

# Tratamiento cuádruple con doxiciclina, furazolidona, bismuto e inhibidor de bomba de protones sigue siendo efectivo frente al *Helicobacter pylori* en nuestra población

## Quadruple treatment with doxycycline, furazolidone, bismuth and proton pump inhibitor is still effective against *Helicobacter pylori* in our population

Barreda-Costa, Carlos S. <sup>1</sup> ; Piccini-Larco, Julio R. <sup>1</sup> ; Chu-Revollar, Lang Dai <sup>1</sup> ; Salazar-Muente, Fernando <sup>1</sup> ; Barriga-Briceño, José A. <sup>1</sup> ; Herrera-Alzamora, Madeleine A. <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Médico Gastroenterólogo.

<sup>2</sup> Médico General. Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.

Recibido: 20/12/2022 - Aprobado: 20/06/2023

### RESUMEN

Nuestro objetivo es determinar si el tratamiento para *Helicobacter pylori* (HP) con doxiciclina, furazolidona, bismuto y un inhibidor de bomba de protones mantiene su efectividad en nuestra población. Se realizó un estudio retrospectivo, no aleatorio, realizado en una clínica privada de Lima, Perú. Se obtuvo la información de la historia clínica digital. Se incluyó a pacientes con el diagnóstico de infección por HP por biopsia y/o test rápido de la ureasa, obtenidos al realizar una endoscopia entre enero 2017 a octubre 2022. Debían haber recibido el tratamiento cuádruple en estudio o un esquema triple alternativo con amoxicilina, levofloxacino e inhibidor de bomba de protones y tener una prueba de aliento para HP en el lapso de 1 a 6 meses después del tratamiento. El esquema cuádruple con furazolidona logró la erradicación en 117/122 casos (95,9%) mientras que el triple con levofloxacino en 5/16 (31,2%) cuando se usó por 7 días y en 22/38 (57,9%) cuando se usó por 10 días, siendo las diferencias altamente significativas ( $p > 0,001$ ). En conclusión, el tratamiento cuádruple con furazolidona mostró alta efectividad, mientras que el triple con levofloxacino no alcanzó niveles aceptables.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*; Terapéutica; Erradicación de la enfermedad (fuente: DeCS Bireme).

### ABSTRACT

Our objective is to determine the effectiveness of a therapeutic regimen for helicobacter pylori that includes a proton pump inhibitor, doxycycline, furazolidone and bismuth in our location. We carried out a retrospective study, non-randomized, in a private hospital in Lima, Peru. Patients with biopsy and/or rapid urease test proven helicobacter pylori infection after an endoscopy, from January 2017 to October 2022 were included. They received the therapeutic regimen of the study or an alternative triple regimen with a proton pump inhibitor, amoxicillin and levofloxacin and were followed with a urea breath test within 1 to 6 months upon completion of therapy. The quadruple therapy with furazolidone obtained success in 117/122 cases (95.9%) while the triple therapy with levofloxacin only in 5/16 (31.2%) when used for 7 days and 22/38 (57.9%) when used for 10 days, a statistically significant difference with  $p < 0.001$ . **Conclusion:** Quadruple therapy with furazolidone reached high effectiveness in our location, while triple therapy with levofloxacin was not an acceptable alternative.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*; Therapy, Disease eradication (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

El manejo de la infección gástrica por *Helicobacter pylori* (HP) viene experimentando cambios durante las últimas décadas. Debido a la creciente resistencia de este germen a diversos antibióticos y en base a los nuevos conocimientos sobre la dinámica de esta infección, se han diseñado

nuevos esquemas terapéuticos con cuatro fármacos, incluyendo por lo general algún preparado de bismuto y un inhibidor de bomba de protones (IBP) a doble dosis. Además, se ha extendido la duración del tratamiento, que inicialmente era de 7 días, hasta los 10 y 14 días. Las últimas recomendaciones sobre el manejo de la infección por HP, publicadas luego del Consenso Maastricht VI/Florenza <sup>(1)</sup>

Citar como: Barreda-Costa CS, Piccini-Larco JR, Chu-Revollar LD, et al. Tratamiento cuádruple con doxiciclina, furazolidona, bismuto e inhibidor de bomba de protones sigue siendo efectivo frente al *Helicobacter pylori* en nuestra población. Rev Gastroenterol Peru. 2023;43(2):116-9. doi: 10.47892/rgp.2023.432.1458

expresan la preocupación de los expertos por la resistencia del HP a los antibióticos y proponen que una terapia eficaz debería lograr la erradicación en un mínimo del 90 % de los casos, poniendo énfasis en la susceptibilidad local del HP a los antibióticos. Para tal fin recomiendan monitorear la eficacia de los tratamientos para HP a nivel local, para que esta información pueda ser compartida.

