

Incidence and factors influencing on *Helicobacter pylori* infection recurrence

B. J. Gómez Rodríguez, M. Rojas Feria, M. J. García Montes, R. Romero Castro, P. Hergueta Delgado, F. J. Pellicer Bautista and J. M. Herreras Gutiérrez

Service of Digestive Diseases. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Spain

Gómez Rodríguez BJ, Rojas Feria M, García Montes MJ, Romero Castro R, Hergueta Delgado P, Pellicer Bautista FJ, Herreras Gutiérrez JM. Incidence and factors influencing on *Helicobacter pylori* infection recurrence. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96: 620-627.

ABSTRACT

Objectives: a) to determine the rate of *H. pylori* reinfection after successful eradication in a 4-year follow-up study; and b) to evaluate the contribution of different factors in the infection relapse.

Patients and methods: a total of 208 patients (age range 18-81 years; average 50 years; 87 women) who had been successfully treated for *H. pylori* infection were included. Annually, urea breath test was assessed to determine *H. pylori* status after eradication. Age, sex, rural/urban environment, smoking habit, treatment regimens against *H. pylori* and urea breath test values were evaluated.

Results: reinfection occurred in 9.6% of patients observed, 6.7% (14/208) in the first year, 1.9% (4/208) in the second year, 1% (2/208) in the third and 0% in the forth. Risk factors for infection recurrence were younger age and higher values of urea breath test in the multivariate analysis.

Conclusions: annual reinfection rate was 2.4 patients-year. Younger patients and higher values of urea breath test were factors associated with a higher rate of reinfection relapse. Annually,

Recibido: 26-08-03.

Aceptado: 10-02-04.

Correspondencia: Blas José Gómez Rodríguez. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Doctor Fedriani, 3. 41071 Sevilla. Telf.: 955 008 801. Fax: 955 008 805. e-mail: jmhg@us.es.

Trabajo con soporte financiero mediante: Accésit al Premio al Mejor Proyecto de Investigación titulado: "Reinfección por *Helicobacter pylori*", otorgado en el año 2001 por la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Premio para Proyecto de Investigación titulado: "Reinfección por *Helicobacter pylori*", otorgado en el año 2002 por la Fundación Española de Patología Digestiva.

urea breath test should be performed to detect reinfection in order to avoid ulcer complications.

Key words: Reinfection. Recrudescence. Recurrence. Eradication. *Helicobacter pylori*. Urea breath test.

INTRODUCTION

Helicobacter pylori infection is an essential factor in the pathogenesis of peptic ulcer disease, MALT lymphoma and gastric adenocarcinoma. Eradication heals active ulcers, and in the long term reduces ulcer relapse and complications (1).

There are two types of recurrence of *H. pylori* infection after successful treatment: recrudescence and true reinfection. Recrudescence is defined as a relapse of previous infection, whereas true reinfection is an infection with a new strain that is different from the former (2,3).

Reinfection rate is around 6.25% in some parts of Asia (4) and 2.4% in India (5). In developed countries the reinfection rate is lower than 1%. There are few studies regarding reinfection rates in Spain. Ramos et al. (6) found a recrudescence rate of 4.7%, and Gisbert et al. (7) recurrence rates of 3.6% at six months after eradication, 1.5% a year later, and 1.5% two years later, most of them recrudescences instead of true reinfections.

The main objectives of this study were to determine the annual reinfection rate within 4 years after successful treatment, and to evaluate the contribution of different factors to infection relapse.

PATIENTS AND METHODS

Two hundred and twenty-one patients successfully treated for *H. pylori* infection and under continuous monitoring in our GI Department were included. *H. pylori* infection

eradication was diagnosed by using the urea breath test (UBT) or urease test, and histology in gastric ulcer patients.

Treatment indications were duodenal ulcer in 159 patients (73%), dyspepsia in 30 (12%), gastric ulcer in 18 (9%), dermatological disease in 8 (3%), and other in 6 patients (3%). Sixty-one percent of patients were treated with proton pump inhibitors (PPI), clarithromycin, and amoxicillin; 16% with ranitidine bismuth citrate, and one or two antibiotics; 9% with classic triple therapy (bismuth, ranitidine and metronidazole or tetracycline), and 14% with quadruple therapy and others.

Patients were monitored for recurrence with UBT annually for 4 years.

