

# Erradicación de *Helicobacter pylori*: esquema triple tradicional versus mismo esquema más probiótico

José Ernesto Sahagún-Flores,\* Luis Salvador López-Peña,\* Juan de la Cruz-Ramírez Jaimes,\* Mónica Susana García-Bravo,\* Rosalba Peregrina-Gómez,\*\* Javier Eduardo García de Alba-García\*\*\*

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la eficacia del tratamiento triple convencional adicionado con lactobacilos Casei cepa Shirota en comparación con tratamiento triple convencional sin lactobacilos, contra *Helicobacter pylori*.

**Material y métodos:** Estudio clínico, aleatorio, comparativo, que incluyó pacientes de uno y otro sexo portadores de *Helicobacter pylori*, estudiados mediante endoscopia, biopsia y serología. El grupo control recibió tratamiento triple tradicional con claritromicina, amoxicilina y omeprazol; y el grupo activo, el mismo tratamiento más lactobacilos Casei cepa Shirota. A las ocho semanas, con la prueba del aliento se determinó la erradicación de *Helicobacter pylori*.

**Resultados:** El grupo activo constó de 31 pacientes, de los cuales en 29 (94 %) se logró erradicar *Helicobacter pylori*. De 33 pacientes del grupo control se logró la erradicación en 25 (76 %). La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) a favor del grupo cuyo tratamiento incluyó lactobacilos Casei cepa Shirota.

**Conclusiones:** El tratamiento triple más lactobacilos Casei cepa Shirota se asocia con mayor frecuencia de erradicación de *Helicobacter pylori*, que el tratamiento triple sólo.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, gastritis, lactobacilos, tratamiento de erradicación, probiótico.

## Summary

**Background:** We undertook this study to determine the effectiveness of triple treatment associated with lactobacillus Casei strain Shirota against *Helicobacter pylori*, in comparison with triple conventional treatment without lactobacillus.

**Methods:** We designed a clinical comparative randomized study that included patients of both sexes infected by *Helicobacter pylori*. Patients were studied with endoscopy, biopsy and serology. Control group received traditional triple treatment with claritromycin, amoxicillin and omeprazole, and the active group received the same treatment plus lactobacillus Casei strain Shirota. With the breath test at 8 weeks we determined the eradication of *Helicobacter pylori*.

**Results:** In the active group we included 31 patients. After treatment, in 29 persons (94 %) it was possible to eradicate the *Helicobacter pylori*. On the other hand, the control group was comprised of 33 patients who received only the traditional triple treatment; eradication was achieved in 25 patients (76 %). Significant differences ( $p < 0.05$ ) were observed in favor of active group treatment.

**Conclusions:** Traditional triple treatment plus lactobacillus Casei strain Shirota is associated with a higher frequency of eradication of *Helicobacter pylori* than triple treatment alone.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, gastritis, lactobacillus, eradication treatment, probiotics.

## Introducción

El conjunto de enfermedades gastrointestinales que conforman la úlcera péptica, tanto gástrica como duodenal, y la gastritis, es considerado un problema importante de salud que afecta fuertemente las economías de los países; en Estados Unidos se calcula que al año el impacto por gastos directos que provoca por el ausentismo laboral aunado a los gastos por concepto de medicamentos es superior a 20,000 millones de dólares.<sup>1</sup> La gastritis tiene una frecuencia en la población general que oscila de 2 a 40 %, dependiendo de la zona geográfica.<sup>2</sup>

Hace algunos años se consideraba que la patogenia de este conjunto de enfermedades se debía al papel del ácido y la pepsina, pero desde hace poco más de una década se considera que numerosas alteraciones que presentan los pacientes con estas enfermedades son consecuencias directas de la infección por una bacteria llamada *Helicobacter pylori*.<sup>3</sup>

\* Departamento de Medicina Interna y Gastroenterología, Hospital “Valentín Gómez Farías”, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

\*\* Laboratorio Yakul.

\*\*\* Unidad de Investigación Social, Epidemiológica y de Servicios de Salud, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

### Solicitud de sobretiros:

Javier Eduardo García de Alba-García,

Unidad de Investigación Social, Epidemiológica y de Servicios de Salud, Centro Médico Nacional de Occidente, Belisario Domínguez 1000, Guadalajara, Jalisco.

