

Utilidad del tratamiento secuencial modificado con levofloxacina en la erradicación del *Helicobacter Pylori*

Autores Reinaldo Márquez, Vincenzo Sbardella, Lourdes Viera.

Afiliación Unidad de gastroenterología SIGASTRO, Clínica Sisalud, Caracas, Venezuela

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2011;65(4):328-331. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dr. Reinaldo Márquez. Médico Gastroenterólogo, Clínica Sisalud, Caracas, Venezuela

Correo-e: remarquezr@hotmail.com

Fecha de Recepción: 15 septiembre 2010 Fecha de Revisión: octubre 2011 Fecha de Aprobación: octubre 2011

Resumen

Introducción: La infección por *Helicobacter pylori*, está asociada a múltiples complicaciones: gastritis crónica, úlcera gástrica y duodenal, cáncer gástrico y linfoma tipo MALT. Los niveles de erradicación y adherencia con la terapia estándar han declinado progresivamente en los últimos años. La terapia secuencial modificada podría ser una alternativa para mejorar su eficacia y la adherencia al tratamiento en vista de la alta resistencia actual a la claritromicina. **Objetivos:** Comparar la eficacia de la terapia triple secuencial estándar y la terapia triple secuencial modificada con levofloxacina para la erradicación de *Helicobacter pylori*. **Materiales y Métodos:** Se estudiaron 140 pacientes con infección por *Helicobacter pylori* comprobada por biopsia gástrica que fueron asignados en forma aleatorizada en dos grupos de tratamiento: Grupo de terapia secuencial estándar con omeprazol y amoxicilina por 5 días, seguido de omeprazol, claritromicina y metronidazol por 5 días adicionales. Grupo de terapia secuencial modificada con omeprazol y amoxicilina por 5 días, seguido de omeprazol, levofloxacina y metronidazol por 5 días adicionales. La erradicación se confirmó por biopsia gástrica posterior al tratamiento. Se realizó un cuestionario dirigido para evaluar la adherencia y los efectos secundarios en cada grupo. **Resultados:** Se evaluaron 70 pacientes en cada grupo. La tasa de erradicación y de abandono de tratamiento fue de 80% y 5,71% respectivamente en el grupo de terapia secuencial modificada comparando con 65,71% y 11,42% en el grupo de terapia secuencial estándar, siendo estadísticamente significativas las diferencias en ambos casos ($p < 0,05$). **Conclusiones:** La terapia secuencial modificada con levofloxacina logra mayores tasas de erradicación y de adherencia al tratamiento del *Helicobacter pylori* cuando se compara con la terapia secuencial estándar.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, Tratamiento triple secuencial, Levofloxacina.

Summary

Introduction: The infection by *Helicobacter pylori*, is associate with multiple complications: chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer, gastric cancer and lymphoma type MALT. The levels of eradication and adherence with the standard therapy have declined progressively in the last years. The sequential modified therapy could be an alternative to improve his efficiency and the adherence to the treatment in view of the high current resistance to the clarithromycin. **Aims:** To compare the efficiency of the triple sequential standard therapy and the triple sequential therapy modified with levofloxacin for the eradication of *Helicobacter pylori*. **Materials and Methods:** 140 patients were studied by infection by *Helicobacter pylori* verified by gastric biopsy that they were assigned in randomized form in two groups of treatment: Group of sequential standard therapy with omeprazole and amoxicillin for 5 days, followed by omeprazole, clarithromycin and metronidazole for 5 additional days. Group of sequential therapy modified with omeprazole and amoxicillin for 5 days, followed by omeprazole, levofloxacin and metronidazole for 5 additional days. The eradication was confirmed by gastric biopsy later to the treatment. Was realized a questionnaire to evaluate the adherence and the side effects in every group. **Results:** 70 patients were evaluated in every group. The rate of eradication and suspension of treatment was 80% and 5,71 % respectively in the group of sequential modified therapy comparing with 65,71% and 11,42% in the group of sequential standard therapy, being statistically significant the differences in both cases ($p < 0,05$). **Conclusions:** The sequential therapy modified with levofloxacin achieves major rates of eradication and of adherence to the treatment of the *Helicobacter pylori* when it is compared with the sequential standard therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, Triple sequential treatment, Levofloxacin.

