

# Comparación de la terapia secuencial *versus* terapia cuádruple con amoxicilina/tetraciclina y bismuto para la primera línea de erradicación de *Helicobacter pylori*

Tomás Cerda G.<sup>1</sup>, José María Cabrera L.<sup>1</sup>, Jai-Sen Leung C.<sup>1</sup>, Sofía Rivera G.<sup>1</sup>,  
Javier Uribe M.<sup>1</sup>, Ian Molina P.<sup>1</sup>, Alex Arenas<sup>2</sup> y José Ignacio Vargas<sup>2</sup>

Comparison of sequential therapy and amoxicillin/tetracycline containing bismuth quadruple therapy for the first line eradication of *Helicobacter pylori*

## Pregunta clínica

En pacientes infectados con *Helicobacter pylori* ¿es la terapia modificada cuádruple con bismuto por 14 días más efectiva que la terapia secuencial de 10 días para lograr su erradicación?

Para responder a la pregunta de investigación se revisará el artículo: Lee JY, Kim N, Park KS, Kim HJ, Park SM, Baik GH, et al. Comparison of sequential therapy and amoxicillin/tetracycline containing bismuth quadruple therapy for the first-line eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective, multi-center, randomized clinical trial. BMC Gastroenterol. 2016;16:79.

## Contexto

*Helicobacter pylori* (HP) es una bacteria microaerófila, espiroideada flagelada, Gram(-). Su contagio se produce vía oral-oral u oral-fecal, el cual tiene lugar predominantemente durante la infancia<sup>1</sup>. Es probablemente la infección crónica más extensamente difundida en la especie humana, alcanzando en el mundo una prevalencia estimada de aproximadamente 50% de la población<sup>2</sup>.

En Chile, la población adulta asintomática alcanza 73%<sup>3</sup>, variando entre 60-79% según distintas áreas geográficas.

Esta bacteria tiene un rol importante en el desarrollo de úlceras duodenales o 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 tipo 1, identificándolo como uno de los principales factores de riesgo para el cáncer gástrico, con mayor relevancia en zonas de alta prevalencia<sup>4</sup>, como Chile y Japón. Una revisión sistemática reciente, expuso que la erradicación de HP está asociada con un riesgo

significativamente menor de cáncer gástrico, y que este beneficio se optimizaría cuando la erradicación se realiza en las primeras etapas de la infección<sup>5</sup>.

Programas de erradicación del HP requieren un régimen antibiótico práctico y de bajo costo, que sea eficaz en el entorno en que va a ser utilizado: la variabilidad de incidencia, resistencia intrínseca, resistencia secundaria y acceso a los antibióticos, entre otros aspectos, llevan a que existan distintas alternativas de esquemas de erradicación para su uso en la práctica clínica<sup>6</sup>. Actualmente, la principal preocupación es el aumento de la resistencia intrínseca a los antibióticos que presenta HP, siendo de 12% para claritromicina, 53% para metronidazol, 8% para claritromicina y metronidazol juntos, 15% para las fluoroquinolonas y 4% para amoxicilina, según datos obtenidos en estudios realizados en Latinoamérica<sup>7</sup>.

Entre los esquemas más utilizados están la triterapia clásica (TT), terapia secuencial (SQT), triterapia basada en levofloxacin (LBTT), cuadriterapia basada en bismuto modificada (PBAT), entre otras. Dentro de éstas, la PBAT entre 10-14 días, ha demostrado ser una de las más efectivas en zonas de alta resistencia a claritromicina, con tasas de erradicación hasta 90%<sup>8</sup>. Por otra parte, se han descrito con SQT tasas de erradicación hasta 84%, sin una clara superioridad sobre la TT en áreas de baja resistencia a claritromicina<sup>6</sup>.

A continuación, se analizará un estudio que tiene como objetivo comparar la efectividad de la terapia SQT *versus* la PBAT como primera línea de tratamiento para la erradicación de HP.

## Métodos

### Características generales

#### Pacientes

En el estudio se incluyeron 390 pacientes provenientes de 14 hospitales de atención terciaria en Corea

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago Chile.

Recibido: 16 de enero de 2018  
Aceptado: 12 de abril 2018

#### Correspondencia a:

Dr. José Ignacio Vargas  
Diagonal Paraguay #362, Santiago, Chile.  
Tel: [+56 2] 2354 3822  
jivargas@uc.cl

## Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

del Sur, desde julio de 2014 hasta mayo de 2015. Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en la Tabla 1.

