



SUPLEMENTO DE PROBIÓTICOS A LA TERAPIA ERRADICADORA DE HELICOBACTER PYLORI PARA MEJORAR LA EFECTIVIDAD Y DISMINUIR SUS EFECTOS ADVERSOS.

Estudio Multicéntrico | Lima - Perú

Departamento de Investigación y Desarrollo
Laboratorios LMB H. Colichon SAC 2010

Díaz Ferrer Javier(1), Parra Víctor(2), Montes Pedro(3), Solorzano Paola(4), Suyo Víctor(5),
Bendaño Teófilo(6), Monge Eduardo(3).

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si el suplemento de probióticos a la terapia erradicadora convencional mejora la efectividad y disminuye los efectos adversos.

MATERIAL Y METODOS: Ensayo Clínico aleatorizado Multicéntrico se randomizaron 102 pacientes dispepticos con Biopsia (+) que requirieron tratamiento para Helicobacter, los pacientes fueron distribuidos en 2 grupos para recibir tratamiento convencional (omeprazol+amoxicilina+claritromicina) o tratamiento convencional más Biolactol Probiotico Acidophilus 10 ml (Lactobacillus acidophilus) c/12h por 10 días. La erradicación fue corroborada con test de aliento con C-13, los efectos adversos fueron recogidos mediante encuesta directa en una ficha de recolección de datos. El análisis de los datos se realizó a través de T de student, CHI CUADRADO y OR el procesamiento de datos se realizó con SPSS 12.0 y EPIINFO-2000.

RESULTADOS: El grupo de pacientes con probiótico erradicó la infección en 80% comparado con 82,7% de pacientes sin probióticos, los efectos adversos más frecuentes fueron sabor metálico, diarrea, náuseas y vómitos. Todos los efectos adversos fueron menos frecuentes en el grupo que recibió probiótico pero estas diferencias sólo fueron significativas para diarrea, dolor y distensión abdominal, 10% de pacientes sin probiótico discontinuó el tratamiento.

CONCLUSIONES: Los probióticos disminuyen los efectos adversos de la terapia erradicadora, pero no logran mejorar la efectividad del tratamiento. La discontinuación del tratamiento se observó en el grupo que no recibió probiótico.

PALABRAS CLAVE

Helicobacter Pylori, infección, probióticos, dispepsia, tratamiento

INTRODUCCIÓN

La infección por Helicobacter Pylori ha cobrado gran notoriedad desde su identificación y aislamiento a principios de la década de los 80 por Warren y Marshall (2), descubrimiento que les valió el premio Nobel de medicina por su trascendencia.

El Helicobacter Pylori (Hp) es un microorganismo gram negativo que coloniza la mucosa gástrica e induce una gastritis crónica asintomática en la mayoría de la gente (3). Hp es reconocido hoy en día como un agente causal de úlceras gastro-duodenales y un factor de riesgo importante para el desarrollo de Linfoma Gástrico y Adenocarcinoma (4,5). La colonización con Hp ocurre a una edad temprana, más intensa y frecuentemente en personas de países en desarrollo, quienes viven en condiciones sanitarias inadecuadas, comparado con países industrializados (6,7). Gotteland y col. encontraron que la prevalencia de Hp en niños chilenos fue del 72% a pesar de las mejoras sanitarias vista en ese país en los últimos 20 años (8). En otros países como Turquía la prevalencia varía entre 68 a 83% (33) y se calcula que el promedio mundial está alrededor de 50% (28,32) aunque estos valores varían de país a país o de acuerdo a la región, en nuestro país se han reportado valores de hasta el 77 % en la población nativa del Perú (9).

Los esquemas terapéuticos para erradicar la infección por Hp están basados en la asociación de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones (10-16) el resultado del tratamiento depende de la clase de antibióticos, la dosis, la duración, la resistencia y la adherencia al tratamiento. Los efectos adversos gastrointestinales durante la terapia antibiótica incluyen diarrea, náusea, sabor metálico, estomatitis y balonamiento abdominal, estos efectos adversos reducen la tolerabilidad del tratamiento y pueden causar discontinuación y falla en la erradicación del Hp, la pobre adherencia al tratamiento es entonces uno de los determinantes en la

falla en la erradicación del Hp y aunque esto muchas veces no se consigna en los ensayos clínicos es muy frecuente en la práctica clínica.

