

Eficacia de terapia concomitante sin bismuto en la erradicación de *Helicobacter pylori* en Chile: estudio prospectivo

María Paz Rollán M.¹, Javiera Godoy J.¹ y Antonio Rollán R.²

Efficacy of non-bismuth concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Chile: a prospective study

Standard triple therapy (TT), used massively as first-line empirical therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication, has shown a progressive decrease in its effectiveness, probably due to increasing resistance to clarithromycin. Recent studies in Chile show eradication under 90%, a limit suggested as adequate efficacy. The so-called concomitant therapy (CT) comprising a proton pump inhibitor, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole is the non-bismuth first-line therapy most recommended in current guidelines. However, we have no local data to assess the effectiveness of this regimen. The aim of this study was to prospectively evaluate the effectiveness of CT in a group of patients controlled at a private health center in Santiago, Chile. Patients received 40 mg esomeprazole, 1 g amoxicillin, 500 mg clarithromycin and 500 mg metronidazole, every 12 hours, for 14 days. Sixty-six patients were included, of these patients, 36 returned to control. CT was successful in 33/36 patients, corresponding to 92% (95% CI: 82.5-100%, per protocol analysis). The frequency of significant side effects was 25% (mainly diarrhea and abdominal pain) and only one patient discontinued the treatment. In conclusion, 14-days CT therapy is effective to eradicate *H. pylori* and could be recommended as first-line empirical regimen, at least in the studied population segment and geographical area. Additional studies are necessary to confirm its efficacy in other socioeconomic and/or geographical settings.

Key words: *Helicobacter pylori*, therapy, antibiotics.

Resumen

La terapia triple estándar (TT), utilizada masivamente como terapia de primera línea empírica para erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ha mostrado una progresiva disminución de su efectividad, probablemente por resistencia creciente a claritromicina. Los últimos estudios en Chile muestran erradicación bajo 90%, límite sugerido como eficacia adecuada. Esto ha motivado la búsqueda de esquemas alternativos más eficaces, siendo la así llamada terapia concomitante (TC), que consiste en un inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina, claritromicina y metronidazol, el esquema sin bismuto más recomendado en guías clínicas recientes. Sin embargo, no contamos con datos locales que evalúen su efectividad. El objetivo del presente estudio fue evaluar prospectivamente la efectividad de TC en un grupo de pacientes controlados en un centro de salud privado de Santiago de Chile. Los pacientes recibieron esomeprazol 40 mg, amoxicilina 1 g, claritromicina 500 mg y metronidazol 500 mg cada 12 h, por 14 días. Se incluyeron 66 pacientes, de los cuales 36 volvieron a control. La TC fue exitosa en 33/36 pacientes, correspondientes al 92% (IC 95%: 82,5-100%; análisis por protocolo). La frecuencia de efectos colaterales significativos fue 25% (principalmente diarrea y dolor abdominal) y sólo un paciente suspendió el tratamiento por esta causa. En conclusión, la TC por 14 días es efectiva para erradicar *H. pylori*, al menos en el segmento poblacional y área geográfica estudiados y es un esquema empírico que pudiera recomendarse como primera línea en nuestro medio, aunque se requiere confirmar su eficacia en otros grupos poblacionales.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, terapia, antibióticos.

¹Internas de Medicina, Facultad Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

²Unidad de Gastroenterología, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Conflicto de interés: Sin conflicto de interés.

Recibido: 26 de julio de 2017

Aceptado: 19 de agosto de 2017

Correspondencia a:

Dr. Antonio Rollán Rodríguez
Manquehue 1401,
Tercer Piso
Endoscopia Digestiva,
Clínica Alemana de Santiago.
Tel.: [+56 2]
258 66032
arollan@alemana.cl

