

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTA DE MEDICINA

UNIDAD DE POSGRADO

**“SUPLEMENTO DE PROBIÓTICOS A LA
TERAPIA ERRADICADORA DE
HELICOBACTER PYLORI PARA MEJORAR
LA EFECTIVIDAD Y DISMINUIR SUS
EFECTOS ADVERSOS. ESTUDIO
MULTICÉNTRICO LIMA-PERÚ”**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Docencia e Investigación en Salud

AUTOR

Javier Omar Diaz Ferrer

Lima – Perú

2015

DEDICATORIA

A Viviana, mi esposa y a mis hijos , Fátima y Santiago, que son el motivo de todo esfuerzo y empeño, para tratar de ser cada día mejor profesional, pero sobre todo mejor persona.

A mis padres y en especial a mi madre, que no pudo disfrutar a plenitud lo que sembró, yo soy sin duda el fruto del esfuerzo de ambos.

A Eduardo, mi maestro y amigo, que supo, no en un aula sino con el ejemplo, despertar en mí la curiosidad investigadora permanente

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN

- 1.1. Situación Problemática**
- 1.2. Formulación del Problema**
- 1.3. Justificación**
- 1.4. Objetivos**
 - 1.4.1. Objetivo general**
 - 1.4.2. Objetivos específicos**

2.- MARCO TEÓRICO

- 2.1. Bases Teóricas**
- 2.2. Antecedentes de investigación**

3.- METODOLOGÍA

4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- 4.1. Análisis, interpretación y discusión de resultados**

5.- CONCLUSIONES

6.-RECOMENDACIONES

7.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LISTA DE TABLAS

TABLA N0 1. – Infección por *Helicobacter* a Nivel Mundial

TABLA N02.- Esquemas de Tratamiento anti *Helicobacter* a Nivel Mundial

TABLA N03.- Características Demográficas De la Población En Estudio

TABLA N04.- Procedencia de la Población En Estudio

TABLA N05.- Porcentajes de Erradicación de *Helicobacter* según Grupo Étáreo

TABLA N06.- Efectos Adversos Mas frecuentes en Las Poblaciones de Estudio

SUPLEMENTO DE PROBIÓTICOS A LA TERAPIA ERRADICADORA DE *Helicobacter pylori* PARA MEJORAR LA EFECTIVIDAD Y DISMINUIR SUS EFECTOS ADVERSOS. ESTUDIO MULTICÉNTRICO. LIMA-PERÚ

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 dispépticos con Biopsia (+) que requirieron tratamiento para *Helicobacter Pylori* 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 cepa LMB 021) 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

ABSTRACT

OBJECTIVE: To demonstrate if adding a probiotic supplement to conventional *Helicobacter pylori* therapy improves its efficacy and decreases its adverse effects.

METHODS: randomized, multicentric clinical trial. 102 dyspeptic patients with positive biopsy to *Helicobacter pylori* were randomized to receive either conventional therapy alone (omeprazole, amoxicilin and clarytromicine) or conventional therapy plus Biolactol Probiotico Acidophilus (*Lactobacillus Acidophilus cepa* LMB 021) 10 mL bid during 10 days. Eradication of *Helicobacter. pylori* was confirmed with C-13 breath test. Adverse effects were registered by a direct survey. The data was analized with t student, chi square and odds ratio, in SPSS 12.0 and EPIINFO-2000 software. **RESULTS:** Patients who received treatment with probiotic obtained erradication in 80% versus 82,7% obtained by the group without probiotics. Metallic taste, diarrhea, nausea and vomits were the most frequent adverse effects registered. All the adverse effects were less frequent in the group who received probiotics, but this was significative only for diarrhea, abdominal pain and distension. 10% of patients without probiotics discontinued the therapy. **CONCLUSION:** Probiotics decreases the adverse effects of H pylori therapy, but do not improve the therapy efficacy. Lack of therapy compliance was observed only in the group who did not receive probiotics. Key words: *Helicobacter pylori*, infection, probiotics, dyspepsia, therapy.

PALABRAS CLAVE

Helicobacter Pylori, infección, probiotics, treatment.

I.-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 (27), 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 (36). 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 (30,22). 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 (34,17). 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 (14). En otros países como Turquía la prevalencia varía entre 68 a 83% (40) y se calcula que el promedio mundial está alrededor de 50% (43,31) 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 (35).