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (HP) y su tratamiento han sido objeto de investigación en los últimos años en vista de su alta prevalencia en la población mundial.^{1,2,3} La terapia triple, que asocia un inhibidor de bomba de protones (IBP) con dos antibióticos es el tratamiento de elección para la erradicación del mismo. En este esquema la amoxicilina y la claritromicina han sido los antibióticos que más se han utilizado por lograr las tasas de erradicación más elevadas. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento ha disminuido progresivamente en los últimos años, probablemente por el incremento de la resistencia bacteriana, en especial a la claritromicina reportándose tasas de erradicación que van entre el 68 y el 75%.⁴

La no erradicación del (HP) implica la utilización de terapias de rescate y para confirmar que ocurrió esto, la aplicación de pruebas diagnósticas lo que aumenta los costos del tratamiento y la posibilidad de efectos secundarios asociados.⁵ Por este motivo son necesarias nuevas alternativas terapéuticas de primera línea para enfrentar este problema.

El tratamiento secuencial, introducido en Italia hace unos 8 años establece una estrategia innovadora que consiste en una fase de inducción de 5 días con una terapia doble (un inhibidor de la bomba de protones (IBP) 2 veces al día y amoxicilina 1g/12h), seguido inmediatamente por una terapia triple durante 5 días con (IBP)/12 h; metronidazol 500 mg/12h y claritromicina 500 mg/12h. El tratamiento secuencial ha demostrado tasas de erradicación superiores al 90% en numerosos estudios.⁶⁻¹⁰

La terapia secuencial, desde su implementación ha logrado una alta efectividad con una menor incidencia de eventos adversos a pesar de contener tres de los antibióticos más utilizados en la erradicación del (HP) y de la resistencia bacteriana asociada a los mismos.¹¹⁻¹² Sin embargo la resistencia a la claritromicina continúa en aumento, y el esquema secuencial con este fármaco, ha disminuido su efectividad.

En este contexto la levofloxacina, una fluoroquinolona de reciente desarrollo, con un amplio espectro de actividad frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, posee in vitro una elevada actividad frente a (HP) con una resistencia en torno al 2%¹³ ha surgido como alternativa a la claritromicina en la terapia secuencial modificada.¹⁴

Objetivo

Comparar la efectividad de la terapia triple secuencial estándar y la terapia triple secuencial modificada con levofloxacina para la erradicación del (HP).

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, experimental aleatorizado abierto, descriptivo y analítico, entre Mayo del 2009 hasta Marzo de 2010, con una muestra que incluyó 140 pacientes que acudieron a la consulta de Gastroenterología de la clínica SiSa-lud con indicación de endoscopia digestiva superior y que presentaron infección por HP según resultado de biopsia gástrica. Previo consentimiento informado y aplicación de los criterios de inclusión (paciente con infección por HP demostrada por biopsia gástrica) y exclusión (edad menor de 18 años, presencia de otros

procesos infecciosos, uso de terapias previas para la erradicación de HP, cirugía gástrica, alergia a los antibióticos utilizados y uso de antibioticoterapia los 6 meses previos al estudio), se clasificaron por asignación aleatoria en bloques, grupos de pacientes a quienes se le suministraron los medicamentos respectivos: Grupo de terapia estándar secuencial (OACM) con omeprazol y amoxicilina por 5 días, seguido de omeprazol, claritromicina y metronidazol por 5 días más. Grupo de terapia secuencial modificada (OALM) con omeprazol y amoxicilina por 5 días, seguido de omeprazol, levofloxacina y metronidazol por 5 días más.

La erradicación se confirmó por biopsia gástrica a las 4 semanas posterior al tratamiento. Se realizó un cuestionario dirigido elaborado por los investigadores para evaluar la adherencia y los efectos secundarios al concluir el tratamiento.