Artículo Original

Introducción

La efectividad de la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* muestra una sostenida declinación en todo el mundo, fundamentalmente determinada por una creciente resistencia a los antibióticos¹. La “terapia triple” (TT), que consta de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en dosis estándar, amoxicilina 1 g y claritromicina 500 mg o metronidazol 500 mg, cada doce horas, por 7-14 días, alcanzaba inicialmente tasas de erradicación por encima del 80% (análisis por intención de tratar) o 90% (análisis por protocolo), convencionalmente definidos como el límite de efectividad en la práctica clínica². Este esquema se transformó rápidamente en la terapia de primera línea más comúnmente utilizada, especialmente por la simplicidad de su dosificación (sólo dos dosis diarias), reemplazando el esquema original con bismuto, tetraciclina y metronidazol, que obligaba a una dosificación de hasta 4 veces al día. Sin embargo, la progresiva resistencia de *H. pylori* a claritromicina y metronidazol ha disminuido marcadamente la efectividad de la TT en casi todo el mundo³, impulsando el desarrollo de esquemas alternativos con el objetivo de mantener la eficacia por encima de 90% de erradicación, aunque en la mayoría de las enfermedades infecciosas de causa bacteriana el estándar habitual es > 95%⁴.

La resistencia de *H. pylori* a antibióticos muestra importantes variaciones regionales, que impiden generalizar los resultados obtenidos con un esquema en un lugar específico⁵. Dado que el cultivo y la sensibilidad a antimicrobianos de *H. pylori* no están habitualmente disponibles para uso clínico, es indispensable realizar estudios locales que evalúen la efectividad de los esquemas recomendados y la resistencia local a antibióticos. Sin embargo, los datos locales disponibles son escasos y poco representativos.

En Chile, los datos publicados más recientemente con TT por 14 días muestran una erradicación de 86%^{6,7}. Una revisión sistemática sobre resistencia de *H. pylori* a antibióticos en Latinoamérica, publicada en 2014, comunica para Chile una resistencia a claritromicina de 9%, con rango entre 2 y 22%⁸. Sin embargo, dos comunicaciones locales más recientes cifran la resistencia a claritromicina en 46⁹ y 33%¹⁰. En este contexto, los esquemas de primera línea recomendables son la terapia cuádruple con bismuto (Bismuto, IBP, tetraciclina y metronidazol) o la así llamada terapia concomitante (TC), que incluye un IBP, amoxicilina 1 g, claritromicina 500 mg y metronidazol 500 mg, cada 12 h por 14 días¹¹. Esta última es capaz de obtener más de 90% de erradicación con tasas de resistencia combinada a claritromicina y metronidazol de hasta 15%¹² y es fácil de implementar, agregando metronidazol o tinidazol a la TT tradicio-

nal. El bismuto y la tetraciclina son de difícil acceso en Chile y requieren dosificación cada 6 h, por lo que no se utilizan con mucha frecuencia. Por otro lado, los escasos estudios de sensibilidad en Chile sugieren que la tasa promedio de resistencia dual a claritromicina y metronidazol en Chile alcanza 7% (con rangos entre 4 y 12%)⁸. No existen datos publicados respecto a la efectividad de estos esquemas en Chile.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad de la TC en la erradicación de *H. pylori* en pacientes no seleccionados, controlados en un centro de salud privado (nivel SE medio-alto) en Santiago de Chile.

Material y Métodos

Pacientes

Se incluyeron pacientes consecutivos, con indicación clínica de endoscopia digestiva alta, en los que el *test* de ureasa y/o la histología demostró infección por *H. pylori*, controlados por uno de los autores (AR). Se excluyeron pacientes con alergia conocida a alguno de los medicamentos involucrados.

Intervención

La terapia fue indicada en una entrevista formal, contando con el resultado de la endoscopia, la histología y el *test* de ureasa. Se explicó especialmente los beneficios potenciales de la erradicación, la alta probabilidad de efectos colaterales y la importancia de completar el tratamiento. El esquema indicado incluyó esomeprazol (Nexium[®]) 40 mg cada 12 h, amoxicilina (Aموال[®]) 1 g cada 12 h, claritromicina (Clarimax[®]) 500 mg cada 12 h y metronidazol (Flagyl[®]) 500 mg cada 12 h, durante 14 días. En los pacientes que habían recibido TT previa se substituyó la claritromicina por levofloxacino, tetraciclina o furazolidona, dependiendo del antecedente de contacto previo con quinolonas. Los pacientes mantuvieron sus medicamentos de uso habitual.

Al menos 4 semanas después de terminado el tratamiento y sin IBP por 2 semanas, se realizó el control de erradicación, generalmente mediante *test* espiratorio con urea marcada con carbono-14 (¹⁴C-UBT), *test* de ureasa o histología (cuando se repitió la endoscopia) o antígeno de *H. pylori* en deposiciones. En el control post tratamiento se evaluó la presencia de efectos colaterales.

