Evolución de la respuesta al tratamiento de primera línea de la infección por *Helicobacter pylori* en Uruguay

Cristina Dacoll,[1] Henia Balter,[2] Laura Varela,[2] Gaby Buenavida,[1] Nicolás González,[1] Anaulina Silveira,[3] Henry Cohen[1]

[1] *Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.*
[2] *Consultorio Helico, Uruguay.*
[3] *Departamento de Métodos Cuantitativos. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.*

Acta Gastroenterol Latinoam 2014;44:88-93

Resumen

Introducción. *La tasa de erradicación de la infección por H pylori con el tratamiento triple estándar ha descendido en el mundo en los últimos años. La resistencia antibiótica es una de las principales causas de la falla del tratamiento.* ***Métodos.*** *Se evaluaron diferentes planes terapéuticos en 823 pacientes que recibieron por primera vez tratamiento para la infección por H pylori en Uruguay, durante el período 1997 a 2011, agrupándose en períodos de cinco años. A todos se les realizó test del aire espirado con 13C entre las 8 y 24 semanas posteriores al tratamiento. El triple plan estándar (amoxicilina, claritromicina e inhibidores de la bomba de protones) fue el más utilizado (86.8%).* ***Resultados.*** *La tasa global de erradicación fue del 66,6% (548 pacientes). Con el triple plan estándar, en el primer quinquenio se registró un 75% de erradicación, y en el segundo, un 70,1%. La diferencia entre estos dos períodos no fue estadísticamente significativa (P = 0,201). Sin embargo, en el último quinquenio la tasa de erradicación descendió al 62,4%, diferencia que resultó estadísticamente significativa (P = 0,014). En esta población no se encontró relación significativa de la respuesta al tratamiento ni con el consumo de alcohol y/o mate ni con el tabaquismo.* ***Conclusiones.*** *En Uruguay la tasa de erradicación de la infección por H pylori ha descendido en el último quinquenio y se sitúa por debajo de los niveles aceptados internacionalmente. Esto obliga a buscar tratamientos alternativos más eficaces, los que deberán adaptarse a la realidad nacional, y a considerar la resistencia antibiótica local y la disponibilidad de las drogas.*

Palabras claves. *Helicobacter pylori, erradicación, test del aire espirado 13C.*

Correspondencia: *Cristina Dacoll*
Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República.
Av Italia S/N esquina Las Heras, Montevideo, Uruguay.
Tel. / Fax.: 598 24808472.
E-mail: dacoll@adinet.com.uy

Evolution of the response to the first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection in Uruguay

Summary

Introduction. *The eradication rate of the Helicobacter pylori (H pylori) infection using standard triple therapy has dropped globally in recent years, primarily due to the occurrence of antibiotic resistance.* ***Methods.*** *Several therapy regimens were assessed in 823 patients treated the first time for H pylori infection in Uruguay, during the 1997 to 2011 period, divided into five-year groups. All patients underwent 13C isotope-urea breath testing, between the 8th and 24th weeks after therapy. The standard triple plan (amoxicillin, clarithromycin and proton pump inhibitors) was the most commonly used (86.8%).* ***Results.*** *The overall eradication rate was 66.6% (548 patients). With the standard triple plan, the reported eradication rates were 75% for the first 5-year term and 70.1% for the second 5-year term. The difference between these two periods was not statistically significant (P = 0.201). However, in the last term the eradication rate further declined to 62.4%, with a statistically significant difference (P = 0.014). No significant correlations were found between the response to therapy in this population and either the use of alcohol and/or yerba mate or the smoking habits.* ***Conclusions.*** *In Uruguay, the eradication rate of H pylori infection has dropped in the last five years and is below the internationally accepted levels. This feature demands*

searching for more effective alternative therapies, adapting the management to the national reality based on local antibiotic resistance patterns and drug availability.