UBT was performed in patients after 6 hours fasting. After the administration of citric acid solutions (2 g of citric acid and 200 ml of water) a baseline breath sample was taken. Then, 100 mg of ¹³C-urea in 50 ml of water were given, and 30 minutes later a second breath sample was taken. Samples were analyzed using mass spectrometry. Results (difference between both samples) were expressed in delta units, defined as the patient's ¹³C/¹²C ratio versus standard values expressed in percentage (%). Results were considered negative if they were under 5.

Patients were divided into two groups: reinfected, if a recurrence of *H. pylori* infection was observed by any test, and non-reinfected, if UBT was persistently negative. Age, gender, rural/urban environment, smoking habits, treatment regimens for *H. pylori*, diagnostic tests (UBT vs rapid urease test and histological examination), and UBT values were considered as predictors for *H. pylori* infection recurrence.

A multivariate logistic regression analysis was performed to evaluate the influence of variables in *H. pylori* infection recurrence. The Kaplan-Meier method was used to study the evolution of reinfection over time. The Local Ethics Committee approved the protocol study.

RESULTS

In all, 208 patients (121 males and 87 females, with a mean age of 50 ± 13 years, age range 18-81 years) completed the follow-up. Thirteen subjects (6%) were excluded as they did not show up for any of the annual clinical visits.

H. pylori was found in 20 of 208 patients (incidence of 2.4 patients/year). Probability of reinfection according to the Kaplan-Meier method was estimated as 6.7% (14/208 patients) in the first year, 1.9% (4/208) in the second year, 1% (2/208) in the third, and 0% in the fourth year.

Reinfected patients were younger than non-reinfected patients (44.25 years vs 21.5 years, p = 0.005). Age was considered a protecting factor in the multivariate analysis, with an odds ratio of 0.915 (95% confidence interval, 0.803 to 0.979) (Table I).

The Kaplan-Meier test applied by age groups showed that the highest percentage of reinfection (15.15%) occurred in subjects aged between 35 and 49; 65% (13/20) of reinfected subjects were under 49 (Table II).

UBT test value after eradication in reinfected patients was higher than in non-reinfected patients (1.8 vs 0.4, p = 0.042). In the logistics regression analysis UBT value after *H. pylori* treatment was shown to be a predictor for recurrence, with an odds ratio of 3.267 (95% confidence interval, 0.684 to 15.599).

No differences were found between both groups in gender, rural/urban environment, smoking habits, treatment regimens for *H. pylori*, or diagnostic tests used to confirm eradication. None of these variables were predictors of reinfection in the multivariate analysis.

During follow-up, one case of ulcer secondary to NSAID ingestion was diagnosed in the non-reinfected group. In the reinfected group 5 cases of duodenal ulcer and one of chronic urticaria relapse were diagnosed. All of them were treated successfully, and no ulcer complications were found.

Table I. Demographic and clinical characteristics of non-reinfected and reinfected patients

Variables		Non-reinfected	Reinfected	p
Mean age		51.50 years	44.25 years	0.005*
Gender	Female	42.5%	35%	0.344
	Male	57.5%	65%	
Environment	Rural	49%	65%	0.124
	Urban	51%	35%	
Smoking habit		11.7%	10%	0.503
Diagnostic tests	UBT	95%	90%	0.326
	Histology+Urease	5%	10%	
Treatment regimens	PPI+Amoxi+Clarithr	62.8%	45%	0.475
	RBC+ATB	14.9%	25%	
	CTT	8.5%	10%	
	Other	13.8%	20%	
UBT mean values		0.44 % δ units	1.38 % δ units	0.001*

PPI+Amoxi+Clarithr: proton pump inhibitors, amoxicillin, and clarithromycin

RBC+ATB: ranitidine bismuth citrate and one or two antibiotics.

CTT: classic triple therapy (bismuth, ranitidine and metronidazole or tetracycline).

*: Statistically significant.

Table II. Reinfection rates by age group (Kaplan-Meier method)

Age groups	Patients (number)	Reinfected (number)	Reinfected (%)	Cumulative reinfection (%)
≤ 34 years	23	3	13.04%	13.04%
35-49 years	66	10	15.15%*	14.60%**
50-64 years	88	7	7.95%	11.29%
≥ 65 years	31	0	0%	9.61%

*: age group with the highest percentage of reinfection.

**: highest percentage of cumulative reinfection in subjects under 50.

DISCUSSION

In our study, the recurrence rate after eradication of *H. pylori* infection was 2.4%, similar to that in previous reports.

