

Helicobacter pylori y gastroprotección

X. Calvet^a y A. Lanás^b

^aUnitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

Daniel, un reumatólogo y buen amigo, nos llamó hace unos días. La conversación fue aproximadamente como sigue: “¿Podrías hacerme un favor?, contadme como está el tema de gastroprotección y *Helicobacter pylori*. Hasta ahora, yo no determino ni trato la infección por *Helicobacter* antes de prescribir un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Sin embargo, en el último congreso comenté el tema con unos colegas y acabé con la impresión de que, prácticamente, estoy haciendo mala praxis”.

La anécdota refleja la incertidumbre y la variabilidad de la práctica clínica que la compleja relación entre *Helicobacter pylori* (Hp), AINE y gastroprotección genera, no solamente en los reumatólogos, sino también entre los gastroenterólogos de nuestro país. En función de la interpretación que se haga de la evidencia científica, pueden sustentarse tanto la actitud más conservadora de Daniel como aquella más intervencionista de sus colegas. Intentaremos, por tanto, situar los datos de que disponemos en la actualidad en su contexto y contestar a la pregunta fundamental: ¿tenemos motivos suficientes para recomendar la erradicación sistemática de Hp en los pacientes tratados con AINE?

Fuentes de financiación: Financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos III (Co3/o2).

Conflictos de interés: Xavier Calvet ha recibido becas para la realización de trabajos de investigación de Janssen-Cilag y Astra-Zeneca; ayudas para la realización de actividades formativas de Astra-Zeneca, Schering-Plough, Laboratorios Andrómaco, Laboratorios Menarini, Laboratorios Ferring, Laboratorios Faes y Janssen-Cilag, y honorarios por su participación en actividades formativas de Laboratorios Almirall, Astra-Zeneca, Laboratorios Salvat y MSD, entre otros. Ángel Lanás ha recibido becas para la realización de trabajos de investigación de Astra-Zeneca, Merck, Pfizer, Uriach, Rottafarm, Almirall Prodesfarma, Ferrer y Viñas, entre otros; igualmente ha recibido ayudas por la realización de actividades formativas de Astra-Zeneca, Merck, Pfizer, Uriach, Almirall Prodesfarma, Faes y Janssen-Cilag, entre otros.

Correspondencia: Dr. X. Calvet.
Unitat de Malalties Digestives.
Hospital de Sabadell.
Institut Universitari Parc Taulí, UAB.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: xcalvet@cspt.es

Manuscrito recibido el 26-5-2004 y aceptado el 30-5-2004.

La morbilidad, mortalidad e impacto económico asociados a las complicaciones del tratamiento con AINE es muy elevada. En Estados Unidos, la mortalidad atribuida al uso de AINE fue de 15.000 personas en 1997, al mismo nivel que las causada por el sida y muy por encima del mieloma o el linfoma de Hodgkin¹. Se considera que por cada dólar empleado en AINE se gastan de 0,65 a 1,25 dólares en el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales que éstos producen^{2,3}. En nuestro país, un estudio reciente de Lanás et al, estimó que alrededor de 1.100 personas al año mueren como consecuencia de complicaciones atribuibles al uso de AINE⁴. El coste estimado anual de las complicaciones de los AINE en el año 1998 fue de alrededor de 324 millones de euros⁵. Por tanto, cualquier medida que pueda contribuir a paliar las consecuencias de la toxicidad gastrointestinal por AINE deberá ser cuidadosamente evaluada.

Conscientes de la importancia del problema, recientemente la Sociedad Española de Reumatología y la Asociación Española de Gastroenterología designaron un panel de expertos con el objetivo de realizar unas recomendaciones consensuadas y basadas en la evidencia científica sobre gastroprotección en pacientes en tratamiento con AINE⁶. En ellas se recomienda erradicar Hp en los pacientes en tratamiento con AINE con úlcera péptica y no realizar erradicación profiláctica en el resto de pacientes. Las razones para realizar estas recomendaciones se exponen a continuación.

La relación entre Hp y la úlcera asociada al tratamiento con AINE ha sido motivo de una larga controversia. Inicialmente algunos estudios epidemiológicos observaron que Hp aumentaba el daño inducido por AINE^{7,8}. Por contra, otros no mostraron ningún efecto o incluso detectaron un efecto protector⁹⁻¹¹. Los datos más recientes apuntan claramente a que Hp y AINE actúan de modo sinérgico produciendo úlcera péptica y sus complicaciones^{12,13}. Así, el metaanálisis de Huang et al¹³ observó que la presencia de infección por Hp multiplicaba por 4 el riesgo de presentar una úlcera tras la administración de un AINE.

