



Frecuencia de la respuesta al tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* con la primera línea; experiencia en el Departamento de Gastroenterología del Hospital Juárez de México

Monserrate Lilibeth Largacha-Barreiro,* Eumir Israel Juárez-Valdés,* Alejandro Ramón Ángeles-Labra,* Felipe Zamarripa-Dorsey*

RESUMEN

Introducción: La evidencia actual muestra que las tasas de erradicación de *Helicobacter pilory* (Hp) obtenidas con el tratamiento basado en un inhibidor de la bomba de protones (IBPs), claritromicina y amoxicilina han disminuido en 70-85% debido a la creciente resistencia a la claritromicina. **Objetivo:** Evaluar la respuesta al tratamiento de erradicación de Hp de primera línea en los pacientes atendidos en consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México. **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de pacientes sometidos al tratamiento de erradicación de Hp a base de amoxicilina 1 gramo c/12 horas; claritromicina 500 mg c/12 horas y pantoprazol 40 mg c/12 horas por 14 días; de enero de 2011 a junio de 2015. **Resultados:** Se incluyeron 216 casos con diagnóstico histopatológico de Hp, edad promedio 40 años, 78% del género femenino (n = 169), posterior al tratamiento para evaluar la erradicación de Hp se aplicó la prueba de aliento en 80% (n = 173) de los pacientes y en el restante 20% (n = 43) la prueba de antígeno en heces; resultando negativas en 74% (n = 160) y 10% (n = 22) respectivamente, 16% (n = 34) de pacientes requirieron tratamiento de segunda línea, en quienes 67.64% (n = 23) resultaron negativas y al resto se le sometió a manejo de tercera línea. **Conclusiones:** La resistencia al tratamiento de primera línea es menor que la reportada en Estados Unidos.

Palabras clave: *Helicobacter*, *tratamiento*, *eradicación*, *resistencia*.

ABSTRACT

Introduction: Current evidence shows that *Helicobacter pilory* (Hp) eradication rates obtained with treatment based on a proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin and amoxicillin have decreased to 70-85%; due to increasing resistance to clarithromycin. **Objective:** To evaluate the response to eradication treatment for Hp. Of the first line in the patients treated in the external consultation of Gastroenterology of the Hospital Juárez de México. **Material and methods:** Retrospective, descriptive study with records of patients undergoing treatment for Hp eradication. A base of amoxicillin 1 gram w/12 hours; claritromycin 500 mg with 12 hours and pantoprazol 40 mg with 12 hours for 14 days; From January 2011 to June 2015. **Results:** We included 216 cases with histopathological diagnosis of Hp, mean age 40 years, 78% of females (n = 169), post-treatment, to evaluate eradication of Hp 80% breath test (n = 173) of the patients and the rest 20% (n = 43) antigen in feces; (n = 22), respectively, 16% (n = 34) of patients required second-line treatment, of which 67.64 (n = 23) were negative and the rest were submitted to third line handling. **Conclusions:** Resistance to first-line treatment is lower than that reported in the United States of North America.

Key words: *Helicobacter*, *treatment*, *eradication*, *resistance*.

* Departamento de Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

Recibido: 14/12/2016. Aceptado para publicación: 10/01/2017.

INTRODUCCIÓN

En los países en desarrollo la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) constituye un problema de salud pública. La alta prevalencia de la infección exige el desarrollo de intervenciones del sector de salud. Es probable que la vacunación terapéutica sea la única estrategia que logre determinar una diferencia decisiva en la prevalencia e incidencia a nivel mundial.¹

