁDRUPLE TERAPIA CON BISMUTO TRAS EL FRACASO DE 2 PAUTAS TERAPÉUTICAS EN LA ERRADICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

M. González-Bárceñas¹, J. Gisbert², M.A. Romero-Ordóñez¹, F. Fernández-Cano¹, R. Rivera-Irigoín¹, JM. Navarro-Jarabo¹, M.C. López-Vega¹, A. Pérez-Aisa¹

¹Unidad de Digestivo. Agencia Sanitaria Hospital Costa del Sol. Marbella.

²Unidad de Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa e Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Madrid.

Resumen

Introducción: La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* con IBP, claritromicina y amoxicilina tiene una tasa considerable de fracaso terapéutico. Se ha descrito que la segunda línea de tratamiento con IBP, levofloxacino y amoxicilina fracasa en más del 20% de los casos. La elección de la terapia de tercera línea es un reto en el manejo clínico.

Objetivo: Evaluar la eficacia del tratamiento de tercera línea con cuádruple terapia con bismuto tras el fracaso de dos terapias erradicadoras consecutivas con claritromicina (OCA) y con levofloxacino (OLA).

Método: Análisis descriptivo de pacientes con fracaso de dos terapias erradicadoras de infección por *H. Pylori*, la primera con IBP, claritromicina y amoxicilina, y la segunda con IBP, amoxicilina y levofloxacino, y tratamiento posterior con una cuádruple terapia (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) pauta durante 7-14 días. Para el análisis se consideraron edad, enfermedad de base, duración del tratamiento, tasa de erradicación y efectos adversos como variables.

Resultados: Se incluyeron 66 pacientes (66,7% mujeres; 33,3% hombres) con las siguientes características (22,7% fumadores, 83,1% con dispepsia o gastritis y 16,9% de úlcera gástrica o duodenal). La duración del tratamiento fue de 7 días (15,2%), 10 días (53%) o 14 días (31,8%) Se observó una erradicación en 41/66 pacientes (62,1%) tras el tratamiento con la cuádruple terapia con bismuto. 5/66 pacientes (7,57%) presentaron efectos adversos, siendo los más frecuentes sabor metálico (4/66), náuseas (3/66) y dolor abdominal (3/66).

Conclusiones: La cuádruple terapia con bismuto es una alternativa erradicadora aceptable y segura para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* tras el fracaso de dos terapias estándar con claritromicina y con levofloxacino.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, cuádruple terapia bismuto, erradicación, multiresistente.

Abstract

Introduction: The eradication of *Helicobacter pylori* infection with PPIs, clarithromycin and amoxicillin has a significant rate of treatment failure. It has been described that the second line of treatment with PPIs, levofloxacin and amoxicillin fails in over 20% of cases. The choice of the third-line therapy is a challenge in clinical management.

CORRESPONDENCIA

A. Pérez-Aisa

Unidad de Aparato Digestivo. Agencia Sanitaria Costa del Sol.

Autovía A-7; Km. 187. 29603 Marbella, Málaga.

Teléfono fijo: 951976746

drapereza@hotmail.com

Aims: To evaluate the effectiveness of a third-line treatment with bismuth quadruple therapy after failure of two consecutive eradication therapies with clarithromycin (OCA) and levofloxacin (OLA).

Material: Descriptive analysis of patients with failure of two *H. pylori* infection eradication therapies, the first with PPIs, clarithromycin and amoxicillin, and the second with PPIs, amoxicillin and levofloxacin, and a subsequent treatment with quadruple therapy (PPIs, bismuth, tetracycline and metronidazole) scheduled for 7-14 days. The analysis considered age, underlying disease, duration of treatment, eradication rates and adverse effects as variables.

Results: 66 patients (66.7% women; 33.3% men) were included in the study (22.7% smokers, 83.1% with dyspepsia or gastritis and 16.9% with gastric or duodenal ulcer). The treatment duration was 7 days (15.2%), 10 days (53%) or 14 days (31.8%). After treatment with bismuth quadruple therapy, eradication was observed in 41/66 patients (62.1%). 5/66 patients (7.57%) had adverse effects, the most common ones being metallic taste (4/66), nausea (3/66) and abdominal pain (3/66).