La información de cada paciente, sin datos que permitieran su identificación, fue registrada en una planilla Excel. La estadística descriptiva fue calculada manualmente. El objetivo principal fue evaluar la tasa de erradicación de *H. pylori* post tratamiento. Objetivos secundarios fueron determinar la indicación de erradicación y la frecuencia y gravedad de efectos colaterales asociados al tratamiento.

Resultados

Se incluyeron 66 pacientes, 26 mujeres y 40 hombres, con edad promedio de 53 años (rango entre 28 y 80 años). En la Tabla 1 se resumen las indicaciones de erradicación. La más frecuente fue prevención primaria de cáncer gástrico (72%).

Ocho pacientes (12%) habían recibido previamente TT por 7-14 días, sin lograr erradicación. En ellos, se substituyó la claritromicina por levofloxacino 500 mg cada 12 h (n = 4), tetraciclina 500 mg cada 6 h (n = 2) o furazolidona 100 mg cada 12 h (n = 1), siempre por 14 días.

De los 66 pacientes incluidos volvieron a control 37 (56%), que constituyen el grupo en el cual podemos evaluar la efectividad de la terapia. En un paciente se indicó por error TC con claritromicina a pesar de falla de TT previa, por lo que se excluyó del análisis. Mediante contacto telefónico, intentamos categorizar la situación de los 28 pacientes que no volvieron a control, lo que se resume en la Tabla 2.

Nueve pacientes (24%) refirieron efectos colaterales significativos, incluyendo dolor abdominal (n = 6), vulvovaginitis (n = 2), diarrea (n = 2), náuseas (n = 1) y mal sabor en la boca (n = 1). Todos, excepto una paciente con vulvovaginitis, pudieron completar al tratamiento.

El control de erradicación se realizó mediante ¹⁴C-UBT en 25 casos, *test* de ureasa e histología en 6 pacientes y antígeno de *H. pylori* en deposiciones en 4. En todos los casos la determinación se hizo al menos un mes después de finalizado el tratamiento antibiótico y en 26 pacientes (87%) con al menos 2 meses de latencia.

La TC fue exitosa en 33 de los 36 pacientes (91,6%) que completaron el tratamiento y volvieron a control (análisis por protocolo) (IC 95%: 82,5-100%). El análisis por intención de tratar modificada, incluyendo todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento, muestra una efectividad de 66% (33/50) (IC 95%: 51,6-77,8%). Cinco de los 7 pacientes con esquemas modificados (sin claritromicina) volvieron a control. La terapia fue exitosa en todos, incluyendo el paciente que recibió furazolidona (que refirió diarrea y dolor abdominal como efecto colateral) y los 4 pacientes que recibieron levofloxacino. Los dos pacientes que recibieron tetraciclina no pudieron ser contactados.

Discusión

La tasa de erradicación con TC por 14 días fue 92% (análisis por protocolo), superando el 90% que convencionalmente define una "buena" terapia, con un IC 95% cuyo límite inferior supera 80%, sugerido

Tabla 1. Indicación de Erradicación de *H. pylori* (n = 66)

Indicaciones de erradicación	n (%)*
Prevención primaria de cáncer gástrico	47 (72)
- Con lesiones premalignas	35
- Sin lesiones premalignas	6
- Indicación uso crónico IBP	5
Úlcera péptica activa o cicatrizada	13 (20)
Dispepsia asociada a <i>H. pylori</i>	12 (18)

*Algunos pacientes con más de una indicación. IBP: Inhibidores de bomba de protones.