Afortunadamente, no todos los métodos de manejo de Hp son caros y con un análisis lógico de las características de la enfermedad en cada país puede lograrse un plan de tratamiento óptimo.¹ La infección por Hp constituye tal vez la infección crónica más extensamente difundida en la especie humana; afecta a 50% de la población mundial y hasta 90% en países en desarrollo.^{1,2} Los factores que influyen en su incidencia y prevalencia son la edad, etnia, género, geografía y estatus socioeconómico. La prevalencia general es alta en los países en desarrollo y más baja en los países desarrollados. Dentro del mismo país puede haber una variación igualmente amplia en cuanto a la prevalencia entre las poblaciones urbanas de mayor nivel económico y las poblaciones rurales.²

En los últimos meses se han presentado en foros internacionales numerosos trabajos de investigación clínica sobre Hp, la mayoría de ellos se enfoca en nuevas medidas diagnósticas así como en la elección de tratamientos de erradicación efectivos, en particular en el caso de la resistencia a antibióticos.³⁻¹¹

Las cepas de Hp resistentes a antibióticos se han incrementado a nivel global. Se ha considerado que este hecho es la causa de que las tasas de erradicación disminuyan de modo progresivo. Esta resistencia varía en grado notable en las diversas regiones geográficas, pero su aumento es un problema a nivel mundial y puede presentarse en cualquiera de los antibióticos de los esquemas de erradicación de Hp en Estados Unidos, la frecuencia de resistencia al metronidazol es de 25% (rango, 18-50%) y a la claritromicina de 7 a 14%. En China se ha detectado resistencia al metronidazol desde 1993 y hay evidencia de que la resistencia a los fármacos metronidazol, claritromicina, levofloxacina y amoxicilina va en aumento. Un estudio investigó la prevalencia en la resistencia de *H. pylori* a estos cuatro antibióticos desde mediados de 2008 a 2010. Se incluyeron 110 pacientes de quienes se tomaron biopsias para cultivo y para la prueba Etest (método manual ideal para las operaciones de antibiograma rutinarias, que consiste en un gradiente de concentración de antibióticos predefinido colocado en una tira plástica

que es utilizada para determinar la concentración inhibitoria mínima [MIC] de antibiótico) y se observó que las cepas presentaron 47% de resistencia al metronidazol, 14% a la claritromicina, 10% a la levofloxacina y 3.6% a la amoxicilina. La resistencia combinada al metronidazol y a la claritromicina fue de 5%. No se informó resistencia combinada a la claritromicina y la levofloxacina. La resistencia a los antibióticos no se relacionó con edad ni sexo de los pacientes.^{3,11,12}

La meta del tratamiento de erradicación de *H. pylori* consiste en eliminar la bacteria corroborada por una prueba para detección de la bacteria negativa cuatro semanas después de concluir el tratamiento. El tratamiento ideal debe ser bien tolerado, con mínimos efectos adversos y efectivo en términos de costo. La recomendación de un tratamiento de erradicación de Hp se basa en la disponibilidad de antibióticos, patrones de resistencia a antibióticos en la región geográfica en particular y disponibilidad de los fármacos en relación con el costo.³

Por lo explicado anteriormente podemos especificar que gracias a estudios recientes en los que se sugiere que las tasas de erradicación obtenidas por tratamiento de primera línea con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), claritromicina y amoxicilina han disminuido de 70 a 85%, en parte debido a la creciente resistencia a la claritromicina. Los predictores más importantes de fracaso del tratamiento anti-Hp incluyen incumplimiento del tratamiento y resistencia a los antibióticos. Se mantiene la especificación de que a pesar de la resistencia bacteriana en estas últimas dos décadas, debe continuarse con la triple terapia basada en claritromicina, metronidazol y el inhibidor de la bomba de protones, aun cuando se conozca el aumento de la prevalencia de resistencia primaria a la claritromicina y metronidazol. Se sabe que con un régimen de 14 días mejora la tasa de éxito.^{4,5}

Pueden citarse los resultados a favor de la respuesta de la triple terapia convencional en un cohorte sistémico y un metaanálisis revela que al llevarla a 14 días se alcanza una mayor tasa de erradicación en comparación con siete y 10 días y se obtiene una ganancia terapéutica de + 8%.^{6,7} Aunque la tasa de resistencia primaria a la claritromicina es > 15% en Italia, se le sigue sugiriendo como primera línea.⁸

