

Estrategias para la erradicación de *Helicobacter pylori* en Latinoamérica

Ignacio Puente G.¹, Soledad Salas G.¹, Camila Diez de Medina R.¹, María Ignacia Pérez G.¹, Ricardo Salinas M.¹, Andrés Rivas B.² y Juan Pablo Arab V.³

Strategies for the eradication of *Helicobacter pylori* in Latin America

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
²Clínica Alemana de Osorno, Osorno, Chile.
³Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 13 de octubre de 2015
Aceptado: 21 de octubre de 2015

Correspondencia a:
Dr. Juan Pablo Arab Verdugo
Departamento de Gastroenterología
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Teléfonos: +56 2 23543820
Marcoleta 367, Santiago de Chile.
jparab@gmail.com

Pregunta clínica

En pacientes latinoamericanos infectados por *Helicobacter pylori* (HP), ¿es más efectiva la terapia triple estándar (TTE) en comparación con las terapias concomitante y secuencial para erradicar la infección?

Para responder la pregunta clínica se analiza el siguiente artículo de investigación: Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378:507-14¹.

Contexto

El HP es un microorganismo Gram-negativo cuya principal importancia radica en su relación con la enfermedad péptica ulcerosa, carcinoma gástrico y linfoma gástrico, además de ser causante de gastritis crónica². Actualmente la prevalencia global de la infección es mayor de 50%, alcanzando 70-90% en los países en vías de desarrollo como los de Latinoamérica³⁻⁴. Por lo tanto, son relevantes las estrategias de prevención, tratamiento y seguimiento para combatir la infección y sus complicaciones, sobre todo considerando que dicha región es uno de los lugares del mundo con más alta tasa de cáncer gástrico, poniendo de manifiesto la importancia del costo-beneficio de la erradicación⁵.

El esquema terapéutico de elección de los últimos 15 años ha sido la terapia triple estándar (TTE) consistente en un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina por 7 a 14 días^{6,7}. Lamentablemente, la tasa de erradicación lograda alcanza sólo 70-85%, principalmente por la resistencia antibiótica creciente a claritromicina^{3,8}. Por ello han surgido nuevas terapias tales como la secuencial y la concomitante, las que han mostrado mayor efectividad en la erradicación del HP en otras regiones del mundo^{6,9}.

En Latinoamérica, si bien existe un consenso de

expertos alcanzado mediante el método Delphi para el tratamiento de la infección, así como también un ensayo aleatorizado que compara las terapias mencionadas en el contexto local, faltan aún estudios y análisis crítico de la evidencia que permitan apoyar la prescripción de la terapia, asegurando mayor éxito terapéutico tanto en el paciente individual como en la población¹⁰.

Por lo tanto, con el fin de aportar una recomendación clínica más segura y adaptada al contexto latinoamericano, se analizará un ensayo aleatorizado realizado en Latinoamérica, que compara la efectividad para erradicar el HP de la estrategia triple estándar en comparación con la concomitante y la secuencial.

Métodos

Características generales

Pacientes/criterios de inclusión: Se reclutaron hombres y mujeres entre 21 y 65 años de la población general de siete ciudades latinoamericanas. A aquellos que aceptaron ser parte del estudio se les entrevistó sobre de su situación socioeconómica, historia de salud y antecedentes gastrointestinales mediante el cuestionario Roma III, validado en español con el fin de categorizarlos. A todos se les realizó un *test* de aire espirado con 75 mg de urea marcada con ¹³C en agua, incluyendo en el estudio a aquellos con este *test* positivo (mayor o igual a 4% de cambio relativo al basal). De 1.859 pacientes evaluados, 7 retiraron su consentimiento y 383 no cumplían los criterios de inclusión. De los 1.469 que quedaron, 6 fueron excluidos por error de ingreso de la información, siendo aleatorizados finalmente 1.463 pacientes.

Criterios de exclusión: Negación a participar en el estudio, tratamiento de erradicación de HP previo, enfermedades potencialmente graves que pudieran terminar en la muerte del paciente antes de que el estudio se completara, otras alteraciones que requirieran o impidieran el tratamiento con antibióticos o con IBP, negación a abstenerse de consumir alcohol por al

menos 2 semanas, *test* urea en aire espirado negativo (cambio relativo menor al 2,5%).

