



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

# Úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*

F. Esquivel-Ayanegui

Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Recibido el 1 de junio de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

La úlcera péptica (UP) continúa como una entidad prevalente a nivel universal; la etiología puede ser multifactorial, predominando como las causas más frecuentes la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque en algunos países desarrollados cada vez se reportan con mayor frecuencia úlceras *H. pylori*-AINE negativas, involucrándose factores ambientales y alteraciones psicógenas en la génesis de estas últimas.

En esta revisión se describen algunos trabajos relacionados con UP e infección por *H. pylori* presentados en la semana americana de enfermedades digestivas (DDW).

El consumo de AINE es frecuente y los esfuerzos en los últimos años se han centrado en la prevención de la hemorragia digestiva evidente del tubo digestivo alto (HTDA), principalmente con inhibidores de bomba de protones (IBP), en pacientes que utilizan AINE o terapia antitrombótica (TAT), pero poco se ha estudiado el efecto de estos compuestos en la hemorragia oculta del tubo digestivo (HOTD), que incluso puede tener su origen fuera de los sitios de protección del IBP. Taha A. y cols.<sup>1</sup> revisaron la incidencia de HTDA (hematemesis/melena) y HOTD (anemia por deficiencia de hierro) en una población bien definida (n = 300) entre los años de 2007 a 2012 y seleccionaron a 100 pacientes en 2007, 2010 y 2012. Evaluaron: consumo de AINE, TAT, IBP y hierro, así como las variables clínicas y los resultados en pacientes con ambas formas de presentación del sangrado. Encontraron que mientras que la incidencia de HTDA disminuyó significativamente en el lapso evaluado (2007 = 140 a 2012 = 88, p < 0.001), la HOTD sufrió un incremento

significativo (2007 = 243 a 2012 = 292, p < 0.001), datos que se correlacionan con incremento en el consumo de IBP, AINE (principalmente no selectivos) y hierro. La HTDA fue más frecuente en hombres que en mujeres (62.5 vs. 39.3%, p < 0.001) y la edad promedio fue un poco mayor en el grupo de HOTD (67 vs. 63 años, p = NS). Alcoholismo y mayor requerimiento transfusional fueron más frecuentes en el grupo de HTDA. En tabaquismo y mortalidad no se encontraron diferencias significativas.

En un estudio fase 3, multicéntrico, controlado con lansoprazol 15 mg (L 15 mg), Mizokami Y. y cols.<sup>2</sup> evaluaron la eficacia y seguridad a largo plazo de vonoprazan (V 10 mg y V 20 mg), un nuevo Inhibidor de ácido competitivo con potasio, durante tratamiento concomitante con AINE en pacientes con historia previa de úlcera péptica. El seguimiento de los pacientes varió de 52 a 104 semanas. El objetivo primario fue evaluar la aparición e intensidad de eventos adversos durante el seguimiento; los objetivos secundarios fueron recurrencia de úlcera péptica (UP), alteraciones de laboratorio, cambios electrocardiográficos y niveles séricos de gastrina y pepsinógeno I y II. La incidencia de eventos adversos en el grupo de L 15 mg (n = 210) fue de 88.1%, en el de V 10 mg de 84.4% y en el de V 20 mg de 82.5%, la mayoría de intensidad leve y sin apreciarse incremento aparente relacionado con la dosis de vonoprazan. Los eventos adversos graves en los grupos de L 15 mg, V 10 mg y V 20 mg se presentaron en 8.6, 8.3 y 14.2%, y obligaron a discontinuar el tratamiento en 7.6, 4.1 y 12.7%, respectivamente. Los índices de recurrencia de UP hasta la semana 52 fueron L

15 mg: 7%, V 10 mg: 3.8% y V 20 mg: 5.4%, y entre las semanas 76 a 104 de 7.5, 3.8 y 5.9% respectivamente. La elevación de gastrina y pepsinógenos I y II fue moderada en las cuatro primeras semanas y se mantuvo estable en los tres grupos. No hubo alteraciones significativas en pruebas de laboratorio o electrocardiográficas. Se concluye que el perfil de seguridad de vonoprazan con ambas dosificaciones es semejante a lansoprazol 15 mg y efectivo en la prevención de recurrencia ulcerosa en pacientes que ingieren AINE por periodos prolongados.

En relación con la Infección por *H. pylori*, el grueso de la investigación actual se ha centrado en los múltiples factores de virulencia asociados con las lesiones inflamatorias y preneoplásicas de estómago y duodeno. En relación con el tratamiento, se está en una fase de redefinición debido al incremento de fallas al tratamiento convencional, atribuidas principalmente a altos índices de resistencia bacteriana en diferentes países, sobre todo a claritromicina (CLA) y metronidazol (MTZ), además del aumento gradual de resistencia a fluoroquinolonas, como levofloxacin (LEV) o moxifloxacin (MOX).

