

Terapia secuencial para la erradicación de *Helicobacter pylori*: ¿superior a la triple terapia estándar?

Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: ¿superior to triple standard therapy?

Daniela Torrico Guillen^{1a}, Karen Claros Espinoza^{1a}, Bethzi Valdez Guzmán^{1b}

Resumen

Objetivos: establecer la eficacia de la terapia secuencial como tratamiento primario para la erradicación de *Helicobacter pylori* en comparación con la triple terapia estándar. **Métodos:** estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, basado en población, incluyéndose pacientes mayores de 15 años que acuden a consulta externa de Gastroenterología del Hospital Obrero Nro. 2 (Cochabamba, Bolivia) de junio a diciembre del 2013. Se definieron dos brazos de estudio: Triple terapia estándar (Omeprazol, Claritromicina, Amoxicilina durante 10 días) y Terapia secuencial (Omeprazol y Amoxicilina por 5 días, seguido de Omeprazol, Claritromicina y Tinidazol por 5 días). **Resultados:** se incluyeron en el análisis 200 pacientes. Existió un claro predominio del sexo femenino y edad mayor a 40 años entre los afectados. El porcentaje de erradicación fue del 36% en grupo de terapia estándar y 80% en la terapia secuencial (valor $p < 0,001$), con una diferencia absoluta del 44% a favor de la terapia secuencial. **Conclusiones:** la terapia secuencial fue superior a la triple terapia estándar para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Palabras claves: *Helicobacter pylori*, agentes antibacterianos, terapia secuencial.

Abstract

Objectives: to establish the efficacy of sequential therapy as primary treatment for the eradication of *Helicobacter pylori* compared with standard triple therapy. **Methods:** prospective, randomized, open, based on population study, including patients older than 15 years attending outpatient Gastroenterology Department on Hospital Obrero Nro. 2 (Cochabamba, Bolivia) from June to December 2013. Study has two arms: standard triple therapy (Omeprazole, Clarithromycin, Amoxicillin for 10 days) and sequential therapy (Omeprazole and Amoxicillin for 5 days followed by Omeprazole, Clarithromycin and Tinidazole for 5 days). **Results:** we included 200 patients in the study. There was a clear predominance of females and more than 40 years among the affected age. The eradication rate was 36% in the standard therapy group and 80% in the sequential therapy ($p < 0.001$), with an absolute difference of 44% for sequential therapy. **Conclusions:** the sequential therapy was superior to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*.

Keywords: *Helicobacter pylori*, antibacterial agents, sequential therapy.

Se estima que más de la mitad de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori* (HP)¹, que se ha relacionado con diferentes enfermedades, entre ellas cáncer gástrico²⁻⁴. Como en todos los procesos infecciosos, la meta del tratamiento es la eliminación de la bacteria a través de la antibioterapia. Sin embargo, debido a mutaciones genéticas y otras modificaciones en la estructura bacteriana la resistencia a los antibióticos es considerada actualmente como la principal causa de fracaso terapéutico⁵.

En poblaciones con resistencia a claritromicina menor al 20% se recomienda el uso de la Triple Terapia Estándar (TTE) como tratamiento de primera línea, consistente en un inhibidor de la bomba de protones (IBP) + dos antibióticos (claritromicina más amoxicilina o metronidazol). Mientras que si la resistencia a claritromicina es mayor puede iniciarse el tratamiento con terapia cuádruple (con bismuto), secuencial, concomitante o una terapia híbrida⁶.

Además se ha reportado poblaciones con mayor resistencia a metronidazol (18-22%, hasta 82%) a claritromicina (4-

12%)^{1,7}, pudiendo ser resistencia primaria⁸ o relacionada a exposición previa a antibióticos utilizados en el tratamiento⁹. En Bolivia no existen estudios publicados en cuanto al perfil de resistencia del *H. pylori*.

El objetivo del presente trabajo es establecer la eficacia del esquema secuencial (cuádruple terapia secuencial sin bismuto) como tratamiento primario para la erradicación de HP en comparación con la triple terapia (basada en IBP + claritromicina + amoxicilina) en pacientes de Gastroenterología del Hospital Obrero Nro. 2 en el período de junio a diciembre del 2013. Se plantea la hipótesis de superioridad de la terapia secuencial (TS) para la erradicación de HP.