Conclusions: The bismuth quadruple therapy is a safe and acceptable alternative to eradicating *Helicobacter pylori* infection after failure of two standard therapies with clarithromycin and levofloxacin.

Key words: *Helicobacter pylori*, bismuth quadruple therapy, eradication, multiresistant.

Abreviaturas: *Helicobacter pylori* (HP).

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* constituye un importante problema sanitario debido a que se estima que afecta a un 50% de la población a nivel mundial¹. Es una de las principales causas de dispepsia, gastritis y úlcera gastroduodenal. A pesar de la existencia de pautas empíricas para el tratamiento de la infección, en los últimos años se ha descrito una disminución de la tasa de erradicación debido principalmente a un aumento de la resistencia primaria a algunos antibióticos empleados en el tratamiento². Con la terapia clásica de primera línea, es decir, el empleo de un inhibidor de la bomba de protones junto con amoxicilina y claritromicina, la erradicación conseguida en algunas zonas no cumple el objetivo estimado del 80%³. Los datos obtenidos tras la administración de la segunda terapia empírica con levofloxacino, amoxicilina y un inhibidor de la bomba de protones no son más alentadores, ofreciendo un fracaso de la erradicación en un 20% a 30% de los casos⁴.

La recomendación actual tras el empleo de dos terapias erradicadoras pautadas de forma empírica sin éxito es la realización de un cultivo a partir de una muestra obtenida endoscópicamente y determinar con ella el antibiograma para proceder a realizar una pauta individualizada de tratamiento. Desafortunadamente, este proceso es escasamente práctico y poco rentable⁵.

Una opción a considerar como tercera línea de tratamiento empírico en este ámbito es el uso de la cuádruple terapia con bismuto, tetraciclina, metronidazol y un inhibidor de la bomba de protones. Actualmente, esta pauta es recomendada como alternativa al tratamiento de primera línea con IBP, claritromicina y amoxicilina en zonas con resistencia baja a claritromicina, y como primera línea de tratamiento en zona con alta tasa de resistencia descrita o como alternativa, una cuádruple terapia sin bismuto o terapia concomitante con amoxicilina, claritromicina, metronidazol e IBP. Existen escasos estudios sobre la eficacia del uso de una cuádruple terapia con bismuto en régimen de tercera línea de tratamiento empírico⁶⁻⁸.

A raíz de este déficit de información, surge nuestra decisión de evaluar la eficacia del tratamiento de tercera línea con cuádruple terapia con bismuto tras el fracaso de dos terapias erradicadoras consecutivas, la primera con la triple terapia con claritromicina, seguido de una segunda triple terapia con levofloxacino.

Material y método

Se ha realizado un análisis descriptivo retrospectivo de pacientes con fracaso a dos terapias erradicadoras frente a la infección por *H. pylori* consecutivas, la primera con IBP, amoxicilina y claritromicina, y la segunda con IBP, amoxicilina y levofloxacino, y que posteriormente hubiesen sido tratados de forma empírica con una cuádruple terapia con bismuto (120mg/6 horas), tetraciclina (500mg/6 horas), metronidazol (500mg/8 horas) e IBP (cada 12 horas) durante un periodo de tiempo de 7, 10 o 14 días según práctica clínica habitual. La confirmación del éxito o fracaso de la erradicación fue comprobada por medio del test del aliento con urea marcada con C13 tras 6 semanas de la finalización del tratamiento pautado. Se analizaron pacientes que cumplieron estas características entre enero de 2008 y mayo de 2012.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, no alérgicos a penicilina, y cuya patología de base era dispepsia, gastritis o úlcera péptica. Las variables de estudio consideradas fueron, edad, sexo, tabaquismo, patología de base, éxito o fracaso de la erradicación y efectos adversos (sabor metálico, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, astenia y/o anorexia).

Se realizó un análisis descriptivo con medida de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para variables cualitativas de interés. Se compararon subgrupos de éxito o fracaso en la erradicación mediante el test de chi-cuadrado para variables cualitativas de interés.

Resultados

Se analizaron 66 pacientes, de los cuales 44 eran mujeres (67%) y 22 hombres (33%), con una media de edad de 50 años ($\pm 12,4$). La mayoría de los pacientes eran no fumadores, el 59.1%, frente a 22,7% que sí lo eran. El diagnóstico de base de estos pacientes fue de dispepsia o gastritis, en un 83.1%, mientras que una minoría, 16.9%, padecían de úlcera gástrica o duodenal.