Si nos referimos a América Latina, se logran tasas de curación de hasta 82.2% con el uso de la terapia triple por 14 días, observando además que fueron mayores que las de los pacientes concomitantes 73.6% o secuenciales 76.5%, probablemente debido a la alta prevalencia (> 80%) de la resistencia al metronidazol en cepas de



Helicobacter pylori, esto explica que un mismo régimen terapéutico puede ser más exitoso en un área geográfica específica que en otra.¹⁰

Por lo expuesto anteriormente es importante conocer los porcentajes de erradicación de Hp en población mexicana con este esquema de tratamiento.

El objetivo de este estudio consistió en evaluar la respuesta al tratamiento de erradicación de Hp de primera línea convencional, con el uso de dos antibióticos y un inhibidor de bomba, en los pacientes atendidos en consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y no controlado de pacientes portadores de Hp, diagnosticados y tratados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México de enero de 2011 a junio de 2015; para su análisis se incluyeron los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios: los diagnosticados mediante biopsias gástricas con el protocolo Sydney modificado y estudio histopatológico, sin distinción en la edad, sexo, condición étnica ni social o hallazgos endoscópicos. Se estudiaron en este grupo de pacientes el resultado de biopsias gástricas y la respuesta al tratamiento.

Posterior a su diagnóstico, los pacientes recibieron tratamiento convencional por un periodo de 14 días, que consiste en amoxicilina 1 gramo c/12 horas, claritromicina 500 mg c/12 horas y pantoprazol 40 mg c/12 horas. A cuatro semanas de concluir su tratamiento fueron sometidos a pruebas de erradicación de Hp; se excluyeron pacientes que no hubieran completado los días

de tratamiento establecido, pacientes con tratamiento previo de erradicación de Hp y pacientes a quienes no se les hubiera aplicado el test de aliento y/o antígeno en heces; a la vez se descartaron los pacientes con pruebas serológicas, ya que en este grupo no podría corroborarse la erradicación.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa SPSS versión 13 para Windows, las variables continuas se presentaron en medias y desviación estándar.

RESULTADOS

Se incluyeron para su análisis 216 expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de Hp (Cuadro 1), con una edad media de 40 años (rango 18-81) y de los cuales 78% fueron del sexo femenino (n = 169).

De acuerdo con hallazgos en macroscopia y según la endoscopia digestiva alta (Cuadro 2) se diagnosticó con más frecuencia la gastropatía crónica erosiva en 99 pacientes, lo que representa 46% de los casos, seguida de las gastropatías crónicas en 87 endoscopias (40%) y pangastritis crónica en 30 pacientes (14%) (Figura 1). Las indicaciones para realizar la endoscopia digestiva se muestran en el cuadro 2. En 83% fue por síndrome dispéptico (n = 180).

El tipo histológico predominante fue gastritis crónica folicular con actividad moderada Hp+ (47%), seguido de gastritis crónica difusa con actividad leve Hp+ (36%), metaplasia intestinal incompleta (16%) y cáncer gástrico en 0.9% (Figura 2).

Después de concluido el tratamiento de primera línea, las pruebas indirectas de detección que se aceptaron fueron test de aliento para Hp en 80% (n = 173) y antígeno en heces en 20% (n = 43).

De los pacientes con prueba de aliento (n = 173) resultaron negativos 74% (n = 160) posterior a tratamiento de primera línea, siendo positivos 6% (n = 13); se aplicó la prueba de antígeno en heces en 43 pacientes con

Cuadro 1. Distribución de pacientes según su género con infección por *Helicobacter pylori*.

