
Eficacia de dos tratamientos consecutivos en la erradicación de *Helicobacter pylori*

Efficiency of two consecutive treatments in the eradication of *Helicobacter pylori*

I.R. Elizalde, F. Borda, C. Jara, A. Martínez, C. Rodríguez, J. Jiménez

RESUMEN

Introducción. Los resultados obtenidos con las diversas terapias erradicadoras del *H. pylori* dependen, entre otros factores, del diseño del protocolo y del área geográfica donde se realicen. Los objetivos son: analizar los resultados obtenidos en la práctica diaria con el tratamiento erradicador OCA-7, y tras una segunda pauta con tratamiento cuádruple en los pacientes que no hicieron erradicación con OCA-7.

Material y métodos. Revisamos el índice de erradicación obtenido, por intención de tratar, en 245 pacientes consecutivos con infección por *H. pylori* establecida mediante test de la ureasa y estudio histológico. La erradicación se confirmó mediante test del aliento con C13, efectuado un mes después de terminado el tratamiento. La primera pauta erradicadora empleada fue la OCA-7: omeprazol 20 mg/12 horas + claritromicina 500 mg/12 horas + amoxicilina 1 gr/12 horas x 7 días. Los pacientes que no erradicaron fueron sometidos a un tratamiento cuádruple con omeprazol 20 mg/12 horas + subcitrate de bismuto 120 mg/6 horas + tetraciclina 500 mg/8 horas + metronidazol 500 mg/8 horas x 7 días. Para el análisis de los resultados se emplearon los test estadísticos de Chi cuadrado y Fisher.

Resultados. El tratamiento OCA-7 consiguió la erradicación en el 83,7% (205/245) de los pacientes. En 31 de los 40 pacientes que no erradicaron, se aplicó un segundo tratamiento, cuádruple, obteniéndose la erradicación en el 87,1% (27/31). El empleo de esta segunda pauta elevó el índice global de erradicación del 83,7% a un 98,7% ($p < 0,001$).

Conclusiones. El índice de erradicación, por intención de tratar, obtenido en la práctica diaria con OCA-7, aún siendo bueno, es inferior al de los ensayos clínicos publicados. En los casos de fracaso con OCA-7, una segunda pauta con tratamiento cuádruple es altamente eficaz, con un 87,1% de erradicación. El empleo de estos dos tratamientos consecutivos nos ha permitido obtener la erradicación en la práctica totalidad de nuestros pacientes (98,7%).

Palabras clave: *Helicobacter pylori*. Tratamiento OCA-7. Cuádruple terapia.

ABSTRACT

Introduction. The results obtained with the several eradicating therapies depend - amongst other factors - on the design of the protocol and the geographic area where they are performed. The aims of this study are to analyse the results obtained in daily medical practice with the eradicating treatment OCA-7, and a quadruple treatment on second choice therapy in patients who did not achieve an effective eradication with OCA-7.

Material and methods. We reviewed the eradicating index obtained, intention to treat, with 245 consecutive patients with *H. pylori* infection established through urease and histological study. Eradication was confirmed through ¹³C- breath testing, performed one month after finishing the treatment. The first eradication regimen employed was OCA-7: omeprazole 20 mg bid + clarithromycin 500 mg bid + amoxicillin 1 gr bid x 7 days. The patients who did not eradicate underwent a quadruple treatment with omeprazole 20 mg bid + bismuth subcitrate 120 mg qid + tetracycline 500 mg tid + metronidazole 500 mg tid x 7 days. X² and Fisher tests were used for statistical analysis.

Results. The OCA-7 treatment obtained eradication in 83.7% of patients (205/245). 31 out of 40 patients who did not achieve eradication received a second treatment, the quadruple one, obtaining 87.1% (27/31) eradication. None of them had to withdraw because of adverse effects. The use of this second regimen increased the global eradication index from 83.7% to 98.7% ($p < 0.001$).

