

El esquema de triterapia de 14 días es superior al esquema de 10 días para la erradicación de *Helicobacter pylori*: un estudio canadiense realizado en un escenario “realista”

Pablo Barrón G.¹, Matías Noguera H.¹, Rodolfo Garretón C.¹, Andrea Ortiz O.¹, Ian Molina P.¹, Javier Uribe M.¹, Alex Arenas A.² y Arnoldo Riquelme P.^{2,3}

A 14-day course of triple therapy is superior to a 10-day course for the eradication of *Helicobacter pylori*: A Canadian study conducted in a “real world” setting

¹Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
²Departamento de Gastroenterología.
³Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 9 de octubre de 2017
Aceptado: 23 de enero de 2018

Pregunta clínica

En pacientes con indicación clínica de erradicación de *Helicobacter pylori*. ¿Es la triterapia de 14 días más efectiva que la de 10 días?

Para responder a la pregunta clínica, se analizó el siguiente artículo de investigación: Chen Y. I., Fallone C. A. A 14-day course of triple therapy is superior to a 10-day course for the eradication of *Helicobacter pylori*: A Canadian study conducted in a “real world” setting. Can J Gastroenterol Hepatol 2015;29:e7-10¹.

Contexto

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es un bacilo gram negativo capaz de sobrevivir a la acidez gástrica del estómago y generar cambios funcionales e histológicos sobre la mucosa. Se estima que 50% de la población mundial es portadora, pudiendo alcanzar en las regiones de Asia y Latinoamérica una prevalencia de hasta 80%². La prevalencia de infección por *H. pylori* en Chile se ha descrito en 73%³.

Los mecanismos de transmisión no se encuentran del todo dilucidados, pero se ha constatado que la bacteria se encuentra casi exclusivamente en humanos y algunos primates. Esto lleva a creer que los posibles mecanismos de transmisión sean las vías oral-oral y fecal-oral.

Esta bacteria tiene un rol importante en el desarrollo de úlceras duodenales y gástricas (1 a 10% de pacientes infectados), cáncer gástrico (en 0,1 a 3%) y linfoma (MALT) (en < 0,01%). La “International Agency for Research on Cancer (IARC)” clasificó al *H. pylori* como un carcinógeno humano, dentro de los principales factores de riesgo para el cáncer

gástrico, sobre todo en zonas de alta prevalencia⁴. En una revisión sistemática reciente, se demostró que la erradicación de *H. pylori* está asociada con un riesgo significativamente menor de cáncer gástrico. Este beneficio se optimizaría cuando la erradicación se realiza en las primeras etapas de la infección⁵.

Programas de erradicación del *H. pylori* requieren un régimen antibiótico práctico y de bajo costo que sea eficaz en el entorno local en que se va a utilizar. La terapia de tres medicamentos, que incluye un inhibidor de la bomba de protones (IBP), Claritromicina (CLA) y Amoxicilina (triple terapia OAC), por 7 a 14 días, ha sido ampliamente recomendada como terapia estándar para la erradicación de *H. pylori*, en poblaciones de baja resistencia a CLA, con tasas de éxito de alrededor de 80-85%⁶, siendo esta terapia la recomendada en Chile en la última guía local⁷.

Esquemas de primera línea alternativos incluyen: terapia cuádruple que contiene bismuto (IBP, tetraciclina, metronidazol y bismuto entre 7-14 días), terapia cuádruple sin bismuto o concomitante (IBP, claritromicina, metronidazol y amoxicilina entre 7-14 días), secuencial (IBP más amoxicilina por 5 días, luego IBP más CLA, metronidazol o tinidazol por 5 días adicionales) y terapia híbrida (IBP más amoxicilina por 7 días, luego IBP más amoxicilina, CLA y metronidazol por 7 días adicionales⁸.

Últimamente se ha observado una disminución en la eficacia del tratamiento por aumento de cepas resistentes en las últimas décadas. La prevalencia de las resistencias por cada antibiótico en población adulta de Latinoamérica, varía significativamente entre cada país. En una revisión sistemática de estudios observacionales, se describe una resistencia de 12% para CLA, 53% metronidazol, 4% amoxicilina, 6% tetraciclina, 15% fluorquinolona y 8% dual CLA más metronidazol^{9,10}.