En ese sentido hemos realizado el presente trabajo, tratando de validar un estudio que hicimos hace cinco años sobre la eficacia de un nuevo esquema al que llamamos entonces "Simplificado", una variante del tratamiento cuádruple basado en tetraciclina, metronidazol, bismuto y un IBP, en la cual el metronidazol fue reemplazado por la furazolidona, un fármaco que se ha utilizado por más de cinco décadas en nuestro país para el tratamiento de infecciones gastrointestinales, mostrando un buen perfil de seguridad. Además, se utilizó doxiciclina, que, a diferencia de la tetraciclina clásica, tiene mejor absorción con los alimentos y puede administrarse 2 veces al día, lo cual mejora la adherencia de los pacientes. Esto nos permitió alcanzar una eficacia de 95,2 % en la erradicación de HP, con 10 días de tratamiento (2).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Características del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, no aleatorizado, realizado en una clínica privada de Lima Metropolitana con pacientes de los estratos socioeconómicos medio y alto, provenientes de Lima Metropolitana y de algunas provincias del interior del país.

Se recuperaron los datos de la historia clínica digitalizada de nuestra Institución, seleccionando a los pacientes adultos de ambos sexos, atendidos en los consultorios de gastroenterología desde enero 2017 a octubre 2022 y que reunían los requisitos del estudio:

### Criterios de inclusión

- Pacientes con el diagnóstico de infección por HP basado en la positividad de las biopsias y/o el test rápido de ureasa, obtenidas mediante una endoscopia.
- Debían haber iniciado un tratamiento contra HP dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico con uno de

los siguientes esquemas: Cuádruple de doxiciclina, furazolidona, bismuto y un IBP (Tratamiento FUR) o Triple con amoxicilina, levofloxacino y un IBP (Tratamiento LEVO) (3, 4). Las características de estos dos esquemas se detallan en la tabla 1.

- Debían haber realizado un test del aliento para HP en el lapso de 1 a 6 meses después de completar el tratamiento sin haber recibido otros antibióticos o bismuto durante este lapso. Se requería haber completado como mínimo 7 días de tratamiento.

Todos los pacientes debían ser mayores de edad. Se excluyó del estudio a pacientes con gestación, cualquier tipo de cáncer, gastrectomías, inmunodeficiencias o pacientes que recibían antibióticos, quimioterapia o inmunomoduladores.

## RESULTADOS

Pudieron ser incluidos un total de 176 pacientes, 122 recibieron el tratamiento FUR y 54 el tratamiento LEVO. Las características de los pacientes incluidos en ambos grupos se detallan en tabla 2. Se logró la erradicación del HP con el esquema FUR en el 95,9 % (117/122) y con el esquema LEVO sólo en 5/16 (31,2%) cuando se usó por 7 días y en 22/38 (57,9%) cuando se usó por 10 días, siendo las diferencias altamente significativas ( $p > 0,001$ ) (Tabla 3).

Como sucede en los estudios de este tipo, basados en la práctica clínica diaria, algunos pacientes que recibieron el tratamiento para HP no cumplieron con realizar la prueba de aliento para confirmar la erradicación del HP en el tiempo estipulado y otros nunca regresaron a control, por lo cual no pudieron ser incluidos en el estudio. No se tienen datos de los efectos secundarios que pudieran haber presentado estos pacientes.

En el grupo que recibió el esquema FUR, hubo 2 casos de efectos adversos mayores, que motivaron el abandono del tratamiento: uno presentó náuseas y vómitos, y el otro una reacción dérmica severa tipo urticaria. Además, en este mismo grupo se reportaron 5 casos de efectos adversos menores, solo uno por paciente: dolor abdominal difuso, náuseas, cefalea, ardor epigástrico y urticaria leve. Sin embargo, estos pacientes pudieron completar al menos 7 días de tratamiento y pudieron ser incluidos. En el grupo LEVO no se reportaron efectos adversos en ningún paciente.

Tabla 1. Esquemas de tratamiento utilizados.

Tratamiento					Duración
FUR	IBP 20-40 mg BID	Doxiciclina 100 mg BID	Furazolidona 100 mg TID	Bismuto subsalicilato 262 mg TID	10 días
LEVO	IBP 20-40 mg BID	Amoxicilina 1 g BID	Levofloxacino 500 mg BID	---	7 o 10 días

IBP: Inhibidor de bomba de protones. BID: desayuno y cena (dos veces al día). TID: desayuno, almuerzo y cena (tres veces al día).

Tabla 2. Población del estudio.

Esquema Utilizado	Sexo M	Sexo F	Total	Edad Promedio	Tratamiento Previo para HP
FUR	53	69	122	49,0 años	17 (13,9%)
LEVO	30	24	54	46,2 años	8 (14,8%)
Total	83	93	176	48,0 años	25 (14,2%)

Tabla 3. Resultados.