Key words. *Helicobacter pylori, eradication, 13C urea breath test.*

Abreviaturas
H pylori: Helicobacter pylori.
MALT: Linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a la mucosa.
TAE: Test de aire espirado.
IBP: Inhibidores de la bomba de protones.
DOB: Delta over baseline.

La infección por *Helicobacter pylori (H pylori)* es la principal causa de gastritis crónica y úlcera péptica. Es considerada un factor de riesgo de adenocarcinoma gástrico y de linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT).[1] También se la relaciona con algunas enfermedades extradigestivas, anemia ferropénica de causa no aclarada, púrpura trombocitopénico idiopático y déficit de vitamina B12, entre otras.[2,3] Se estima que cerca del 50% de la población mundial es portadora de esta infección, la que es aún más prevalente en países en desarrollo. Se han llevado a cabo numerosos consensos sobre su diagnóstico y tratamiento en diferentes países de Europa, América, y Asia.[2-8] El *test* del aire espirado (TAE) 13C es una prueba diagnóstica muy utilizada, tanto en el diagnóstico inicial como post- tratamiento, y ofrece una alta sensibilidad y especificidad (ambas de 99%).[9] La erradicación de la infección permite curar la enfermedad ulcerosa péptica y prevenir recurrencias y hemorragia. En el desarrollo del cáncer gástrico existe una secuencia de lesiones que incluyen: gastritis crónica no atrófica, atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma.[10,11] Dada la correlación entre la exposición al *H pylori* y el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, la erradicación es crucial. En todas las situaciones la elección de un tratamiento óptimo es esencial. Éste debe ser efectivo (más del 90% de erradicación), seguro, bien tolerado, de fácil administración, de bajo costo y accesible.[12] El tratamiento triple estándar en base a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) más dos antibióticos (amoxicilina, claritromicina o metronidazol) ha sido recomendado como de primera línea en los diferentes consensos. Datos recientes muestran un descenso del éxito de la erradicación con la triple terapia estándar llegando solo al 60%, debido fundamentalmente a la creciente resistencia a los antibióticos, en especial a la claritromicina.[12,13] Existen otras causas que contribuyen a disminuir la eficacia del tratamiento: mala adherencia, exposición a fuentes de reinfección, localización geográfica y duración del mismo.[14] La resistencia antibiótica varía según las diferentes áreas geográficas, por lo cual es importante considerar las tasas de resistencia de cada país en el momento de elegir el plan antibiótico. La resistencia al metronidazol tiene menos relevancia clínica que la resistencia a la claritromicina.[13] La resistencia al metronidazol en Uruguay es de 36%, en Chile de 44,9% y en México de 76,9%, en tanto que la resistencia a la claritromicina en Uruguay es de 12%, en Chile de 20% y en México de 24%.[15-17] Cuando el índice de resistencia a la claritromicina en la región es mayor de 15% a 20%, no debería emplearse el triple plan estándar.[3] Por lo tanto, las recomendaciones para el tratamiento del *H pylori* que surgen de los consensos deberán adaptarse a cada área geográfica. Dado el descenso de la eficacia de la triple terapia estándar, surgen tratamientos alternativos para la infección por *H pylori*: terapia secuencial, concomitante, cuádruple con y sin bismuto, y triple con nuevas drogas como levofloxacina, moxifloxacina o rifabutina.[3,4] En regiones con baja resistencia a la claritromicina los regímenes conteniendo este antibiótico están recomendados como primera línea, así como los planes que contienen bismuto. Han sido propuestas diferentes estrategias para mejorar la eficacia de los regímenes conteniendo IBP, claritromicina, amoxicilina/metronidazol, con el aumento de la dosis de IBP y la extensión de la duración del tratamiento.[3] El último consenso español sobre la infección por *H pylori* sugiere como tratamiento de primera línea una pauta cuádruple concomitante con IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol, considerando como aceptable la triple terapia clásica (IBP, claritromicina y amoxicilina) en áreas donde su efectividad sea mayor al 80%. Este consenso considera de utilidad guiar el tratamiento mediante el estudio de susceptibilidad antimicrobiana, con lo cual se lograría una mayor tasa de erradicación y sería costo-efectivo. Sin embargo, esta estrategia no siempre es accesible en la práctica clínica diaria.[4]

Nuestro objetivo fue conocer la evolución de la eficacia de los tratamientos de primera línea para la infección por *H pylori* en Uruguay en los últimos 15 años. Los resultados obtenidos podrán contribuir a plantear eventuales tratamientos alternativos, adaptados a la realidad nacional en cuanto a eficacia y disponibilidad.