Intervención: Aleatorización en tres grupos:

- TTE de lansoprazol 30 mg, amoxicilina 1.000 mg, y claritromicina 500 mg, dos veces al día por 14 días (n = 488).
- Terapia concomitante de lansoprazol 30 mg, amoxicilina 1.000 mg, claritromicina 500 mg y metronidazol 500 mg, dos veces al día por 5 días (n = 489).
- Terapia secuencial de lansoprazol 30 mg, y amoxicilina 1.000 mg, dos veces al día por 5 días, seguido de lansoprazol 30 mg, claritromicina 500 mg y metronidazol 500 mg, dos veces al día por 5 días (n = 486).

Se contactó a los pacientes, por lo menos una vez para reforzar la adherencia y para recordarles que devolvieran las dosis no utilizadas en su visita de seguimiento, programadas 6 a 8 semanas después de la aleatorización. En esta visita se les realizó un nuevo *test* de aire espirado de urea marcada y una entrevista de adherencia al tratamiento y de condiciones médicas nuevas o empeoradas que los llevaran a buscar atención médica.

Resultados evaluados: Primario: tasa de erradicación de *HP*.

Evaluación de validez interna

Diseño: Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, ClinicalTrials.gov número: NCT01061437.

Aleatorización: Sí, centralizadamente mediante un proceso de balanceo dinámico por el SWOG Statistical Center.

Grupos similares en variables conocidas: Sí, se balanceó por edad y sexo entre los tratamientos.

Ciego: No.

Seguimiento: 96,7% de los pacientes (1.463), debido a que 47 pacientes no volvieron a la visita de control, y 2 pacientes tuvieron un *test* de aire espirado de urea no concluyente. Seguimiento según terapia:

- Estándar: 97,34%
- Concomitante: 96,32%
- Secuencial: 96,30%

Escenario: 7 centros en 6 países: Chile (Santiago), Colombia (Túquerres), Costa Rica (Guanacaste), Honduras (Santa Rosa de Copán), México (Ciudad de Obregón y Tapachula) y Nicaragua (León). Los participantes en Tapachula, Nicaragua y Chile provenían de contexto predominantemente urbano, mientras que el resto pertenecía a pequeñas comunidades rurales.

Tipo de análisis de resultados: Se trabajaron 2 hipótesis: la no inferioridad de la terapia concomitante frente a la TTE, y la mayor efectividad de la terapia secuencial frente a la TTE. Se realizaron tres grandes análisis:

- Por intención de tratar, donde se incluyó a todos los pacientes aleatorizados, considerando a los pacientes sin un seguimiento definitivo como fallas de tratamiento, es decir, con un *test* de aire espirado positivo.
- Pacientes con seguimiento definitivo, es decir, todos los evaluados al final de la intervención con un *test* de aire espirado de urea.
- Pacientes con adherencia al tratamiento de por lo menos 80%.

Además, se analizó la variabilidad en el resultado del tratamiento según sexo, edad, presencia de síntomas de dispepsia crónica y centro clínico.

Interrumpido precozmente por beneficio: No.

Cointervenciones: No.

Resultados: Los principales resultados se presentan en la Tabla 1.

Comentarios

General: Este estudio es el primer ensayo aleatorizado controlado realizado en Latinoamérica, incluyendo 6 países, y muestra evidencia de que la TTE para la erradicación del *HP* es más efectiva en estas regiones, en comparación a la terapia concomitante y la terapia secuencial según la intención de tratar. Esta diferencia se mantuvo significativa aun cuando se excluyeron los casos sin seguimiento definitivo o sin una adherencia > 80%, y en la mayor parte de los análisis según subgrupos (sexo, rangos de edad, presencia de síntomas crónicos de dispepsia y sitio de estudio), todas en concordancia con el resultado general.

Tabla 1. Comparación de la efectividad de las terapias en la erradicación del *HP* según intención de tratar

Terapia	n	Tasa de erradicación <i>H. pylori</i> [IC 95%]	RR	IRA	NNH
Estándar de 14 días	488	401 (82,17% [78,77 – 85,57])	-	-	-
Concomitante de 5 días	489	360 (73,62% [69,71 – 77,53])	0,896	8,6	12
Secuencial de 10 días	486	372 (76,54% [72,78 – 80,31])	0,931	5,6	18

RR: riesgo relativo; IRA: incremento de riesgo absoluto ; NNH: número necesario para hacer daño (*number needed to harm*)