Tabla 2. Estado clínico de pacientes que no acudieron a control (n = 28)

Estado clínico	n (%)
No iniciaron tratamiento	7 (24)
- No le pareció importante	4
- Temor a efectos colaterales	3
No realizaron control erradicación	13 (45)
Inubicables	8 (28)

como mínimo aceptable¹³. Esto sugiere que la TC es un esquema de primera línea efectivo en nuestro medio. En comparación con la TT, la información más reciente muestra que su eficacia en Chile no alcanza 90%^{6,7}. En consensos recientes sobre infección por *H. pylori* se sugiere utilizar TT como terapia empírica de primera línea sólo si la cepa de *H. pylori* a tratar es sensible a claritromicina, si la resistencia local de *H. pylori* a claritromicina es < 15% o si la efectividad local demostrada es > 90%. Si no se cumplen estas condiciones, debiera reemplazarse por terapia cuádruple con bismuto, TC o terapia híbrida^{11,14,15}. Estudios comparativos sugieren que, dentro de las terapias sin bismuto, probablemente la TC sea la más efectiva y la única que supera consistentemente el 90% de erradicación^{12,16}. No hay datos publicados respecto a la efectividad de la terapia cuádruple con bismuto ni terapia híbrida en nuestro medio. Nuestros resultados sugieren que la TC es una de las opciones de primera línea que pueden utilizarse, aunque el hecho de que la TC no haya alcanzado 95% de efectividad confirma que aún no contamos con una terapia óptima para erradicar *H. pylori* y es un estímulo para seguir probando esquemas que alcancen un nivel de eficacia comparable al que obtenemos en la mayoría de las patologías infecciosas habituales.

La inclusión de pacientes consecutivos entrega información respecto a los cambios epidemiológicos ocurridos en relación a la infección por *H. pylori*. En

Artículo Original

este grupo de pacientes sintomáticos la indicación más frecuente de erradicación fue la prevención primaria de cáncer gástrico, superando claramente a la úlcera péptica gastroduodenal, que por años fue la indicación principal y cuya frecuencia ha disminuido ostensiblemente en las últimas décadas. La dispepsia fue, en este grupo, casi tan frecuente como la úlcera péptica. Existe consenso en recomendar la erradicación como estrategia inicial, antes de la endoscopia digestiva alta (EDA), en pacientes dispépticos sin signos de alarma (dispepsia no investigada), especialmente en poblaciones con alta frecuencia de infección por *H. pylori*¹⁷ y también luego de una EDA normal, introduciendo el diagnóstico de dispepsia asociada a *H. pylori* para al grupo de pacientes que experimenta alivio sintomático luego de la erradicación¹⁵, aunque la mejoría puede tardar 6-12 meses post tratamiento¹⁸. Actualmente, se sugiere reservar el diagnóstico de dispepsia funcional sólo para aquellos pacientes que persisten sintomáticos luego de erradicar *H. pylori*¹⁵.

La frecuencia de efectos colaterales alcanzó 25%, lo que está por debajo del rango habitualmente reportado^{4,19}, y la adición de metronidazol no se asoció a un aumento significativo en la frecuencia de efectos colaterales en comparación con la TT⁷.

Siete pacientes (24%) decidieron no iniciar la terapia, porque no lo consideraron importante o por temor a los efectos colaterales. Esto puede relacionarse con la intervención médica, pues los pacientes fueron informados de la relativamente baja probabilidad de beneficio sintomático y la alta probabilidad de efectos colaterales. La obligación de entregar información objetiva respecto a los beneficios y riesgos asociados a cada acción médica implica asumir el riesgo que el paciente decida no seguir las indicaciones. Sin embargo, esta alta tasa de rechazo es un estímulo para buscar estrategias de comunicación más sensibles al contexto y así estimular el cumplimiento de la terapia. Probablemente un efecto compensatorio de esta comunicación detallada fue la baja tasa de abandono de la terapia. Sólo uno de los 50 pacientes que iniciaron el tratamiento (2%) abandonó la terapia debido a efectos colaterales.

Hasta donde sabemos, este es el primer reporte local respecto a la eficacia de TC por 14 días en Chile y, por ahora, es el único esquema publicado que ha logrado una tasa de erradicación > 90%. Un estudio previo utilizó TC por 5 días, obteniendo una tasa de

erradicación de sólo 65,7% en 70 pacientes chilenos⁶ y otro estudio en Taiwán obtuvo 85,9% de éxito utilizando TC por 10 días⁴. Esto apoya la recomendación actual de prolongar el tratamiento por 14 días para todos los esquemas de erradicación^{11,12}. Sería deseable tener datos locales respecto al rendimiento de la terapia cuádruple con bismuto, algo que ahora es posible dado la reintroducción de subsalicilato de bismuto en nuestro medio (Bisbacter®; Lab. Abbott).