Para el análisis de los datos se recopiló la información de las variables estudiadas en cada grupo de pacientes y se realizó: Análisis estadístico descriptivo informando los valores de la media con la desviación estándar en cada grupo. Análisis de las variables clínicas nominales mediante tabla de contingencia: chi cuadrado. Análisis comparativo entre elementos de dos poblaciones mediante prueba F para varianza y prueba "t" de student. Se aplicará en las pruebas estadísticas un nivel de significancia $P = 0,05$.

Resultados

Se evaluaron 140 pacientes, 94 del sexo masculino y 46 del sexo femenino, con edades comprendidas entre los 28 y 56 años (promedio de $43 \pm 14,8$). Las características clínicas de cada grupo se observan en la (Tabla 1).

Tabla 1 Características Clínicas

		Grupo OACM	Grupo OALM	p
Nº de Pacientes		70	70	
EDAD años	PROM DS	39 11,5	44,5 13,2	0,0834556
SEXO	M F	48 22	46 24	
PESO	PROM DS	74,2 10,8	73,6 6,9	0,14612009
TALLA	PROM DS	1,69 0,08	1,72 0,04	0,09633221
IMC (kg/m ²)	PROM DS	30,31 4,47	30,99 4,28	0,464655514
C/C	PROM DS	0,89 0,09	0,88 0,09	0,063543351
PAS (mmHg)	PROM DS	135,4 12,23	134,91 12,46	0,849465407
PAD (mmHg)	PROM DS	84,41 10,87	84,05 8,99	0,86666318
TABA-QUISMO	SI NO	36 24	23 37	

Grupo OACM: Omeprazol, Amoxicilina, Claritromicina, Metronidazol.

Grupo OALM: Omeprazol, Amoxicilina, Levofloxacina, Metronidazol.

Se clasificó la muestra estudiada de forma aleatorizada en 2 grupos de 70 pacientes cada uno. El primer grupo a quienes se les inició tratamiento OACM, comprendido por 48 pacientes del sexo masculino y 22 pacientes del femenino, con edad promedio de 39 ± 11.5 años, y el segundo grupo a quienes se les inició tratamiento OALM comprendido por 46 pacientes del sexo masculino y 24 pacientes del sexo femenino, con edad promedio de $44 \pm 13,2$ años.

Se presentó abandono de tratamiento por efectos secundarios en 11,42% (8 pacientes) del grupo OACM con un tiempo promedio de abandono de $3,5 \pm 1$ días, observando en el grupo OALM abandono de tratamiento en 5,71% (4 pacientes) con un tiempo promedio de abandono de $5,1 \pm 0,5$ días, presentando diferencia estadística en el porcentaje de abandono de ambos grupos ($p > 0,05$) no observando esta diferencia al comparar el tiempo de abandono ($p = 0,091$) (Figuras 1 y 2).

fueron hipotensión postural en 1 paciente y boca seca en 3 pacientes (Tabla 2). El 100% de los pacientes que abandonaron el tratamiento no presentaron erradicación de HP.

Tabla 2

Efectos Secundarios	OACM	OALM
Vómitos	6	0
Diarrea	2	0
Boca seca	0	3
Hipotensión postural	0	1

Al final la medición de la variable de respuesta (erradicación de HP) se realizó en el 100% de los pacientes incluidos en el estudio los pacientes para realizar el análisis por intención de tratar. El grupo OACM presento erradicación de HP de 65,71% en comparación con 80% del grupo OALM presentando diferencia estadística con el grupo anterior ($p < 0.05$) (Figuras 3 y 4).