Año	Distribución de pacientes por género			Total de pacientes		
	Hombres	%	Mujeres	%	N	%
2011	8	3.70	25	11.57	33	15.27
2012	10	4.62	36	16.66	46	21.29
2013	7	3.24	42	19.44	49	22.68
2014	13	6.01	52	24.07	65	30.09
2015	9	4.16	14	6.48	23	10.64
Total	47	21.75	169	78.24	216	99.97

Cuadro 2. Indicaciones para realizar endoscopia digestiva alta en los pacientes atendidos en la consulta externa de Gastroenterología.

Motivos de la endoscopia	Casos	%
Dispepsia	180	83
Gastritis crónica	19	9
ERGE	17	8
Total	216	100

Cuadro 3. Respuesta a tratamientos aplicados para erradicar *H. pylori* y los resultados de pruebas postratamiento.

Prueba realizada	Pacientes	Resultado de pruebas posterior a tratamiento				
		Negativos	Positivos			
Clarithromicina + amoxicilina + omeprazol						
Test de aliento	173	80%	160	74%	13	6%
Antígeno en heces	43	20%	22	10%	21	10%
Bismuto + tetraciclina + metronidazol + omeprazol						
Test de aliento	34	16%	23	11%	11	5%
Levofloxacina + amoxicilina + omeprazol						
Test de aliento	11	5%	9	4%	1	1%

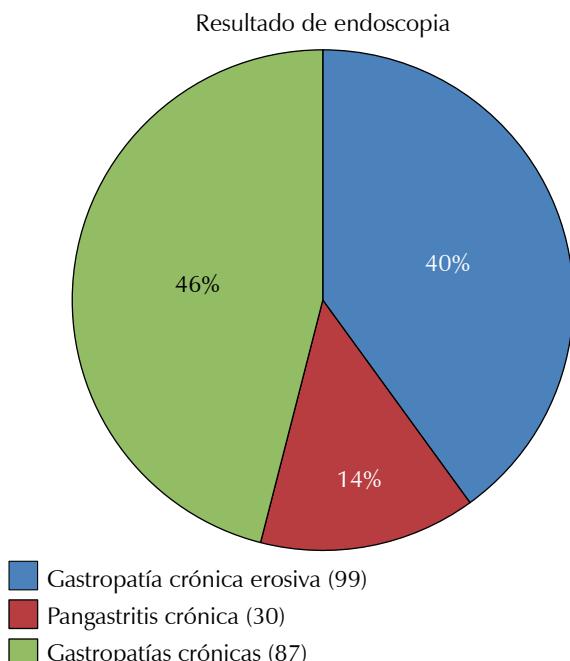


Figura 1. Reportes endoscópicos de pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta.

resultados negativos en 10% ($n = 22$), de los casos posteriores a tratamiento de primera línea, 34 pacientes no respondieron a dicho tratamiento, que representan 16% de pacientes, quienes se sometieron a un tratamiento de erradicación de segunda línea, de los cuales 11% ($n = 23$) dieron pruebas de aliento negativas y 5% ($n = 11$) requirieron tratamiento de tercera línea (Cuadro 3 y Figura 3).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que el porcentaje de respuesta es 84% en población del Hospital Juárez de México, en comparación con lo descrito en la literatura mundial que es de 85% y que puede disminuir hasta 70%.¹³⁻¹⁵

Debido al aumento progresivo de la resistencia a la claritromicina, recientemente se ha descrito la misma terapéutica en la literatura, pero incluyendo el uso de bismuto y de esta manera puede considerarse como otro tratamiento de primera línea,^{7,8,13,15} aunque debe tenerse en cuenta que ambos tratamientos de primera línea pueden tener de 20 a 25% de fallas.^{6,16-21}

El creciente grado de resistencia a la levofloxacina también pone en peligro la posibilidad de su empleo empírico como parte de un esquema de erradicación. La terapia secuencial (IBP-amoxicilina por cinco días seguida de IBP-claritromicina tinidazol o metronidazol por cinco días más) se ha utilizado cada vez más como tratamiento de segunda línea, incluso ha surgido el cuestionamiento sobre si éste debe ser en fecha posterior al tratamiento de primera línea para infección por *Helicobacter pylori*.^{8,16,22-28}

