

TENDENCIAS DE LAS TASAS DE LA ERRADICACIÓN CON LA TERAPIA CLÁSICA DE SEGUNDA LÍNEA PARA LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI Y FACTORES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO ERRADICADOR

A. Flores-Cucho¹, R.H. Quezada-Pacheco¹, J.M. Valladolid-León¹, A. Caunedo-Álvarez¹, J. Polo-Padillo², F. Pellicer-Bautista¹, J.M. Herrerías-Gutiérrez¹

¹UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

²Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Sevilla.

Resumen

Introducción: En España, la tasa de erradicación del *Helicobacter pylori* con el tratamiento clásico de primera línea ha ido disminuyendo debido a la alta prevalencia de la resistencia a la claritromicina. Por tanto, la segunda línea de tratamiento erradicador basados en omeprazol, amoxicilina y levofloxacino es una de las opciones de tratamiento recomendadas.

Objetivos: Evaluar la tendencia de las tasas de erradicación de *H. pylori* con la terapia clásica de segunda línea en pacientes que no lograron erradicar con la triple terapia estándar, en nuestra área sanitaria durante el periodo 2011-2014 e identificar los riesgos relacionados con la erradicación.

Material y Métodos: Revisamos los test de aliento realizados, obteniendo un total de 2.652 estudios. 221 de 1229 pacientes fracasaron a la terapia triple estándar de los cuales

145 pacientes recibieron tratamiento de segunda línea basadas en levofloxacino. Retrospectivamente se investigó las tasas de erradicación del *H. pylori* con respecto al año de tratamiento, así como los factores demográficos y clínicos.

Resultados: La tasa global de erradicación del *H. pylori* con la terapia de segunda línea basados en omeprazol, amoxicilina y levofloxacino fue del 83.4%. Las tasas de erradicación anuales 2011-2014 fueron 91.2%, 70.6%, 80% y 85.3%, respectivamente por el análisis por protocolo. La tasa de erradicación inicialmente disminuyó significativamente durante el periodo 2011-2013 ($p=0.038$), pero cuando analizamos la eficacia hasta el año 2014 no existen diferencias significativas respecto a esta tendencia ($p=0.078$). Observamos mayores tasas de erradicación en los hombres, en la úlcera duodenal y en los no fumadores ($p=ns$).

Conclusiones: La eficacia de la terapia clásica de segunda línea se ha reducido en los últimos años sin aumento significativo en el último año. Esto sugiere un aumento de cepas de *H. pylori* resistentes a los antibióticos. Por lo tanto esta pauta podría ser recomendada, aunque otras terapias de segunda línea pueden ser necesarias tanto en cuando se demuestre una mayor eficacia.

Palabras clave: *Helicobacter Pylori*. Tendencia. Erradicación. Levofloxacino.

CORRESPONDENCIA

Alexander Flores Cucho
alefix1@hotmail.com

Abstract

Introduction: In Spain, the rate of eradication of *Helicobacter pylori* with the classic first-line treatment has been decreasing due to the high prevalence of resistance to clarithromycin. Therefore, the second line eradication therapy based on omeprazole, amoxicillin and levofloxacin is one of the recommended treatment options.

Aims: To assess the trend of eradication rates of *H. pylori* with classic second-line therapy in patients who failed to eradicate with standard triple therapy, in our health area in period 2011-2014 and to identify risk factors related to eradication.

Material and methods: We reviewed the test of urea breath obtaining a total of 2,652 studies. 221 of 1229 patients failed to standard triple therapy of which 145 patients received second-line treatment based on levofloxacin. Retrospectively, eradication rates of *H. pylori* for the year of treatment, as well as demographic and clinical factors was investigated.

Results: The overall eradication rate of *H. pylori* was 83.4%. Annual eradication rates 2011-2014 were 91.2%, 70.6%, 80% and 85.3% respectively for the per protocol analysis. The eradication rate initially decreased significantly during the period 2011-2013 ($p=0.038$), but when we analyze the effectiveness until 2014 there were no significant differences in this trend ($p=0.078$). We observed higher rates of eradication men, duodenal ulcer and nonsmokers ($p=ns$).

Conclusions: The efficacy of classical second-line therapy has decreased in recent years with no-significant increase in the last year, according to the last four years studies. It suggests an increase of *H. pylori* strains resistant to antibiotics. Therefore this treatment could be recommended, although other second-line therapies may be necessary both when greater efficiency is demonstrated.