### Intervención

Se crearon 2 grupos:

- A) Terapia SQT de 10 días: 40 mg de pantoprazol y 1 g de amoxicilina, 2 veces al día, por 5 días. Luego, 40 mg de pantoprazol y 500 mg de claritromicina, 2 veces al día; y 500 mg de metronidazol 3 veces al día por 5 días más.
- B) Terapia PBAT de 14 días: 40 mg de pantoprazol, 600 mg de bismuto subcitrate, 1 g de tetraciclina y 1 g de amoxicilina, 2 veces al día por 14 días.

### Resultados (Outcomes)

Primario: Erradicación de HP determinado entre 4 a 6 semanas después de terminado el tratamiento, definido como test de aire espirado C13 negativo o un test invasivo negativo (test rápido de ureasa o tinción de Giemsa), cuando el seguimiento endoscópico era necesario en casos de úlcera gástrica benigna.

Secundario: Porcentaje de pacientes cuya adherencia al tratamiento farmacológico fue mayor a 85% y porcentaje de efectos adversos, ambos evaluados por un médico vía interrogación directa.

### Evaluación de la validez interna

#### Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, multicéntrico. Estudio abierto. Ciego no fue explicitado.

### Aleatorización

Realizada por un estadístico independiente en el Hospital Baudang de la Universidad Nacional de Seúl, mediante una aleatorización en bloque en razón 1:1 para recibir una de las dos terapias.

### Grupos de estudio

Grupos de estudio sin diferencias significativas en variables constitutivas (edad, sexo, IMC, tabaquismo y alcohol) ni en hallazgos endoscópicos (Tabla 2).

*Ciego:* Estudio abierto, sin ciego.

*Seguimiento:* El seguimiento de los pacientes se detalla en la Figura 1.

El porcentaje de seguimiento completo fue de 90,3% en el grupo SQT-10 y 90,8% en el PBAT-14. La evaluación de la erradicación de HP se realizó entre las 4-6 semanas de finalizado el tratamiento, luego de lo cual no hubo seguimiento adicional posterior.

*Interrupción precoz:* No.

### Resultados

*Erradicación:* La tasa de erradicación para SQT-10 días versus PBAT-14 días en el análisis por intención de tratar (IDT) fue de 74,6% (146/195) versus 68,7% (134/195) respectivamente, sin diferencias significativas ( $p = 0,240$ ). En el análisis por protocolo fue 84,2% para SQT-10 (139/165) versus 76,5% (130/170) para PBAT-14, también sin diferencias significativas ( $p = 0,099$ ). Tampoco hubo diferencias significativas en el análisis por IDT estratificado por institución. El estudio no se refiere al análisis PP por institución.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
1) Hombres y mujeres coreanos mayores de 18 años	1) Menor de 18 años
2) Diagnóstico positivo para HP por cualquiera de los 3 métodos siguientes:	2) Terapia de erradicación previa de HP
- Test CLO ( <i>Campylobacter Like Organism</i> ) o test rápido de ureasa	3) Fármacos que puedan afectar los resultados (PPI, Bloqueador H2, agente protector de la mucosa, antibióticos en las últimas 4 semanas)
- Evidencia de alteración histológica en la tinción de Giemsa modificada	4) Cirugía gástrica
- Prueba de aire espirado C <sup>13</sup>	5) Funcionamiento anormal hepático o cirrosis
	6) Funcionamiento anormal renal o enfermedad renal crónica
	7) Otras enfermedades graves concurrentes
	8) Contraindicaciones anteriores o alergias a las drogas del estudio
	9) Enfermedades asociadas a alteraciones genéticas como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa
	10) Desórdenes mentales o adicciones (alcohol o drogas)
	11) Embarazo, lactancia o rechazo a recibir tratamiento anticonceptivo a lo largo del estudio
	12) Cualquier condición que pueda afectar la evaluación de los resultados clínicos según el investigador principal o sub-investigador
	13) Cualquier contraindicación específica a drogas utilizadas en el estudio