Los esquemas terapéuticos para erradicar la infección por Hp están basados en la asociación de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones (10-13,26,44) 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 tal como lo expresa el consenso Europeo- 2007 Maastricht III.(27) 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% (27). 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 (1). El uso de probióticos ha sido recientemente propuesto para incrementar la tolerabilidad y limitar los efectos adversos de la terapia erradicadora anti Hp (7,8).

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.

1.1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La infección por *Helicobacter Pylori*, es un problema de salud pública, que afecta un gran porcentaje de nuestra población y desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas, incluyendo Cáncer gástrico, por lo que su tratamiento y los factores directamente relacionados con el, como efectos adversos y efectividad son frecuentemente evaluados buscando mejores alternativas al tratamiento triple erradicador de consenso, el suplemento de probióticos podría mejorar los resultados hasta ahora encontrados a nivel mundial con diversos esquemas.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿El suplemento de probióticos (*Lactobacillus Acidophilus*) mejora la tasa de efectividad y disminuye los efectos adversos de la terapia erradicadora de *Helicobacter pylori* en los pacientes dispépticos?

1.3.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La infección por *Helicobacter pylori* es un problema frecuente y el desafío de su tratamiento, erradicación, efectos adversos es una constante en la atención médica diaria en nuestro país y el mundo. La bibliografía respecto a este problema es diversa y contradictoria y aun no hay consenso respecto a la utilidad de los probióticos como parte de los esquemas erradicadores del *Helicobacter pylori*.

1.4- OBJETIVOS

1.4.1.-Objetivo General

1. Determinar si el suplemento de probióticos a la terapia triple erradicadora de *Helicobacter pylori* , mejora la efectividad y disminuye los efectos adversos de dicha terapia.

-

1.4.2.-Objetivos Específicos

- 1.-Determinar la prevalencia de efectos adversos con la terapia erradicadora convencional.
- 2.-Determinar la prevalencia de efectos adversos con la terapia convencional asociada a probióticos
- 3.- Determinar las tasas de abandono en el grupo con la terapia erradicadora convencional.
- 4.-Determinar las tasas de abandono en el grupo con suplemento de probióticos
- 5.- Identificar Los tipos de efectos adversos mas frecuentes en la población estudiada

II.- MARCO TEÓRICO

2.1. Bases Teóricas

La infección por *Helicobacter Pylori* es considerado hoy en día un gran problema de salud publico.

El *Helicobacter Pylori* (Hp) es un microorganismo gram negativo que coloniza la mucosa gástrica a una edad temprana, mas intensa y frecuentemente en personas de países en desarrollo, quienes viven en condiciones sanitarias inadecuadas, comparado con países industrializados.(34,17). En nuestro país Ramirez Ramos ha reportado valores de hasta el 77 % en la población nativa del Perú. (35), aunque estas cifras pueden variar de país en país. Tabla 1

Actualmente se acepta que Hp es responsable de los procesos patológicos que llevan a una gastritis activa crónica, enfermedad gastroduodenal severa, incluyendo úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma MALT gástrico. Todos los sujetos infectados desarrollarán gastritis. Muchos pueden mantenerse asintomáticos. La remisión espontánea es infrecuente. Sólo una pequeña proporción presenta enfermedad clínicamente significativa como úlcera péptica o cáncer gástrico.

Las personas infectadas tienen de 2 a 6 veces más riesgo de desarrollar cáncer gástrico y linfoma tipo MALT, comparado con sus contrapartes no infectadas. No queda claro cuál es el papel de Hp en la dispepsia no ulcerosa.(11)

No se sabe exactamente cómo se transmite el Hp o por qué algunos pacientes se tornan sintomáticos mientras que otros no lo hacen. Lo más probable es que la infección se disemine a una edad muy temprana a través de las vía fecal-oral u oral-oral. Especialmente en el mundo en desarrollo, es

posible que los reservorios ambientales incluyan también fuentes contaminantes híbridas. Si bien la difusión iatrogénica a través de endoscopios contaminados ha sido documentada, es posible evitarla si se hace una limpieza correcta de los equipos.

Las pruebas diagnósticas para *Helicobacter pylori* habitualmente se dividen en pruebas basadas en la endoscopía y pruebas que no requieren dicha técnica.