La resistencia a los antibióticos se relaciona con mutaciones puntuales en distintos genes, por lo que evoluciona a lo largo de los años.^{8,10,12}

Debido al fenómeno de resistencia bacteriana a los antibióticos, existen unas pruebas que determinan la sensibilidad o resistencia al antibiótico de la cepa de *H. pylori* de un paciente en particular. Estas pruebas pueden ser especialmente útiles en los casos en los que

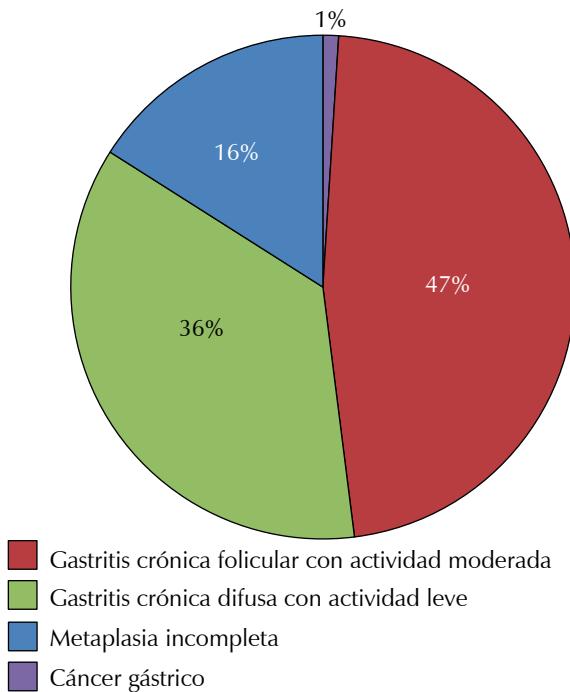


Figura 2. Resultados de reportes anatopatológicos de las biopsias endoscópicas realizadas.

un paciente ha presentado persistencia de la infección después de dos o más esquemas de erradicación. Entre otros factores, las tasas de erradicación de *H. pylori* dependen de la actividad del citocromo P450 2C19 (CYP2C19).^{3,9,10}

Los estudios de genética molecular podrían ser útiles para valorar estos aspectos y diseñar de manera personalizada el tratamiento óptimo para cada caso;^{7,9,10} no obstante, el presente estudio carece de este tipo de pruebas para los pacientes que no respondieron al tratamiento, por lo que se considera un punto débil. Cabe indicar que nuestro hospital no cuenta con ellas.

CONCLUSIONES

Ochenta y cuatro por ciento de nuestra población respondió al tratamiento de primera línea, este porcentaje obtenido en el estudio demuestra que nuestros pacientes no tienen una resistencia tan alta como la reportada en Estados Unidos, que va de cifras de 80 a 75%; por ello como primera opción de tratamiento podría usarse la terapia triple convencional. De los resultados anexos se establece que la principal indicación para realizar un estudio endoscópico fue la dispepsia, el hallazgo endoscópico más frecuente fue la gastropatía crónica

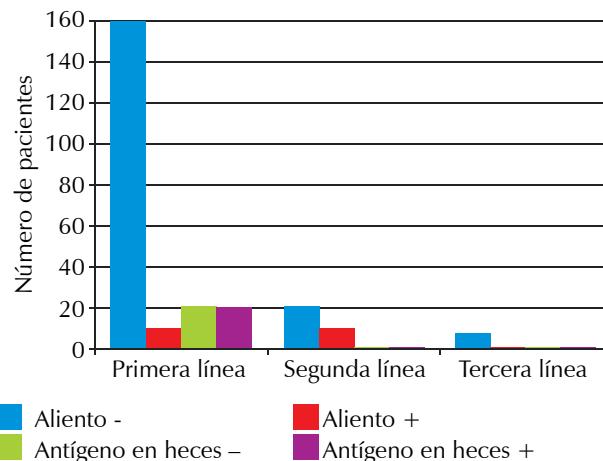


Figura 3. Respuesta a tratamientos aplicados para erradicar *H. pylori* y los resultados de pruebas postratamiento.

y la presencia de Hp asociado a pacientes con cáncer gástrico en 0.9% de la población estudiada.