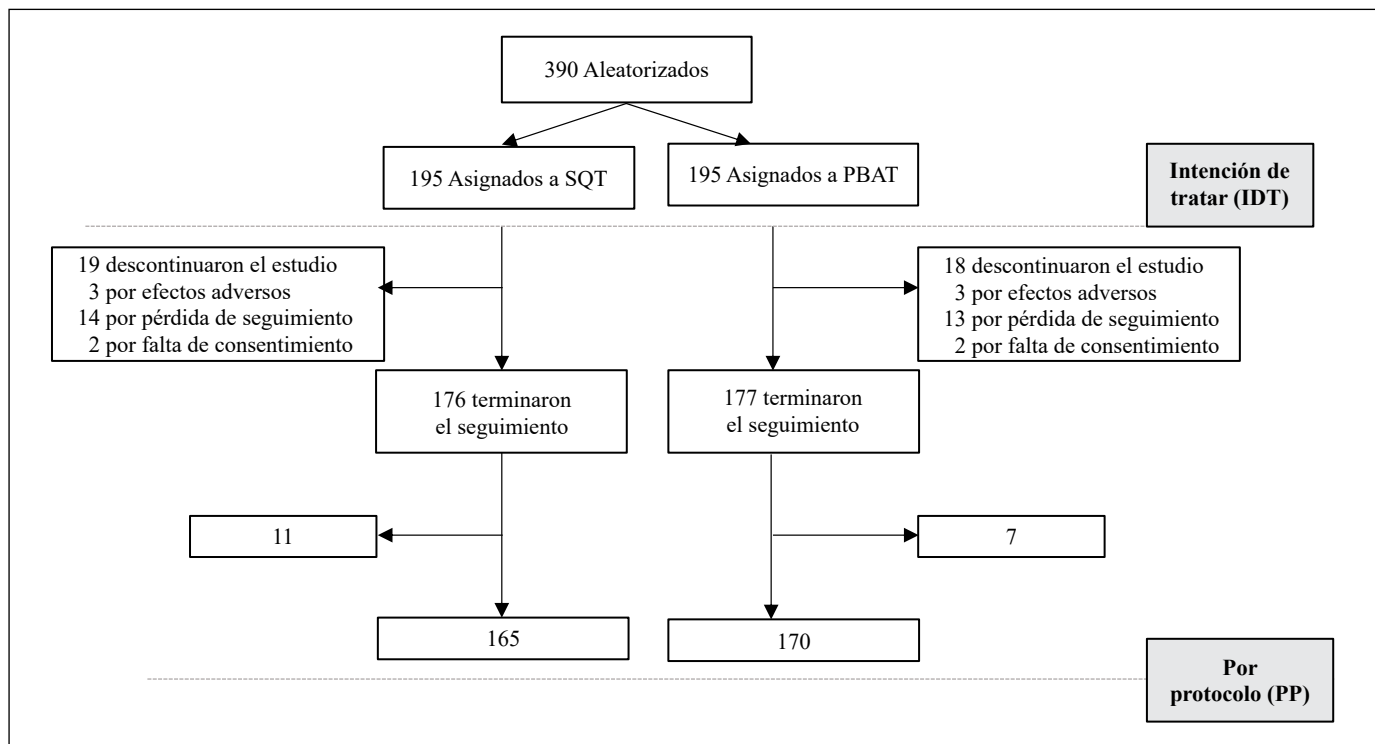


Figura 1. Grupos de estudio y seguimiento.

**Adherencia y efectos adversos:** La adherencia en el grupo SQT-10 fue de 93,8% (165/176) y en el grupo PBAT-14 fue de 96,1% (170/171) sin diferencias significativas entre ambos ( $p = 0,460$ ). La tasa de al menos un efecto adverso fue significativamente menor ( $p = 0,040$ ) en el grupo PBAT-14 (36,9%) versus SQT-10 (47,7%). Resumen de los resultados y cálculos adicionales detallados en la Tabla 3.

Los efectos adversos más frecuentes en SQT-10 fueron disgeusia (25,8%) y distensión abdominal (22,6%); En PBAT-14 fueron malestar epigástrico (23,6%) y diarrea (16,7%). La disgeusia fue mayor en el grupo SQT-10 mientras que la diarrea fue mayor en el grupo PBAT-14, ambos presentando diferencias significativas ( $p < 0,001$  y  $p = 0,014$ ; respectivamente).

Tanto en el análisis univariado como en el multivariado, se logró establecer que en los pacientes del grupo PBAT-14 un IMC mayor a 25 se asoció a fracaso del tratamiento. En este grupo, el sexo femenino fue un factor favorable para la erradicación. El resumen de este análisis se encuentra detallado en la Tabla 4.

## Comentarios

### Riesgo de sesgo

El estudio tiene un diseño adecuado respecto a su metodología. Las variables confundentes se controlaron

mediante la aleatorización en bloque balanceada, sin diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 2).

Es importante mencionar que es un estudio abierto, por lo que no hay ningún tipo de ciego en las intervenciones, lo cual podría constituir una fuente de sesgo.