Figura 1

Grupo OACM: Omeprazol, Amoxicilina, Claritromicina, Metronidazol
Grupo OALM: Omeprazol, Amoxicilina, Levofloxacina, Metronidazol



Figura 2

Grupo OACM: Omeprazol, Amoxicilina, Claritromicina, Metronidazol
Grupo OALM: Omeprazol, Amoxicilina, Levofloxacina, Metronidazol

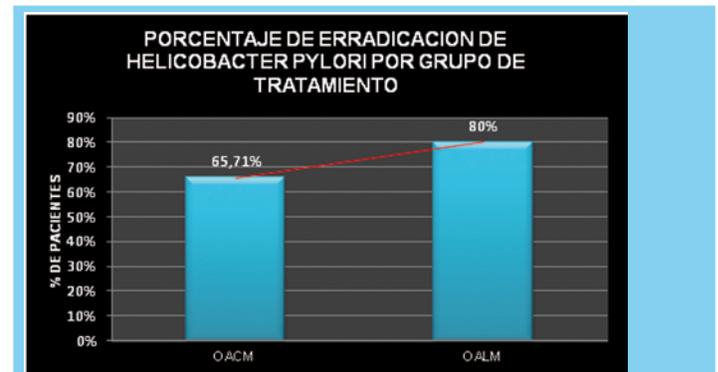


Figura 3

Grupo OACM: Omeprazol, Amoxicilina, Claritromicina, Metronidazol
Grupo OALM: Omeprazol, Amoxicilina, Levofloxacina, Metronidazol

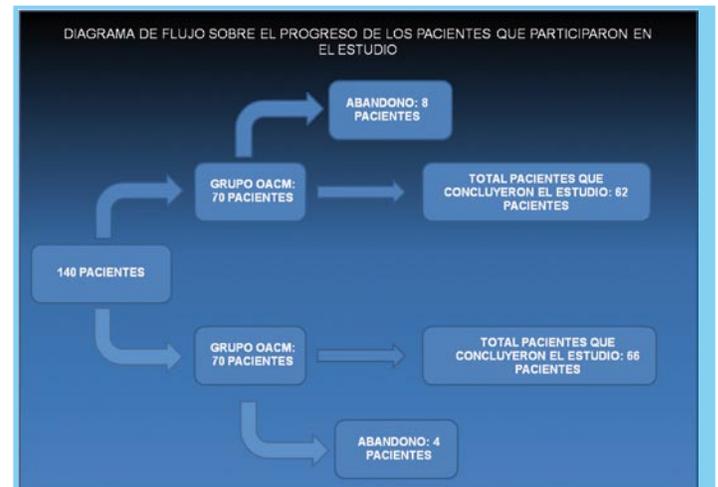


Figura 4

Grupo OACM: Omeprazol, Amoxicilina, Claritromicina, Metronidazol
Grupo OALM: Omeprazol, Amoxicilina, Levofloxacina, Metronidazol

Se abandonó tratamiento por presencia de efectos secundarios y no por falta de adherencia a los mismos. Los efectos secundarios observados en el grupo OACM fueron vómitos 6 pacientes y diarrea en 2 pacientes. Los efectos secundarios del grupo OALM

Discusión

En el mundo aún no se ha encontrado el tratamiento óptimo de erradicación del HP.¹ Los esquemas cortos de 7 días que incluyen un inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos (amoxicilina y claritromicina ó amoxicilina y metronidazol) parecían, hasta hace poco la mejor opción terapéutica.⁴ Sin embargo, la eficacia de la triple terapia estándar está disminuyendo en todo el mundo. La resistencia a claritromicina está incrementando y la misma se correlaciona con una reducción de su eficacia terapéutica.¹³

La constante búsqueda de esquemas terapéuticos, con antibióticos que permitan menos tomas diarias, menos efectos adversos y sin resistencias bacterianas, han determinado que en la última década, se incluyan nuevos antibióticos (fluoroquinolonas de tercera generación)¹⁴ reemplazando a los clásicos (claritromicina y metronidazol) en los esquemas de erradicación.¹