Conclusion. The eradication index, intention to treat, obtained in the daily medical practice with OCA-7, while good, was lower than the published clinical essays. In those cases of failure with OCA-7, a second regime with quadruple therapy proved to be highly effective, obtaining 87.1% eradication. The use of two consecutive treatments enabled us to achieve eradication in almost all of our patients (98.7%).

Key words: *Helicobacter pylori*. OCA-7 treatment. Quadruple therapy.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 2): 83-88.

Servicio de Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:
I.R. Elizalde Apestegui
C/ Urrutia nº 18 bajo
31015 Pamplona
Tfno. 948 142441

INTRODUCCIÓN

Se han publicado numerosos estudios, gran parte de ellos en forma de comunicaciones a congresos, que muestran los resultados obtenidos con las distintas pautas erradicadoras. Sin embargo, dichos resultados varían dependiendo de una serie de factores: según los resultados se muestren por protocolo o por intención de tratar, según la muestra de pacientes proceda de la práctica asistencial o bien se trate de un ensayo clínico, ya que éstos habitualmente están diseñados de un modo que los hace difícilmente comparables a los anteriores. Los resultados también varían según las diferentes áreas geográficas, como veremos, en base a las resistencias bacterianas.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar el índice real de fracasos obtenidos en la práctica diaria con el tratamiento erradicador OCA-7 (omeprazol 20 mg/12 horas, más amoxicilina 1 gr/12 horas más claritromicina 500 mg/12 horas, durante siete días), así como los resultados de una segunda pauta con tratamiento cuádruple (omeprazol 20 mg/12 horas, más subcitratato de bismuto 120 mg/6 horas, más tetraciclina 500 mg/8 horas, más metronidazol 500 mg/8 horas, durante 7 días) en los pacientes en que no se consiguió la erradicación con OCA-7.

Presentamos nuestros resultados, por intención de tratar, en una amplia muestra de pacientes *H pylori* positivos, obtenida de la práctica clínica diaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos revisado el índice de erradicación obtenido, por intención de tratar, en 245 pacientes consecutivos con infección por *H pylori*.

El diagnóstico de infección por *H pylori* se estableció mediante test de la ureasa y estudio histológico a partir de dos muestras de antro obtenidas en el curso de la endoscopia. En el estudio histológico se utilizó la tinción de Hematoxilina-eosina.

Tras el diagnóstico de infección, los pacientes realizaron tratamiento erradicador durante siete días con omeprazol 20 mg/12 horas + claritromicina 500 mg/12

horas + amoxicilina 1 gr/12 horas (OCA-7). El único criterio de exclusión aplicado fue la alergia a alguno de los fármacos.

Cuatro semanas después de finalizado el tratamiento se llevó a cabo la confirmación de la erradicación mediante test del aliento con urea marcada con C13, analizando los resultados con espectrómetro de masas según protocolo habitual.

Los pacientes que no erradicaron fueron sometidos a un tratamiento cuádruple con omeprazol 20 mg/12 horas + subcitratato de bismuto 120 mg/6 horas + tetraciclina 500 mg/8 horas + metronidazol 500 mg/8 horas x 7 días, aplicándose de nuevo como único criterio de exclusión la alergia a alguno de los fármacos. El test del aliento con urea marcada con C13, cuatro semanas después de finalizado el tratamiento, fue igualmente el medio utilizado para confirmar la erradicación.

Los resultados fueron analizados mediante los test estadísticos de Chi cuadrado y Fisher.

RESULTADOS

Mediante la realización del test del aliento se demostró la erradicación de *H pylori* en 205 de los 245 pacientes tratados con omeprazol 20 mg/12 horas + claritromicina 500 mg/12 horas + amoxicilina 1 gr/12 horas, lo que supone un resultado de 83,7% por intención de tratar. A los pacientes que no erradicaron se les propuso efectuar una segunda terapia con omeprazol 20 mg/12 horas + subcitratato de bismuto 120 mg/6 horas + tetraciclina 500 mg/8 horas + metronidazol 500 mg/8 horas durante 7 días (terapia cuádruple), que aceptaron 31 pacientes. El test del aliento, demostró la erradicación en 27 de los 31 enfermos, resultando una tasa de erradicación del 87,1%. Ninguno de los 31 casos precisó suspender el tratamiento por efectos secundarios. El índice de erradicación del tratamiento cuádruple, a pesar de ser ligeramente superior al obtenido con OCA-7, no alcanzó significación estadística (Fig. 1).