Las técnicas pueden ser directas: cultivo, demostración microscópica del microorganismo, o indirectas: utilizando ureasa o la respuesta a los anticuerpos como indicador de la enfermedad. La elección de la prueba depende de asuntos tales como costos, disponibilidad, situación clínica, prevalencia de la infección en la población, probabilidad de la infección previa a la prueba, y factores tales como el uso de inhibidores de la bomba de protones y antibióticos, que pueden influir en los resultados del análisis.

Las pruebas serológicas (sensibilidad 92%, especificidad 83%) no dan tan buenos resultados como las pruebas respiratorias o más comúnmente denominados test de aliento (sensibilidad 95%, especificidad 96%) y las pruebas de antígenos fecales (sensibilidad 95%, especificidad 94%). Hoy en día se considera el test de aliento como la prueba de elección para el diagnóstico y control de la erradicación del Hp.(11)

Tabla 1. Infección por Hp a nivel mundial

México, América Central / del Sur	70%-90%
África	70%-90%
Asia	50%-80%
Europa del Este	70%
Europa Occidental	30%-50%
Estados Unidos y Canadá	30%
Australia	20%

La Historia de Los Probióticos se inicia hace un siglo, Elie Metchnikoff (científico ruso, premio Nobel, y profesor del Instituto Pasteur en Paris) postuló que las bacterias ácido lácticas (BAL) ofrecían beneficios a la salud que llevaban a la longevidad. Sugirió que la “autointoxicación intestinal” y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la microbiota intestinal y utilizando microbios útiles para sustituir a los microbios proteolíticos como *Clostridium*, productores de sustancias tóxicas que surgen de la digestión de proteínas, entre las que se encuentran fenoles, indoles, y amoníaco. Desarrolló entonces una dieta con leche fermentada por la bacteria, a la que denominó “bacilo búlgaro.”

En 1917, antes del descubrimiento de Alexander Fleming de la penicilina, el profesor alemán Alfred Nissle aisló una cepa no patógena de *Escherichia coli* de las heces de un soldado de la Primera Guerra Mundial que no había desarrollado enterocolitis durante un brote grave de shigellosis. Los trastornos del tracto intestinal frecuentemente eran tratados con bacterias no patógenas viables, para cambiar o reemplazar la microflora intestinal. La cepa de *Escherichia*

coli de Nissle 1917 es uno de los pocos ejemplos de un probiótico no BAL.

Henry Tissier (del Instituto Pasteur) aisló por primera vez una *Bifidobacteria* de un lactante alimentado a pecho, a la que denominó *Bacillus bifidus communis*. Tissier postulaba que las bifidobacterias desplazarían a las bacterias proteolíticas que provocan la diarrea y recomendó la administración de bifidobacteria a lactantes que padecían de este síntoma.(12)

El término “probiótico” fue introducido por primera vez en 1965 por Lilly y Stillwell; a diferencia de los antibióticos, se definió al probiótico como aquel factor de origen microbiológico que estimula el crecimiento de otros organismos. En 1989, Roy Fuller enfatizó el requisito de viabilidad para los probióticos e introdujo la idea de que tienen un efecto beneficioso para el huésped.(12)

Los probióticos son microbios vivos que pueden incluirse en la preparación de una amplia gama de productos, incluyendo alimentos, medicamentos, y suplementos dietéticos. Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las usadas más comúnmente como probióticos, pero la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus* también son utilizados como probióticos. Las bacterias de ácido láctico (LAB), entre las que se encuentra la especie *Lactobacillus*, han sido utilizadas para la conservación de alimentos mediante fermentación durante miles de años; pueden ejercer una función doble, actuando como agentes fermentadores de alimentos, pudiendo además generar efectos beneficiosos a la salud. En términos estrictos, sin embargo, el término “probiótico” debe reservarse para los microbios vivos que han demostrado en estudios humanos controlados producir un beneficio a la

salud. La fermentación de alimentos brinda perfiles de sabor característicos y reduce el pH, lo que impide la contaminación provocada por posibles patógenos. La fermentación se utiliza a nivel mundial para el mantenimiento de una gama de materiales agrícolas sin procesar (cereales, raíces, tubérculos, frutas y hortalizas, leche, carne, pescado etc.).(5,12)

La investigación sobre los probióticos sugiere que estos tendrían una serie de beneficios potenciales a la salud. Sin embargo, los efectos descritos solo pueden ser atribuidos a la/las cepas analizadas en cada estudio, y no se pueden generalizar a toda la especie ni a todo el grupo de BAL u otros probióticos.