Key words: *Helicobacter Pylori*. Trend. Eradication. Levofloxacin.

Introducción

La infección por *Helicobacter (H) Pylori* es una de las más frecuentes a nivel mundial, se estima que afecta al 50% de la población constituyendo un importante problema sanitario. La infección por *H. pylori* es la principal causa conocida de gastritis crónica, de enfermedad ulcerosa gastroduodenal y de las neoplasias gástricas como adenocarcinoma y linfomas MALT. En la mayoría de los pacientes con estas enfermedades se puede detectar infección por *H. Pylori*, entidades todas ellas en las que está indicado su tratamiento. La influencia de esta infección en la dispepsia funcional, no está bien establecida, y es muy posible que sea poco trascendente, aunque se observa que con su curación remiten los síntomas dispépticos en algunos pacientes. Las recomendaciones actuales más aceptadas para el tratamiento del *H. Pylori* proceden de la III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. Pylori*¹.

La terapia más recomendada en las guías clínicas ha sido la triple terapia estándar, que consiste en un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y dos antibióticos (más comúnmente claritromicina y amoxicilina, y/o nitroimidazol), prescrito por 7 a 10 días^{2,4}. Debido al aumento de las tasas de resistencia a la claritromicina, la triple terapia ya no es eficaz en muchas partes del mundo, especialmente en el sur de Europa⁵. Los tratamientos erradicadores recomendables en la práctica clínica, deben tener una eficacia del 80% o del 90%, por intención de tratar o por protocolo respectivamente, ser bien tolerados, de fácil cumplimiento y de coste razonable.

Después del fracaso de una terapia de primera línea, la erradicación se hace mucho más difícil. El Consenso de Maastricht IV recomienda la cuádruple terapia que contiene bismuto, como opción de segunda línea². Sin embargo en las zonas donde no se dispone de bismuto o fracasa el tratamiento con la terapia triple estándar basados en amoxicilina, claritromicina y omeprazol (OCA) el levofloxacino se recomienda como terapia triple. Estudios previos han informado que la terapia triple con levofloxacino tiene una eficacia del 81% en comparación con la cuádruple terapia con bismuto con una eficacia del 70%⁶. Un reciente estudio prospectivo español determinó que la eficacia del régimen basado en levofloxacino se mantiene estable con el tiempo con una tasa global de erradicación del 73,8%⁷. La extensión de la duración del tratamiento ha sido estudiada para mejorar las tasas de erradicación dando a conocer que un régimen de 7 días de tratamiento erradicador fue subóptimo en comparación con la terapia de 10 días siendo capaz de obtener una tasa de erradicación > 90%^{8,9}, pero una vez más, un posible aumento de la resistencia a las quinolonas con el uso prolongado es de gran preocupación. Por lo tanto, puede que no sea factible reproducir estos buenos resultados en una gran mayoría de países donde la resistencia a las quinolonas supera actualmente el 40% en Estados Unidos, 20% en Europa y 10% en Asia¹⁰.

Hemos observado que en nuestra comunidad existen pocos estudios que evalúen la tendencia de las tasas de erradicación del *H. Pylori* con la terapia de segunda línea basados en omeprazol, levofloxacino y amoxicilina (OLA), dado esto nosotros realizamos un estudio descriptivo y retrospectivo de nuestra área sanitaria con el objetivo de evaluar esta tendencia e identificar los factores relacionados con el éxito o fracaso del tratamiento erradicador entre el periodo 2011-2014.

Material y métodos

Realizamos un estudio descriptivo y retrospectivo de nuestra área sanitaria (Hospital Universitario Virgen Macarena y Área), en el que se revisaron la base de datos de todos los tests del aliento con urea marcada con C13 como método diagnóstico y de confirmación del éxito o fracaso de la erradicación de la infección por *H. Pylori*. Se obtuvieron un total de 2.652 estudios. 1229 pacientes fueron diagnosticados de infección por *H. pylori* y recibieron terapia de primera línea OCA durante 10 días de tratamiento según práctica clínica habitual en el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2014. Del total de 221 pacientes que fracasaron a la terapia clásica de primera línea OCA, se incluyeron 145 pacientes que recibieron terapia de segunda línea basados en OLA. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, y los que recibieron otras pautas de tratamiento al presentar antecedentes de alergia