El tratamiento universal en todas las personas infectadas no es recomendado, pero esta es obligatoria en todas aquellas personas que tienen asociada a esta infección, patologías como Úlcera Gástrica o duodenal, Linfoma MALT de bajo grado, antecedentes de Cáncer Gástrico en la familia o Dispepsia investigada y tratada sin mejorías (Consenso Europeo- 2007 Maastricht III). El tratamiento de primera línea mas recomendado a nivel mundial es el tratamiento en esquema triple que incluye: Omeprazol + Claritromicina + Amoxicilina, con tasa de éxito en la erradicación entre 70-80% (14). El manejo y el tratamiento de esta infección es en nuestro país y el mundo uno de los problemas mas frecuentemente visto por el gastroenterólogo en la consulta médica.

Los probióticos son definidos como preparación de células microbianas o componentes de células microbianas que pueden tener impacto benéfico en la salud humana (17). El uso de probióticos ha sido recientemente propuesto para incrementar la tolerabilidad y limitar los efectos adversos de la terapia erradicadora anti Hp (18-20).

Los probióticos son microorganismos que forman parte de la microbiota intestinal. Son múltiples los probióticos usados en la actualidad y se ha visto que en particular los Lactobacilos, inhibirían el crecimiento in Vitro y la adherencia del Helicobacter a las células gastrointestinales, es por esta razón que se han venido empleando como terapias alternativas o suplementarias a los esquemas de tratamiento tradicionales para la erradicación del helicobacter, sin embargo su uso aún no es recomendado de consenso pues los estudios no son lo suficientemente claros. Es por esta razón que debido a los altos porcentajes de efectos adversos y porcentajes considerables de abandono, es que creemos necesario determinar si el suplemento de probióticos (Lactobacillus acidophilus) a la terapia erradicadora convencional podría mejorar la efectividad y disminuir sus efectos adversos, así como la tolerabilidad y por ende las tasas de abandono.

MATERIAL Y METODOS

Ensayo Clínico aleatorizado Multicéntrico.

Muestra de estudio

Pacientes atendidos en consultorio de Gastroenterología, de los Hospitales de Solidaridad de Comas, Ate, Villa el Salvador, Chorrillos, Camana, Hospital EsSalud Alberto Sabogal y Hospital Daniel A. Carrión del Callao. Dispépticos con Biopsia (+). Entre los meses de agosto del 2007 a mayo del 2009 que requirieron tratamiento erradicador para Helicobacter Pylori y autorizaron su ingreso al estudio con su consentimiento informado. Se randomizaron 138 pacientes, 36 pacientes no completaron el estudio por falta de visitas control o no se realizaron Test de aliento. Los 102 pacientes restantes fueron divididos en 2 grupos: Grupo A (50 pacientes) y Grupo B (52 pacientes).

Grupo B: (Control): Recibió la Terapia Triple Convencional (Amoxicilina 1g c/12h + Claritromicina 500mg c/12 h + Omeprazol 20mg c/12 h) por 10 días.

Grupo A: Recibió Terapia convencional + Probiótico (Biolactol: Lactobacillus Acidofilus 1 ampula 2v/d) x10d.

Fueron excluidos aquellos pacientes que recibieron antibióticoterapia hasta 2 semanas antes del examen e infección por helicobacter asociada a cualquier otra enfermedad gastrointestinal diferente a dispepsia.

Se considerará tratamiento eficaz si el test de aliento con C-13 es negativo un mes después de finalizado el tratamiento libre de inhibidores de Bomba de Protones (IBP).

Los efectos adversos fueron consignados en una hoja de recolección de datos, que fue llenada de manera directa por el médico tratante, el día de inicio del tratamiento y al finalizar el tratamiento.