El hecho que los efectos son específicos para cada cepa tiene varias implicancias:

1. Deben documentarse los efectos sanitarios de cada cepa específica presente en el producto en venta.
2. Los resultados y los artículos de revisión provenientes de estudios realizados con cepas específicas no pueden ser utilizados como prueba para avalar los efectos sobre la salud de cepas que no han sido incluidas en el estudio.
3. Los estudios que documentan la eficacia de cepas específicas a una determinada dosis no constituyen evidencia suficiente como para respaldar los efectos sobre la salud a una dosis más baja.

También debe considerarse el eventual papel beneficioso de las sustancias de vehículo o relleno. Algunos efectos pueden no reproducirse cuando se cambia el vehículo/relleno utilizado, por ejemplo, debido a una disminución de la viabilidad de la cepa.

Una cepa probiótica se cataloga en base a su género, especie, y a una designación alfanumérica. En la comunidad

científica se ha acordado una nomenclatura para los microorganismos por ejemplo, *Lactobacillus casei* DN-114 001 o *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Los probióticos están destinados a ayudar a la microbiota intestinal que se aloja en el organismo naturalmente. Se han utilizado algunos preparados de probióticos para evitar la diarrea provocada por antibióticos, o como parte del tratamiento para la disbiosis vinculada a los antibióticos. Hay estudios que documentan los efectos probióticos en una serie de trastornos gastrointestinales y extraintestinales, incluyendo las enfermedades inflamatorias del intestino (EII), el síndrome de intestino irritable (SII), las infecciones vaginales, y las alteraciones de la inmunidad o como en nuestro trabajo para el tratamiento de la infección por *Helicobacter Pylori* (1,7,8). Algunos probióticos también han sido investigados en relación con el eczema atópico, la artritis reumatoidea, y la cirrosis hepática. Si bien existe alguna evidencia clínica que respalda el efecto de los probióticos para bajar el colesterol, los resultados son contradictorios. Las formas más comunes para probióticos son los productos lácteos y los alimentos fortificados con probióticos. Sin embargo, también existen en el mercado comprimidos, cápsulas y sachets que contienen bacterias en forma liofilizada.

La dosis de probióticos necesaria varía enormemente según la cepa y el producto. Si bien muchos productos de venta libre proporcionan entre 1–10 mil millones de ufc/dosis, algunos productos han demostrado ser eficaces a niveles más bajos, mientras que otros requieren cantidades mucho mayores. Por ejemplo, *Bifidobacterium infantis* fue eficaz para aliviar los síntomas del SII a dosis de 100 millones de ufc/día, mientras que hay estudios con VSL#3 que han utilizado sachets con 300–450 mil millones de ufc tres veces

por día. No es posible establecer una dosis general para los probióticos; la dosificación tiene que estar basada en estudios en humanos que muestren un beneficio a la salud.

A pesar del consenso científico existente, no hay ninguna definición legal del término probiótico. Los criterios mínimos exigidos para los productos probióticos son que el probiótico debe:

- Estar especificado por género y cepa — la investigación sobre cepas de probióticos específicos no puede aplicarse a cualquier producto comercializado como probiótico.
- Contener las bacterias vivas.
- Ser administrado en dosis adecuada hasta el final de su vida útil (con variabilidad mínima de un lote a otro).
- Haber demostrado ser eficaz en estudios controlados en humanos.

En resumen Los probióticos son definidos como preparación de células microbianas o componentes de células microbianas que pueden tener impacto benéfico en la salud humana(1,7,8,33).

En relación al posible efecto benéfico del suplemento de probióticos al tratamiento contra el Hp, es conocido que los antibióticos pueden ir en detrimento del balance de la microflora intestinal, favoreciendo la proliferación de organismos oportunistas y bacterias potencialmente patógenas y estos efectos pueden además incrementar los efectos adversos atribuidos a los antibióticos tales como la diarrea o el dolor abdominal.