Correspondencia a:

Dr. Alex Arenas A.
Departamento de Gastroenterología,
Pontificia Universidad Católica de Chile,
Marcoleta #367,
Santiago, Chile.
Tel: [+56 2] 2354 3820
afarenas@gmail.com

Algunos autores sugieren que la resistencia puede ser compensada por un tiempo más prolongado en la terapia. El tiempo óptimo sigue estando en discusión, algunos estudios han demostrado que el tratamiento por 10 días tiene mayor tasa de erradicación comparado con el tratamiento estándar de 7 días¹¹, sin embargo, no está del todo claro si un tratamiento de 10 días es igual de efectivo que un tratamiento de 14 días y cuál de estos tratamientos permite alcanzar tasas de erradicación lo suficientemente altas como para ser recomendado como tratamiento de primera línea.

A continuación, se analiza un estudio que tiene como objetivo comparar la efectividad de la triterapia en la erradicación de *H. pylori* en un tratamiento de 14 versus 10 días.

Métodos

Características generales

Pacientes y criterios de inclusión: Pacientes adultos con indicación clínica de erradicación de *H. pylori* que acudieron a la consulta médica del investigador clínico involucrado en el reclutamiento de pacientes, tanto en el Centro Universitario de Salud McGill como en la comunidad (ambos en Montreal, Quebec), desde marzo de 2012 a abril de 2014. En total se incluyeron 83 pacientes en el estudio.

Las indicaciones para la erradicación de *H. pylori* incluyeron dispepsia sin úlcera (n = 14), dispepsia no investigada (n = 9), enfermedad ulcerosa péptica (n = 9), enfermedad por reflujo gastroesofágico (n = 17), anemia (n = 18), historia familiar de cáncer gástrico (n = 5) y otras (n = 11).

El diagnóstico de *H. pylori* fue hecho de manera histológica (mediante biopsias endoscópicas) o usando el test de urea en aire espirado.

Criterios de exclusión: Pacientes con alergias a los medicamentos utilizados en el estudio y aquellos tratados previamente contra *H. pylori*.

Intervención: Los pacientes recibieron triterapia consistente de lansoprazol 30 mg, amoxicilina 1.000 mg y claritromicina 500 mg; todos administrados dos veces al día. Un grupo randomizado de pacientes (n = 52) recibió la terapia durante 14 días y el otro (n = 31) durante 10 días. Se proporcionó una receta a los pacientes y los medicamentos fueron entregados por sus farmacéuticos. Se incentivó a todos los pacientes a completar su tratamiento y se les explicaron los efectos secundarios comunes. Los efectos secundarios y la adherencia al tratamiento fueron documentados en la visita de control o por vía telefónica.

Resultados (Outcomes)

Primario: Erradicación exitosa de *H. pylori*, determinada ≥ 4 semanas después de completar el tratamiento mediante el test de urea en aire espirado o, en casos en que la gastroscopia estuviese indicada por algún otro motivo, mediante el análisis histológico (incluyendo la tinción de Giemsa cuando la tinción con hematoxilina y eosina resultó negativa) de al menos dos muestras de mucosa antral y dos de mucosa corporal obtenidas mediante endoscopia.

Secundario: Tasa de efectos adversos y adherencia al tratamiento.

Estudio de validez interna

Diseño: Estudio clínico prospectivo randomizado.

Randomización: Sí. Se realizó un método de pseudo-randomización por alternancia de fecha según el día que los pacientes acudieron a la consulta médica. Los pacientes que acudieron un día impar fueron tratados durante 10 días mientras que los que acudieron un día par fueron tratados durante 14 días.

Grupos de estudio: Las variables de los sujetos en el estudio se distribuyeron de manera balanceada, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Ciego: El estudio no tuvo ciego por parte de los médicos ni de los pacientes. El médico a cargo de establecer el tratamiento de los pacientes si conocía la duración de tratamiento que cada paciente recibió. A su vez, cada paciente conocía la duración de su tratamiento. El encargado de evaluar la presencia de *H. pylori* post-tratamiento sí fue ciego.

Seguimiento: Hubo un seguimiento total de 83% de los sujetos. El grupo tratado por 10 días tuvo un seguimiento de 71% (22/31) y el tratado por 14 días de 90% (47/52).

Escenario: El estudio fue realizado en Canadá en la ciudad de Montreal.

Tipo de análisis: Por intención de tratar y por protocolo¹².