RESULTADOS

Los pacientes del grupo A (con Probiótico), tuvieron edad promedio de 40 años (18-78) con 48 % de varones, mientras que los pacientes del grupo B tuvieron edad promedio de 42,5 años (21-70) con 44 % de varones. Tabla N° 1. No hubo diferencias en relación a edad, sexo, comorbilidades o lugar de procedencia entre ambos grupos. La figura No 1 muestra el lugar de procedencia de la población estudiada.

El porcentaje de erradicación para la población general fue de 81,4% (83/102) con 80% de erradicación para el grupo A y de 82,7 % para el grupo B, sin diferencias significativas en cuanto a erradicación entre ambos grupos (IC 95% $p=0,7269$ OR =0,84) (Tabla N° 2).

Los efectos adversos más frecuentes fueron: sabor metálico, dolor y distensión abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Todos los efectos adversos fueron menos frecuentes en el grupo con probióticos, pero estas diferencias sólo fueron significativas para los efectos adversos como diarrea (RRR: Reducción del riesgo relativo = 62,5% RRA: Reducción del riesgo Absoluto = 30% y NNT: Número necesario de pacientes a tratar para evitar un efecto desfavorable = 3,3) y dolor abdominal (RRR=56%, RRA=33% y NNT=3). (Tabla N° 4)

En el grupo B (sin probióticos), 5,8% (3/52) de pacientes discontinuaron el tratamiento. Uno de ellos 3 días antes de finalizar y 2 dejaron la medicación por 2 días y reiniciaron el esquema indicado. En los 3 pacientes el test de aliento resultó negativo a pesar de este hecho.

TABLA N° 1
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

	Con Probiótico	Sin Probiótico	p
Edad(promedio)	40	42,5	ns
Sexo (%)			
-Femenino	52	56	ns
-Masculino	48	44	ns
Procedencia			
-SJL	16,7	14,7	ns
-SJM	14,7	13	ns
-Ate	12	13,7	ns
-Comas	13,7	11	ns
-Villa el Salvador	10,8	12	ns
Comorbilidades			
-DM	9	10	ns
-HTA	5	7	ns

TABLA N° 2
PROCEDENCIA DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Breña	3	2.9
Chorrillos	3	2.9
Lince	3	2.9
P.libre	3	2.9
Lima	6	5.9
otros	7	6.9
VES	11	10.8
Ate	13	12.7
Comas	14	13.7
SJM	15	14.7
SJL	17	16.7
Total	102	100.0

TABLA N° 3
PORCENTAJES DE ERRADICACIÓN DEL HELICOBACTER SEGÚN GRUPO DE ESTUDIO

		Test Aliento		Total
		positivo	negativo	
TTO B	SIN PROBIOTICO(n)	9	43	52
	%	17.3%	82.7%	100.0%
TTO A	CON PROBIOTICO(n)	10	40	50
	%	20.0%	80.0%	100.0%
TOTAL(n)		19	83	102
%		18.6%	81.4%	100.0%

P=0,7269 IC 95% OR =0,84 (0,28- 2,53)

TABLA N° 4

EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES EN LA POBLACIÓN GENERAL Y SEGÚN GRUPO DE ESTUDIO

	CON PROBIÓTICO	SIN PROBIÓTICO	p	POBLACIÓN GENERAL
SABOR METÁLICO	33/50 (66%)	42/52 (80%)	0,71	75/102 (73%)
DIARREA	9/50 (18%)	25/52 (48%)	0,01	34/102 (33%)
NAUSEA Y VÓMITOS	12/50 (24%)	21/52 (40%)	0,59	33/102 (32%)
DOLOR y DISTENSION ABDOMINAL	13/50 (26%)	31/52 (59%)	0,01	44/102 (43%)

IC : 95% $p < 0,05$

DISCUSIÓN

Son diversos los estudios a nivel mundial que han empleado Probióticos como suplemento a la terapia erradicadora de *Helicobacter* (29 -31), sin embargo la variabilidad es muy grande dado los diversos tipos de Probióticos, el tiempo de administración, el esquema de erradicación del HP y las diferentes poblaciones en la que han sido aplicados los estudios, un metaanálisis realizado por Tong y col publicado en el 2007 (26), ha dado luces del probable rol benéfico de estos organismos en la terapia anti *Helicobacter*. En nuestro país a pesar de los múltiples trabajos realizados en relación al *Helicobacter pylori*, no existe alguno que haya intentado probar el beneficio de esta asociación.