Antecedentes

El efecto benéfico de los probióticos y en particular de los *Lactobacillus* ya ha sido referido por Vaarala , Canducci y otros autores (5-8) , donde se ha hecho notar que los *Lactobacillus* tienen la capacidad de inhibir el crecimiento y

la adhesión de bacterias patógenas a la mucosa gastrointestinal, a la vez de producir sustancias antibacterianas tales como Ig A, Interleucina 10 e Interleucina 6, Interferon Gamma y Factor de Necrosis Tumoral α . Esta capacidad anti inflamatoria de los *Lactobacillus* ha generado expectativas para su uso en enfermedades tales como, diarrea del viajero, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, entre otras.(5,42)

El uso de probióticos ha sido recientemente propuesto , para incrementar la tolerabilidad y limitar los efectos adversos de la terapia erradicadora anti Hp (8,12). Los probióticos han demostrado ser efectivos contra la colonización del Hp, en muchos estudios experimentales(21), diversos experimentos en modelos animales han demostrado la acción terapéutica del *Lactobacillus salivarius* WB 1004 (19,22) , *Lactobacillus Gasseri* OLL2716 (41), *Lactobacillus Casei* (38), *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus acidophilus* (18,6). Sin embargo no sólo los *Lactobacillus* han sido investigados *Saccharomyces boulardii* y *bacilos claussi* son otras variedades de probióticos con las que se ha trabajado(14,29) los efectos mas comúnmente vistos en el estudio de Gotteland y col.(15) fue la disminución de la colonización con Hp en particular cuando se usaba como suplemento el *Saccharomyces Boulardii* y aunque este estudio no demostró el mismo efecto con *Lactobacillus*, dejó la puerta abierta para futuras investigaciones con este género de probiótico. Lionetti y col, también demostró que la adición de *Lactobacillus Reuteri* consiguió la disminución de la inflamación gástrica y prevención de nuevas colonizaciones (25,35).

El tratamiento recomendado de primera línea y que ha mostrado mejores resultados hasta la actualidad es el que

incluye: inhibidores de bomba de protones, Amoxicilina y claritromicina, logrando la erradicación entre el 70-80% de los pacientes, dependiendo de las series y es el esquema más recomendado por las diferentes sociedades a nivel mundial (Tabla 2). 10-35 % no consiguen la erradicación de la bacteria y entre el 3-10% abandonan el tratamiento por los efectos adversos propios de los medicamentos utilizados para la erradicación del Hp. La segunda línea de tratamiento recomendada es el régimen cuádruple compuesto por : tetraciclina, Metronidazol, subsalicilato de bismuto e Inhibidores de bomba de protones, sin embargo la eficacia de este régimen es también limitada debido a una pobre adherencia y mayores efectos adversos, relacionados con el número de tabletas por día y la duración del tratamiento.

La variabilidad en los resultados a los diferentes esquemas propuestos está en directa relación a la resistencia antibiótica propia de cada región y esta debería ser evaluada cuando empezamos un nuevo esquema (Consenso Maastricht III)

El consenso de Maastricht incluye a los probióticos como de uso posible para el tratamiento del Hp (26).

Tabla 2. Esquemas de Tratamiento anti Hp a nivel Mundial

Combinaciones de antibióticos	Recomendados por	notas
1. IBP + Amoxi + Clari	a,b,c,d,e,f,g,h	Triple estándar - caro
2. IBP + Amoxi + metro	a	Si resistencia a clari <20%
3. IBP + Clari + metro	a,d,e,g,h	Si resistencia a metro <40%
4. IBP + Clari + Fura	c,e	
5. IBP + Clari + Tini	d	
6. IBP/RBC + Amoxi + Fura	e	
7. Bismuto + metro + tetra	e	Opción de 14 días
8. Bismuto + metro + amoxi	e	Opción de 14 días
9. Bismuto + Fura + Clari	e	
10. IBP + Fura + Tetra	c	Opción barata

Nota 1: El grupo de consenso chino sugiere que en una terapia de primera línea (opciones 1,3, 7) se pueda sustituir el IBP con un antagonista del receptor de H2 como cimetidina 400 mg, ranitidina 150 mg o famotidina 20mg, aunque la tasa de erradicación podría ser más baja. Nota 2: El Grupo Asia Pacífico también sugiere alternativas si no se dispone de clari Leyenda: a = Maastricht III (2006); b = American College of Gastroenterology (2006); c = Brasil (2004); d = Singapur (2004); e = China, Tongcheng (2003); f = España-II; g = Nueva Zelanda; h = Asia Pacífico (1997)

Los efectos adversos mas frecuentemente manifestados por los pacientes son: diarrea, nausea , vómitos, sabor metálico asi como dolor y distensión abdominal y que aunque en la mayoría de los casos estos son tolerados y se completa el tratamiento, dificultan grandemente la adherencia al tratamiento y disminuyen la calidad de atención que el paciente espera. Estos efectos adversos se deberían principalmente a cambios en la flora intestinal cualitativa y cuantitativamente, producto de los antibióticos administrados.