La TC modificada (con levofloxacino o furazolidona en reemplazo de claritromicina) fue exitosa como terapia de segunda línea en los 5 pacientes que habían recibido previamente uno o más cursos fallidos de TT, aunque se necesita una muestra mayor para obtener conclusiones válidas. El fracaso de la TC con claritromicina en el paciente que la recibió (por error) como segunda línea, apoya la recomendación de no repetir nunca la claritromicina, ni aun cambiando los otros antibióticos. Las fluoroquinolonas, formando parte de TT o TC, están ampliamente recomendadas como terapia de segunda línea¹¹, aunque la resistencia primaria a quinolonas es creciente y la secundaria es casi la regla. Los datos disponibles en Latinoamérica muestran una tasa de resistencia a quinolonas de 15%, incluso más elevada que en Europa⁸, lo que explica por su uso poblacional creciente para tratar infecciones respiratorias, digestivas y urinarias. Por lo anterior, parece razonable reservar las fluoroquinolonas sólo para su uso en segunda línea y en pacientes que no han tenido contacto previo.

Dentro de las debilidades del presente estudio se encuentra la inclusión sólo de pacientes de Santiago y de relativamente alto ingreso, lo que dificulta su generalización a otras áreas geográficas u otros niveles socioeconómicos, que deben ser objeto de estudios específicos. Adicionalmente, 13 de los 50 pacientes que completaron el tratamiento (26%) no se realizaron el *test* de erradicación, lo que explica la baja eficacia en el análisis por intención de tratar (66%).

En conclusión, este estudio demuestra que la TC por 14 días es una terapia de primera línea efectiva para erradicar *H. pylori* en Chile, al menos en el segmento poblacional estudiado, y que debiera preferirse a esquemas con eficacia por debajo del estándar sugerido. El estudio también sugiere que la TC substituida con levofloxacino es una buena opción de segunda línea luego de TT fallida, al menos en pacientes sin contacto previo con quinolonas.

Referencias

- 1.- Zhang M. High antibiotic resistance rate: A difficult issue for *Helicobacter pylori* eradication treatment. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13432-7.
- 2.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *European Helicobacter pylori Study Group. Gut* 1997; 41: 8-13.
- 3.- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-53.
- 4.- Liou JM, Fang YJ, Chen CC, Bair MJ, Chang CY, Lee YC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016; 388: 2355-65.
- 5.- Ghotaslou R. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol* 2015; 5: 164.
- 6.- 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.
- 7.- Riquelme A, Soza A, Pedreros C, Bustamante A, Valenzuela F, Otarola F, et al. Optimal length of triple therapy for *H. pylori* eradication in a population with high prevalence of infection in Chile. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2967-72.
- 8.- Camargo MC, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernández-García T, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 485-95
- 9.- Salinas A, Orosco J, Rivera C, Mezzano G, Montenegro C, Rojas R et al. Detección de la resistencia del *Helicobacter pylori* a la claritromicina mediante nueva técnica de biología molecular (Abstract). *Gastroenterol latinoam* 2015; 26 Supl 2: S95-S96.
- 10.- González-Hormazábal P, Castro VG, Musleh M, Lanzarini L, Valladares H, Escandar S, et al. Alta prevalencia de cepas de resistentes a claritromicina. Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. (Abstract). *Gastroenterol latinoam* 2016; 27 Supl 2: S143.
- 11.- Smith S, Boyle B, Brennan D, Buckley M, Crotty P, Doyle M, et al. The Irish *Helicobacter pylori* Working Group consensus for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adult patients in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 552-9.
- 12.- Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Medina E, Modolellet I, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *Helicobacter pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Dig Liver Dis* 2015; 47:108-13.
- 13.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
- 14.- Shaikh T, Fallone CA. Effectiveness of second through sixth line salvage *Helicobacter pylori* treatment: bismuth quadruple therapy is almost always a reasonable choice. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 7321574.
- 15.- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-67.
- 16.- Lee HJ, Kim J II, Lee JS, Jun EJ, Oh JH, Cheunget DY, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 351-9.
- 17.- Chey WD, Moayyedi P. Review article: uninvestigated dyspepsia and non-ulcer dyspepsia-the use of endoscopy and the roles of *Helicobacter pylori* eradication and antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19 Suppl 1: 1-8.
- 18.- Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-7.
- 19.- Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4766-75.