Tabla 1. Relación entre erradicación y variables de estudio.

		ERRADICACIÓN		P
		Éxito	Fracaso	
Sexo	Mujer	59.1%	40.9%	0.491
	Hombre	71.4%	28.6%	
Tabaquismo	Sí	50%	50%	0.434
	No	66.7%	33.3%	
Patología subyacente	Dispepsia/gastritis	64.2%	35.8%	0.797
	Úlcera gástrica/duodenal	54.5%	45.5%	
Duración del tratamiento	7 días	70%	30%	0.564
	10 días	57.1%	42.9%	
	14 días	70%	30%	

La erradicación obtenida con la cuádruple terapia con bismuto en nuestros pacientes fue exitosa en un 62.1% de los casos (41/66). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la relación entre el éxito de la erradicación y las variables independientes, como patología subyacente, sexo, tabaquismo ni duración del tratamiento (Tabla 1).

Una minoría de los pacientes (5/66, 7.5%) presentaron efectos adversos, siendo el más frecuente sabor metálico (4/5), náuseas (3/5) y dolor abdominal (3/5), sin conllevar en ningún caso la suspensión del tratamiento.

Discusión

El fracaso terapéutico de las pautas empíricas de las que disponemos actualmente frente a la infección por *H. pylori* constituye un problema de gran importancia sanitaria a nivel mundial. El aumento de las resistencias frente a los antibióticos utilizados empíricamente, con mayor trascendencia para claritromicina y para levofloxacino, ha generado una disminución progresiva de la eficacia del tratamiento en los últimos años. En concreto, se ha descrito que la tasa de erradicación con la triple terapia con amoxicilina, inicialmente mayor del 90%, ha experimentado una caída drástica en algunas regiones donde la erradicación no alcanza un 80%⁹.

Un estudio multicéntrico europeo que analiza las resistencias a la antibioterapia empleada en la infección por *H. pylori*¹⁰ describe que, en la mayoría de estos países, la resistencia a claritromicina se ha duplicado en los últimos años en comparación con un estudio realizado en 1998. Específicamente en países del sur de Europa, dentro de los cuales se encuentra España, la resistencia frente a claritromicina observada ronda el 21.5%. La resistencia frente a levofloxacino descrita es de más del 13% y, aunque no es tan elevada como la de la claritromicina, se estima que ha presentado

un aumento rápido y progresivo en la última década y que podría incluso alcanzar niveles similares de resistencia como los existentes frente a claritromicina en poco tiempo¹¹. La resistencia frente a metronidazol se ha mantenido cerca del 30% y, aunque es elevada, parece ser que la combinación con bismuto en la cuádruple terapia permite superar esta resistencia inicial¹².

La Guía de Consenso de Maastricht IV¹ recoge las recomendaciones vigentes de antibioterapia empírica para el tratamiento de la infección por *H. pylori*, dividiéndolas en función de la resistencia descrita frente a claritromicina. Tras el fracaso de dos terapias erradicadoras pautadas de forma empírica, la recomendación actual implica la realización de un cultivo para determinar con ella el antibiograma que permita pautar un tratamiento específico frente a la infección. Tanto la utilidad del cultivo como el momento en el cual se deba realizar tras la finalización de la segunda terapia erradicadora constituyen aspectos controvertidos⁵. Aparte de ser necesaria la realización de una endoscopia para tomar la muestra, el cultivo de la misma implica un procedimiento relativamente costoso que no está disponible de forma rutinaria en algunos centros y con rentabilidad diagnóstica escasa por la dificultad en cultivar¹³.

Dado que la realización de un cultivo carece de cierta utilidad en la práctica clínica diaria, el objetivo ideal sería poder realizar un tratamiento en pacientes en los que ha habido un fracaso de dos pautas erradicadoras. Puesto que conocemos que el fracaso de estos tratamientos es debido principalmente al aumento de las resistencias del *H. pylori* frente a determinados antibióticos, se puede intuir que, tras obtener un fracaso de dos pautas erradicadoras con claritromicina y con levofloxacino respectivamente, la tercera terapia a elegir no debería incluir estos dos antibióticos, por lo que una opción razonable sería emplear una cuádruple terapia con bismuto, tetraciclina, metronidazol y un inhibidor de la bomba de protones. Se ha testado la opción como tratamiento de rescate de otros antibióticos, como es el caso de la rifabutina, comparándolos con la cuádruple terapia, pero sin éxito¹⁴.