Tel.: (33) 3617 0060. E-mail: javier\_9104@yahoo.com.

Recibido para publicación: 21-07-2006

Aceptado para publicación: 12-04-2007

*Helicobacter pylori* afecta a cerca de la mitad de la población mundial. La gama de alteraciones relacionadas incluyen desde la dispepsia no ulcerosa hasta úlcera duodenal, úlcera gástrica y gastritis. Incluso se ha relacionado con cáncer gástrico y con algunos tipos de linfoma gástrico.<sup>3,4</sup> Por tal motivo, esta bacteria ha cobrado en pocos años una inusitada importancia. Fue descubierta en 1984 por Marshall.<sup>5</sup> Es un bacilo gramnegativo curvo, característica que le da su nombre.

Ante las evidencias de su relación con gastritis y úlcera péptica, *Helicobacter pylori* se constituyó en blanco de la terapia antimicrobiana y en 1994 los institutos nacionales de salud de Estados Unidos establecieron la necesidad de tratar con antibióticos a los pacientes con úlcera o gastritis e infección concurrente.<sup>6</sup> Desde entonces a la fecha se han intentado múltiples esquemas de manejo. En 1997, *The Maastricht Consensus Report* estableció que el estándar de oro para erradicar *Helicobacter pylori* consistía en una terapia triple: amoxicilina + claritromicina por siete días + supresión de la producción ácida del estómago por cuatro semanas;<sup>7</sup> aunque es un buen esquema terapéutico, no es tolerado por algunos pacientes, además de que existe resistencia de algunas cepas. Por ello se han establecido esquemas triples y cuádruples, sin embargo, los efectos han sido más adversos;<sup>8</sup> entre los medicamentos están las quinolonas, como levofloxacin, además de rabeprazol y amoxicilina, con respuesta aceptable.

La erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes diabéticos es menos eficaz que en los no diabéticos y se han intentado varios manejos incluyendo tinidazol + pantoprazol + claritromicina, sin embargo, los índices de erradicación no rebasan 80 %.<sup>9</sup> Con esquemas cuádruples se ha logrado éxito hasta en 88 %, pero el incremento de los efectos secundarios no permite considerarlos de elección.<sup>10</sup>

El *Maastricht Consensus Report*,<sup>11</sup> aceptado internacionalmente como la máxima autoridad para el manejo de úlcera péptica por *Helicobacter pylori*, consideró que el tratamiento de elección es el esquema triple amoxicilina-claritromicina-inhibidor de bomba de protones, que tiene una efectividad de 80 % y provoca menos efectos indeseables que el tratamiento cuádruple.

Debido a que a la fecha no existe un esquema completamente satisfactorio para erradicar a este microbio, se han intentando otras opciones; dentro de esa búsqueda los probióticos han demostrado eficacia en algunos trastornos gastrointestinales, por lo cual podrían ser una alternativa en este campo.<sup>12</sup>

Los probióticos son lactobacilos que han sido utilizados en la prevención y tratamiento de algunas patologías gastrointestinales como la diarrea secundaria a antibióticos y la diarrea del viajero; se han empleado como coadyuvantes en el manejo de la constipación, la digestión de la lactosa, colitis por *Clostridium difficile*, en la diarrea por rotavirus, en la deficiencia de lactasa y en enfermedades inflamatorias del intestino, como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa crónica inespecífica, así como en síndrome de colon irritable.<sup>13-15</sup>

Drouin encontró que los lactobacilos Casei cepa Shirota mostraban actividad *in vitro* contra *Helicobacter pylori*,<sup>16</sup> hallazgo que sugirió incorporar el probiótico en los nuevos esquemas de tratamiento<sup>17-21</sup> para interferir el modo de transmisión de *Helicobacter pylori*,<sup>8,22-23-27</sup> reducir el grado de prevalencia de éste en la población (50 %), la frecuencia de las gastritis (*Helicobacter pylori* se ha encontrado en 90 % de los casos), eliminar un factor asociado con el cáncer gástrico (*Helicobacter pylori* se asocia en 70 %),<sup>28,29</sup> en suma, para mejorar el resultado de los actuales esquemas de tratamiento de la úlcera péptica, eficaces sólo en 80 % de los casos.<sup>9</sup>

Por lo anterior, nuestro objetivo fue determinar la eficacia del tratamiento triple asociando con lactobacilos Casei cepa Shirota, contra *Helicobacter pylori* en comparación con el tratamiento convencional triple sin lactobacilos.