Se cuenta con datos recientes de dos trabajos. El realizado en Singapur por Ang T. L. y cols.<sup>3</sup> reporta el patrón de resistencia a antibióticos de 2000 a 2014; cuando analizan la diferencia entre el primero (2000-2002) y último (2012-2014) bienios, se observa un aumento significativo de resistencia a CLA (7.0 vs. 17.1%), MTZ (24.8 vs. 48.2%) y LEV (5.0 vs. 14.7%), y un incremento ligero, no significativo, de resistencia a amoxicilina (AMX) (3.0 vs. 4.1%) y tetraciclina (TRC) (5.0 vs. 7.6%). El otro trabajo corresponde al registro pan-europeo de manejo de *H. pylori*.<sup>4</sup> En él se reportan porcentajes de resistencia primaria a AMX de 1%, a CLA de 19%, a MTZ de 29%, a quinolonas de 14% y resistencia combinada a CLA/MTZ de 11%; además se observa incremento significativo de resistencias conforme se estudia este aspecto después de dos o más fallas al tratamiento de erradicación.

Si bien la mayoría de las guías y consensos vigentes sobre tratamiento de erradicación propone la terapia triple (TT) con IBP 40 mg x 2 + AMX 1 g x 2 + CLA 500 mg x 2 por 10 a 14 días para el manejo inicial, la tendencia actual es implementar nuevos esquemas considerando las resistencias regionales a antibióticos y buscando mayor tolerancia y apego al tratamiento. En los últimos años se han estudiado y propuesto como esquemas alternos de primera línea la terapia secuencial (TS) con IBP x 2 + AMX 1 g x 2 x 5 días seguidos de IBP + CLA 500 mg x 2 + MTZ 500 mg x 2 x 5 días, en la terapia concomitante (TC) se dan los mismos medicamentos y dosis del esquema secuencial pero administrados juntos por 10 días. Una propuesta más reciente es la terapia híbrida (TH), consistente en IBP x 2 + AMX 500 mg x 2 x 14 días, añadiendo los 7 días finales tinidazol (TNZ) o MTZ 500 mg x 2 + CLA 500 mg x 2. En países con altos índices de resistencia a CLA y MTZ se ha sugerido la terapia triple con LEV (TTL): IBP x 2 + AMX 1 g x 2 + LEV 500 mg x 2. Los porcentajes de eficacia de estos esquemas en intención de tratamiento (ITT) como terapia de erradicación inicial reportados en estudios comparativos y controlados recientes<sup>5-8</sup> en diferentes países varían de la siguiente manera: TT: 60.5 a 76.6%, TC: 79.4 a 89.9%, TS: 70.7 a 77.7%, TT con fluoroquinolonas (LEV/MOX): 80 a 91.3% en poblaciones con altos índices de resistencia a CLA y MTZ, y TH: 70 a 91.3%. Song Z. y cols.<sup>9</sup> proponen el uso de terapia híbrida como de primera línea, principalmente en regiones con índices bajos de resistencia a CLA y MTZ.

En Japón se ha estudiado el efecto de sitafloxacina (STF), una nueva quinolona, en tratamientos de erradicación inicial y de rescate posterior a fallas. Sugimoto M. y cols.<sup>10</sup> evaluaron la eficacia de un esquema utilizando rabeprazol (RPZ) 10 mg x 4, MTZ 250 mg x 2 y STF 100 x 2 durante 7 días en 136 pacientes, de los cuales 40 lo recibieron como tratamiento inicial, 30 como terapia de 2ª línea y 66 como terapia de 3ª línea. Del grupo total más de 50% era resistente a CLA y MTZ, y 30% a LEV. El porcentaje de erradicación global en ITT fue de 93.4%, con 100% de eficacia en erradicación primaria vs. 93.3 y 89.4% en las terapias de rescate de 2ª y 3ª líneas. Se concluye que el efecto de la inhibición sostenida del ácido con dosis más frecuentes es fundamental para incrementar los índices de erradicación, independientemente del genotipo CYP2C19 y de fallas a tratamientos previos, y pudiera ser una alternativa viable en regiones con índices altos de resistencia a CLA.

Otro trabajo por Takahashi S. y cols.<sup>11</sup> evalúa STF 100 mg x 2 en combinación con RPZ 10 mg x 3 y AMX 500 mg x 3 durante 10 días (n = 58) o 14 días (n = 46) como terapia de rescate de 3ª línea, reportando en el análisis de ITT eficacia en erradicación de 81% en el grupo de 10 días y 93.5% para el de 14 días (p = 0.085); los eventos adversos fueron leves en ambos grupos, sin abandonos de tratamiento, por lo que proponen este esquema triple como una alternativa viable en terapia de rescate después de dos fallas al tratamiento.