Tiempo de seguimiento: Los sujetos fueron seguidos ≥ 4 semanas después de finalizar el tratamiento, hasta la realización del examen para confirmar la erradicación de *H. pylori*.

Interrupción precoz por beneficio: No.

Resultados

Respecto al *outcome* primario, los pacientes que fueron tratados por 14 días presentaron una tasa de erradicación mayor que los pacientes tratados por 10 días, lo cual fue estadísticamente significativo. En el análisis por intención de tratar (IT), las tasas de erradi-

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

cación fueron de 82,7% (95% IC 70% a 90%) *versus* 45,2% (95% IC 27% a 64%) favoreciendo el tratamiento de 14 días ($p = 0,0006$). De manera similar, en el análisis por protocolo las tasas de erradicación fueron de 91,5% (95% IC 80% a 98%) *versus* 63,6% (95% IC 41% a 83%) favoreciendo el tratamiento de 14 días ($p = 0,0134$).

En relación a los *outcomes* secundarios, ocurrieron 8 eventos adversos asociados a la terapia para la erradicación de *H. pylori* incluyendo náuseas/vómitos ($n = 3$), diarrea ($n = 2$), constipación ($n = 1$) y otros ($n = 2$).

No hubo diferencias significativas en la cantidad total de eventos adversos ($p = 0,7038$) ni en la tasa de adherencia al tratamiento ($p = 1,0000$) entre ambos grupos. Cabe destacar que no hubo un seguimiento adecuado de la adherencia al tratamiento en todos los pacientes, por lo que las tasas de adherencia fueron calculadas excluyendo aquellos pacientes con datos faltantes.

Cálculos adicionales de los resultados del estudio son señalados en la Tabla 1.

Comentarios

Riesgo de sesgo: El estudio cuenta con la limitación de que tanto los médicos como los individuos no eran ciegos a la duración del esquema de tratamiento. Además, un número mayor de pacientes fue asignado al esquema de 14 días debido a que el médico resultó tener más consultas en días pares, lo que podría haber resultado en sesgo de selección. Este sesgo se debe al proceso de pseudo-aleatorización ya que no se utilizó un sistema de aleatorización computacional, que reduce la calidad del estudio. En el esquema de 10 días se cuenta con un porcentaje de seguimiento (71%) considerablemente menor al de 14 días (90%), siendo

el primero menor a lo que varios autores consideran como aceptable para considerar válido un ensayo controlado randomizado (80-90%)².

En vista de lo anterior se recomienda hacer estudio con múltiples ciegos, al menos para los médicos y los pacientes, respecto al punto de duración de los esquemas. Para ello se propone emplear otro sistema de randomización y administrar 4 días de placebo posterior al esquema de 10 días. Como aspecto positivo el estudio se encuadra dentro de un "escenario real", donde destaca la heterogeneidad de la muestra y su consecuente aplicabilidad a nivel de la población de Montreal.

Resultados: Los cálculos tanto por intención de tratar como por protocolo, indican que el esquema de 14 días sería superior al de 10 días en erradicar *H. pylori* (82,7% *vs* 45,2% y 91,5% *vs* 63,6% respectivamente). El esquema de 10 días sería incluso inefectivo según ambos análisis; ya que, como se mencionó anteriormente, se considera efectivo cuando la tasa de erradicación es sobre 80%. A pesar de lo anterior, como ya fue comentado, el estudio podría contener sesgo, por lo que no consideramos que sean cifras concluyentes.

Aplicabilidad externa: A pesar de que la terapia empleada es similar a la recomendada en Chile como primera línea, han surgido dos estudios preliminares que indican un aumento en la resistencia a CLA. En ambos estudios se utilizaron técnicas moleculares en búsqueda de mutaciones en el gen 23S, donde se observó en el primer estudio una resistencia de 46% a CLA en 28 pacientes¹³. Mientras que, en el segundo estudio con 92 pacientes, se obtuvo una resistencia de 33,7%¹⁴. Estos valores estarían sobre la recomendación internacional para el uso de OAC como primera