Métodos

Este estudio retrospectivo se basó en el análisis de una base de datos de TAE^{13}C, en el período de 1997 a 2011. Los *tests* procedieron de pacientes de instituciones públicas y privadas de Uruguay. El estudio contó con la aprobación

del Comité de Ética del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Los pacientes recibieron tratamiento de erradicación del *H pylori* por primera vez, con triple plan (IBP, amoxicilina y claritromicina) u otro tratamiento válido para la erradicación, y cumplieron el tratamiento completo en dosis y tiempo (7 a 14 días). Los TAE13C se realizaron entre las 8 y 24 semanas posteriores a la finalización del tratamiento. Los pacientes se agruparon de acuerdo a los diferentes planes terapéuticos recibidos y por períodos de 5 años (Tabla 1). Los tratamientos analizados fueron los siguientes: IBP, amoxicilina y claritromicina (tratamiento 1); IBP, amoxicilina y levofloxacina (tratamiento 2); e IBP, metronidazol y tetraciclina (tratamiento 3). Se reportaron también los siguientes datos: tabaquismo, consumo de mate y de alcohol.

Tabla 1. *Diferentes tratamientos realizados según quinquenio.*

Período	Tratamiento			Total
	Amoxicilina, claritromicina, IBP (n)	Amoxicilina, levofloxacina, IBP (n)	Metronidazol, tetraciclinal, IBP (n)	
1997-2001	144	1	4	149
2002 - 2006	223	1	21	245
2007 - 2011	347	49	33	429
Total	714	51	58	823

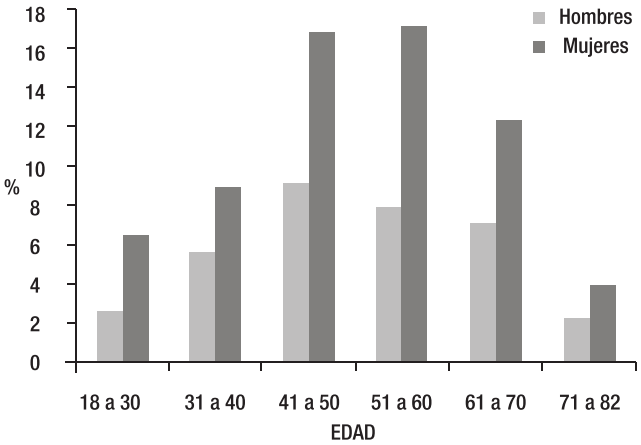
IBP: *inhibidor de la bomba de protones.*

Para la realización de los TAE se administraron 100 mg de ^{13}C urea, luego de realizar una toma de aire basal y de ingerir 250 mL de una solución de ácido cítrico 0,1 M. Al cabo de 30 minutos se volvió a recolectar aire espirado y se analizó la relación isotópica del ^{13}C relativo a ^{12}C por espectrometría de masa, determinándose el DOB (*delta over baseline*). En cada corrida se realizaron controles de calidad positivos y negativos. La preparación de los pacientes incluyó un ayuno de seis horas, la no ingesta de IBP en los 10 días previos al estudio y la no ingesta de antibióticos en los 30 días previos.

Resultados

Se incluyeron 823 pacientes mayores de 18 años, correspondiendo 537 de ellos (65,2%) al sexo femenino y 286 (34,8%) al masculino, con una relación mujer/hombre de aproximadamente 2 a 1. El promedio de edad fue de 50,7 ± 13,6 años con un mínimo de 18 años y un máximo de 82 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad de los pacientes según el sexo (P = 0,616) (Figura 1).