## Material y métodos

El universo de trabajo lo constituyeron los derechohabientes asistentes durante el año 2005, al Servicio de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital “Valentín Gómez Farías”, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, en Guadalajara, Jalisco. Suficientes para completar una muestra aleatoria, representativa, calculada con 5 % de error y 95 % de confianza, según la fórmula de Feinstein:  $2 PQ \chi^2/\Delta^2$ , que arrojó un mínimo de 21 pacientes para cada grupo de estudio.<sup>30</sup>

Fueron incluidos 71 pacientes de uno y otro sexo (52 % hombres y 48 % mujeres), con edades entre 20 y 65 años, escolaridad igual o superior a la básica, historia de enfermedad ácido péptica con más de seis meses de evolución, portadores demostrados de *Helicobacter pylori* mediante estudio de endoscopia, muestra histológica enviada de manera ciega al patólogo y por serología, y que mediante consentimiento informado aceptaron participar en el estudio.

No se incluyeron mujeres embarazadas, pacientes con hemorragia digestiva, neoplasia o alergia a alguno de los medicamentos del esquema. Se excluyeron quienes no completaron el tratamiento.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los siguientes grupos de comparación:

- *Grupo activo*: 1 g de amoxicilina, vía oral, cada 12 horas por siete días + 500 mg de claritromicina, vía oral, cada 12 horas por siete días + 20 mg de omeprazol, vía oral, cada 12 horas + 8000 millones de lactobacilos Casei cepa Shirota tres veces al día.
- *Grupo tradicional*: el mismo esquema medicamentoso sin lactobacilos.

En ambos grupos se continuó con el omeprazol por 21 días más (en total 28 días); mediante prueba del aliento a las ocho semanas se determinó la erradicación de *Helicobacter pylori*.

## Resultados

En el grupo activo ingresaron 35 pacientes cuya edad osciló entre 28 y 57 años, con un promedio de  $45.19 \pm 8.8$ . Completaron el tratamiento 31 pacientes (89 %), de los cuales en 29 ( $94 \pm 8.3$  %) se logró erradicar *Helicobacter pylori*. Las cuatro pérdidas de pacientes se debieron a cambio de opinión, problemas familiares, toma incorrecta y por presentar diarrea, sabor "metálico" y molestias abdominales después de ingerir los medicamentos (un paciente).

En el grupo tradicional ingresaron 36 pacientes con un rango de edad de 34 a 61 años, con un promedio de  $45.34 \pm 7.5$ . Completaron el tratamiento 33 participantes y en 25 ( $75 \pm 14.5$  %) se logró la erradicación. En este grupo las tres pérdidas fueron por no regresar a control médico, cambio de opinión y por considerar el paciente que el tratamiento podía estar provocando alergia.

En los grupos analizados no se presentaron diferencias estadísticas ( $p > 0.05$ ) en cuanto edad, sexo y escolaridad de los participantes. La diferencia entre los porcentajes de erradicación fue estadísticamente significativa mediante  $\chi^2$  ( $p = 0.04$ ), a favor del grupo activo. Las pérdidas de pacientes en ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

## Discusión

La alta prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*, su asociación con la enfermedad ácido péptica e incluso con el cáncer gástrico, plantean la necesidad de buscar alternativas para reducir la frecuencia de la infección, evitando la reinfección y los casos secundarios.

A la fecha, la opción más viable es reducir la prevalencia a través del tratamiento mediante la terapia triple recomendada por el *Maastricht Consensus Report* (amoxicilina-claritromicina-inhibidor de la bomba de protones), supliendo alguno de los antibióticos por metronidazol, con lo cual se ha logrado erradicar el *Helicobacter pylori* en 80 %. Cuando se utilizan cuatro fármacos simultáneamente la eficacia se eleva a 88 %, sin embargo, se incrementan los efectos indeseables, a tal grado que cerca de 40 % de los pacientes abandona el tratamiento.<sup>10,11</sup>

En nuestra investigación, la confirmación de la presencia inicial de *Helicobacter Pylori* (mediante biopsia, el estándar de oro) y de la erradicación del bacilo (mediante prueba del aliento, cuya sensibilidad y especificidad son de 100 y 98 %, respectivamente),<sup>31</sup> dan validez a los resultados obtenidos, representativos para la población participante.