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Riesgo de sesgo: Ensayo clínico con bajo riesgo de sesgo debido al carácter aleatorizado y distribución centralizada y dinámica por las variables de edad y sexo en los tratamientos. Se abordó la ausencia de ciego debido al diseño de estudio, mediante el uso de un resultado objetivo de la terapia con el *test* de urea en aire espirado. Sin embargo, existe riesgo de sesgo al considerar la falta de certeza de la representatividad para toda Latinoamérica de la población escogida, respecto al número de países incluido y al carácter urbano/rural de las localidades estudiadas, dada la posible diferencia en los patrones de resistencia antibiótica. Las estrategias terapéuticas se estudiaron con drogas genéricas de diversas fuentes, lo que impide descartar que pudieran existir diferencias en la efectividad, que se puedan atribuir a esta variable, aunque parece poco probable que ello cambiara la conclusión general del estudio. Existe posibilidad de datos errados en la evaluación de la adherencia por auto-reporte, además de no objetivarse el cumplimiento de recomendaciones como la abstinencia de alcohol, pudiendo ello afectar de manera disímil a los grupos estudiados. Otros factores que pudieran haber influido el resultado de la terapia de erradicación, como consumo de tabaco, no fueron considerados.

Independiente del diseño del estudio hubiese sido deseable que fuera ciego, ya que los que no son ciegos aumentan el riesgo de sesgo y podrían sobrestimar el efecto de la intervención.

Relevancia de resultados: Siendo el primer ensayo aleatorizado que compara la efectividad de las principales terapias disponibles para la erradicación de *HP* en Latinoamérica, este estudio provee información importante al proporcionar evidencia de que la TTE es más efectiva que la terapia secuencial y la concomitante en el contexto local, a diferencia de lo constatado en otras regiones del mundo. De este modo se avala su uso como primera línea de tratamiento para erradicar dicha infección.

Aplicabilidad externa: La selección de la población estudiada se realizó certificando la infección por *HP* en pacientes con o sin síntomas gastrointestinales, lo que en el segundo caso correspondería a un tamizaje no realizado habitualmente en la clínica. Sin embargo,

no parece probable que ello cambiara sustancialmente los resultados de la erradicación en los grupos analizados, por lo que su validez no se vería perjudicada.

Es importante considerar que la investigación no fue realizada en todos los adultos pesquisados en primera instancia, excluyéndose condiciones tales como el embarazo y enfermedades consideradas según el estudio como graves y que habrían determinado muerte del paciente antes de finalizarse la investigación o bien alterado la efectividad del tratamiento. Respecto a esto último, hubiese sido óptimo mencionar dichas patologías, pues se requerirán estudios para extender a ellas los resultados obtenidos. En cuanto al embarazo, la inclusión de claritromicina (categoría C) en todas las líneas de tratamiento justifica su exclusión del estudio, pero plantea la necesidad de desarrollar estrategias de erradicación efectivas que pudiesen aplicarse en dicho contexto. Asimismo, faltan nuevas investigaciones que ahonden en poblaciones menores de 21 años y mayores de 65.

Se debe considerar que las condiciones de selección de participantes y el control del ensayo clínico, así como el estímulo a la adherencia, no se replican en la práctica habitual al prescribir terapia de erradicación, por lo que los resultados obtenidos para todas las líneas de tratamiento estudiadas pudieran sobreestimar la efectividad de la terapia al aplicarla a nivel poblacional.

Conclusión

Este ensayo representa una contribución relevante al tratamiento de la *HP* en Latinoamérica. En esta región la TTE parece tener un mayor tasa de erradicación de la bacteria que las terapias concomitante y secuencial, por lo que se puede sugerir el uso de TTE como primera línea. Falta evidencia para recomendarlo en pacientes menores de 21 y mayores de 65 años, y en pacientes con otras comorbilidades mayores. Nuevos estudios deberán realizarse para abordar posibles diferencias intrarregionales de resistencia antibiótica que pudieran limitar la generalización de los resultados presentados.

Referencias

- Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011; 378: 507-14.
- Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-41.
- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: *Helicobacter pylori* in developing countries, August 2010. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/11_helicobacter_pylori_developing_countries_en.pdf [Consultado el 4 de abril de 2015].
- Go MF. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 3-15.

- 5.- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
- 6.- Mégraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 103-9.
- 7.- Tepes B, O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012. *Helicobacter* 2012; 17: 36-42.
- 8.- Mégraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Therap* 2003; 17: 1333-43.
- 9.- Selgrad M, Bornschein J, Malfertheiner P. Guidelines for Treatment of *Helicobacter pylori* in the East and West. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 581-8.
- 10.- Rollán A, Arab J, Camargo M, Candia R, Harris P, Ferreccio C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection in Latin America: A Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10969-83.