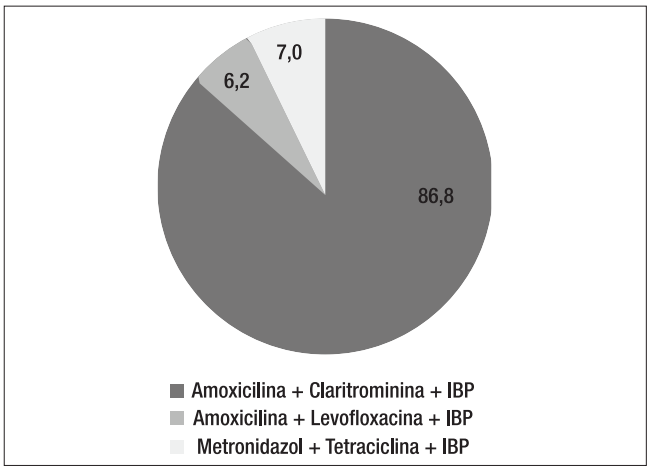
Figura 1. *Porcentaje de pacientes estudiados de acuerdo a edad y sexo.*



El tratamiento 1 fue realizado en 714 pacientes (86,8%), el tratamiento 2 en 51 (6,2%) y el tratamiento 3 en 58 (7,0%) (Figura 2). Los tres tratamientos presentaron iguales tiempos mínimo y máximo de duración (7 y 14 días). El *H pylori* fue erradicado en 548 pacientes con una tasa global de erradicación considerando los tres tratamientos del 66,6% (Figura 3).

Los pacientes que erradicaron el *H pylori* presentaron un promedio de edad de 51,0 ± 13,9 años [intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 23,2 – 78,8 años, edad mínima 19 años, edad máxima 82 años]. En los pacientes en los

Figura 2. *Porcentaje de los diferentes tratamientos realizados para la erradicación de Helicobacter pylori.*



que no logró la erradicación, el promedio de edad fue 50,1 ± 13,0 años [IC 95%: 24,1 – 76,1 años, edad mínima 18 años, edad máxima 82 años]. No existen diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad entre los pacientes con y sin erradicación de la infección ($P = 0,367$) (Figura 4). En relación a las variables fumar, consumo de alcohol y conusmo de mate, no se encontraron diferencias significativas entre ellas y la erradicación del *H pylori* ($P = 0,191$, $P = 0,240$ y $P = 0,075$, respectivamente).

Los pacientes se agruparon de acuerdo a los diferentes planes terapéuticos recibidos y por períodos de 5 años. Respecto a la erradicación del *H pylori* para el tratamiento 1, la tasa global de erradicación con el triple plan fue del 67,4% (481 de 714 pacientes). Considerando los diferentes lapsos, para el quinquenio 1997-2001 la tasa de erradicación del *H pylori* fue del 75,0% y para el quinquenio 2002-2006 del 70,1% ($P = 0,201$). En el quinquenio 2007-2011 la tasa de erradicación disminuyó al 62,4%. La diferencia con respecto a los quinquenios previos fue estadísticamente significativa ($P = 0,014$) (Figura 5). Para el tratamiento 2 no se realizó la comparación de los resultados del TAE por quinquenio porque en los dos primeros se realizaron tratamientos en solo un paciente, lo cual no permite realizar el análisis (Tabla 2). Con el tratamiento 3, la tasa de erradicación del H pylori en el quinquenio 1997-2001 fue del 75,0% y en el quinquenio 2002-2006 del 71,4% ($P = 0,693$). En el quinquenio 2007-2011 la tasa de erradicación disminuyó al 51,5% y la diferencia tampoco fue significativa ($P = 0,121$) (Tabla 2).