Esquema Utilizado	Total Pacientes	P Aliento Negativa	P Aliento Positiva	Porcentaje de Erradicación
FUR 10 días	122	117	5	95,9 %
LEVO 7 días	16	5	11	31,2%
LEVO 10 días	38	22	16	57,9 %
TOTAL	176	144	32	

Diferencia entre grupo FUR vs LEVO 7 días: valor de Chi 2 = 51,54 P < de 0,001.  
 Diferencia entre grupo FUR vs LEVO 10 días: valor de Chi 2 = 33,45 P < de 0,001.

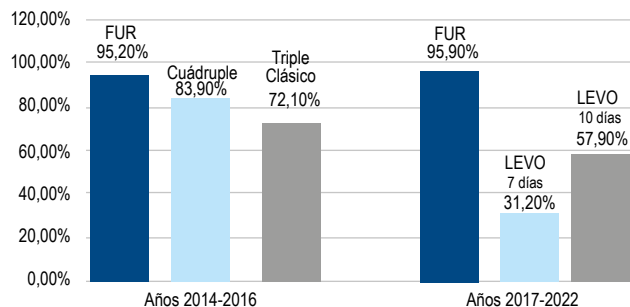
## DISCUSION

La pérdida de efectividad de los esquemas triples usados inicialmente para el tratamiento del HP, basados en amoxicilina + claritromicina (o metronidazol) + un IBP, nos han obligado a buscar nuevas alternativas. Estudios recientes han mostrado una creciente resistencia del HP a la claritromicina, metronidazol y levofloxacino, la cual puede variar significativamente de una región a otra (5).

La furazolidona es un fármaco que actualmente ya no se comercializa en varios países desarrollados de Occidente, por lo cual no hay muchas publicaciones sobre su empleo en el tratamiento de HP. Se dejó de utilizar debido a algunos efectos adversos, como reacciones dérmicas. Además, se le atribuyó un posible efecto carcinógeno en base a experiencias en animales e *in vitro* (6, 7) pero no existe evidencia sólida que apoye este riesgo en humanos y la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud la incluye en la categoría 3, "No clasificable como carcinógeno en humanos" (5) y estudios más recientes han ratificado su seguridad (8). La furazolidona se incluye en esquemas para el tratamiento de HP en amplias regiones del mundo, como en China y otras regiones del Asia (9, 10, 11), en el Medio Oriente (12) y en varios países Latinoamericanos, como Colombia y el Perú (2,13, 14).

Este esquema cuádruple con furazolidona (FUR) se ha venido utilizando como tratamiento de primera línea para HP en nuestro servicio, luego de reportarse una efectividad del 95,2 %, en un trabajo que publicamos el 2017 (2). En dicho estudio, el esquema FUR superó al tratamiento cuádruple con metronidazol, que alcanzó un 83,9% de éxito, y al tratamiento triple clásico con IBP-Amoxicilina y Claritromicina, el cual solo alcanzó una efectividad de solo 72,1 %. Por este motivo este último tratamiento ya no es nuestra primera elección; más bien lo utilizamos como un tratamiento de rescate, con la adición de bismuto y una duración de 14 días, de acuerdo con las últimas recomendaciones sobre la optimización del tratamiento para HP (1,5).

El presente estudio se llevó a cabo a fin de monitorizar la efectividad del esquema FUR en las condiciones de la práctica clínica diaria. Como punto de referencia, se incluyó a un grupo de pacientes con el mismo protocolo



Los resultados del 2014 al 2016 se basan en nuestro estudio anterior, publicado el 2017, que aparece en la referencia (2) de la Bibliografía. Los del 2017 al 2022 son los obtenidos en el presente estudio.

FUR: IBP, doxiciclina, furazolidona y bismuto. Cuádruple: IBP, tetraciclina, metronidazol y bismuto. Triple Clásico: IBP, amoxicilina y claritromicina. LEVO: IBP, amoxicilina y levofloxacino.

Figura 1. Monitoreo de la eficacia de los tratamientos para helicobacter en nuestro servicio en los últimos 9 años.

de estudio, siendo la única diferencia que recibieron el esquema LEVO. Se utilizó este esquema triple porque era el segundo más utilizado en nuestro centro cuando se inició el presente estudio, en base a algunas publicaciones (3,4) En ese momento, el esquema triple clásico se estaba utilizando muy poco. No es la intención de este estudio determinar la eficacia del esquema LEVO; fue utilizado para evaluar la hipótesis de que pudiéramos estar sobreestimando la eficacia de los tratamientos para HP al excluir a los pacientes que no se practicaron la prueba de aliento para HP y los que no regresaron a control. Los bajos índices de erradicación alcanzados en el grupo de control LEVO, alejan esta posibilidad.