### Resultados

En cuanto al *outcome* primario, las terapias no muestran diferencias significativas que permitan elegir una por sobre otra respecto a su eficacia en la erradicación de HP. Además, ninguna de las dos terapias alcanzó una tasa de erradicación mayor de 90%, que es el valor establecido para catalogarla como excelente.

Con respecto a los *outcomes* secundarios, los porcentajes de adherencia al tratamiento no tuvieron diferencias significativas, sin embargo, los efectos adversos fueron significativamente menores en la terapia PBAT-14.

Respecto a los eventos adversos asociados a cada brazo del estudio, la relevancia clínica del *outcome* "presencia de uno o más efectos adversos" no queda establecida con la metodología utilizada por lo que la ventaja de uno sobre otro esquema basado en efectos adversos debiera evaluarse en forma dirigida para determinar si las diferencias descritas en este trabajo son clínicamente relevantes y un factor a considerar cuando se elige un esquema de tratamiento sobre otro.

## Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

Tabla 2. Características de los sujetos

	SQT (n = 195)	PBAT (n = 195)	Valor p
Sexo, n (%)			0,184
Hombre	103 (52,8)	117 (60,0)	
Mujer	92 (47,2)	78 (40,0)	
Edad (promedio ± DE), años	53,1 ± 12,6	53,6 ± 13,2	0,697
IMC, kg/m <sup>2</sup>	23,5 ± 3,1	23,9 ± 3,4	0,328
Tabaquismo, n (%)	38 (19,5)	36 (18,5)	0,897
Alcohol, n (%)	75 (38,5)	72 (36,9)	0,835
Hallazgo endoscópico, n (%)			
Normal	10 (5,1)	11 (5,6)	1,000
Gastritis atrófica con o sin metaplasia intestinal	43 (22,1)	31 (15,9)	0,155
Otra gastritis	12 (6,2)	16 (8,2)	0,556
Úlcera gástrica	47 (24,1)	43 (22,1)	0,718
Úlcera duodenal	15 (7,7)	20 (10,3)	0,479
Úlcera gástrica + úlcera duodenal	4 (2,1)	7 (3,6)	0,541
Linfoma MALT	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
Reflujo esofágico	1 (0,5)	3 (1,5)	0,615
Otros	10 (5,1)	7 (3,6)	0,620

Cabe destacar que la sensibilidad y especificidad de los métodos de detección de *H. pylori* no es perfecta, hecho que también destacan los autores dentro de las limitaciones del estudio, ya que al no utilizar el *gold standard* para verificar presencia de HP, los resultados podrían verse afectados.

### Aplicabilidad

Clínicamente es importante poder optar por la terapia con mayor tasa de erradicación y menos efectos adversos. Sumado a lo anterior, se debe considerar el costo de ambos tratamientos para así optimizar la utilización de recursos en el sistema de salud. Otro aspecto relevante del estudio es la evaluación de la adherencia al tratamiento, dado que se ha demostrado que con un mayor número de medicamentos recetados menor es la adherencia del paciente al tratamiento<sup>9</sup>.

Los resultados obtenidos son coincidentes con otros estudios realizados en la misma área geográfica<sup>10-13</sup>, donde la terapia secuencial ha demostrado ser la mejor opción para la erradicación, presentando una tasa de efectos adversos similar.

La aplicabilidad de este estudio y posibilidad de extrapolarlo a otras regiones es compleja, debido a que se ha descrito que la resistencia antimicrobiana es

Tabla 3. Outcomes principales

Outcome	RA SQT-10 (%)	RA PBAT-14 (%)	Valor p	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Tasa de erradicación IDT	146/195 (74,9)	134/195 (68,7)	0,240	N/S	N/S	N/S	N/S
Tasa erradicación PP	139/165 (84,2)	130/170 (76,5)	0,099	N/S	N/S	N/S	N/S
Adherencia a tratamiento	165/176 (93,8)	170/177 (96,1)	0,460	N/S	N/S	N/S	N/S
Al menos un efecto adverso	93/195 (47,7)	72/123 (36,9)	0,040	77% (61-98%)	23% (2-39%)	11% (1-21%)	9,3 (4,87- 97,95)

IDT: 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.