Figura 3. *Porcentaje de erradicación global de la infección por Helicobacter pylori (HP).*

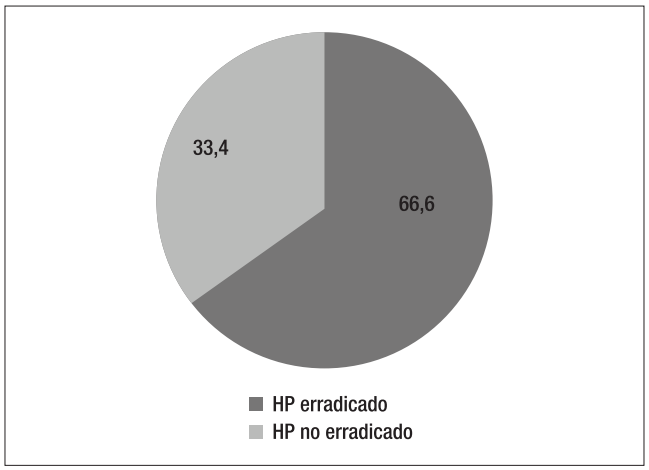


Figura 4. *Porcentajes de erradicación de Helicobacter pylori (HP) en función de la edad.*

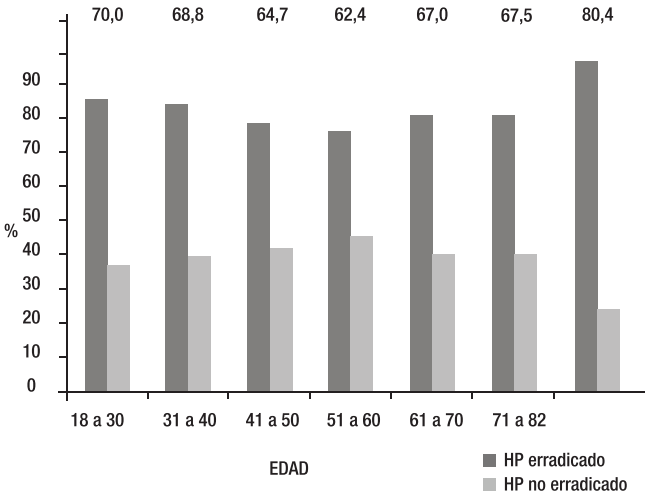
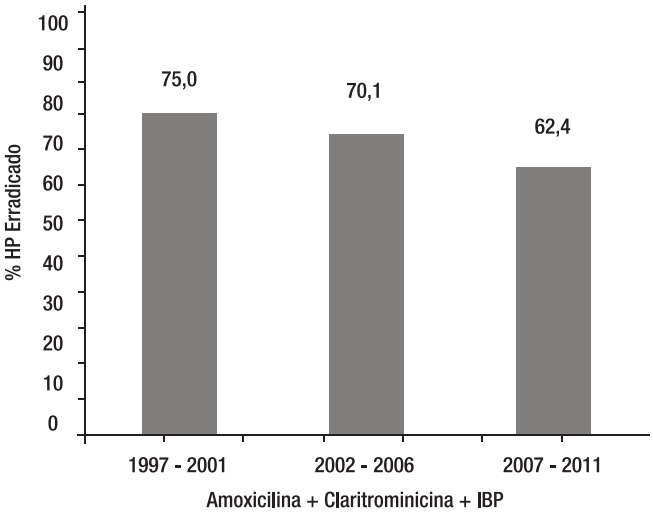


Figura 5. *Porcentajes de erradicación del Helicobacter pylori (HP) con Amoxicilina, Claritromicina e inhibidor de la bomba de protones (IBP) en los diferentes quinquenios.*



Discusión

En este estudio se evalúa la evolución de la tasa de erradicación de la infección por *H pylori* con diferentes tratamientos utilizados como primera línea en los últimos 15 años en Uruguay (1997-2011). Los pacientes se agruparon por tratamiento recibido y por períodos de cinco años. La tasa global de erradicación, considerando todos los tratamientos, fue de 66,6%. El triple tratamiento estándar con IBP,