El esquema FUR alcanzó una efectividad del 95,9% por protocolo (PP) mientras que el esquema LEVO, solo alcanzó entre 31,2% y 57,9% de éxito. El bajo rendimiento alcanzado por el esquema LEVO puede deberse a varios factores, principalmente la creciente resistencia del HP al levofloxacino en nuestra región, por su amplia utilización en el tratamiento de infecciones respiratorias (15). También a que es un tratamiento triple, y actualmente estos tratamientos solo deben ser usados en áreas donde se conoce que hay baja resistencia del HP a los antibióticos empleados y no se recomienda su uso por 7 días (1,5).

Se presentaron más eventos adversos con el esquema FUR, donde dos pacientes no pudieron completar el tratamiento y otros cinco presentaron eventos adversos menores, mientras que estos eventos estuvieron ausentes con el esquema LEVO, sin embargo, hay que considerar que la cantidad de pacientes en este último grupo es mucho menor, por lo que esta diferencia puede ser solo aparente.

En conclusión, los resultados del presente estudio muestran que el esquema cuádruple con doxiciclina, furazolidona, bismuto y un IBP, es relativamente seguro y no ha perdido efectividad en nuestra población, como puede verse en la figura 1, por lo que sigue siendo nuestra

mejor alternativa para la erradicación del *Helicobacter*. Por otro lado, sin ser el objetivo del estudio, el tratamiento con amoxicilina, levofloxacino y un IBP mostró un bajo índice de erradicación, tanto utilizado por 7 días como por 10 días y recomendamos que no sea empleado en nuestra región.

**Aspectos éticos:** El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Clínica Ricardo Palma y todos los pacientes incluidos aceptaron que los datos de su Historia Clínica pudieran ser usados en forma anónima en el presente estudio.

**Fuente de financiamiento:** Los autores no recibieron ningún tipo de financiamiento para la realización del presente estudio.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71: 1724–1762.
2. Barreda-Costa C, Barriga-Briceño J, Piccini-Larco J. Efectividad de un nuevo régimen Simplificado en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Estudio prospectivo realizado en una clínica privada de Lima Metropolitana. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017; 37(3): 225-30.
3. Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P et al. A 10-Day Levofloxacin-Based Therapy in Patients With Resistant *Helicobacter pylori* Infection: A Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2:997–1002.
4. Schrauwen R, Janssen M, De Boer W. Seven-day PPI-triple therapy with levofloxacin is very effective for *Helicobacter pylori* eradication. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2009; 67: 96-101.
5. Otero W, Gómez M, Otero L, Trespalacios A. *Helicobacter pylori*: ¿cómo se trata en el 2018? *Rev Gastroenterol Peru*. 2018; 38(1): 54-63.
6. Auro A, Sumano H, Ocampo L, Barragán A. Evaluation of the carcinogenic effects of furazolidone and its metabolites in two fish species. *Pharmacogenomics J*. 2004; 4(1): 24-8.
7. Vicentini O, De Angelis I, Stamatii A, Zucco F. Functional alterations induced by the food contaminant furazolidone on the human tumoral intestinal cell line Caco 2. *Toxicol In Vitro*. 1993; 7(4): 403-6.
8. Graham DY, Lu H. Furazolidone in *Helicobacter pylori* therapy: misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread. *Saudi J Gastroenterol*. 2012; 18(1): 1-2.
9. Cheng H, Hu FL. Furazolidone, amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(7): 860-4.
10. Hong L, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25(10): 1134-40.
11. Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-metronidazole-and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(7): 802-7.
12. Zullo A, Lerandi E, Hassan C, De Francesco V. Furazolidone-based therapies for *Helicobacter pylori* infection: a pooled data analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2012; 18(1): 11-7.
13. Otero W, Gutierrez O, Sierra F. Erradicación de *H pylori* con terapia triple: Bismuto, Furazolidona, Tetraciclina. *Acta Med Col*. 1996; 21: 218.
14. De Idiáquez D, Bussalleu A, Rodrigo I, et al. Erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* utilizando Tetraciclina, Furazolidona y Bismuto en pacientes dispépticos con y sin úlcera péptica. *Rev Gastroenterol Peru*. 1999; 19(3):179-94.
15. Arévalo A, Otero W, Trespalacios AA. *Helicobacter pylori*: resistencia múltiple en pacientes de Bogotá, Colombia. *Bio-médica*. 2019; 39(Supl.1): 125-34 <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4437>

### Correspondencia:

Dr. Carlos S. Barreda Costa.  
Dirección: Av. Alfredo Benavides 3776, Urb. Chama, Santiago de Surco, Lima, Perú.  
Código postal: 15038.  
Celular: (+51) 994615789  
Email: carlossantiagobarreda@gmail.com