Un total de 5 ensayos clínicos han evaluado la erradicación de Hp para la prevención de la úlcera en pacientes tratados con AINE. En el caso de los pacientes de bajo riesgo sin antecedentes ulcerosos previos, 3 estudios

muestran resultados favorables a la erradicación¹⁴⁻¹⁶, mientras que otros 2 no encuentran diferencias^{17,18}. El metaanálisis agrupando los 5 estudios, mostró una tendencia favorable al tratamiento de Hp que no alcanzó significación estadística¹⁹. Al realizar un subanálisis se observó que en los ensayos en los que se realizaba el tratamiento de la infección por Hp antes del inicio de los AINE la erradicación resultó eficaz para prevenir la aparición de úlceras y sus complicaciones¹⁴⁻¹⁶. Por el contrario, la erradicación no tuvo efectos apreciables en pacientes que ya recibían tratamiento crónico con AINE^{17,18}. En todo caso, la erradicación fue menos eficaz que el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP)¹⁹.

Se han publicado otros 3 estudios realizados en pacientes de alto riesgo con historia previa de úlcera sintomática o hemorragia por úlcera²⁰⁻²². Chan et al evaluaron el efecto de la erradicación de Hp frente a IBP en la prevención de la recidiva hemorrágica en pacientes en tratamiento con naproxeno. La frecuencia de recurrencia de hemorragia por úlcera a los 6 meses fue del 19% en el grupo que recibió únicamente tratamiento erradicador comparado con el 4% de aquellos que recibieron un IBP de mantenimiento²⁰. Lai et al, en pacientes con antecedentes de úlcera y que tomaban AINE, observaron que tras la erradicación de Hp la administración de un IBP prevenía la recidiva ulcerosa²¹. En un tercer estudio del mismo grupo de investigadores se incluyeron pacientes en tratamiento crónico con aspirina a dosis baja y Hp positivo que habían presentado una úlcera complicada. Tras realizar tratamiento erradicador, los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos: IBP frente a placebo. Tras 12 meses, se detectó una complicación de la úlcera en el 14,5% de los pacientes que recibían placebo, frente al 2% de los que fueron tratados con un IBP²².

Como hemos visto, los resultados de los estudios sobre la eficacia de la erradicación de Hp para la prevención de la úlcera en pacientes en tratamiento con AINE son discordantes. Las razones de la discordancia entre los estudios no están del todo claras, pero se barajan 2 hipótesis: en primer lugar, es probable que el efecto protector frente a AINE de la erradicación de Hp sea limitado y su efecto beneficioso quede oscurecido cuando el riesgo basal de hemorragia es muy alto (pacientes con historia reciente de hemorragia por úlcera). Por otro lado, el riesgo de úlcera y de sus complicaciones es mayor durante los primeros meses de tratamiento con AINE⁶. Es de esperar que la erradicación muestre un efecto mayor en pacientes que nunca han recibido tratamiento con AINE, ya que se incluye tanto a pacientes susceptibles como a pacientes más resistentes a los efectos secundarios gastrointestinales de los AINE. Por el contrario, los pacientes en tratamiento crónico con AINE tienen probablemente un menor riesgo, ya que aquellos que han presentado complicaciones muy probablemente habrán discontinuado el tratamiento an-

tiinflamatorio. En este grupo, el efecto beneficioso de la erradicación de Hp sería más difícil de demostrar al tratarse de pacientes seleccionados con un menor riesgo basal.

En todo caso, los estudios realizados demuestran de manera indudable que la erradicación de Hp es insuficiente para prevenir las úlceras asociadas al tratamiento con AINE. Son necesarias medidas adicionales (tratamiento con IBP, coxibs) para reducir de forma efectiva la tasa de complicaciones en pacientes con factores de riesgo²⁰⁻²².

