

ACTUALIZACIONES EN LA TERAPIA DE ERRADICACIÓN DEL HELICOBACTER PYLORI



INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter Pylori* (HP) es un bacilo gram negativo que habita en el epitelio gástrico humano. La infección se adquiere generalmente durante la infancia, siendo la causa más frecuente de la enfermedad ulcerosa gastro-duodenal^{1,2,3} junto con los AINEs⁴. Además produce dispepsia, atrofia gástrica y gastritis crónica⁵, y constituye un factor de riesgo fundamental para el desarrollo de cáncer gástrico y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT)⁶. La prevalencia de la infección por HP varía según los países, estando relacionada con el grado de desarrollo socioeconómico⁷. La media de nuestro país se encuentra entre el 53% y el 60,3% de la población adulta^{8,9,10}.

Se ha demostrado que el tratamiento erradicador del HP permite la cicatrización de la úlcera péptica y su curación definitiva, por lo que se trata de uno de los avances más importantes en el manejo de esta patología y sus complicaciones. Todas las guías coinciden en que debe ofrecerse tratamiento erradicador a aquellos pacientes que presenten evidencia de infección activa por HP^{11,12}.

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO ERRADICADOR

En los últimos dos años, se ha producido una revisión de las recomendaciones terapéuticas para el tratamiento erradicador del HP, motivados por los cambios en la evidencia disponible, en base a los patrones de resistencia del patógeno y a las tasa de curación de los pacientes^{13,14,15}.

Recomendaciones generales

Se propone un aumento en el nivel de la eficacia del tratamiento utilizado, anteriormente se situaba en el 80%, mientras que en la actualidad se propone tratar de superar el 85%¹⁵ o incluso el 90% de curación de la infección por HP¹³.

Elección del tratamiento de forma empírica: Lo deseable sería tener un conocimiento previo de la susceptibilidad antibiótica del patógeno mediante cultivo bacteriano, sin embargo no existe evidencia hasta la fecha de que una pauta terapéutica empírica sea inferior^{16,17}. Actualmente los estudios microbiológicos de sensibilidad no están disponibles de forma generalizada. Por tanto, el tratamiento antibiótico erradicador se realiza de forma empírica y para ello se han de tener en cuenta las **resistencias locales a claritromicina**¹⁸ de HP, y si éstas fueran desconocidas, la presencia en el paciente, de factores de riesgo que impliquen mayor probabilidad de cepas resistentes a antibióticos (consumo de macrólidos y fluorquinolonas en el último año). A nivel de nuestra comunidad no existen datos del patrón de sensibilidad de HP. Por lo general, el número de aislamientos de patógenos para valorar las resistencias es pequeño, ya que solo se realiza el cultivo y aislamiento de HP en muestras obtenidas de biopsia gástrica. En estudios de sensibilidad de HP realizados en nuestro ámbito (Servicio de Microbiología del HU Dr. Negrin)¹⁹ tras obtención de microorganismos en muestras de biopsia gástrica de lesiones mucosas, o en pacientes diagnosticados de infección por HP en los que los regímenes de tratamiento de primera y segunda línea fracasaron, los datos de resistencia a claritromicina obtenidos fueron del 70%. Sin embargo, no pueden ser extrapolados a la población general, ya que presentan un importante sesgo de selección. Los estudios que se han realizado en España para establecer una tasa media de resistencia a claritromicina de HP tienen una gran variabilidad de resultados (14-24,7%)^{20,21}.

Duración: Se ha observado una tendencia a conseguir mayores tasas de erradicación con el aumento de la duración de los tratamientos, tanto de la triple terapia clásica (de 7 a 10-14 días)²² como de la cuádruple terapia (10 días)²³.

Aumento de las dosis de IBP, se postula que el aumento de la dosis de omeprazol (40 mg cada 24 horas) puede aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento, ya que el medio ácido gástrico es óptimo para el crecimiento de HP. Sin embargo, la evidencia disponible sobre esta estrategia es escasa¹⁴.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO (Tabla 1)

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO: Triple terapia clásica (OCA: omeprazol, claritromicina y amoxicilina) en áreas de <15-20% de resistencia a claritromicina, la triple terapia sigue siendo de elección, sin embargo, en aquellos lugares donde las resistencias superen el 15%, se recomienda de inicio la cuádruple terapia a fin de alcanzar las tasas recomendadas de erradicación (80%^{24,25} e incluso menos^{26,27}), disminuyendo la probabilidad de fallo terapéutico. A priori, no se dispone de datos bien establecidos sobre resistencia a claritromicina en nuestro país, ni en nuestra Comunidad Autónoma, además los estudios disponibles muestran una gran variabilidad en las cifras, como ya se ha señalado. Las principales guías recomiendan, que si se desconoce esta información, en aquellos pacientes sin exposición previa a macrólidos se puede optar por la triple terapia clásica como primera opción^{11,16,15,28,29}. La duración recomendada es de 14 días, ya que se obtienen mejores tasas de erradicación que pautas más cortas²².