In a review that included countries with different levels of development, the annual incidence of recurrence was between 0 and 10% (8). Archimaditis et al. (9) found in 165 patients with duodenal ulcer a recrudescence rate of 9.7%, and a reinfection rate of 9.3% in the second year, of 2.3% in the third year, and of 0% in the fourth (9). In Spain, Mones et al. (10) calculated a recurrence rate of 3.4% during the first year for 85 patients with peptic ulcer. In Brazil, Della Libera reported a reinfection rate of 7.6% (11) one year after successful eradication. In Japan, a country with a high prevalence of *H. pylori* infection, the annual reinfection rate was 0.8% (12). There are some studies that analyzed reinfection rates in patients with MALT lymphoma associated with *H. pylori* infection (13-15). One of these studies (16) observed a high recurrence rate (14%) 22 months after the eradication therapy.

A detection of different *H. pylori* strains is necessary to differentiate between reinfection and recrudescence. Strains can be isolated using polymerase chain reaction (PCR) or restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis. However, it is controversial whether the definition requires the presence of similar or different strains with regard to the primary infection. Moreover, patients can be simultaneously infected by different strains (17-20). Since a genetic analysis was not performed in this study, we cannot distinguish between recrudescence and true reinfection.

Some factors have been proposed as adjuvant of infection recurrence, such as impaired immune response and low socioeconomic status (21). All patients in this study had the same socioeconomic status, so the influence of this factor has not been studied. We observed that reinfected patients were younger than non-reinfected ones, which is consistent with previous reports. *H. pylori* eradication at a young age can be a risk factor for infection recurrence (22,23). Some studies found dental plaque (24-26) or partner infection (27-29) was a potential risk factor for *H. pylori* recurrence.

Another controversial aspect is the clinical outcome of reinfection. Different situations may occur: infection relapse, symptomatic or not, without endoscopic findings; symptomatic ulcer relapse and its complications (mainly bleeding), and gastric MALT lymphoma recurrence after eradication success and histological improvement (13,14).

It has been reported that ulcer relapse in reinfected pa-

tients ranges from 3 to 60% (30-32); in this study we observed a rate of 20%. Some studies demonstrated that eradication therapy is more effective than PPI treatment to prevent ulcer relapse and its complications (33-36). We could avoid them by using a therapy against *H. pylori* infection in reinfected patients.

However, management of reinfected patients remains unclear as yet. Some authors have questioned if *H. pylori* status needs to be periodically tested and treated in case of infection, above all in the case of MALT lymphoma or bleeding ulcer (37-39).

UBT should be the first-choice test for detecting *H. pylori* reinfection, since it is a non-invasive method that explores the whole stomach. Recently, a multicentric study published in our country has validated this test for the diagnosis and eradication control of *H. pylori* infection (40), since its sensitivity is high in both cases. However, in the second case, it is recommended that the cut-off value be lowered to 4.6 atoms per thousand. In fact, some authors establish their cut-off value in 3.5 atoms per thousand (41). In our study, if we had established it in 3.5 atoms per thousand, 15% (3/20) of reinfected patients would have been diagnosed with failed eradication instead of infection recurrence. No differences were observed in the non-reinfected group. Therefore, values between 3.5 and 5 atoms per thousand should be considered indecisive, so another UBT, histological studies or rapid urease test should be performed.

In order to detect a recurrence of *H. pylori* infection and to retreat patients to prevent complications, we suggest an annual follow-up with UBT for patients under 50 who are asymptomatic and were successfully treated.

In conclusion, in our population the *H. pylori* recurrence rate is 2.4 patients/year within a 4-year follow-up period. This study has shown that reinfection depends on age, so we recommend an annual UBT for 3 years after eradication, above all in patients under 50 years of age.

REFERENCES

1. Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14 (1): 119-32.
2. Gisbert JP. Recurrencia de la infección por *Helicobacter pylori*. En: Pajares García JM, Correa P, Pérez Pérez GI, eds. Infección por *Helicobacter pylori* en lesiones gastroduodenales. La segunda década. Barcelona: Prous Science, 1998. p. 263-78.
3. Labenz J. Consequences of *Helicobacter pylori* cure in ulcer patients. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14 (1): 133-45.