Dados los elevados índices de resistencia a CLA, MTZ y LEV en Taiwán y ya que la resistencia a AMX es poco común, con buen efecto bactericida contra *H. pylori*, tiempo y pH-dependiente, Yang y cols.<sup>12,13</sup> han estudiado el efecto de la terapia dual con dosis alta (TDDA) consistente en RPZ 20 mg x 3 + AMX 750 mg x 4 como terapia inicial y de rescate por 14 días. Se comparan resultados en terapia inicial con TS por 10 días y TT por 7 días. En terapia de rescate ante fallas previas se compara TDDA vs. TS por 10 días y TT con LEV por 7 días. En el análisis de ITT del grupo de TDDA en erradicación primaria la eficacia fue de 95.3 vs. 85.3 y 80.7% de TS y TT, respectivamente. En el grupo de terapia de rescate, la erradicación con la TDDA se obtuvo en 89.3%, con TS en 51.8% y con TT/LEV en 78.6%. Se concluye que la TDDA es superior a los tratamientos convencionales como terapia inicial y de rescate, segura, bien tolerada y permite eliminar la necesidad de pruebas de sensibilidad a antibióticos.

Finalmente se comentan los datos de la revisión sistemática presentada por Corral J. E. y cols.,<sup>14</sup> en la que se analiza la recurrencia de infección por *H. pylori* en América Latina. Incluye 12 trabajos de nueve países con 4,848 pacientes que reunieron los criterios de inclusión. En el análisis global la recurrencia fue de 7.9 casos por 100/personas/año, sin encontrarse diferencias en cuanto a tratamientos recibidos o método diagnóstico utilizado en el riesgo de reinfección. Los mayores índices de reinfección se presentan durante el primer año y disminuyen gradualmente con el paso del tiempo. Se concluye que para tener datos sólidos de las cifras de reinfección, se requieren estudios futuros con diseño metodológico adecuado.

De esta revisión se puede concluir que se mantienen líneas de investigación en todos los aspectos relacionados con la infección por *H. pylori* y se han logrado avances, pero aún existen aspectos por resolver en cuanto a factores de virulencia, carcinogénesis, tratamiento y desde luego profilaxis con la creación de una vacuna.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento para la elaboración de este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Taha AS, McCloskey C, Craigen T, et al. Occult vs Overt Upper Gastrointestinal Bleeding - Inverse Relationship and the Use of Mucosal Damaging and Protective Drugs. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM] A-414. Washington, DC: DDW; 2015.
2. Mizokami Y, Oda K, Saito K, et al. A Phase 3, Lansoprazol Controlled, Long-Term Efficacy of Vonoprazan (10 mg or 20 mg) for Prevention of Recurrent Peptic Ulcers During Long-Term Therapy With Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID). Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM] A-412. Washington, DC: DDW; 2015.
3. Ang TL, Fock KM, Ang D, et al. The Changing Profile of Helicobacter pylori Antibiotic Resistance: A 15-year Study. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM] A-768. Washington, DC: DDW; 2015.
4. McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, et al. Pan European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg): Bacterial Resistance. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1133.
5. Hwang JJ, Lee DH. Efficacy of Moxifloxacin-Based Sequential Therapy for First-Line Eradication of Helicobacter pylori Infection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1141.
6. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Zampelin E, et al. A Randomized Study Comparing 10 Days Concomitant and Sequential Treatments for the Eradication of Helicobacter pylori, in a High Clarithromycin Resistance Area. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1152.
7. Kim JI, Cheung DY, Chung WC, et al. Concomitant Therapy Appeared Superior to Sequential, Tailored, or PAC, PAM Based Triple Therapy for the Eradication of Helicobacter pylori in Prospective, Multi-Center, Randomized Controlled Trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1138.
8. Hsu PI, Graham DY. Hybrid Therapy vs Sequential Therapy for Eradication of Helicobacter pylori - A Meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1146.
9. Song Z, Zhou L, Zhang J, et al. Eradication Efficacies of Hybrid therapy as First-line Line Regimen plus Levofloxacin-containing Triple Therapy as Second Line Regimen for Helicobacter pylori Infection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1150.
10. Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, et al. Efficacy of Sitafloracin-Based Helicobacter pylori Eradication Treatment with Maintenance of Acid Secretion. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM] A-773. Washington, DC: DDW; 2015.
11. Takahashi S, Tokunaga K, Ito M, et al. New Sitafloracin Based triple Therapy Is Effective in Third-Line Eradication Therapy for H. pylori Infection: A Multicenter Clinical Trial in Tokyo Metropolitan Area. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Tu1094.
12. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose Dual Therapy Is Superior to Standard First-line or Rescue Therapy for Helicobacter pylori Infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13:895-905.
13. Yang JC, Lin CJ, Chen JD. High Cumulative Eradication Rate in the First-Line a Rescue Therapies for Helicobacter pylori Infection by Repeated Optimized High Dose Dual Therapy. Accepted Abstracts DDW 2015 [CD-ROM] A-770. Washington, DC: DDW; 2015.
14. Corral JE, Mera RM, Morgan DR. Helicobacter pylori Recurrence in Latin America: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1931.