Pauta Cuádruple sin Bismuto (OCAM: omeprazol, claritromicina, amoxicilina y metronidazol), se recomienda su elección de inicio en zonas en las que la resistencia de HP a la claritromicina sea mayor del 15%, pues dichas cifras se relacionan con un aumento del fracaso del tratamiento³⁰. La duración óptima para una erradicación superior al 90% es de 14 días¹⁵.

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO: En caso de fallo terapéutico del tratamiento de primera línea (OCA u OCAM), se puede optar, igualmente de forma empírica¹⁴, entre una pauta cuádruple con bismuto o una triple que incluya levofloxacino.

Pauta Cuádruple con Bismuto (OBMT: omeprazol, bismuto, metronidazol y tetraciclina), el último Consenso Español (CE)¹³ la recomiendan como tratamiento de elección en pacientes alérgicos a la penicilina, e incluso, en áreas donde la resistencia a claritromicina y metronidazol sean elevadas (>15%) la posicionan como de primera elección, ya que HP sólo presenta resistencia a tetraciclina y bismuto de forma excepcional³¹. En nuestro medio es recomendable que se utilice como segunda línea en casos de fracaso de los tratamientos de primera elección, a no ser que exista alergia a penicilina o en pacientes con exposición previa confirmada a macrólidos^{14,15,32}. La duración óptima del tratamiento se ha establecido en 10 días como mínimo, pudiendo prolongarse hasta 14 días.

TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO: De forma empírica podría optarse por un régimen de tratamiento **Triple con Levofloxacino (OLA: omeprazol, levofloxacino, amoxicilina) con o sin bismuto**. La duración óptima se ha establecido en 14 días. Sin embargo, debido al aumento de las resistencias de HP a nivel mundial⁵, y a las recomendaciones en utilización de

antibióticos de amplio espectro como fluorquinolonas de forma empírica en atención primaria³³, lo más correcto sería la realización de un estudio microbiológico del patógeno para un tratamiento guiado por antibiograma.

ALERGIA A PENICILINA: En estos casos podría optarse por la cuádruple terapia con bismuto (OBMT)^{12,14,15}, aunque en áreas con resistencias a claritromicina < 15% puede utilizarse una pauta triple con metronidazol. Si esta pauta fracasara, se podría optar por la terapia triple de levofloxacino con claritromicina¹³. Tras dos fracasos terapéuticos, se recomienda realizar cultivo con antibiograma y establecer un tratamiento guiado.

CONCLUSIONES

Todas las guías destacan la importancia de la elección del tratamiento antibiótico erradicador en base a las de resistencias locales, si éstas son desconocidas, se valorará de forma individualizada la exposición previa a antibióticos del paciente.

La terapia triple clásica (OCA) sigue siendo de primera elección, si las resistencias locales a claritromicina no superan el 15% o, en caso de ser desconocidas, en aquellos pacientes en los que se haya constatado la NO exposición previa a macrólidos.

Se recomiendan los tratamientos de duración más prolongada (14 días) ya que consiguen mayores tasas de erradicación (>85%).

Con la evidencia disponible, no puede recomendarse el tratamiento erradicador del HP con las nuevas presentaciones comercializadas, cuya principal ventaja se fundamenta en la mejora de la adherencia terapéutica, ya que en comparación con el resto de alternativas disponibles no aportan beneficios

Tabla 1. Tratamiento erradicados de *Helicobacter pylori* en adultos

TRATAMIENTO RECOMENDADO		PRINCIPIOS ACTIVOS	DURACIÓN
1ª LÍNEA	TRIPLE OCA. Si tasas de resistencia locales a claritromicina (RLC) < 15%	Omeprazol 20-40 mg/12h. Claritromicina 500 mg/12h. Amoxicilina 1 g/12h	14 días
	CUÁDRUPLE OCAM (sin Bismuto). Exposición previa macrólidos o RLC > 15%	Omeprazol 20 mg/12h. Claritromicina 500 mg/12h. Amoxicilina 1 g/12h. Metronidazol 500 mg/12h	14 días
2ª LÍNEA	CUÁDRUPLE OBMT (con Bismuto). Fallo terapéutico tto primera línea	Omeprazol 20 mg/12h. Bismuto sub 240 mg/12h o 120 mg/6h. Metronidazol 500 mg/12h. Tetraciclina* 500 mg/6h	10 - 14 días
3ª LÍNEA	Estudio microbiológico o TRIPLE OLA +/- Bismuto	Omeprazol 20 mg/12h. Levofloxacino 500 mg/24h. Amoxicilina 1 g/12h. +/- Bismuto sub 240 mg/12h	14 días
ALERGICOS A LA PENICILINA			
1ª LÍNEA	TRIPLE. Si tasas de RLC < 15%	Omeprazol 20-40 mg/12h. Claritromicina 500 mg/12h. Metronidazol 500 mg/12h	14 días
2ª LÍNEA	CUÁDRUPLE OBMT (con Bismuto). Exposición previa a macrólidos o RLC > 15%	Omeprazol 20 mg/12h. Bismuto sub 240 mg/12h o 120 mg/6h. Metronidazol 500 mg/12h. Tetraciclina* 500 mg/6h	10 - 14 días
3ª LÍNEA	Estudio microbiológico o TRIPLE con Levofloxacino y Claritromicina	Omeprazol 20 mg/12h. Levofloxacino 500 mg/24h. Claritromicina 500 mg/12h	14 días

* Actualmente se utiliza Doxiciclina 100 mg cada 12 h por problemas de suministro de Tetraciclina clorhidrato (España).