Sin embargo, el empleo de este segundo tratamiento elevó el índice global de erradicación del 83,7% a un 98,7%, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Fig. 2).

EFICIENCIA DE DOS TRATAMIENTOS CONSECUTIVOS EN LA ERRADICACIÓN...

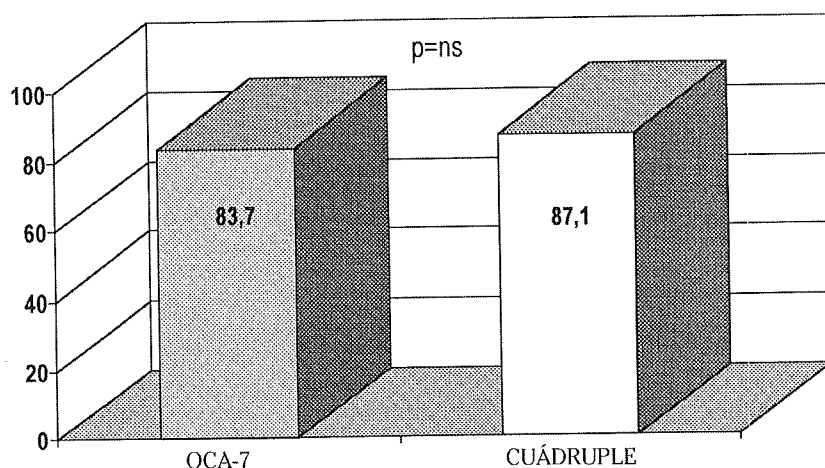


Figura 1. Porcentajes de erradicación obtenidos con tratamiento OCA-7 y con tratamiento cuádruple.

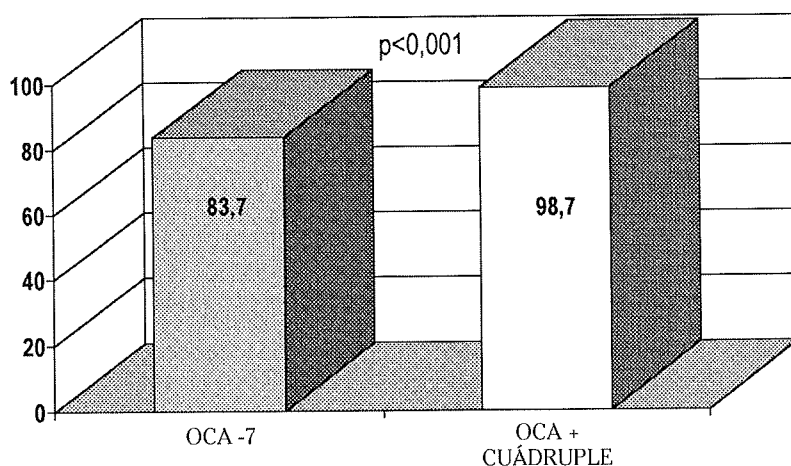


Figura 2. Porcentajes de erradicación obtenidos con tratamiento OCA-7 y con la aplicación de dos tratamientos consecutivos (OCA-7 y cuádruple terapia).

DISCUSIÓN

Como es conocido, la erradicación de *H pylori* ha modificado drásticamente el curso natural de la enfermedad ulcerosa, disminuyendo la recidiva y por tanto, las complicaciones, sin despreciar la mejoría en la calidad de vida de los pacientes¹⁻⁵.