4. Khor CJ, Fock KM, Ng TM, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer relapse, following successful eradication in an urban east Asian population. *Singapore Med J* 2000; 41 (8): 382-6.
5. Carta M, Dore MP, Idda M, et al. Effect of cure rate on reinfection with *H. pylori*: a three-year, follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (11): 3324-5.
6. Ramos M, Pallarés H, Garrido M. Eficacia, grado de cicatrización resistencia *in vitro* y tasa de reinfección anual después del tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* en nuestra área. *Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89 (Supl. 1): 77.
7. Gisbert JP, Pajares JM, García-Valderrama R, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication. Incidence and variables influencing it. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1144-51.
8. Gisbert JP. Reinfección por *Helicobacter pylori* tras su erradicación: ¿un temor infundado? *Med Clin* 1998; 111: 380-4.
9. Archimeditis A, Balastos V, Delis V, et al. Reappearance of *Helicobacter pylori* after eradication: Implications on duodenal ulcer recurrence. A prospective 6 year study. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28 (4): 345-7.
10. Monés J, Rodrigo L, Sancho F, et al. Erradicación de *Helicobacter pylori* versus tratamiento de mantenimiento durante un año: eficacia sobre la recidiva y la gastritis. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93 (6): 372-80.
11. Della Libera E, Rohr MRS, Moraes M, et al. Eradicación de *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia and analysis of one-year reinfection rates. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 753-7.
12. Adachi M, Mizuno M, Yokota K, et al. Reinfection rate following effective therapy against *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (1): 27-31.
13. Pellicano R, Peyre S, Leone N, et al. The effect of the eradication of *Helicobacter pylori* infection on hemorrhage because of duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32 (3): 222-4.
14. Fischbach W, Jung T, Goebeler-Kolve M, Eck M. Comparative analysis of the *Helicobacter pylori* status in patients with gastric MALT-type lymphoma and their respective spouses. *Z Gastroenterol* 2000; 38 (8): 627-30.
15. Haruma K. Trend toward a reduced prevalence of *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis, and gastric cancer in Japan. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29 (3): 623-32.
16. Papa A, Cammarota G, Tursi A, Gasbarrini A, Gasbarrini G. *Helicobacter pylori* eradication and remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a long-term follow-up study. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31 (2): 169-71.
17. Jeen YT, Lee SW, Kwon SI, et al. Differentiation between reinfection and recrudescence of *Helicobacter pylori* strains using PCR-based restriction fragment length polymorphism analysis. *Yonsei Med J* 2001; 42 (1): 41-5.
18. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118 (5): 821-8.
19. Simsek IS, Menevse S, Sahin FI. PCR and RFLP analysis for identification and typing of *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric biopsy specimens. *Tohoku J Exp Med* 2000; 190 (3): 213-22.
20. Neiger R, Simpson KW. Helicobacter infection in dogs and cats: facts and fiction. *J Vet Intern Med* 2000; 14 (2): 125-33.
21. Aydin A, Ersoz G, Ozutemiz O, Tunçyurek M. Low reinfection rate of *Helicobacter pylori* infection in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30 (3): 337.
22. Shimizu T, Yarita Y, Kaneko K, et al. Case of intrafamilial *Helicobacter pylori* reinfection after successful eradication therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (9): 901-3.
23. Sung JJ. Where are we with current therapy? *Helicobacter* 2000; 5 (Supl. 1): S17-21; discussion S27-31.
24. Gurbuz AK, Ozel AM, Yazgan Y, et al. Oral colonization of *Helicobacter pylori*: risk factors and response to eradication therapy. *South Med J* 2003; 96 (3): 244-7.
25. Karczewska E, Konturek JE, Konturek PC, et al. Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (5): 978-86.
26. Kilmartin CM. Dental implications of *Helicobacter pylori*. *J Can Dent Assoc* 2002; 68 (8): 489-93.
27. Gisbert JP, Boixeda D. Papel de la infección del cónyuge en las reinfecciones tras la erradicación de *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 110: 56-61.
28. Gisbert JP, García-Aranda I, Boixeda D, Barba M, Cantón R, García Plaza A, et al. Role of partner's infection in reinfections after *H. pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 865-71.
29. Deltenre M, de Koster E. How come I've got it? (A review of *Helicobacter pylori* transmission). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (5): 479-82.
30. Bapat MR, Abraham P, Bhandarkar PV, Phadke Ay, Joshi AS. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection and reinfection after its eradication are uncommon in Indian adults. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19 (4): 172-4.
31. Fujioka T, Uribe RU, Kubota T. Peptic ulcer recurrence after *Helicobacter pylori* eradication: A 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7 (Supl. 1): 35-8.
32. Hildebrand P, Bardhan P, Rossi L, et al. Recrudescence and reinfection with *Helicobacter pylori* after eradication therapy in Bangladeshi adults. *Gastroenterology* 2001; 121 (4): 792-8.
33. Chen T, Chang F, Lee S, et al. Recurrence of *H. pylori* infection and dyspeptic symptoms after successful eradication in patients cured of duodenal ulcer disease. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46 (25): 252-6.
34. Axon ATR, O'Morain CA, Bardhan KD, et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication *Helicobacter pylori* infection. *Br Med J* 1997; 314 (7080): 565-8.
35. Van der Hulst RWM, Rauws EAJ, Koyan B. Prevention of ulcer recurrence after eradication *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 113 (4): 1082-6.
36. Borody TJ, Andrews P. *Helicobacter pylori* reinfection rate in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 529-32.
37. Seo M, Okada M, Shirotani T, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection and the long-term outcome of peptic ulcer after successful eradication in Japan. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34 (2): 129-34.
38. Miehlke S, Bayerdörffer E, Lehn N, et al. Recurrence of duodenal ulcers during five years of follow-up after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 975-8.
39. Horstmann M, Erttmann R. Relapse of MALT lymphoma associated with *Helicobacter pylori* after antibiotic treatment. *Lancet* 1994; 343: 1098-9.
40. Gisbert JP, Ducons J, Gomollón F, et al. Validación de la prueba del aliento con ¹³C-urea para el diagnóstico inicial de la infección por *Helicobacter pylori* y la confirmación de su erradicación tras el tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95 (2): 115-20.
41. Johnston BJ, Levi S, Johnston PG. Cut-off point for ¹³C-urea breath test. *Gut* 1996; 39 (Supl. 2): A 122.