BIBLIOGRAFÍA

- Gisbert JP, Boixeda D, et al. *Helicobacter pylori* y úlcera duodenal: ¿relación causal o mera asociación? *Rev Clin Esp* 1997; 197: 693-702
- Furuta T, Delchier JC. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases. *Helicobacter*. 2009;14 Suppl 1:29-35.
- Kenneth, E.L., McCol, M.D. *Clinical Practice. Helicobacter Pylori Infection.* *N Engl J Med*. 2010;362:1597-1604
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14-22.
- Kavitt RT, Cifu AS. Management of *Helicobacter Pylori* infection. *JAMA* 2017;317(15):1572-1573.
- Fu-Bo Xue, Yong-Yong Xu, Yi Wan, et al. Association of *Helicobacter Pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2001;7(6):801-804
- Mallertheimer P, Megraud F, et al. *European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report.* *Gut*. 2012;61(5):646-64.
- Rafols Crestani A, Solanas Saura P, et al. Prevalencia de la infección por *Helicobacter Pylori* en atención primaria de salud. *Atención Primaria*. Vol. 25. Núm. 8. 15 de mayo 2000
- Sánchez Ceballos F, Taxonera Samsó C, et al. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en población sana en la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99(9):497-501.
- Martin-de-Arriba C, Boixeda D, et al. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(12):1165-8
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline (CG184)* Published date: September 2014 Last updated: November 2014.
- Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1808-25.
- Gisbert JP, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2016.
- Mallertheimer P, Megraud F, et al. *Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report.* *GUT* 2017;66:6-30
- Fallone CA, Chiba N, et al. *The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori infection in adults.* *Gastroenterology* 2016;151:51-69.
- Lopez-Gongora S, Puig I, et al. *Systematic review and meta-analysis: Susceptibility guided versus empirical antibiotic treatment for Helicobacter pylori infection.* *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2447-55.
- Puig I, López-Góngora S, et al. *Systematic review: Third-line susceptibility guided treatment for Helicobacter pylori infection.* *Ther Adv Gastroenterol*. 2015;70:2447-55.
- Chey WD et al. *ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection.* *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-238.
- Base de datos Servicio de Microbiología del Hospital Dr. Negrín.
- Megraud F, Coenen S, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62:34.
- Navarro-Jarabo JM, Fernández-Sánchez F, et al. Prevalence of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain. *Digestion*. 2015;92(2):78-82.
- Yuan Y, Ford AC, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 12. Art. No.: CD008337.
- Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;e12392.:1-13.
- Gisbert JP, Calvet X. Review article: The effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1255-68.
- Molina-Infante J, Gisbert JP. Actualización de la eficacia de la terapia triple para la infección por *Helicobacter Pylori* y de la resistencia a claritromicina en España.(2007-2012). *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:375-81.
- Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, et al. First-line eradication rates comparing two shortened nonbismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: An open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2376-81.
- Martos M, Bujanda L, Salicio Y, et al. Clarithromycin for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after culture in high-resistance regions. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:1380-4.
- Fischbach W, et al. S2k-Guideline *Helicobacter pylori* and gastrointestinal ulcer disease. *Z Gastroenterol* 2017;54:167-206
- Jones NL, et al. *Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016).* *JPGN* 2017;64:991-1003.
- Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: Evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12: 177-186 e3. Discussion e12-e13.
- Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: The comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:103-9.
- Crowe SE. Treatment regimens for *Helicobacter pylori*. *UpToDate*, 2017.
- ANTIBIÓTICOS: SELECCIÓN DE RESISTENCIAS. *Infarma Nota informativa farmacoterapéutica*. Vol.8, Nº 3. Septiembre 2016

AUTORES: María Altabás Betancor, Jose Miguel Alonso Rivero, Fernando Artilles Campelo, Mercedes Plasencia Núñez, Erika Montes Gómez.

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989.
Depósito Legal: GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>.



Comité Editorial: **Presidente:** Alberto Talavera Déniz (Jefe de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
Vocales: Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación), Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica), María Altabás Betancor (Médico de Familia), Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica), Elena López Muñoz (Farmacéutica), Ángela Martín Morales (Farmacéutica), Mª Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica), Tatiana Betancort García (Farmacéutica).
Coordinadora: Erika Montes Gómez (Médico de Familia).