Kruasse y col. Han reportado que la presencia de diferentes especies de bacterias comensales y oportunistas pueden alterar el crecimiento in Vitro del *Helicobacter* por antagonismo directo.

Estudios previos han reportado que ciertos probióticos, como el lactobacilo podrían exhibir una actividad inhibitoria sobre el *Helicobacter pylori*, por lo que el uso de suplementos de probióticos a la terapia triple erradicadora del *Helicobacter Pylori*, podría mejorar no sólo los efectos adversos sino la tasa de erradicación de esta bacteria.

Los resultados de nuestro trabajo han demostrado que si bien la efectividad del tratamiento erradicador convencional no se ha visto incrementado con el suplemento del *Lactobacillus acidophilus* con las dosis empleadas, la tolerabilidad, expresada en la disminución significativa de los efectos adversos, Reducción del riesgo relativo y absoluto, sobre todo para el caso de diarrea, dolor y distensión abdominal, el NNT de 3,3 y 3 para los casos de diarrea y dolor y distensión abdominal, nos indica que vasta 3 pacientes tratados con probióticos para evitar 1 paciente con diarrea. todo estos datos demuestran que la tolerabilidad puede ser mejorada y esto podría contribuir a la adherencia y el cumplimiento de la terapia, evitando el abandono de la misma, datos que no són con frecuencia valorados en los estudios de investigación. Vale la pena recalcar además las diferencias porcentuales a favor del grupo con probióticos en los otros efectos adversos (nauseas, vómitos y sabor metálico) valorados en nuestro estudio.

Finalmente creemos que el uso de probióticos en la terapia erradicadora contra el *Helicobacter* tiene aún mucho camino por recorrer y creemos que el uso de probióticos combinados o cepas diferentes al *Lactobacillus* o diferentes dosis empleadas en nuestro estudio podrían tener resultados promisorios.

Se ha sugerido que la acción demostrada de evitar la adherencia del helicobacter sobre la mucosa gástrica de los probióticos podría resultar beneficiosa para disminuir las tasas de reinfección (41), esta acción no fue valorada en nuestro estudio , pero podría ser un factor adicional a tener en cuenta en futuros estudios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Feldman M, Friedman L. Sleisenger Gastrointestinal and Liver Disease . ed Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
- 2.- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1311-1315.
- 3.- Sachs G, Weeks DL, Melchers K, Scott DR. The Gastric biology of Helicobacter Pylori Ann Rev Physiol 2003; 65: 349-69.
- 4.- NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65-9.
- 5.- Kelley JR, Duggan J M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol 2003; 56:1-9.
- 6.- Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2004; 9 Suppl 1:1-6.
- 7.- Hopkins RJ, Vial P, Ferreccio C et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. J Infect Dis 1993; 168:222-6.
- 8.- Gotteland M, Poliak L, Cruchet S et al. effect of regular ingestion of Saccharomyces boulardii plus inulin or Lactobacillus acidophilus LB in Children colonized by helicobacter Pylori. Acta pediatrica. 2005; 94: 1747-1751.
- 9.- Ramirez Ramos A, Gilman R. Helicobacter Pylori en el Perú. UPCH.2000.
- 10.-Di Caro S, Assunta Zocco M, Cremonini F et al. Levofloxacin based regimens for the eradication of Helicobacter pylori. Eur J.Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 1309-12.
- 11.-Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: a metaanalysis. Alimen Pharmacol Ther 2003; 17: 1137-43.
- 12.- Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for Helicobacter pylori eradication: the quadrate study. Gastroenterology 2002; 123: 1763-9.
- 13.- Laine L, Hunt R, El-Zimaity H et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. Am J Gastroenterol 2003; 98: 562-7.
- 14.- 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.
- 15.- Mascitelli L, Pezzetta F. Quadruple treatments for Helicobacter pylori (comment). Lancet 2003; 361: 86.
- 16.- Zullo A, Vaira D, Vakil N et al. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment (erratum appears in Aliment Pharmacol Ther 2003 May 1;17:1205).Alimen Pharmacol Ther 2003; 17: 719-26.
- 17.- 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. Alimen Pharmacol Ther 2001; 15: 163-9.