El Grupo Europeo para el Estudio de *H pylori* (European *H pylori* Study Group,

EHPGS) reunido en Maastricht en Septiembre de 1996 analizó, entre otros aspectos, el tratamiento erradicador, concluyendo que la terapia a utilizar ha de ser una terapia simple, bien tolerada, fácil de cumplir y que consiga una tasa de erradicación de al menos un 80% con intención de tratar⁶. Este tratamiento debería realizarse durante siete días y estaría basado en un inhibidor de la bomba de protones asociado a

dos de los siguientes antibióticos: claritromicina, amoxicilina y un nitroimidazol (metronidazol o tinidazol)⁶.

La triple terapia con amoxicilina (1gr/12 horas), más claritromicina (500 mg/12 horas), más omeprazol (20 mg/12 horas) durante siete días, constituye una de las nuevas triples terapias cortas más utilizadas, por su elevada eficacia erradicadora, fácil cumplimiento y escasos efectos

secundarios^{1,2,7,8}, y se considera de elección en nuestro medio^{2,7}.

Como vemos en nuestro análisis, hemos obtenido una tasa de erradicación por intención de tratar del 83,7 %, aunque eficaz⁶, menor a la observada en algunos estudios, que incluso llegan a presentar unos índices de erradicación del 100 % (Tabla 1). Sin embargo, a la hora de comparar los diferentes resultados hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:

Tabla 1. Tasas de erradicación con OCA-7 en diferentes estudios. OCA-7: omeprazol (20 mg/12 horas) + claritromicina (500 mg/12 horas) + amoxicilina (1 gr/12 horas) 7 días.

Autor (referencia)	Tasa de erradicación por intención de tratar	Tasa de erradicación por protocolo
Grade AJ y col. ¹⁴		100%
Lind T y col. ¹⁵		96%
Monés J y col. ¹⁶	90 %	
Gisbert JP y col. ¹⁷	87,3 %	
Katicia M y col. ¹⁸	81 %	
Goddard AF y col. ¹⁹	75 %	

1. Existe una heterogeneidad en el análisis de los resultados en los distintos estudios publicados, de modo que en algunos de ellos las tasas de erradicación son resultados por tratamiento y no por intención de tratar, excluyendo pacientes que han abandonado el tratamiento, pacientes en los que no se ha podido realizar un seguimiento, etc. Como se recomienda en la Reunión de Maastricht, los resultados deben ser por intención de tratar y no por tratamiento.

2. El diseño de los ensayos clínicos hacen que sus resultados no se correspondan con las tasas obtenidas en la práctica diaria, ya que se basan en una muestra de pacientes seleccionados mediante unos criterios de exclusión, entre los que se encuentran diversas enfermedades cardiovasculares, neurológicas, pulmonares, hematológicas, metabólicas y psiquiátricas; anomalías de la función hepática o renal; historia de abuso de drogas o alcohol; pacientes con enfermedad neoplásica en los últimos años; mujeres en edad fértil; tratamiento con AINE's u otros fármacos ulcerogénicos; tratamiento con fármacos

que pueden producir alguna interacción con la terapia erradicadora; tratamiento durante los 30 días previos con inhibidores de la bomba de protones, bismuto o diversos antibióticos. En los ensayos clínicos, por tanto, quedan excluidos pacientes que en la práctica diaria son los que reciben el tratamiento erradicador, lo que supone un sesgo en dichos estudios. En nuestro caso, el único criterio de exclusión fue la alergia a alguno de los componentes de la terapia.

3. En la práctica diaria el cumplimiento del tratamiento suele ser menor que en los ensayos clínicos, ya que en éstos, los pacientes están en cierto modo más concienciados del cumplimiento. Este es un factor que influye de forma importante en el índice de erradicación de una determinada terapia. Cuando el tratamiento es complejo, largo o produce efectos indeseables y cuando el paciente que lo recibe se encuentra asintomático de su enfermedad, el cumplimiento puede resultar difícil.

También queremos destacar la amplitud de la casuística que presentamos, que incluye un importante número de pacien-

tes pertenecientes al mismo área geográfica, a diferencia de otros estudios, en los que o bien el número de casos es reducido o bien, si se trata de una amplia muestra procede de diferentes áreas geográficas.