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado de factores asociados al fracaso de tratamiento

Factor	OR crudo (IC 95%)	Valor p univariado <sup>a</sup>	OR ajustado (IC 95%) <sup>b</sup>	Valor p multivariado <sup>c</sup>
Edad > 50 (años)	1,12 (0,54-2,32)	0,763		
Sexo femenino	0,38 (0,31-1,30)	< 0,0001	0,27 (0,34- 1,51)	< 0,0001
Tabaquismo	1,35 (0,57- 3,20)	0,499		
Consumo de alcohol	1,42 (0,7-2,88)	0,325		
IMC > 25 (kg/m <sup>2</sup> )	2,28 (1,12-4,63)	0,023	2,16 (1,05-4,43)	0,037

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal. <sup>a</sup>Regresión logística univariada. <sup>b</sup>Ajustado por género e IMC. <sup>c</sup>Regresión logística multivariada.

el factor más importante para poder predecir la efectividad de la erradicación de HP en distintos estudios clínicos y poblacionales<sup>14-16</sup>. En países de Latinoamérica se presentan distintos patrones de resistencia antimicrobiana, los que difieren respecto a los países europeos u orientales<sup>8,17-18</sup>. En Chile, han surgido dos estudios preliminares que indican un aumento en la resistencia a claritromicina. En ambos estudios, se utilizaron técnicas moleculares en búsqueda de mutaciones en el gen 23S, donde se observó en el primer estudio una resistencia del 46% a claritromicina en 28 pacientes<sup>19</sup>. Mientras que, en el segundo estudio con 92 pacientes, se obtuvo una resistencia del 33,7%<sup>20</sup>. Estos valores estarían sobre la recomendación internacional para el uso de omeprazol-amoxicilina-claritromicina como primera línea, que sugiere una prevalencia de resistencia a CLA menor de 15% para el uso de este esquema<sup>7</sup>.

Considerando que la eficacia de la terapia secuencial está determinada por la región geográfica a analizar y por la resistencia a claritromicina, es que el uso de terapias de erradicación basadas en claritromicina

se hace poco recomendable en la realidad local y regional, según los datos de resistencia a claritromicina más recientes. De esta forma, es necesario un mayor número de trabajos donde se determine la susceptibilidad antibiótica en población local y regional, para poder establecer el uso de estos esquemas como una primera línea de tratamiento efectiva.

### Conclusiones

En conclusión, las terapias SQT-10 y PBAT-14 no demostraron diferencias significativas en las tasas de erradicación de *H. pylori*, ni en las tasas de adherencia al tratamiento. PBAT-14 tuvo una menor tasa de efectos adversos, por lo que, se consideraría más favorable. Sin embargo, la definición de este *outcome* como “presencia de uno o más efectos adversos” es poco precisa y no relevante clínicamente. Se deberían realizar estudios similares en distintas regiones para poder mejorar su aplicabilidad, dada la variabilidad de resistencia intrínseca de *H. pylori* en las distintas zonas geográficas.

### Referencias

1. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000;22:283-97.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic Review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-9.
3. Ortega JP, Espino A, Calvo A, Verdugo P, Pruyas M, Nilsen E, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna: Análisis de 5.664 pacientes. *Rev Med Chile* 2017;138:529-35.
4. 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 Risks Hum.* 1994;61:1-241.
5. Rokkasa T, Rokkab A, Portincasab P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017;30:414-23.
6. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-39.
7. 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.
8. 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.
9. Buring SM, Winner LH, Hatton RC, Doering PL. Discontinuation rates of *Helicobacter pylori* treatment regimens: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 1999;19:324-32.
10. Jung YS, Park CH, Park JH, Nam E, Lee HL. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies in Korea: A systematic review and network meta-analysis. *Helicobacter* 2017;22:e12389.
11. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:409-14.
12. Romano M, Cuomo A. Eradication of *Helicobacter pylori*: A Clinical Update. *Medscape General Medicine* 2004;6:19.
13. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;36:12781-808.
14. Dore MP, Leandro G, Realdi G, Sepúlveda AR, Graham DY. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000;45:68-76.
15. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-57.
16. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177-86.
17. Megraud F, Vakil N. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:985-1001.

**Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología**

18. Vallejos C, Garrido L, Cáceres D, Madrid AM, Defilippi C, Defilippi C, et al . Prevalencia de la resistencia a metrodinazol, claritromicina y tetraciclina en *Helicobacter pylori* aislado de pacientes de la Región Metropolitana. Rev Med Chile 2007;135: 287-93.
19. 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. Gastroenterol latinoam 2015;26:S95.
20. González-Hormazábal P, Castro VG, Musleh M, Valladares H, Escandar SBZ. Alta prevalencia de cepas de *H. Pylori* resistentes a claritromicina. Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Gastroenterollatinoam. 2016; 27(4):215.