REFERENCIAS

- Hunt RH, Xiao SD, Megraud FF, Leon-Barrúa R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. Gastroenterol Latinoam 2010; 21(2):165-81.
- Guía clínica AUGE. Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente con úlcera péptica Ministerio De Salud. Guía Clínica. Santiago: MINSAL; 2013. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/db8329e1effc9a22e040010165015626.pdf3>.
- Noble-Lugo A. Novedades en *Helicobacter pylori*. Rev Gastroenterol Mex 2011; 76 (Supl.1): 29-32.
- Mégraud F. Current recommendations for *Helicobacter pylori* therapies in a world of evolving resistance. Gut Microbes 2013; 4(6): 541-8.
- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010; 59(8): 1143-53.
- Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GL, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. Cochrane Database Syst Rev 2013; (12): CD008337.
- Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang C et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015; 351: h4052.
- Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43(4): 514-33.
- Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, et al. Treatment strategy to eradicate *Helicobacter pylori* infection: impact of pharmacogenomics-based acid inhibition regimen and alternative antibiotics. Expert Opin Pharmacother 2007; 8(16): 2701-17.



10. Lee JW, Kim N, Nam RH, Park JH, Kim JM, Jung HC, et al. Mutations of *Helicobacter pylori* in fluoroquinolone resistance and the effect of point mutation of *gyrA* on the second line eradication therapy in Korea. *Helicobacter* 2011; 16(4): 301-10.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/florence consensus report. *Gut* 2012; 61(5): 646-64.
12. 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; 378(9790): 507-14.
13. De Francesco V, Bellesia A, Ridolab L, Mantac R, Zulld A. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines. *Ann Gastroenterol* 2017; 30(4): 373-9.
14. Huang CC, Tsai KW, Tsai TJ, Hsu PI. Update on the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection - a continuing challenge from an old enemy. *Biomark Res* 2017; 11: 5-23.
15. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Sys Rev* 2016; (6): CD009034.
16. Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8): 1808-25. *Epub* 2007 Jun 29.
17. Gibert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36(5): 340-74.
18. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(2): 177-86.
19. Rodríguez-García JL, Carmona-Sánchez R. Dispepsia funcional y dispepsia asociada a infección por *Helicobacter pylori*: ¿son entidades con características clínicas diferentes? *Rev Gastroenterol Mex* 2016; 81(3): 126-33.
20. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control* 2013; 24(2): 209-15.
21. Carmona-Sánchez R. ¿Cuál es el papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la dispepsia en el 2015? In trastornos funcionales digestivos y enfermedades gastroduodenales. Clave Editorial México 2015; 66-74.
22. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S, et al. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol* 2014; 20(27): 8957-63.
23. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 559-78.
24. Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, Peura DA, Garabedian-Ruffalo SM, Laine L. *Helicobacter pylori*-related disease: Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1285-91.
25. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(12): 2330-38.
26. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(12): 1949-58.
27. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1833-55.
28. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(12): 1939-47.

Solicitud de sobretiros:

Felipe Zamarripa-Dorsey
Servicio de Gastroenterología,
Hospital Juárez de México.
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm 5160,
Col. Magdalena de las Salinas,
C.P. 07760, Del. Gustavo A. Madero,
Ciudad de México, México.
Tel. 57477560, ext. 7417
Correo electrónico: gastrozama@yahoo.com.mx