En el grupo con el esquema terapéutico triple tradicional adicionado con lactobacilos Casei cepa Shirota, se erradicó el *Helicobacter pylori* en 94 % de los casos, 6 % más que con el empleo de cuatro fármacos y con más ventajas:

- Reducción del costo de un fármaco.
- Disminución de la posibilidad de crear resistencia bacteriana.

- Mayor y mejor tolerancia, ya que sólo 3 % de los pacientes refirió efectos indeseables, a diferencia de 40 % de los pacientes con esquema cuádruple.<sup>11</sup>

Otro posible beneficio es la colonización del tracto digestivo por un probiótico que al inhibir a *Helicobacter pylori*<sup>32,33</sup> puede hasta cierto punto prevenir la reinfección y hacer más sustentable la erradicación, al estabilizar la mucosa gástrica temporalmente.<sup>34-37</sup>

Por otra parte, el porcentaje de erradicación alcanzado en nuestro grupo control (76 %) es similar ( $p > 0.05$ ) al indicado por Torres y colaboradores<sup>38</sup> con el mismo esquema triple. Ambos resultados presentan casi 20 puntos porcentuales más que el esquema triple alternativo que utiliza metronidazol en lugar de alguno de los antibióticos;<sup>38</sup> creemos que esta reducción de eficacia puede ser ocasionada por la amplia utilización del antiparasitario en nuestro país, a diferencia de los países más desarrollados donde la prevalencia de parasitosis es menor. Esta situación lleva a pensar que el esquema triple alternativo más metronidazol no es recomendable para nuestro medio y que dado el potencial riesgo de incrementar la resistencia por *Helicobacter pylori*, debemos ser cautos en la prescripción de esquemas con antibióticos y seguir investigando con un enfoque ecológico y sustentable de la enfermedad ácido péptica.

La terapéutica sinérgica de antibióticos y probióticos puede ser una opción razonable, habrá que tomar en cuenta para un futuro que los lactobacilos Casei cepa Shirota han demostrado eventualmente resistencia espontánea a 12 antibacterianos (incluidos amoxilina y metronidazol), situación que podría transferirse a otras bacterias, si bien continúan siendo altamente sensible a los antibióticos usados comúnmente en la clínica, y, además, no han exhibido genes de resistencia a los antibióticos, salvo su plásmido de resistencia a la lactosa.<sup>36,37</sup>

Por último, es importante señalar que por el tipo de diseño y muestra empleados, nuestros resultados si bien son alentadores sólo podemos extrapolarlos al tipo de población estudiada, por lo que consideramos debe seguirse investigando para ampliar el número de pacientes tratados adecuadamente, con el fin de acumular mayor evidencia.

## Conclusiones

De acuerdo con este estudio, en la población analizada el triple esquema tradicional de tratamiento con probiótico se asoció con mayor frecuencia de erradicación de *Helicobacter pylori*, que el tratamiento triple solo.

## Referencias

1. Del Valle J. Úlcera péptica y trastornos relacionados. En: Jamson JL, editor. Principios de medicina interna. México: McGraw-Hill;2006. pp. 1924-1942.