En nuestro estudio, la erradicación fue conseguida en un 63,1% de los casos. Aunque porcentualmente se encuentre por debajo del objetivo de un tratamiento erradicador, es importante tener en cuenta que los pacientes de nuestro estudio tuvieron un fracaso terapéutico de 2 tratamientos antes de realizar el tratamiento con la cuádruple terapia con bismuto. Si analizamos de forma sumatoria el éxito de las otras dos pautas erradicadoras junto con el resultado obtenido con la cuádruple terapia con bismuto, probablemente encontremos que la erradicación total sea mayor al 90%, ofreciendo así un resultado satisfactorio de tratamiento.

Existen algunas desventajas de la cuádruple terapia con bismuto. Por una parte, se trata de un tratamiento complejo que implica la toma de cuatro fármacos que requieren de múltiples y diferentes tomas al día (bismuto y tetraciclina cada 6 horas, metronidazol cada 8 horas y el inhibidor de la bomba de protones cada 12 horas), lo que podría condicionar en parte su adecuado cumplimiento. Además, clásicamente la cuádruple terapia con bismuto se ha asociado a la aparición de una mayor cantidad de efectos adversos¹⁵. Sin embargo, en nuestro estudio, la incidencia de los mismos fue escasa y en su mayoría de intensidad leve, sin implicar en estos casos la interrupción del tratamiento.

Conclusión

El empleo de una terapia empírica de tercera línea con la cuádruple terapia con bismuto tras el fracaso de dos pautas erradicadoras para la infección por *H. pylori*, la primera con claritromicina y la segunda con levofloxacino, puede considerarse como una alternativa aceptable y bien tolerada para la erradicación que podría considerarse como tercera línea de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61: 646-664
2. Megraud F. The Challenge of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics: The Comeback of Bismuth-based Quadruple Therapy. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012; 5(2): 103-109.
3. Gisbert JP. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in 2012. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 974594
4. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Amelia P, Barrio J, et al. Second-line Therapy with Levofloxacin After Failure of Treatment to Eradicate *Helicobacter pylori* Infection: Time Trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 Patients. *J Clin Gastroenterol* 2012, June 28. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318254ebdd
5. Gisbert JP. Is Culture Necessary Before First-line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection? *Intern Med* 2011; 50 (21): 2717
6. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, Cianci R, Branca G, Nista EC, et al. High Efficacy of 1 Week Doxycycline and Amoxicillin-based Quadruple Therapy regimen in a Culture-guided, Third-line Treatment Approach for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 789-795
7. Baena Díez JM, López Mopo C, Rams Rams F, García Lareo M, Rosario Hernández Ibáñez M, Teruel Gila J. Eficacia de una terapia secuencial en la erradicación de *Helicobacter pylori*: cuádruple terapia con omeprazol, metronidazol, tetraciclina y bismuto tras el fracaso de la combinación de omeprazol, claritromicina y amoxicilina. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: 617-619
8. Bilardi C, Dulbecco P, Zentilini P, Reglioni S, Iiritano e, Parodi A, et al. A 10-day Levofloxacin-based Therapy in Patients with Resistant *Helicobacter pylori* Infection: A Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2 (11): 997-1002
9. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A Report Card to Grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter*.2007; 12: 275-278
10. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:1 34-42 Published Online First: 12 May 2012
11. Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:346e9.
12. Pérez-Trallero E, Ramírez-Lázaro MJ, Villar H, Royod G, Montesa M, Lariob S, et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* a diversos antibióticos: un estudio multicéntrico español. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34: 236
13. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):299-313.
14. Navarro-Jarabo JM, Fernandez N, Sousa FL, Cabrera E, Castro M, Ramirez LM, Rivera R, Ubina E, Vera F, Mendez I, Rivas-Ruiz F, Moreno JL, Perea-Milla E. Efficacy of rifabutin-based triple therapy as second-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *BMC Gastroenterol*. 2007 Jul 25;7:31
15. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs Quadruple Therapy for Treating *Helicobacter pylori* Infection: a Meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(9): 1137-1143.