

## Tratamiento erradicador de *H. pylori*. Limitaciones y sobre coste para el paciente de Pylera®

La infección por *Helicobacter Pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población española. Puede causar diversas enfermedades digestivas, como gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico, por lo que es esencial su adecuado diagnóstico y tratamiento.

Entre un 10 y un 15% de los pacientes que reciben tratamiento erradicador no responden. El objetivo de la terapia es alcanzar la curación en un porcentaje próximo o superior al 90%. La composición del tratamiento y su duración (10 o 14 días) son dos aspectos claves para alcanzar este objetivo.

### Tratamientos recomendados para erradicar *H pylori*

Existen dos consensos recientemente publicados sobre el tratamiento de la infección de *H pylori*. Uno, el consenso de Toronto (*Gastroenterology*, 2016) y otro, el español (*Gastroenterol Hepatol*, 2016). En ambos se abandona la terapia triple clásica - constituida por un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina- y ya no se recomienda como tratamiento de inicio. La tasa de resistencia a claritromicina se ha incrementado en los últimos años y cuando supera el 15% la eficacia de erradicación es demasiado baja. En la actualidad, la terapia cuádruple, con o sin bismuto, ha mostrado tasas de eficacia superiores y, por tanto, es el tratamiento recomendado en la infección por *H pylori*.

Dentro de la terapia cuádruple hay varias opciones. En España, de acuerdo a la evidencia, el consenso ha establecido como **tratamiento de elección la terapia cuádruple SIN bismuto** y como segunda línea cualquier alternativa de terapia cuádruple CON bismuto.

Con respecto a la duración de los tratamientos:

- En la terapia **SIN bismuto** lo recomendado son 14 días. Se ha observado que a mayor duración de tratamiento, mayor eficacia (*Gisbert, 2011*); (*Mcnicoll, 2015*).
- En la terapia **CON bismuto** la duración óptima no está establecida. Los datos comparativos son bastante limitados (*Cohrane, 2013* y *Dore, 2011*). En cepas resistentes a metronidazol se ha visto que la terapia durante 14 días podría alcanzar tasas de curación más altas, por lo que se está cuestionando si recomendar esta duración en todos los casos. En esta línea, para las terapias con bismuto, el consenso de Toronto recomienda 14 días de tratamiento, mientras que el consenso español recomienda 10 o 14 días.

A continuación se refleja la composición y duración de los tratamientos recomendados por el consenso español de 2016:

#### 1ª Línea . Terapia cuádruple SIN bismuto

Existen diferentes regímenes de tratamiento: concomitante, secuencial e híbrido. De los tres, la terapia cuádruple concomitante es la más efectiva cuando la tasa de resistencias es alta. Se ha estimado que la eficacia de esta terapia para erradicar *H. pylori* está en torno al 90% si la tasa de resistencia doble (resistencia a claritromicina y a metronidazol a la vez) se sitúa por debajo del 15%. En nuestro medio las cepas de *H pylori* resistentes simultáneamente a claritromicina y metronidazol es inferior a ese 15% y, por tanto, la terapia sin bismuto concomitante se considera el tratamiento de elección.

Terapia cuádruple SIN bismuto		
Principio Activo	Dosis	Duración
omeprazol	20 mg/12 h	14 días
amoxicilina	1 g/12 h	
claritromicina	500 mg/12 h	
metronidazol	500 mg/12 h	

**2ª Línea . Terapia cuádruple CON bismuto**

	Principio Activo	Dosis	Duración
<b>cuádruple con doxiciclina</b>	<b>omeprazol</b>	20 mg/12 h	10 o 14 días
	<b>bismuto</b>	240 mg/12 h	
	<b>doxiciclina</b>	100 mg/12 h	
	<b>metronidazol</b>	500 mg/8 h	
<b>cuádruple con levofloxacin</b>	<b>omeprazol</b>	20 mg/12 h	14 días
	<b>amoxicilina</b>	1 g/12 h	
	<b>bismuto</b>	240 mg/12 h	
	<b>Levofloxacin</b>	500 mg/24 h	
<b>cuádruple con Pylera®</b>	<b>omeprazol</b>	20 mg/12 h	10 días*
	<b>bismuto</b>	420 mg/6 h	
	<b>tetraciclina</b>	375 mg/6 h	
	<b>metronidazol</b>	375 mg/6 h	

\* Es probable que una duración de 14 días sea más eficaz frente a cepas de *H. pylori* resistentes a metronidazol.