- 18.- Cremonini F, Canducci F, Di Caro S et al. *Helicobacter pylori* treatment: a role for probiotics? *Dig Dis* 2001; 19: 144–7.
- 19.- Cremonini F, Di Caro S, Covino M et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744–9.
- 20.- Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991; 32: 439–42.
- 21.- Ramirez Ramos A y Gilman R. *Helicobacter Pylori* en el Perú. 2005
- 22.- Guslandi M. Review article. Alternative antibacterial agents for *helicobacter pylori* eradication. *Aliment and Pharmacol Ther* 2001, 15: 1543-1547.
- 23.- Krausse R, Pieneing K. Inhibitory effects of various micro-organisms on the growth of *helicobacter pylori*. *Letters in applied Microbiology* 2005; 40, 81-86.
- 24.- Nista EC, Candilli M, Cremonini F. *Bacillus Clausii* therapy to reduce side effects of anti- *helicobacter pylori* treatment : Randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20 : 1181-1188
- 25.- Vaarala O. Review : Immunological effects of probiotics with special reference to *lactobacilli*. *Clin Exp Allergy* 2003, 33 : 1634-1643
- 26.- Tong J.L, Ran Z.H., Zhang C.X. Meta- analysis : the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007, 25 : 155-168.
- 27.- Brzozowski T, Konturek PC, Mierza M et al. Effect of probiotics and triple Eradication Therapy on the Cyclooxygenase Cox-2 expression, Apoptosis, and Functional Gastric Mucosal Impairment in *Helicobacter Pylori* Infected Mongolian Gerbils. *Helicobacter* . 2006,11: 10-20
- 28.- World Gastroenterology Organization Practice Guidelines. *Helicobacter Pylori* En Los Paises en Desarrollo. Setiembre 2006.
- 29.- De Bortolli N, Leonardi G, Ciancio L et al. *Helicobacter Pylori* Eradication: A Randomized Prospective Study of triple Therapy versus Triple Therapy plus Lactoferrin and Probiotics. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 951-956.
- 30.- Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic Review : are Probiotics Useful in Controlling Gastric Colonization by *Helicobacter Pylori* ?. *Aliment Pharmacol Ther.* 23; 1077-1086
- 31.- Sheu B. S, Wu J., Lo C. Y. et al. Impact of supplement With *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Containing Yogurt on Triple Therapy for *Helicobacter* Eradication. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1669-1675
- 32.- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH et al. *pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Eng J Med* 1991;325:1132–6.
- 33.- Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *H. pylori* infection in an Asymptomatic Turkish Population. *J Infect* 1998;37:148–50.
- 34.- Kamiji MM, Oliveira RB. Non-antibiotic therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:973–81.
- 35.- Kabir AM, Aiba Y, Takagi A et al. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by *lactobacilli* in gnotobiotic murine model. *Gut* 1997;41:49–55.
- 36.- Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM et al. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2097–101.
- 37.- Ushiyama A, Tanaka K, Aiba Y et al. *Lactobacillus gasseri* OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:986–91.
- 38.- Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, et al. In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:518–26.

39.- Johnson Henry KC, Mitchell DJ, Avitzur Y, Galindo-Mata E et al. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. pylori*-infected mice. *Dig Dis Sci* 2004;49:1095–102.

40.- Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* .1998;64:4573–80.

41.- Buitrago F, Rodriguez E , Carmona J. Criterios actuales para la Erradicación del *Helicobacter Pylori*. *Formación Médica continuada*. 2010; 17(3): 158-66