Kruasse y col.(23) 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 Hp, por lo que el uso de suplementos de probióticos a la terapia triple erradicadora del Hp, podría mejorar no sólo los efectos adversos sino la tasa de erradicación de esta bacteria.

III.-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 dias.

Grupo A: Recibió Terapia convencional + Probiótico (Biolactol Probiotico Acidophilus: Lactobacillus Acidofilus LMB 021 1 ampula 2v/d) x10d.

Fueron excluidos aquellos pacientes que recibieron antibióticoterapia hasta 2 semanas antes del examen e

infección por Hp 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.

VARIABLES

Variables independientes

- Tipo de tratamiento
-

Variables dependientes

- Erradicación de la infección
- Frecuencia de Efectos adversos

Variables intervinientes

- Edad
- Sexo

Operacionalización de Variables.

Variable	Tipo	Definición Conceptual	Dimensión	Unidades/ Posibilidades
Sexo	cualitativa nominal	Característica genó y fenotípica	Masculino Femenino	1: masculino 2: femenino
Edad	cuantitativa	Número de años vividos		0-20 años 21-40 años 41-60 años > 60 años
Tipo de tratamiento	Cualitativa nominal	Terapia erradicadora para HP+ PB	Tratamiento A-B	A: convencional B: A+ PB X
Frecuencia de efectos adversos	Cuantitativa	Manifestaciones clínicas(-) por el tto	Nausea, vomito, diarreas, sabor metálico	Presente ausente
Efectividad del tratamiento	Cuantitativa	Erradicación de la bacteria por tto	HP ausente o presente	Biopsia + Biopsia -

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas con $P < 0,05$ IC 95%

IV.- RESULTADOS

Los pacientes del grupo A (con Probióticos), 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° 3. No hubo diferencias en relación a edad, sexo, comorbilidades o lugar

de procedencia entre ambos grupos. La tabla No 4 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° 5).

Los efectos adversos más frecuentes fueron: sabor metálico, dolor y distensión abdominal, diarrea, nauseas 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° 6).

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° 3
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			
-S JL	16,7	14,7	ns
-S JM	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° 4
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
Callao	7	6.9
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° 5
PORCENTAJES DE ERRADICACIÓN DEL
HELICOBACTER SEGÚN GRUPO DE ESTUDIO

		Test Aliento		Total
		positivo	negativo	positivo
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° 6
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

V.-DISCUSIÓN

Son diversos los estudios a nivel mundial que han empleado Probióticos como suplemento a la terapia erradicadora de Hp (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 Hp, 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. Este efecto visto con diferentes cepas de probióticos se ha sustentado en el efecto anti inflamatorio demostrado por la producción de IL 10, IL 6, entre otras Citocinas (25)

Estudios previos han reportado que ciertos probióticos, como el lactobacillus 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 ha sido mejorada y es 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. Todos 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 son con frecuencia valorados en los estudios de investigación. Vale la pena recalcar que si bien la presencia de efectos adversos son relativamente altos en este estudio esto puede obedecer a la consignación en la ficha de recolección sólo de presencia o ausencia de síntomas sin tener en consideración la intensidad. Debemos mencionar además las diferencias porcentuales a favor del grupo con probióticos en los otros efectos adversos (náuseas, 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 (4), esta acción no fue valorada en nuestro estudio, pero podría ser un factor adicional a tener en cuenta en futuros estudios.

VI.-CONCLUSIONES

Dado los resultados de nuestro estudio , hemos demostrado que el suplemento de: Lactobacillus Acidofilus LMB 021 1 ampula 2v/d) x10d.

a la terapia erradicadora convencional contra Hp, no ha podido mejorar la efectividad del este tratamiento pero si consigue disminuir los principales efectos adversos derivados de esta terapia.