En pacientes alérgicos a penicilinas y que no pueden recibir amoxicilina, las terapias recomendadas son la cuádruple con doxiciclina o la cuádruple con tetraciclina. Tras el fracaso al tratamiento triple o cuádruple con bismuto los regímenes con levofloxacin parecen ser una buena opción. Para ampliar información en estas situaciones, consultar las siguientes recomendaciones del consenso:

**Recomendaciones del consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori***

- Actualmente se recomienda que un tratamiento erradicador sea considerado efectivo cuando sea capaz de curar la infección por *H. pylori* en un porcentaje próximo o preferiblemente superior al 90% de los pacientes
- Como tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori* se recomienda una pauta cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol)
- La terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) podría ser una alternativa como tratamiento erradicador de primera línea, una vez que su eficacia sea confirmada en nuestro medio
- Se recomienda que la duración del tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) sea de 14 días
- Se sugiere que la duración de la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) sea de 10 o 14 días
- En pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda de primera línea una pauta cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)
- No se recomienda asociar probióticos al tratamiento erradicador de manera generalizada
- Tras el fracaso de un primer tratamiento que incluya claritromicina (triple o cuádruple) se recomienda una pauta con levofloxacin, preferiblemente cuádruple (IBP, amoxicilina, levofloxacin y bismuto). Otra alternativa es una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)
- Tras el fracaso de un primer tratamiento con una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) se recomienda una pauta triple o cuádruple con levofloxacin (IBP, amoxicilina, levofloxacin ± bismuto)
- Tratamiento de rescate en pacientes alérgicos a penicilina:
  - Tras el fracaso de un primer tratamiento triple (IBP, claritromicina y metronidazol) se sugiere emplear una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)
  - Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto se sugiere una terapia triple con IBP, levofloxacin y claritromicina
- Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea con levofloxacin se recomienda un tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)
- Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) se recomienda un tratamiento con levofloxacin
- Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) y una segunda línea con levofloxacin se sugiere un tratamiento cuádruple concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol)
- Tras el fracaso de un tercer tratamiento se sugiere reevaluar cuidadosamente la necesidad de erradicar la infección y, en su caso, pautar una cuarta línea con rifabutina (IBP, amoxicilina y rifabutina)
- En los pacientes con úlcera duodenal no complicada que no requieren AINE/aspirina no se recomienda mantener el tratamiento antisecretores tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.
- En los pacientes con úlcera gástrica que no requieren AINE/aspirina se recomienda mantener el tratamiento antisecretores durante 4 a 8 semanas tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*
- En los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas; por tanto, una vez confirmada la erradicación y en ausencia de toma de AINE/aspirina, se recomienda no administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores

## Limitaciones de la polipildora Pylera®

En 2016 se ha comercializado una nueva formulación (Pylera®) que combina tres de los cuatro componentes de la terapia: tetraciclina, metronidazol y bismuto.

Pylera® junto a omeprazol ha sido evaluado en dos ensayos clínicos pivotaes de 10 días de duración. La eficacia por intención de tratar fue del 80% (Malfertheiner, 2016) y del 87,7% (Laine, 2003) y la eficacia frente a cepas resistentes a metronidazol del 80% y 80,4% respectivamente. En un pequeño estudio se observó que alargar esta terapia a 14 días producía tasas de erradicación más altas entre las cepas resistentes a metronidazol (Salazar, 2012).

Según se recoge en el IV consenso español esta nueva formulación presenta las siguientes limitaciones:

1. Está disponible únicamente en formato de 10 días, aunque podría ser que la duración de 14 días fuera más eficaz para cepas de *H. pylori* resistentes a metronidazol.
2. Incluye dosis relativamente bajas de tetraciclina: 1,5 g/día en Pylera® frente a 2 g/día en el esquema clásico.
3. Hasta el momento, en nuestro país es muy escasa la experiencia, y por tanto la evidencia científica de esta nueva formulación.
4. Se desconoce el perfil de seguridad y en qué medida los efectos adversos pueden influir en el cumplimiento.
5. No se dispone de estudios comparativos entre terapias cuádruples sin bismuto (concomitante) y con bismuto.