Incidencia y variables que influyen en la recurrencia de infección por *Helicobacter pylori*

B. J. Gómez Rodríguez, M. Rojas Feria, M. J. García Montes, R. Romero Castro, P. Hergueta Delgado, F. J. Pellicer Bautista y J. M. Herreras Gutiérrez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

RESUMEN

Objetivos: a) determinar la frecuencia de reinfección por *H. pylori* durante un seguimiento de cuatro años tras la erradicación; y b) evaluar la influencia de distintos factores en la aparición de dicha recurrencia.

Pacientes y métodos: se llevó a cabo el estudio en 208 pacientes, 121 varones y 87 mujeres; con una edad media de 50 años y un intervalo entre 18 y 81 años. Los pacientes habían sido tratados previamente y en todos ellos se comprobó la eficacia de la erradicación. Para determinar las tasas de recurrencia, se comprobó el status de *H. pylori* mediante test de aliento posterradicación anualmente durante cuatro años. Como posibles factores relacionados con la recurrencia de la infección se consideraron la edad, el sexo, el hábitat rural o urbano, el tabaquismo, el régimen terapéutico utilizado, el método de comprobación de la erradicación y el valor de la prueba del aliento (% unidades δ) al mes de completar la terapia.

Resultados: se reinfecaron un 9,6% de los pacientes observados durante el seguimiento. En el primer año posterradicación sufrieron reinfección el 6,7% (14/208 pacientes), en el segundo el 1,9% (4/208), en el tercero el 1% (2/208) y en el cuarto el 0%. En el análisis multivariante, resultaron factores de riesgo la menor edad de los pacientes y los valores elevados del test de aliento.

Conclusiones: la tasa de reinfección anual fue de 2,4 pacientes/año. La menor edad de los pacientes y un valor más elevado en el test de aliento posterradicación serían factores predictivos de reinfección. Sería recomendable un seguimiento con pruebas de aliento anuales, sobre todo, en menores de 50 años, para la detección de reinfección y así evitar complicaciones ulcerosas ulteriores.

Palabras clave: Reinfeción. Recrudescencia. Recurrencia. Erradicación. *Helicobacter pylori*. Test de aliento.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La infección por *Helicobacter pylori* es un factor esencial en la patogénesis de la enfermedad ulcerosa péptica, el linfoma MALT y el adenocarcinoma gástricos. La erradicación de la bacteria cura la úlcera activa y, a largo plazo, da lugar a una drástica reducción de la reaparición de la úlcera y sus complicaciones (1).

Existen dos tipos de recurrencia de la infección por *H. pylori*, una vez erradicada la bacteria tras un tratamiento efectivo. Un mecanismo sería la recrudescencia, definida

como la detección de una cepa de la bacteria similar a la aislada previamente a la erradicación. El otro mecanismo es la verdadera reinfección, esto es, cuando el paciente es infectado por una cepa distinta de *H. pylori* (2,3).

La tasa de reinfección se sitúa en países subdesarrollados entre el 6,25% en algunas zonas de la población asiática (4) y el 2,4% en ciertas áreas de la población india (5). Por el contrario, la tasa en países desarrollados es inferior al 1%. En España existen pocos estudios sobre reinfección, destacando el de Ramos y cols. (6) que halla una tasa de recrudescencia de 4,7% y el de Gisbert y cols., que encuentra tasas de recurrencia del 3,6% a los 6 meses, 1,5% al año y 1,5% a los 2 años, representando la mayoría recrudescencias en lugar de verdaderas reinfecciones (7).