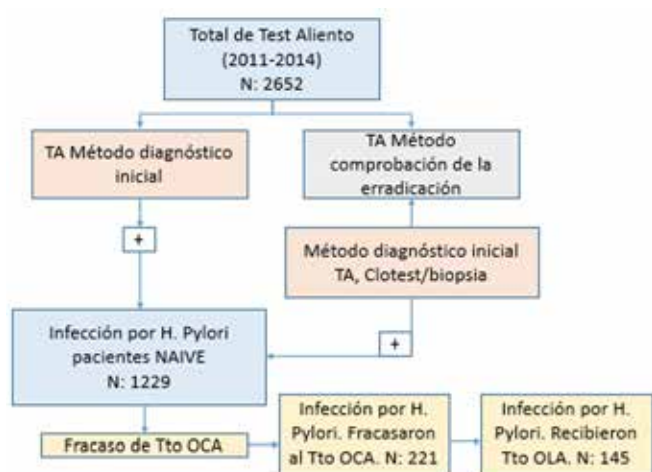


Figura 1 Diagrama de flujo.

y/o intolerancia a penicilinas y quinolonas. La erradicación de *H. pylori* fue confirmada por el test de aliento al menos 4 semanas después de la finalización de la terapia triple, los pacientes de abstuvieron de tomar IBP, bismuto y antibióticos por lo menos 4 semanas antes de la prueba (Figura 1).

Las variables de estudio obtenidas fueron, edad, sexo, consumo de tabaco, diagnóstico clínico, diagnóstico endoscópico y éxito o fracaso de la erradicación. Realizamos el análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para variables cualitativas. Se compararon subgrupos de éxito o fracaso en la erradicación mediante el test de chi-cuadrado para variables cualitativas de interés. Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0,05$.

Resultados

De los 221 pacientes que fracasaron a la terapia clásica de primera línea, la revisión de las historias clínicas mostró que 145 pacientes recibieron tratamiento de segunda línea basados en OLA, los 76 restantes recibieron otras pautas de tratamiento al ser alérgicos o referir intolerancia a penicilinas y quinolonas.

Se analizaron 145 pacientes, de los cuales 92 eran mujeres (63.4%) y 53 hombres (36.6%), con una media de edad de 50.3 años (± 16.2). En el análisis del grupo de edad, el grupo más numeroso fue el Grupo 2 (40-60 años) con 67 pacientes seguido del Grupo 3 (>60 años) con 42 pacientes, y en el Grupo 1 (18-39 años) 36 pacientes. La mayoría de los pacientes eran no fumadores (65.5%). Las principales indicaciones para la erradicación de la infección por *H. pylori* fueron dispepsia funcional (49.7%), dispepsia no investigada (16.6%), dispepsia ulcerosa (13.1%) y otros (20.6%) recibieron tratamiento de erradicación debido a indicaciones diversas (historia familiar de cáncer gástrico, anemia ferropénica inexplicable o deficiencia de vitamina B12, la ingesta de IBP a largo plazo, la gastritis atrófica y metaplasia intestinal y dispepsia orgánica no ulcerosa). En el diagnóstico endoscópico se observó úlcera duodenal (12.4%), úlcera gástrica (4.1%) y 99 pacientes

Tabla 1. Características basales de los pacientes.	
Variables	Pacientes (N: 145)
Edad (años, media +/- DE)	54.3 +/- 16
Género	
Mujer (%)	92 (63.4)
Hombre (%)	53 (36.6)
Consumo de tabaco (%)	50/145 (34.5)
Diagnóstico clínico	
Dispepsia no investigada (%)	24/145 (16.6)
Dispepsia funcional (%)	72/145 (49.7)
Dispepsia ulcerosa (%)	19/145 (13.1)
Otros (%)	30/145 (20.6)
Diagnóstico endoscópico	
Úlcera gástrica (%)	6/145 (4.1)
Úlcera duodenal (%)	18/145 (12.4)
Sin úlcera péptica (%)	99/145 (68.3)

(68.3%) no tenían úlcera péptica (gastropatía erosiva, eritematosa o endoscopia normal) (Tabla 1).