Las resistencias bacterianas primarias en los países en vías de desarrollo ascienden para metronidazol 50-80% y para claritromicina 5-45%. Recientemente (2000) levofloxacina, isómero levógiro de la ofloxacina, y otras quinolonas de tercera generación, han demostrado ser drogas activas contra HP in vitro, y numerosos ensayos clínicos han confirmado su eficacia in vivo en esquemas de triple terapia tanto en primera línea como en esquemas de rescate.¹⁵ Con esquemas de primera línea que contienen levofloxacina 500 mg/día ó 250 mg en dos tomas diarias durante 7 o 10 días, se lograron tasas de erradicación de entre el 83 y 92%. En esquemas de segunda línea o de rescate de 10 días, se lograron tasas de erradicación de entre 73 y 92%. Los efectos adversos en esquemas que contienen levofloxacina son: diarrea (7%); estomatitis aftosa (3.2%); astenia, anorexia, rash (1.6%).¹⁶ Diversos estudios de meta análisis, han demostrado la eficacia de la terapia triple secuencial en comparación con la terapia triple estándar para la erradicación del (HP) resistente a claritromicina.¹⁷ Sin embargo son pocos los estudios comparando la terapia triple secuencial y la terapia triple secuencial modificada con levofloxacina.¹⁸ La resistencia del (HP) a los antibióticos en nuestro país no está bien definida.

En nuestro estudio se demuestra una mayor tasa de erradicación del (HP) utilizando terapia triple con levofloxacina que con la terapia triple con claritromicina, similar a la obtenida en Italia, España y Francia¹⁹ y superiores a estudios similares realizados en Panamá, Corea y Holanda, donde la tasa de erradicación fue menor al 70%.

Por otro lado, estudios como los de Wu y Essa,^{20,21} demuestra que al comparar la terapia concomitante con la terapia secuencial, la primera resulta efectiva, segura y menos compleja que esta última, aunque en nuestros pacientes no se presentó abandono de tratamiento por lo complejo sino por los efectos secundarios observados.

Una de las limitantes de nuestro estudio fue el pequeño tamaño de la muestra obtenido en comparación con la prevalencia actual de esta infección, una de las explicaciones es que en la actualidad son pocos los pacientes con infección por (HP) que no han recibido tratamiento para su erradicación.

Clasificación

Título: Utilidad del tratamiento secuencial modificado con levofloxacina en la erradicación del *Helicobacter Pylori*

Área: Gastroenterología

Tipo: Clínico

Tema: *Helicobacter Pylori*

Patrocinio: Este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-781.
2. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sainz R. Treatment for the eradication of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the Spanish Consensus Conference. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:185-95.
3. Vakil N. *Helicobacter pylori* treatment: a practical approach [Editorial]. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:497-499.
4. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, Song Q, Swerdlow D, Friedman C, et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori* infected persons, United States. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1088-94.
5. Vakil N, Fennerty MB. Cost-effectiveness of treatment regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:239-245.
6. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Medd iP, Lionetti R, Hassan C, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):715-718.
7. Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:719-726.
8. Hassan C, De Francesco V, Zullo A, Scaccianoce G, Piglionica D, Ierardi E, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:641-646.
9. Zullo A, Gatta L, De FV, Hassan C, Ricci C, Bernabucci V, et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1419-1424.
10. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S P, Magista A M, Boscarelli G, Piscitelli D, et al. Improved efficacy of 10 day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2005;129:1414-1419.
11. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:556-563.
12. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med*. 2008;148:923-931.
13. Saad RJ, Chey WD. Persistent *Helicobacter pylori* infection after a course of antimicrobial therapy: what's next? 2008;6:1086-1090.
14. Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacina (AM 1155), trovafloxacina, clinafloxacina, levofloxacina and ciprofloxacina. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(5):639-651.
15. Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacina-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(10):1339-1343.
16. Di Caro S, Assunta Zocco M, Cremonini F et al. Levofloxacina based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(12):1309-1312.
17. Croom KF, Goa KL. Levofloxacina: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63(24):2769-2802.
18. Chey WD, Whong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
19. Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O et al. High-dose versus low-dose clarithromycin in 1-week triple therapy, including rabeprazole and levofloxacina, for *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(2):110-114.
20. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Graham DY. Randomized controlled comparison of sequential and quadruple (concomitant) therapies for *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134:A24.
21. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four drug, three-antibiotic, non bismuth containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109-118.