Por otra parte, al analizar y comparar resultados es importante tener en cuenta la resistencia a antibióticos, causa importante de fallo terapéutico, variable según las áreas geográficas^{4,7}, y según el uso o abuso de ellos en dichas áreas. Una terapia erradicadora altamente eficaz en un determinado país puede no resultar tan exitosa en otro, debido a la resistencia a alguno de sus componentes en éste último^{4,8}. En España se ha objetivado una tendencia al aumento de resistencia al metronidazol y a la claritromicina⁷, y además, estas resistencias son diferentes en las distintas áreas geográficas del país⁷, como se ha observado en el estudio de Lopez-Brea y col.⁹ en el que se analiza la resistencia a metronidazol y claritromicina en España en la zona norte, media y sur, observando una tasa global de resistencia a ambos del 25,7% y 5,8%, respectivamente, en ambos casos diferente según la zona geográfica⁹. Aunque no se han descrito resistencias frente a amoxicilina, también el efecto sobre *H. pylori* podría ser distinto en diferentes áreas geográficas, según algunos autores⁸. Por ello, es preciso valorar con precaución los resultados publicados en otros países y corroborarlos en el propio medio.

Se ha recomendado que en aquellos casos de fracaso de una primera terapia erradicadora se debe intentar la erradicación con una segunda pauta. En estos casos se considera lógico no volver a utilizar los mismos fármacos^{6,8} y para algunos no es conveniente administrar nitroimidazoles, macrólidos o quinolonas si se han empleado previamente y no se puede demostrar la sensibilidad de la cepa⁶. En ciertos casos sería útil la realización de un cultivo y antibiograma a partir de biopsias de mucosa gástrica, para estudiar la sensibilidad del germen antes de planificar una nueva pauta erradicadora^{2,6}, sin embargo, la técnica exige unos condicionamientos especiales que la hacen difícilmente factible en la práctica clínica.

En caso de fracaso del tratamiento OCA-7, se considera de elección la terapia cuádruple con omeprazol, bismuto, tetraciclina y metronidazol durante siete días^{2,6,8}. Esta pauta ofrece buenos resultados (erradicación mayor del 90%), con escasos efectos secundarios y facilidad para el cumplimiento^{2,6,8}. Para algunos autores, la elevada eficacia de la cuádruple terapia es incluso independiente de la resistencia al metronidazol¹².

Como hemos observado en nuestro trabajo, una segunda pauta de tratamiento cuádruple utilizando omeprazol 20 mg/12 horas + subcitrate de bismuto 120 mg/6 horas + tetraciclina 500 mg/8 horas + metronidazol 500 mg/8 horas, durante 7 días se ha mostrado claramente eficaz como lo demuestra la tasa de erradicación obtenida, de un 87,1 %, lo que en conjunto ha permitido obtener una tasa global de erradicación del 98,7 %. Adicionalmente, la tolerancia de este tratamiento ha sido excelente, ya que ninguno de los pacientes que recibieron el tratamiento hubo de suspender el tratamiento por efectos secundarios.

En conclusión, podemos decir que el índice de erradicación, por intención de tratar, obtenido en la práctica diaria con OCA-7, aún siendo bueno, es inferior al de los ensayos clínicos publicados. En los casos de fracaso con OCA-7, una segunda pauta con tratamiento cuádruple es altamente eficaz, con un 87,1% de erradicación. El empleo de estos dos tratamientos consecutivos nos ha permitido elevar significativamente la tasa global de erradicación, con unos fracasos de tan sólo un 1,3%.