Otro factor poco conocido que ha de ser tenido en cuenta es el posible efecto de la erradicación de Hp sobre la eficacia del tratamiento gastroprotector. Se ha descrito que la inhibición de la secreción ácida producida por omeprazol es mayor en pacientes infectados por Hp²³ y que el tratamiento de erradicación reduce la capacidad de los IBP para incrementar el pH gástrico^{24,25}. Esta reducción de la eficacia de los IBP podría afectar a su capacidad de proteger de las complicaciones de los AINE. De hecho, recientemente se han publicado 2 análisis *post-hoc* independientes que revisan los datos de los estudios OMNIUM²⁶ y ASTRONAUT²⁷. Ambos sugieren que omeprazol resulta significativamente menos eficaz para la prevención de la úlcera en pacientes no infectados por Hp^{28,29}. Sería, por tanto, necesario utilizar dosis más altas de IBP para lograr una inhibición ácida suficiente³⁰. Sin embargo, un estudio reciente que comparó 20 con 40 mg de esomeprazol en la prevención de úlceras en pacientes Hp negativos que recibían AINE no encontró diferencias significativas entre ambas dosis del fármaco³¹. Es posible que en este último estudio, la mayor capacidad de inhibición de ácido de esomeprazol respecto de omeprazol pudiera compensar la pérdida de eficacia asociada a la erradicación de Hp. Resumiendo, aunque la cuestión del efecto de la erradicación sobre la eficacia de los IBP tiene interés científico, no queda clara su repercusión en la práctica clínica. En el momento actual, no disponemos de evidencias suficientes para realizar ninguna recomendación en firme sobre la necesidad de utilizar dosis más altas de IBP o IBP más potentes tras la erradicación.

Otra cuestión de interés es si la infección por Hp afecta, de alguna manera, las ventajas de seguridad de los inhibidores selectivos de la COX-2 sobre los AINE clásicos. Un subanálisis del estudio VIGOR sugiere que la superioridad de rofecoxib sobre naproxeno es mayor en pacientes no infectados por Hp³². Razonablemente, dado que Hp y AINE son factores de riesgo independientes, la eliminación de Hp en el paciente con historia ulcerosa previa debería tener un mayor efecto protector en el paciente que toma coxibs que en el paciente que toma AINE no selectivo, que confiere un mayor riesgo de hemorragia³³. Sin embargo, no existen otros datos y se debe esperar a nuevas evidencias antes de realizar una recomendación en firme.

En los pacientes con úlcera y, sobre todo, con úlcera complicada, se recomienda la erradicación independientemente del consumo concomitante de AINE. Múltiples estudios han demostrado la eficacia de la erradicación en la reducción del riesgo de recidiva ulcerosa y de las complicaciones en pacientes que no toman AINE^{34,35}. Parece razonable recomendar tratamiento de la infección por Hp en pacientes con úlcera o úlcera complicada que reciben AINE, ya que resulta difícil determinar el papel que ha jugado cada factor en el desarrollo de la úlcera (p. ej., úlcera asintomática por Hp que se complica al tomar AINE...). La erradicación producirá un efecto protector permanente de una eventual recidiva, que persistirá si el paciente deja de requerir el tratamiento antiinflamatorio⁶. En pacientes que requieren tratamiento antiinflamatorio y han presentado una hemorragia por úlcera péptica, tras eliminar la infección por Hp, el uso de la combinación de un AINE clásico y un IBP es igual de seguro que un coxib sin tratamiento gastroprotector asociado³³. Por desgracia, la recidiva hemorrágica a los 6 meses se sitúa aún en torno al 5-6%, muy por encima de los niveles del 1-1,5% que se observa en la población sin factores de riesgo³³. Estos datos contrastan, sin embargo, con la baja frecuencia de recidiva hemorrágica por úlcera observada tras un año de seguimiento (1%) en un estudio realizado en nuestro medio en pacientes no erradicados y con historia de hemorragia previa tratados con un aspirina a dosis bajas y un IBP de mantenimiento³⁶. En vista de todos estos datos y a la espera de nuevas evidencias parece prudente realizar una política de protección activa en los pacientes con úlcera complicada. En estos casos, se recomienda la combinación de un coxib y un IBP³⁷. Otra alternativa posible sería la utilización de la combinación de misoprostol y un IBP asociados a un AINE clásico³⁸.

En conclusión, dado que la evidencia científica es todavía limitada y el riesgo de complicaciones es bajo, desde un punto de vista coste-beneficio no parece razonable por el momento indicar la erradicación sistemática de Hp en todos los pacientes que requieren AINE. Sin embargo, la erradicación previa al inicio de los AINE si podría tener una utilidad limitada para prevenir las úlceras y sus complicaciones. La erradicación de Hp reduce la recidiva ulcerosa y está indicada en todos los pacientes con úlcera péptica, tanto si reciben como si no reciben AINE. En los pacientes que han de seguir recibiendo AINE y presentan factores de riesgo, la erradicación no exime de instaurar tratamiento gastroprotector para la prevención de complicaciones. En aquellos pacientes con hemorragia por úlcera que han de seguir recibiendo AINE, existe evidencia de que ni la combinación de un AINE clásico y un IBP ni los coxibs aislados confieren una protección suficiente frente a la recidiva hemorrágica. En estos pacientes estaría indicada la combinación de un coxib y un IBP tras realizar tratamiento de erradicación.