Tabla 2. *Porcentaje de erradicación de Helicobacter pylori a lo largo del período del estudio para los tratamientos 2 y 3.*

Período	Tratamiento 2 Amoxicilina, levofloxacina, IBP	Tratamiento 3 Metronidazol, tetraciclina, IBP
1997-2001	100,0% (1,1)	75,0 (3/4)
2002 - 2006	0,0% (0/1)	71,4% (15/21)
2007 - 2011	62,3% (31/49)	51,5% (17/33)

Entre paréntesis se indica el número de pacientes que erradicaron respecto a los pacientes totales en ese período. hibidor de la bomba de protones
IBP: *inhibidor de la bomba de protones..*

amoxicilina y claritromicina fue el más utilizado. Cuando se consideraron los diferentes períodos para el triple plan estándar se observó que no hubo diferencias significativas entre los dos primeros quinquenios. Sin embargo, en el último quinquenio la tasa de erradicación descendió a 62,4% y la diferencia fue significativa. De los otros tratamientos evaluados, no se pueden sacar conclusiones dado el escaso número de pacientes incluidos.

La tasa de erradicación de la infección por *H pylori* en Uruguay es actualmente baja con los tratamientos de primera línea. En los últimos 10 años se ha observado un descenso, siendo más notorio en el último lustro, llegando tan solo al 62,4% con el triple plan. Esto es consistente con lo reportado a nivel internacional donde se registró un descenso de los índices de erradicación con niveles subóptimos. Especialmente se observa una disminución constante del número de pacientes que logran la erradicación con el tratamiento de primera línea estándar (IBP más dos antibióticos). Dos estudios multicéntricos en Estados Unidos reportan índices de erradicación bajos con el tratamiento estándar: 77%.[18,19] En un reciente trabajo randomizado que incluyó 39 centros de Europa se comunicó un índice de erradicación con el triple plan estándar de 55%, comparado con un 80% obtenido con la terapia cuádruple (subcitrato de bismuto, metronidazol, tetraciclina e IBP).[20]

La disminución de la eficiencia de la terapia contra *H pylori* observada en la mayor parte del mundo se vincula fuertemente con el incremento de la resistencia microbiana a la claritromicina.[21] En Uruguay, según datos de 2009 ésta se sitúa en un 12%, debajo del rango de corte aceptado (15% a 20%), por lo que teóricamente se podría recomendar el triple plan empírico para el tratamiento del *H pylori*. Otros factores también podrían influir en la eficacia de la erradicación, tales como la alta acidificación gástrica, la elevada carga bacteriana y el tipo de cepa presente, entre otros. Este descenso en los resultados del tratamiento de la infección con los tratamientos considerados clásicos hasta el momento actual ha llevado a la búsqueda de alternativas a la triple terapia con el fin de obtener tasas de erradicación mayores del 90%, que son las consideradas óptimas. Para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas se deben considerar varios factores: la resistencia bacteriana local y regional, el número de drogas a utilizar, la duración del tratamiento, las dosis y eventualmente el uso de nuevas drogas. El principal objetivo del tratamiento de la infección por *H pylori* es lograr altas tasas de erradicación y de esta manera curar la enfermedad ulcerosa, prevenir sus recurrencias y probablemente contribuir a prevenir el cáncer gástrico. Los datos de Uruguay coinciden con el aumento gradual de falla de los tratamientos observado en diferentes regiones geográficas. Para la comunidad científica continúa siendo un desafío encontrar un tratamiento eficaz y accesible para la infección por *H pylori*.

Concluimos que la tasa de erradicación de la infección por *H pylori* en Uruguay ha sido baja y ha descendido aún más con el correr de los años, encontrándose actualmente por debajo del nivel óptimo. Esto obliga a buscar tratamientos alternativos más eficaces para erradicar la infección y curar o prevenir las enfermedades que ocasiona. Estos tratamientos deberán adaptarse a la realidad nacional, sobre todo considerando la resistencia antibiótica y la disponibilidad de las drogas.