La erradicación global se logró en 121/145 pacientes (83.4%). Las tasas de erradicación anuales 2011-2014 fueron 91.2%, 70.6%, 80% y 85.3%, respectivamente por el análisis por protocolo. La tasa de erradicación inicialmente disminuyó significativamente durante el periodo 2011-2013 ($p = 0.038$), pero cuando analizamos la eficacia hasta el año 2014 no existen diferencias significativas respecto a esta tendencia ($p = 0.078$) (Figura 2). No se observaron diferencias en las tasas de erradicación en ambos sexos (Mujeres 74/92, 80.4% vs Hombres: 47/53, 88.7%; $p = 0.19$). En cuanto a la erradicación por grupo de edad, en el Grupo 1 erradicaron 31/36 pacientes (86.1%), en el Grupo 2, 56/67 (83.6%), y en el Grupo 3, 34/42 (81%); 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 ($p = 0.82$). Respecto al tabaquismo no hubo diferencias significativas (fumadores 88% vs no fumadores 88.1%; $p = 0.28$). Por entidad clínica se observó mayor erradicación en la dispepsia no investigada (87.5%), seguida de la dispepsia ulcerosa (84.2%) y la dispepsia funcional (83.3%) sin diferencias significativas ($p = 0.86$). También



Figura 2 Tendencia de las tasas de erradicación con la terapia de segunda línea (OLA) para la infección por *Helicobacter Pylori*.

Tabla 2. Factores asociados al tratamiento erradicador.

	Erradicación		Análisis Univariante (p)	OR (IC 95%)
	Éxito	Fracaso		
Edad (años, media +/- DE)	31(86,1)	5(13,9)	0,82	
40-60 (%)	56(83,6)	11(16,4)		
>60 (%)	34(81,0)	8(19,0)		
Género				
Mujer (%)	74(80,4)	18(19,6)	0,19	0,5 (0,1-1,5)
Hombre (%)	47(88,7)	6(11,3)		
Consumo de tabaco (%)				
Si (%)	44(88,0)	6(12,0)	0,28	1,4 (0,4-4,3)
No (%)	77(88,1)	18(18,9)		
Diagnóstico clínico				
Dispepsia no investigada (%)	21(87,5)	3(12,5)	0,86	
Dispepsia funcional (%)	60(83,3)	12(16,7)		
Dispepsia ulcerosa (%)	16(84,2)	3(15,8)		
Diagnóstico endoscópico				
Úlcera gástrica (%)	4(66,7)	2(33,3)	0,44	
Úlcera duodenal (%)	16(88,9)	2(11,1)		
Sin úlcera péptica (%)	81(81,8)	18(18,2)		

hemos observado mayor erradicación en las úlceras duodenales (88.9%) sin diferencias significativas ($p=0.44$) (Tabla 2).

Discusión

En los años 90, Bazzoli et al¹¹, propuso por primera vez la triple terapia, basados en claritromicina, inhibidor de la bomba de protones (IBP), además de amoxicilina o metronidazol por 7-14 días, que luego se convirtió en el estándar de oro en el tratamiento de *H. pylori*. Aunque el éxito de la alta tasa de erradicación (> 80%), el perfil de seguridad óptimo y relativa sencillez hizo de este régimen el tratamiento ideal de primera línea para la erradicación del *H. pylori*, el aumento en la resistencia a la claritromicina causó una disminución significativa en la eficacia de este régimen estándar¹². La tasa de resistencia a la claritromicina y al levofloxacin es variable en diferentes partes del mundo; el informe más reciente del grupo de Estudio Europeo de *Helicobacter* declaró la tasa de resistencia primaria a claritromicina y levofloxacin en 17.5% y 14.1% respectivamente⁵. El papel de las fluoroquinolonas como terapias de primera, segunda y tercera línea ha sido bien estudiado. La evidencia en la literatura sugiere que la resistencia secundaria del *H. pylori* a levofloxacin puede ser baja¹³, pero otros estudios también muestran altas tasas de resistencia primaria a levofloxacin y bajas tasas de eficacia en el tratamiento de las bacterias con este antibiótico¹⁴.

La tasa de erradicación para el régimen triple con omeprazol, amoxicilina y levofloxacin encontrado en nuestro estudio fue de 83,4%, la tendencia inicialmente disminuyó significativamente durante el periodo 2011-2013 ($p=0.038$), pero cuando analizamos la eficacia hasta el año 2014 no existen diferencias significativas respecto a esta tendencia ($p=0.078$). Podría haber habido una mayor resistencia de *H. pylori* a la amoxicilina en pacientes de nuestra muestra, ya que algunos estudios han mostrado tasas de resistencia a este antibiótico de hasta el 38%¹⁵. En un estudio reciente que fue diseñado para determinar la prevalencia de la resistencia primaria del *H. Pylori* a la claritromicina y el levofloxacin en Andalucía, se observó una alta tasa de resistencia para estos dos antibióticos, por lo que concluyeron que la terapia triple basada en claritromicina debería evitarse¹⁶. Sin embargo, en un estudio previo de nuestro servicio se observó una alta eficacia de la terapia clásica basados en amoxicilina, claritromicina y omeprazol (>80%) y una tendencia ascendente significativa de las tasas de erradicación¹⁷, teniendo en cuenta estos datos respecto a la resistencia bacteriana a la claritromicina y levofloxacin en nuestra área sanitaria, la menor eficacia del régimen con levofloxacin durante el periodo 2012-2013 no sería solo probable a la resistencia a levofloxacin, sino también a otros factores como el cumplimiento terapéutico, la dosis de IBP que han demostrado que son realmente más trascendentes.