2. Herrera MA. Gastritis. En: Halabe J, Lifshitz A, López J, Ramiro M, editores. México: McGraw-Hill Interamericana;1997. pp. 483-490.
3. Siavoshi F, Malekzadeh R, Daneshmand M, Ashktorab H. *Helicobacter pylori*: endemic and gastric disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:2075-2080.
4. Lehours P, Megraud F. *Helicobacter pylori* infection and gastric MALT lymphoma. *Roczn Akad Bialymst* 2005;50:54-61.
5. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
6. Anon. NIH Consensus Conference *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
7. Anon. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997;41:8-13.
8. Kang MS, Park DI, Yun JW, Oh SY, Yoo TW, Park JH, et al. Levofloxacin-azithromycin combined triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:30-36.
9. Hsu PI, Lai KH, Lin CK, Chen WC, Yu HC, Cheng JS, et al. A prospective randomized trial of esomeprazole versus pantoprazole based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2393-2394.
10. Gasbarrini A, Ojetto V, Armuzzi A, et al. Efficacy of a multistep strategy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:79-83.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. European *Helicobacter pylori* Study group. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
12. Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, Thornton G, Morrissey D, O'Halloran S, et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr* 2001;73(suppl):386S-392S.
13. Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1339-1343.
14. Gasbarrini A, Ojetto V, Pitocco D, et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:260-263.
15. Koebnick C, Wagner I, Ising K, Stern U. The effect of a probiotic beverage on gastrointestinal symptoms and general well-being in patients with chronic constipation. *Emahrungs-Umschau* 2001;48:392-396.
16. Drouin E. *Helicobacter pylori*: novel therapies. *Can J Gastroenterol* 1999;13:581-583.
17. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori*, the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;32:105-110.
18. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:163-169.
19. Armazzi A, Cremonini F, Ojetto V, et al. Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001;63:1-7.
20. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, et al. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1625-1629.
21. Cremonini F, Canducci F, Di Caro S, et al. *Helicobacter pylori* treatment: a role for probiotics? *Dig Dis* 2001;19:144-147.
22. Vaira D, Holton J, Ricci C, et al. Review article: the transmission of *Helicobacter pylori* from stomach to stomach. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(suppl 1):33-42.
23. Allaker RP, Young KA, Hardie JM, Domizio P, Meadows NJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission. *J Med Microbiol* 2002;51:312-317.
24. Slick GD. Sexual transmission of *Helicobacter pylori* via oral-anal intercourse. *Int J STD AIDS* 2002;13:7-11.
25. Miyazaki M, Kato M, Takata T, Une H. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: the association between a parent and an offspring with respect to the presence of anti-Cag antibody. *J Infect Chemother* 2002;8:70-75.
26. Dominici P, Bellentani S, Di Biasi AR, et al. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999; 319:537-541.
27. Ikue T, Yukiko T, Toshiaki S, et al. *Helicobacter pylori* intrafamilial infections: change in source of infection of a child from father to mother after eradication therapy. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:731-739.
28. De Schryver AA, Van Winckel MA. *Helicobacter pylori* infection: epidemiology and occupational risk for health care workers. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:457-463.
29. Kodaira MS, Escobar AM, Grisi S. Epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection in childhood and adolescence. *Rev Saude Publica* 2002;36:356-369.
30. Feinstein AR. Clinical Biostatistics. St Louis: Mosby;1984.
31. Tokunaga K, Watanabe K, Tanaka A, Sugano H, Imase K, Ishida H, et al. Evaluation of <sup>13</sup>C-urea breath test to confirm eradication of *Helicobacter pylori*. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2005;102:176-182.
32. Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, Martínez-González B, Eriotou E, Michopoulos S, et al. In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by lactobacillus Casei strain Shirota. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70:518-516.
33. Cats A, Kuipers EJ, Bosschaert MAR, Pot RGJ, Vandebroucke-Gauls CMJE, Kusters JG. Effect of frequent consumption of a lactobacillus Casei containing milk drink in *Helicobacter pylori* colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:429-435.
34. Leandro-Liberato SV, Hernández-Galindo M, Torroba-Álvarez L, Sánchez-Miramón F, Leandro-Ciriza SE, Gómez-Abadia A, et al. *Helicobacter pylori* infection in the child population in Spain: prevalence, related factors and influence on growth. *An Ped (Barc)* 2005;63:489-494.
35. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr* 2000;130:396S-402S.
36. Duggan C, Gannon J, Walker W. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 2002;75:789-808.
37. Watanabe T, Mike A. Properties and distribution of *L. Casei*. In *Lactobacillus Casei* Strain Shirota: Intestinal Flora and Human Health. Tokyo: Yakult Central Institute for Microbiological Research. Yakult Honsha Co. Ltd;1999. pp. 4-10.
38. 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.