La prevalencia de efectos adversos con la terapia erradicadora convencional, fue mayor en el grupo que no recibió probióticos.

Los efectos adversos mas frecuentes en ambos grupos fueron : sabor metálico, dolor y distensión abdominal, diarrea y nauseas y vómitos.

Los abandonos al tratamiento contra Hp fueron más frecuentes en el grupo que no recibió probióticos 5,8% (3/52) de pacientes descontinuaron el tratamiento, en comparación con ninguno del grupo con probióticos

VII.-RECOMENDACIONES

Utilizar Probióticos, como suplemento a la terapia convencional contra Hp , en especial Lactobacillus Acidophilus, para disminuir los efectos adversos del tratamiento y mejorar su tolerabilidad.

Continuar con líneas de investigación sobre la utilidad de los probióticos, cepas, dosis, tiempo y vía de administración, dado que la recomendación de la Organización Mundial de Gastroenterología establece que los resultados de un género o una cepa, no pueden ser extrapolados a otro.

Establecer la utilidad de los probióticos y su relación no sólo con el Helicobacter , sino con diversas patologías gastrointestinales.

VIII.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:163-9.

2.- 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.

3.- Brzozowski T, Konturek PC, Mierzwa 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.

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

5.-Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A, Di Caro S, Gabrielli M, Santarelli L, Nista E y col. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Digest Liver Dis*. 2002;34(Supl.21):S8I-3

6.- 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.

7.- Cremonini F, Canducci F, Di Caro S et al. Helicobacter pylori treatment: a role for probiotics? Dig Dis 2001; 19: 144–7.

8.- 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.

9.- De Bortoli 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.

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.- Feldman M, Friedman L. Sleisenger Gastrointestinal and Liver Disease .

12.-Fuller R. Probiotics in human medicine. Gut 1991; 32: 439–42.ed Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.

13.-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.

14.-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 Pylory. Acta pediátrica. 2005; 94: 1747-1751.

15.- Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic Review : are Probiotics Useful in Controlling Gastric Colonization by *Helicobacter Pylori* ?. *Aliment Pharmacol Ther.* 23; 1077-1086

16.- Guslandi M. Review article. Alternative antibacterial agents for *helicobacter pylori* eradication. *Aliment and Pharmacol THER* 2001, 15: 1543-1547.

17.- 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.

18.- 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.

19.- Kabir AM, Aiba Y, Takagi A et al. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in gnotobiotic murine model. *Gut* 1997; 41:49–55.

20.- Kamiji MM, Oliveira RB. Non-antibiotic therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:973–81.

21.- 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.

22.- Kelley JR, Duggan J M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:1–9.

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.- 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, amoxicyllin, 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.

25.-Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta S, Magista A and De Canio.Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomized placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther .2006: 24, 1461–1468

26.- 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.

27.- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984, 1311-1315.

28.- Mascitelli L, Pezzetta F. Quadruple treatments for Helicobacter pylori (comment). Lancet 2003; 361: 86.

29.- Nista EC, Candlli M, Cremonini F. Bacillus Clausii therapy to reduce side effects of anti- helicobactyer pylori

treatment : Randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20: 1181-1188

30.- NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272:65-9.

31.- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH et al. *H. pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Eng J Med* 1991; 325:1132–6.

32.- Organización Mundial de Gastroenterología. Guías prácticas: Probióticos y Prebióticos. Mayo de 2008 .

33.- Pantoflickova D, Corthoe I, SY-Theulaz, Dorta G, Stolte M, Isler P, Rochatp, Enslen M and Blum L. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 805–813.

34.- Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9 Suppl 1:1–6.

35.- Ramírez Ramos A, Gilman R. *Helicobacter Pylori* en el Perú. UPCH. 2000.

36.- Sachs G, Weeks DL, Melchers K, Scott DR. The Gastric biology of *Helicobacter Pylori*. *Ann Rev Physiol* 2003; 65:349-69.

37.- 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

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.- 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.

40.- Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *H. pylori* infection in an Asymptomatic Turkish Population. *J Infect* 1998; 37:148–50.

41.- 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.

42.- Vaarala O. Review : Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003, 33: 1634-1643

43.-World Gastroenterology Organization Practice Guidelines. Helicobacter Pylori En Los Paises en Desarrollo. Setiembre 2006.

44.- 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.