Además de las limitaciones anteriores hay que añadir las siguientes:

6. La posología de Pylera® exige cuatro administraciones diarias (cada 6 h) por lo que es menos conveniente para el paciente que otras alternativas, como la terapia cuádruple sin bismuto.
7. Elevado número de cápsulas para ser una nueva formulación. Se deben tomar 3 cápsulas cada 6 horas, un total de 12 cápsulas al día. A estas 12 cápsulas hay que añadir 2 más de omeprazol en el desayuno y la cena. En total el paciente debe tomar 14 cápsulas al día. Por tanto, al igual que con las alternativas, el número de cápsulas al día es elevado.
8. La duración óptima de la terapia cuádruple con bismuto no está clara, es probable que la duración de 14 días incremente su eficacia frente a cepas resistentes a metronidazol. El consenso de Toronto recomienda duración de 14 días para todas las terapias con o sin bismuto.
9. El coste de esta formulación (Pylera®) es muy superior al de las alternativas, lo que supone una mayor aportación por parte del paciente. El envase para 10 días de tratamiento cuesta 62,44 €. Si se quiere ampliar la terapia a 14 días habría que adquirir un nuevo envase y, por tanto, la aportación del paciente sería el doble.

## Coste comparativo de las distintas alternativas y aportación de los pacientes

Además de la eficacia, la seguridad y la conveniencia para el paciente, otro de los aspectos que se debe considerar a la hora de prescribir un tratamiento es su coste. Entre los tratamientos arriba mencionados hay importantes diferencias de coste que revierten directamente en los pacientes. El coste de Pylera® es el más elevado por lo que la aportación de los pacientes es superior a la de las alternativas.

A continuación se muestran los datos comparados de coste, de aportación del paciente y de posología para las distintas alternativas:

Tipo de terapia		Coste (€)	Aportación del paciente (€)				Nº pastillas (de-co-me-ce)
			10%	40%	50%	60%	
<b>1ª Línea</b>	<b>cuádruple SIN bismuto 14 días</b>	<b>37,61</b>	3,76	15,04	18,80	22,56	5-0-0-5
<b>2ª línea</b>	cuádruple con doxiciclina 10 días	<b>22,29</b>	2,23	8,92	11,15	13,37	6-2-0-6
	cuádruple con doxiciclina 14 días	<b>33,64</b>	3,36	15,90	16,82	20,18	6-2-0-6
	cuádruple con levofloxacino 14 días	<b>53,54</b>	5,35	21,42	26,77	32,12	5-0-0-4
	cuádruple con Pylera® 10 días	<b>64,86</b>	6,49	25,94	32,43	38,92	4-3-3-4*

\* En la ficha técnica de Pylera® recomiendan tomarlo en el desayuno, comida, cena y al acostarse.

Desde la comercialización de Pylera® en febrero de 2016, en Castilla y León se han tratado a 2.513 pacientes. La aportación media de estos pacientes ha sido de 19,7€ por tratamiento (el 60% han aportado 25,9 € o 32,4€). El coste de Pylera® para el usuario es muy superior al de las alternativas. La terapia con doxicilina tiene una posología mucho más cómoda y supone la mitad de coste.

## En resumen,

---

**En España, para erradicar *H. Pylori*, el tratamiento de elección es la terapia cuádruple SIN bismuto durante 14 días.**

**La terapia cuádruple CON bismuto es una alternativa de segunda línea. La duración de esta terapia no está clara, pero la evidencia apoya que una duración de 14 días puede ser más eficaz.**

**Pylera® más omeprazol constituye una terapia de segunda línea y, como norma general, no debe utilizarse como terapia de inicio.**

**Pylera® es una nueva formulación que contiene bismuto, tetraciclina y metronidazol. En comparación con las alternativas no aporta ventajas para los pacientes ni de eficacia, ni de seguridad, ni de conveniencia, ni de coste.**

**En pacientes alérgicos que no pueden recibir amoxicilina, la terapia con doxiciclina es una alternativa de menor coste que Pylera®.**

**Los ensayos clínicos de Pylera® han evaluado la terapia durante 10 días. Se desconoce si duraciones superiores pueden aumentar la eficacia, sobre todo en cepas resistentes a metronidazol.**

**El coste de Pylera® es superior al de las alternativas. Los pacientes deben ser informados, ya que Pylera® supone una aportación importante para el paciente y esto puede influir negativamente en la adherencia al tratamiento.**

**Autoras:** Belén Calabozo Freile y M<sup>a</sup> Rosa Miranda Hidalgo