Tabla 1. *Outcomes* principales*

<i>Outcome</i>	RA Tratamiento de 10 días (%)	RA Tratamiento de 14 días (%)	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Primario (IT) Fracaso en la erradicación de <i>H. pylori</i>	17/31 (54,8%)	9/52 (17,3%)	31,6% (16,1-61,0%)	68,4% (39,0-83,9%)	37,5% (17,2-57,8%)	3 (2-6)
Primario (PP) Fracaso en la erradicación de <i>H. pylori</i>	8/22 (36,4%)	4/47 (8,5%)	23,4% (7,9- 69,5%)	76,6% (30,5-92%)	27,9% (6,2-49,5%)	4 (3-16)
Efectos adversos	2 (6,5 %)	6 (11,5%)	NS	NS	NS	NS
Adherencia al tratamiento**	14/14 (100%)	29/39 (96,7%)	NS	NS	NS	NS

IT: intención de tratar. PP: por protocolo. RA: riesgo absoluto. RR: riesgo relativo. RRR: reducción del riesgo relativo. RRA: reducción del riesgo absoluto. NNT: número necesario a tratar. NS: diferencia no significativa. **Outcome* primario descrito como *outcome* negativo (fracaso en la erradicación de *H. pylori*). ** Las tasas de adherencia tenían datos faltantes en ambos grupos y fueron calculadas excluyendo a los pacientes con información parcial.

línea, que exige una prevalencia de resistencia a CLA menor de 15%⁷. Por lo que esta terapia, independiente de la duración no sería efectiva en nuestra población.

En búsqueda de un esquema de mayor efectividad, un estudio de un centro de salud privado de Santiago de Chile, evalúa en forma prospectiva la efectividad de la terapia concomitante (cuádruple sin bismuto) por 14 días, describiendo una tasa de éxito de 92%¹⁵, que es muy cercano al demostrado en la literatura internacional con esquema cuádruple con bismuto⁸.

Conclusiones

Este estudio intenta demostrar la superioridad de un esquema de triterapia estándar de 14 días, por

sobre el esquema de triterapia de 10 días en la erradicación de *H. pylori*.

Si bien se cuenta con porcentajes prometedores que dan respuesta afirmativa a la pregunta clínica, dados los reparos metodológicos y epidemiológicos, no es posible afirmar que su aplicación será efectiva en nuestro contexto nacional.

La determinación de la susceptibilidad antibiótica de *H. pylori* por métodos moleculares podría ser una herramienta muy útil en mejorar la eficacia de las terapias de erradicación, sobre todo frente a estudios recientes, que describen infección por *H. pylori* con una alta resistencia a claritromicina. Sería interesante realizar estudios en nuestra población donde se comparen la triple terapia estándar (OAC) versus cuadriterapia con o sin bismuto.

Referencias

- Chen YI, Fallone C.A. A 14-day course of triple therapy is superior to a 10-day course for the eradication of *Helicobacter pylori*: A Canadian study conducted in a "real world" setting. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:e7-10.
- Riquelme A, Arrese M, Espino A, Ivanovic-Zuvic D, Latorre G. Manual de gastroenterología clínica. 2nd ed. Santiago; 2015.
- Ferreccio C, Rollán A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:662-7.
- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon. 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog RisksHum* 1994;61:1-241.
- Rokkasa T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017;30:414-23.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
- Ministerio de Salud. Guía Clínica Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente con úlcera péptica. Santiago: MINSAL, 2013.
- Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69, e14.
- Rollan A, Arab JP, Camargo MC, 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.
- Camargo MC, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernandez-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.
- Rodríguez W, Pareja A, Yushimito L, Ramírez A, Gilman R, Watanabe J, et al. Tratamiento del *Helicobacter pylori* con Omeprazol, Amoxicilina y Claritromicina en esquemas de 7 y 10 días. *Rev gastroenterol Perú* 2003;23:177-183.
- Capurro D, Gabrielli Luigi, Letelier LM. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Med Chile* 2004;132:1557-60.
- Salinas A, Orosco J, Rivera C, Mezzano G, Montenegro C, Rojas R, et al. TLP4. Detección de la resistencia del *Helicobacter pylori* a la claritromicina mediante nueva técnica de biología molecular. *Gastroenterol latinoam* 2015;26:S95.
- González-Hormazábal P, Castro VG, Musleh M, Valladares H, Escandar S, et al. TLP 2. Alta prevalencia de cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina. Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Gastroenterol latinoam* 2016;27:S143.
- Rollán MP, Godoy J, Rollán A. Eficacia de terapia concomitante sin bismuto en la erradicación de *Helicobacter pylori* en Chile: Estudio prospectivo. *Gastroenterol latinoam* 2017;28:165-9.