Los objetivos fundamentales en este estudio fueron en primer lugar, determinar la tasa anual de reinfección por *H. pylori* hasta cuatro años después de haber realizado tratamiento erradicador efectivo contra la bacteria. En segundo término, evaluar la influencia de distintos factores en la reaparición de infección por el microorganismo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron 221 pacientes erradicados, que acudían a revisión a consultas de Digestivo, siendo el método diagnóstico de curación de la infección la negatividad del test de aliento con ¹³C-urea, excepto en los pacientes con úlcera gástrica, en los que se tomaron múltiples biopsias de antró y cuerpo para test de la ureasa rápida y estudio histológico que debían ser ambos negativos.

Las indicaciones del tratamiento frente a la infección por *H. pylori* fueron: úlcus duodenal en 159 pacientes (73%); dispepsia en 30 (12%); úlcus gástrico en 18 (9%); manifestaciones cutáneas en 8 (3%); y otras causas en 6 (3%). Las pautas de tratamiento empleadas fueron: inhibidor de bomba de protones, claritromicina y amoxicilina en el 61% de los pacientes; ranitidina citrato de bismuto con uno o dos antibióticos en el 16% de los casos, triple terapia clásica (bismuto, ranitidina y metronidazol o tetraciclínas) en el 9%; y cuádruples terapias y otras en el 14% del total.

Para determinar las tasas de recurrencia de la infección se realizó un seguimiento anual de los pacientes durante 4 años,

comprobando el status de *H. pylori* mediante la realización de test de aliento con ¹³C-urea.

La realización de la prueba del aliento se hacía en ayunas de 6 horas, administrándose inicialmente una solución de 200 ml de agua con 2 gramos de ácido cítrico, y recogiéndose una muestra basal de aliento. Inmediatamente después el paciente ingería una solución de 100 mg de ¹³C-urea en 50 ml de agua. Tras unos 30 minutos se procedía a recoger una segunda muestra postdosis de aliento. Ambas muestras eran analizadas mediante un espectrómetro de masas, siendo la diferencia entre ambas determinaciones el resultado del test, emitido en unidades δ, definida como la expresión en tantos por mil de la relación de ¹³C/¹²C del paciente respecto del estándar. Como punto de corte para una interpretación negativa de la prueba se estableció un valor inferior a 5 átomos por mil.

Se agruparon a los pacientes en: reinfectados, en los que se detectaba recurrencia de infección cuando alguna de las pruebas era positiva; y no reinfectados, cuando todos los tests de aliento durante el seguimiento eran negativos.

Como posibles factores predictivos de recurrencia de la infección por *H. pylori* se consideraron: la edad, el sexo, el hábitat rural o urbano, el tabaquismo, el tipo de terapia erradicadora usada, los métodos diagnósticos para confirmar la erradicación (prueba del aliento frente a histología más prueba de ureasa rápida) y el valor medio en cada grupo del test de aliento al mes de la erradicación.

A continuación se llevó a cabo un estudio estadístico multivariante, mediante un modelo de regresión logística no condicional para evaluar la influencia de las variables estudiadas en la recurrencia de infección por *H. pylori*. Además se utilizó el método de Kaplan y Meier para estudiar la evolución temporal de las reinfecciones.

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Hospitalaria correspondiente, ajustándose a las normas éticas internacionales.

RESULTADOS

Del total de los pacientes incluidos completaron el seguimiento 208 pacientes, 121 varones y 87 mujeres; con una edad media de 50±13 años y un intervalo de 18 y 81 años. Se perdieron 13 sujetos (6%) que no acudieron a alguna de las revisiones anuales, por lo que fueron excluidos del estudio.

Durante el seguimiento posterradicación se hallaron recurrencias en 20 de los 208 pacientes, lo que representa una incidencia de 2,4 pacientes-año.

Según el método de Kaplan y Meier la probabilidad en el tiempo de sufrir reinfecciones en el primer año posterradicación fue del 6,7% (14/208 pacientes), en el segundo del 1,9% (4/208), en el tercero del 1% (2/208) y en el cuarto del 0%.