Bibliografía

- Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med.* 1998;105:31S-8.
- Rahme E, Joseph L, Kong SX, Watson DJ, LeLorier J. Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen: retrospective cohort study of an elderly population. *Arthritis Rheum.* 2000;43:917-24.
- Smalley WE, Griffin MR, Fought RL, Ray WA. Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Intern Med.* 1996;11:461-9.
- Lanas A, Andreu M, Bajador E, Rodrigo L, Lorente S, López-Morante A, et al. Estudio nacional sobre la mortalidad debida a complicaciones gastrointestinales asociadas al consumo de AINE. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:185.
- Lanas A. Cost stratification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal side effects. *Med Clin (Barc).* 2000;114 Suppl 3:46-53.
- Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Pique JM, Blanco FJ. Clinical strategy to prevent the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:485-502.
- Heresbach D, Raoul JL, Bretagne JF, Minet J, Donnio PY, Ramee MP, et al. *Helicobacter pylori*: a risk and severity factor of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastropathy. *Gut.* 1992;33:1608-11.
- Santucci L, Fiorucci S, Patoia L, Di Matteo FM, Brunori PM, Morelli A. Severe gastric mucosal damage induced by NSAIDs in healthy subjects is associated with *Helicobacter pylori* infection and high levels of serum pepsinogens. *Dig Dis Sci.* 1995;40:2074-80.
- Graham DY, Lidsky MD, Cox AM, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpert L, et al. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 1991;100:1653-7.
- Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastroduodenal injury: the role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 1992;102:1899-905.
- Santolaria S, Lanas A, Benito R, Pérez-Aisa M, Montoro M, Sainz R. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1511-8.
- Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Kroghelt K, Lauritsen K. *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology.* 1999;116:1305-9.
- 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;359:14-22.
- Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet.* 1997;350:975-9.
- Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:9-13.
- Labenz J, Blum AL, Bolten WW, Dragosics B, Rosch W, Stolte M, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut.* 2002;51:329-35.
- Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, Van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention.* *Lancet.* 1998;352:1016-21.
- Lai KC, Lau CS, Ip WY, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:799-805.
- Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID Users. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 (En prensa).
- Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med.* 2001;344:967-73.
- Lai KC, Lam SK, Chu KM, Hui WM, Kwok KF, Wong BC, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users—a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:829-36.

22. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002;346:2033-8.
23. Verdu EF, Armstrong D, Idstrom JP, Labenz J, Stolte M, Borsch G, et al. Intra-gastric pH during treatment with omeprazole: role of *Helicobacter pylori* and *H. pylori*-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:1151-6.
24. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Verdu E, Stolte M, Borsch G, et al. Effect of curing *Helicobacter pylori* infection on intragastric acidity during treatment with ranitidine in patients with duodenal ulcer. *Gut*. 1997;41:33-6.
25. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Borsch G, Idstrom JP, Verdu E, et al. Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:576-81.
26. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:727-34.
27. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, Van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:719-26.
28. Hawkey CJ, Naesdal J, Wilson I, Langstrom G, Swannell AJ, Peacock RA, et al. Relative contribution of mucosal injury and *Helicobacter pylori* in the development of gastroduodenal lesions in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*. 2002;51:336-43.
29. Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter*. 2002;7:1-8.
30. Thomson AB, Keelan M, Lastiwka R, Appelman-Eszcuck S, Zuk L, Drozdowski L, et al. Acid inhibitory potency of twice a day omeprazole is not affected by eradication of *Helicobacter pylori* in healthy volunteers. *Helicobacter*. 2003;8:46-58.
31. Scheiman JM, Vakil N, Hawkey CJ, Yeomans ND, Talley NJ, Chan FK, et al. Esomeprazole prevents gastric and duodenal ulcers in at-risk patients on continuous non-selective or Cox-2 selective NSAID therapy. *Gastroenterology*. 2004;126 Suppl 2:A-82.
32. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology*. 2002;123:1006-12.
33. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002;347:2104-10.
34. Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD003840.
35. Gisbert J, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Domínguez-Muñoz J. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD004062.
36. Lanás A, Rodrigo L, Márquez JL, Bajador E, Pérez-Roldán F, Cabrol J, et al. Low frequency of upper gastrointestinal complications in a cohort of high-risk patients taking low-dose aspirin or NSAIDs and omeprazole. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:693-700.
37. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;120:594-606.
38. Graham DY. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: interaction with proton pump inhibitor therapy for prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers and ulcer complications -future research needs. *Am J Med*. 2001;110:58S-61.