Financiación. *No se han generado gastos para este trabajo.*

Conflicto de intereses. *Los autores declaran no presentar conflicto de intereses al realizar este trabajo.*

Referencias

1. European Helicobacter Pylori Study Group. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 1997;41:8-13.

2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ, The European Helicobacter Study Group (EHSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772–781.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon A, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ, The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-664.
4. Gisbert J, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bry F, Bujanda L, Castro-Fernández M, Dominguez-Muñoz E, Ignasi Elizalde J, Forné M, Gené E, Gomollón F, Lanas A, de Argila CM, McNicholl AG, Mearin F, Molina-Infante J, Montoro M, Pajares JM, Pérez-Aisa A, Pérez-Trallero E y Sánchez-Delgado J. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por Helicobacter pylori. Gastroenterol Hepatol 2013;36:340-374.
5. Gonzaga Vaz Coelho L, León-Barúa R, Quigley EM, representatives of the Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). Latin-American Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2000;95:2688-2691.
6. Abdo-Francis JM, Uscanga L, Sobrino-Cossio S, Rivera-Ramos J, Huerta-Iga F, Tamayo de la Cuesta, J. III Consenso Mexicano sobre Helicobacter pylori. Rev Gastroenterol Mex 2007;72:321-338.
7. Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, Parente JM, Passos MCF, Moraes-Filho JPP. 3rd Brazilian Consensus on Helicobacter pylori. Arq Gastroenterol 2013;50:81-96.
8. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY, Jung HC, Hoang BH, Kachintorn U, Goh Kl, Chiba T, Rani AA. Second Asia–Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1587-1600.
9. Mauro M, Radovic V, Wolfe M, Kamath M, Bercik P, Armstrong D. 13C urea breath test for Helicobacter pylori: Evaluation of 10-minute breath collection. Can J Gastroenterol 2006; 20:775–778.
10. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis 2012;13:2-9.
11. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. Rev Colomb Cir 2011; 26:111-117.
12. Graham D, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistence. Gut 2010;59:1143-1153.
13. Mégraud F. H pylori antibiotic resistence: prevalence, importance and advances in testing. Gut 2004;53:1374-1384.
14. Fischbach L, Goodman K, Feldman M, Aragaki C. Source of variation of Helicobacter pylori treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. Int J Epidemiol 2002;31:128-139.
15. Torres-Debat ME, Pérez-Pérez G, Olivares A, Fernández L, Raisler K, González N, Stein S, Bazet MC, Alallón W, Cohen H. Antimicrobial susceptibility of Helicobacter pylori and mechanisms of clarithromycin resistence in strains isolated from patients in Uruguay. Rev Esp Enferm Dig 2009;101:757-762.
16. Vallejos C, Garrido L, Cáceres D, Madrid A, Defilippi C, Defilippi CC, Toledo H. Prevalencia de la resistencia a metronidazol, claritromicina y tetraciclina en Helicobacter pylori aislado de pacientes de la Región Metropolitana. Rev Méd Chile 2007;135:287-293.
17. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Pérez-Pérez G, Madrazo-De la Garza A, Dehesa M, González-Valencia G, Muñoz O. Increasing multidrug resistance in Helicobacter pylori strains isolated from children and adults in México. J Clin Microbiol 2001;39:2677-2680.
18. Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg J, Suchower L, Probst P, Levine JG. Esomeprazole-based Helicobacter pylori eradication therapy and the effect of antibiotic resistance; results of three US multicenter, double-blind trials. Am J Gastroenterol 2009;95:3393-3398.
19. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:99-107.
20. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguere M, Riviere M, Mégraud F. Helicobacter pylori eradication with capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet 2011;377:905-913.
21. Selgrad M, Malfertheiner P. Treatment of Helicobacter pylori. Curr Opin Gastroentero 2011;27:565-570.