BIBLIOGRAFÍA

1. GOMOLLÓN F. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. En: Monés J, editor. Patología gastroduodenal y su relación con *Helicobacter pylori*. Barcelona: Edika Med, 1996: 45-57.
2. MONÉS J. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. En: Pajares JM, editor. Patología gastroduodenal y su relación con *Helicobacter pylori*. Barcelona: Edika Med, 1997: 24-29.
3. GISBERT JP, MUR M, SAINZ S, CEÑA G, MARTÍN C, SAINZ R et al. ¿Es útil la asociación de

- omeprazol y amoxicilina en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en España? Rev Esp Enf Digest 1996; 88: 99-106.
4. DE BOER WA, TYTGAT NJ. How to treat *Helicobacter pylori* infection- should treatment strategies be based on testing bacterial susceptibility? A personal viewpoint. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 709-716.
 5. RABASEDA X. Eficacia terapéutica de las distintas pautas para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Análisis de los datos publicados. Prous, S.A. 1996. Barcelona.
 6. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. Gut 1997; 41: 8-13.
 7. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. En: España MP, Huelin J, De la Cruz J, editores. *Helicobacter pylori*. Un paso más. Barcelona: Prous S.A., 1997: 85-120.
 8. GISBERT JP, BOIXEDA D, MARTÍN DE ARGILA C, GARCÍA PLAZA A. ¿Cómo debemos tratar la infección por *Helicobacter pylori*? En: Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, editores. Infección por *Helicobacter pylori*. ¿Dónde está el límite?. Barcelona: Prodisa, 1996: 233-258.
 9. LÓPEZ-BREA, DOMINGO D, SÁNCHEZ I, HERNÁNDEZ JM, VILLAR H, ALARCÓN T. Metronidazole and clarithromycin susceptibility amongst *H pylori* clinical isolates from different spanish regions. Gut 1996; 39 (Suppl. 2): A13.
 10. DE BOER WA, DRIESSEN WM, JANSZ AR, TYGAT GN. Quadruple therapy compared with dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in ulcer patients: results of a randomized prospective single-centre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 1189-1194.
 11. KUNG NN, SUNG JJ, YUEN NW, NG PW, WONG KC, CHUNG EC et al. Anti-*Helicobacter pylori* treatment in bleeding ulcers: randomized controlled trial comparing 2-day versus 7-day bismuth quadruple therapy. Am J Gastroenterol 1997; 92: 438-441.
 12. DE BOER W, DRIESSEN W, JANSZ A, TYGAT G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995; 345: 817-820.
 13. DE BOER WA, DRIESSEN WM, POTTERS VP, TYGAT GN. Randomized study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradicating *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1993-1997.
 14. GRADE AJ, BLUBAUGH A, RAMIREZ FC, HAYDEN CT. Clarithromycin, amoxicillin and omeprazole, for eradication of *H pylori*: a prospective, randomized, comparative study of a seven-day versus ten-day course. Gastroenterology 1996; 110 (Suppl): A 121.
 15. LIND T, VELDHUYZEN VAN ZANTEN SJO, UNGE P, SPILLER RC, BAYERDÖRFFER E, O'MORAIN C et al. The MACH 1 Study: optimal one-week treatment for *H. Pylori* defined?. Gut 1995; 37 (Suppl 1): A 4.
 16. MONÉS J, RICART E, SAINZ R. *Helicobacter pylori* eradication. Omeprazole, amoxicillin and clarithromycin: 1 week vs 2 weeks. Gastroenterology 1996; 110 (Suppl): A 201.
 17. GISBERT JP, MUR M, BOIXEDA D, CEÑA G, MARTÍN DE ARGILA C, ALVAREZ BALERIOLA I et al. Tratamiento con omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante una semana: elevada eficacia en la erradicación de *Helicobacter pylori* y en la cicatrización de la úlcera duodenal. Med Clin (Barc) 1997; 108: 524-529.
 18. KATICIC M, PRESECKI V, MARUSIC M, PRSKALO M, TICAK M, SABARIC B et al. Eradication of *H. Pylori* infection with five different drug regimes. Gut 1996; 39 (Suppl 2): A36.
 19. GODDARD AF, LOGAN RPH, TONGE KA, GUMMETT PA, HAWKEY CJ, MISIEWICZ JJ et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using clarithromycin, omeprazole and amoxycillin for one week. Gut 1995; 37 (Suppl 1): A 88.