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, ya que este estudio retrospectivo utilizó registros médicos, son posibles errores de selección y es difícil comprobar la toma adecuada de la medicación. En segundo lugar, no se determinó la resistencia primaria de *H. pylori* a levofloxacin. Finalmente considerar el reducido tamaño muestral. Sin embargo, la eficacia de ese régimen se ha mantenido relativamente constante en nuestro servicio.

En nuestro país, puede ser difícil obtener información fiable sobre el uso previo de levofloxacin porque este antibiótico se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de diversas infecciones. Por lo tanto, algunos pacientes de nuestro estudio pueden haber utilizado anteriormente este compuesto. Como no pudimos determinar la susceptibilidad de las cepas al levofloxacin en este estudio, no fue posible determinar si la baja eficacia en el periodo 2012-2013 del tratamiento en esta muestra podría estar asociada con un aumento de la resistencia bacteriana al agente antibiótico.

La resistencia frente a levofloxacin descrita es del 14.1% y, aunque no es tan elevada como la de la claritromicina, se ha estimado 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 tiempo^{18, 19}.

Conclusiones

En nuestro estudio la eficacia global del régimen triple con OLA fue del 83.4%. Aunque hemos observado un descenso en la evolución de las tasas de erradicación por año de tratamiento, no hay diferencias significativas de esta tendencia, la eficacia de ese régimen se ha mantenido relativamente constante en nuestro

servicio. Por lo tanto, el tratamiento clásico con OLA puede seguir siendo recomendado como tratamiento de segunda línea, aunque se podría plantear cambios, tanto en cuando se demuestre una mayor tasa de erradicación con otras líneas de tratamiento en nuestra área sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, et al. III Spanish consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 340–74.
- Malferteiner 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.
- Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter Pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808–25.
- Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1587–600.
- Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34–42.
- Gisbert JP, De La Morena F. "Systematic review and metaanalysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006; 23: 35–44.
- Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Bermejo F, et al. Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología (Spanish Gastroenterology Association). 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*. 2013 Feb; 47(2):130-5.
- Chuah SK, Tai WC, Hsu PI, et al., "The efficacy of secondline anti-*Helicobacter pylori* therapy using an extended 14-days'levofloxacin/ amoxicillin/protonpump inhibitors-a pilot study," *Helicobacter* 2012; 17: 374-381.
- Tai WC, Lee CH, Chiou SS, "The clinical and bacteriological factors for optimal levofloxacin-containing triple therapy in second-line *Helicobacter pylori* eradication," *Plos One* 2014; 9(8): e105822.
- De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19: 409-414.
- Bazzoli F, Pozzato P. Therapy of *H. pylori* infection. *J Physiol Pharmacol*. 1997; 48 Suppl 4:39–46.
- Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Past, present and future. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5:392–399.
- Selgrad M, Meissle J, Bornschein J, Kandulski A, Langner C, Varbanova M, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25 ((11)):1257–60.
- O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter*. 2013; 18(Suppl 1):58–65.
- Godoy AP, Ribeiro ML, Benvenuto YH, Vitiello L, Miranda M de C, Mendonça S, et al. Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *BMC Gastroenterol*. 2003; 3:20.
- Navarro-Jarabo J.M. Fernández-Sánchez F. Fernández-Moreno N. et al. Prevalence of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain. *Digestion* 2015;92:78-82.
- Flores, A; Quezada, RH; Valladolid, JM; Caunedo, A; Herrerías, JM. Tendencia de las tasas de erradicación con la terapia de primera línea para la infección por *Helicobacter Pylori* y factores asociados al tratamiento erradicador. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107 Suppl 1:91–178.
- Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:346e9.
- O'Connor A, Vaira D, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2014. *Helicobacter*. 2014;19 Suppl 1:38-45.