El grupo de pacientes reinfectados era más joven que los que no sufrieron recurrencia de la infección (promedio de edad: 44,25 años frente a 51,5 años, p=0,005). El aumento en la edad de los pacientes resultó ser un factor protector frente a la recurrencia (Tabla I) en el estudio multivariante y mostró una *Odds Ratio* de 0,915 (intervalo de confianza del 95% entre 0,803 y 0,979).

Según el método de Kaplan y Meier aplicado sobre grupos de edad predefinidos (Tabla II), se halló que el mayor porcentaje de reinfecciones (15,15%) ocurrió en los sujetos con edades comprendidas entre los 35 y 49 años. El 65% de reinfectados (13/20) tenían una edad inferior a 49 años.

El valor promedio del test de aliento posterradicación en reinfectados fue superior al de no reinfectados (1,8 frente a 0,4; p = 0,042). En la regresión logística el valor de la prueba del aliento tras la terapia erradicadora se mostró como factor predictivo de recurrencia de infección con una *Odds Ratio* de 3,267 (intervalo de confianza del 95% entre 0,684 y 15,599).

Tabla I. Comparación de las distintas variables estudiadas entre el grupo de reinfectados y no reinfectados

Variables	No reinfectados	Reinfectados	p
Promedio Edad	51,50 años	44,25 años	0,005*
Sexo	Mujeres Hombres	42,5% 57,5%	0,344
Hábitat	Rural Urbano	49% 51%	0,124
Tabaquismo		11,7%	0,503
Diagn. Erradicación	Prueba Aliento Histología+Ureasa	95% 5%	0,326
Reg. Terapéutico	IBP+Amoxi+Claritro RCB+ATBs TTC Otras terapias	62,8% 14,9% 8,5% 13,8%	0,475
Valor Medio Aliento	0,44 % unid. δ	1,38 % unid. δ	0,001*

Diagn Erradicación: método usado para comprobar la erradicación.

Reg terapéutico: terapia erradicadora utilizada.

IBP+Amoxi+Claritro: inhibidores de la bomba de protones con amoxicilina y claritromicina.

RCB+ATBs: ranitidina citrato de bismuto con uno o dos antibióticos.

TTC: triple terapia clásica (bismuto con ranitidina con tetraciclinas o metronidazol).

Valor Medio Aliento: valor promedio en cada grupo de la prueba del aliento de comprobación de la erradicación expresado en % unidades δ.

*: Significación estadística.

Tabla II. Frecuencias de reinfección según grupos etarios (método de Kaplan y Meier)

Grupos etarios	Nº Pacientes	Nº Reinfectados	Reinfección	Reinfección Acumulada
≤ 34 años	23	3	13,04%	13,04%
35-49 años	66	10	15,15%*	14,60%**
50-64 años	88	7	7,95%	11,29%
≥ 65 años	31	0	0%	9,61%

*: grupo etario con mayor frecuencia de reinfecciones.

**: mayor porcentaje de reinfección acumulada en < 50 años.

No se han apreciado diferencias entre ambos grupos en el sexo, hábitat rural o urbano, hábito tabáquico de los sujetos, régimen erradicador empleado y método de confirmación de la erradicación. Según el estudio multivariante ninguna de estas variables es predictiva de reinfección.

Durante el seguimiento se diagnosticó un caso de úlcus secundario a la ingesta reciente de antiinflamatorios no esteroideos en el grupo de los no reinfectados frente a cinco casos de úlcera duodenal y un caso de reaparición de urticaria crónica en el grupo de los reinfectados. Todos estos pacientes fueron retratados con éxito, sin que llegaran a producirse complicaciones ulcerosas.

DISCUSIÓN

La recurrencia de infección por *H. pylori* hallada en este estudio es del 2,4 pacientes-año, acorde con las publicadas previamente.

En una revisión que incluye a países con distinto nivel desarrollo, se observa una incidencia anual entre el 0 y el 10% (8). Archimaditis y cols. estudian a 165 pacientes con úlcus duodenal siendo la recrudescencia del 9,7%, la reinfección al segundo año del 9,3%, al tercer año del 2,3% y del 0% a partir del cuarto año (9). En España, Monés y cols. en un estudio sobre 85 enfermos con úlcera péptica obtienen una cifra de recurrencia al año del 3,4% (10). Della Libera halla en Brasil una tasa de reinfección en el primer año tras la erradicación del 7,6% (11). En Japón, donde existe una alta prevalencia de infección por *H. pylori*, se han publicado cifras de reinfección anual del 0,8% (12). Existen distintos trabajos que analizan la reinfección sobre enfermos erradicados por MALT gástrico (13,14,15); uno de los cuales obtiene unas tasas elevadas a los 22 meses (14%) (16).

Para diferenciar recrudescencia de reinfección se requiere la detección de distintas cepas bacterianas, bien mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o el análisis de polimorfismos genéticos (RFLP). No obstante, existe controversia en si la definición de reinfección requiere que la cepa reinfectante sea la misma u otra diferente de la inicial. Más aún, el paciente podría estar previamente infectado por varias cepas de forma simultánea. (17-20). En este estudio no se han realizado técnicas genéticas, por lo que no podemos conocer la cepa infectante ni diferenciar aquellos pacientes que han sufrido recrudescencia o reinfección verdadera.

Se han propuesto distintos factores como coadyuvantes de la recurrencia de la infección, como la falta de inmunidad natural para la reinfección o el bajo nivel socioeconómico (21). La totalidad de los pacientes de la nuestra serie pertenecían a un nivel medio, por lo que no hemos estudiado la influencia de este factor. En nuestro estudio los pacientes reinfectados tenían una menor edad, tal y como se ha publicado anteriormente, llegando a constituir un factor de riesgo la erradicación a edades tempranas (22,23). Otros trabajos citan como factores de riesgo la presencia de *H. pylori* en la placa dental (24-26), o el reservorio de la infección en el ámbito familiar (27-29).

Otro aspecto motivo de controversia son las implicaciones clínicas de la reinfección por *H. pylori*. Tras la reinfección pueden ocurrir diversas circunstancias: la reaparición de la infección con o sin síntomas pero sin lesiones, la recidiva ulcerosa con reaparición de la clínica y complicaciones (fundamentalmente con sangrado), y la recidiva de linfoma MALT gástrico, tras haber regresado histológicamente después de la erradicación de *H. pylori* (13,14).

La recurrencia ulcerosa en pacientes reinfectados oscila en distintas series entre el 3 y el 60% (30-32), siendo en el presente estudio del 20%. La mayoría de los trabajos demuestran, además, que la erradicación es más efectiva que el tratamiento con antisecretores de mantenimiento para prevenir recidivas y complicaciones ulcerosas. En nuestra serie se logró evitar dichas complicaciones retratando a los pacientes reinfectados (33-36).

Todos estos aspectos plantean dudas sobre el manejo de los sujetos reinfectados, preguntándose algunos autores si debería seguirse una comprobación periódica y mantenida del status de infección por *H. pylori* en estos pacientes y una nueva erradicación cuando estuviera indicado clínicamente, sobre todo, en casos de linfoma MALT o hemorragia ulcerosa (37-39).

La prueba del aliento debería ser la prueba diagnóstica de primera elección para la detección de reinfección, por su nula invasividad y capacidad para explorar toda la cavidad gástrica. En un ensayo clínico multicéntrico publicado recientemente en nuestro país se ha validado esta técnica en el diagnóstico de la infección de *H. pylori* y el control de su erradicación (40), ofreciendo una alta sensibilidad en ambos casos, si bien en la segunda indicación se aconseja bajar el punto de corte a 4,6 átomos por mil. Otros autores lo bajan incluso hasta el 3,5 átomos por mil (41). En nuestra experiencia, si el nivel de corte de interpretación se hubiese baje-

do a 3,5 %, se hubieran detectado hasta un 15% de pacientes (3/20 reinfectados) en los que posteriormente se detectó reinfección, y que por lo tanto, se hubieran considerado como no erradicados al inicio del seguimiento. En el grupo de no reinfectados no se detectaba ningún sujeto al bajar el punto de corte. Por ello, un resultado negativo de esta prueba con un valor entre 3,5 y 5 % debe ser valorado con prudencia (7), e incluso debería plantearse repetir la prueba o compararla con otros métodos como la histología o el test de ureasa rápida.

Atendiendo a nuestros resultados, se podría proponer en aquellos pacientes erradicados y asintomáticos, especialmente menores de 50 años, el seguimiento mediante prueba

de aliento anual, durante los tres primeros años, para detectar una posible reinfección, que se beneficiara de un retratamiento, antes de la aparición de complicaciones. En cambio, en los pacientes erradicados sintomáticos se debería realizar endoscopia digestiva alta diagnóstica.

Como conclusión, la tasa de reinfección por *H. pylori* en nuestro medio tras 4 años de seguimiento fue de 2,4 pacientes-año. Parece ser que la menor edad de los pacientes favorece la reaparición de la infección, por lo que consideramos conveniente un seguimiento anual mediante prueba del aliento durante los tres primeros años tras la erradicación, sobre todo en pacientes menores de 50 años.