Material y métodos

Población de estudio, reclutamiento y elegibilidad

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, basado en población, incluyéndose pacientes hombres y mujeres mayores de 15 años que acuden a consulta externa de Gastroenterología del Hospital Obrero Nro. 2 en Cochabamba, Bolivia; durante el período de junio a diciembre del 2013. Se excluyeron los pacientes menores de 15 años y aquellos que recibieron previamente terapia para erradicación de HP, antecedente de alergia a alguno de los medicamentos del esquema de tratamiento propuesto, ingesta de inhibidores de bomba de protones por lo menos 2 semanas antes de ingresar al estudio.

¹Hospital Obrero N°2 - Caja Nacional de Salud, Cochabamba, Bolivia.

²Residente de Medicina Interna; ³Gastroenteróloga.

*Correspondencia a: Karen Griselda Claros Espinoza

Correo electrónico: porsiescribes@hotmail.com

Recibido el 19 de junio de 2014. Aceptado 9 de julio de 2014

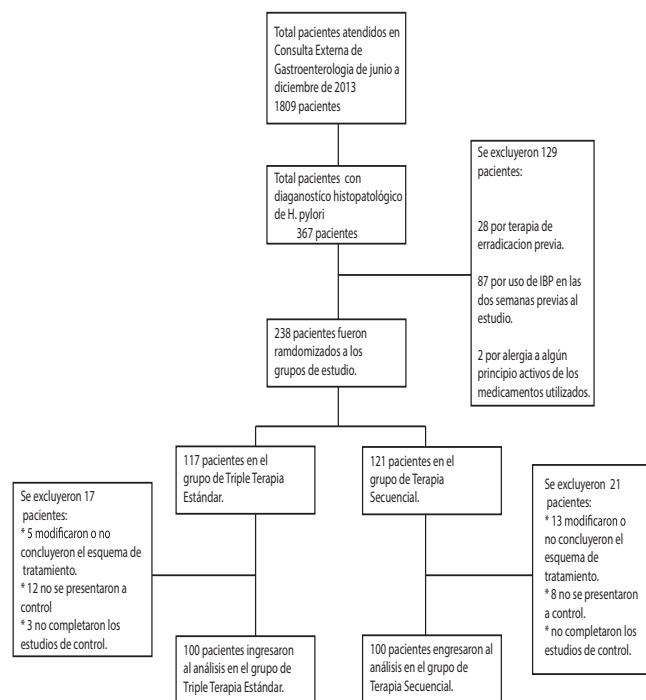


Figura 1. Esquema de distribución de los pacientes en el estudio.

Los participantes fueron sometidos a gastroduodenoscopia y biopsia gástrica. Aquellos pacientes con diagnóstico histopatológico de HP fueron incluidos en el estudio.

Randomización

Los pacientes con resultado positivo para HP y con los demás criterios de inclusión, fueron randomizados de forma secuencial en dos grupos: a) grupo TTE (omeprazol 20 mg BID + amoxicilina 1g BID + claritromicina 500 mg BID por 10 días) o b) grupo TS (omeprazol 20 mg BID + amoxicilina 1g BID por cinco días, seguido de omeprazol 20 mg BID + claritromicina 500 mg BID + tinidazol 1g BID por cinco días). La medicación fue suministrada por el seguro del hospital en el caso de la TTE, mientras que el costo del tinidazol fue cubierto por el paciente en la TS.

A todos los pacientes se les recomendó evitar la ingesta de bebidas alcohólicas, alimentos ricos en grasa y realizar interconsulta con nutricionista.

Una vez concluido el tratamiento, tras 6-8 semanas, los pacientes fueron sometidos a control por gastroduodenoscopia y nueva biopsia gástrica y/o resultado de antígeno para HP en heces, de acuerdo con la valoración clínica del médico tratante.

Consideraciones estadísticas

Nuestra hipótesis fue que la TS es superior a la TTE en la erradicación de HP.

El análisis fue realizado por protocolo. Se excluyeron del análisis final aquellos pacientes que no concluyeron tratamiento y quienes no realizaron endoscopia digestiva alta de control post tratamiento y/o el test de antígeno en heces. La comparación entre ambos grupos se realizó por medio de la

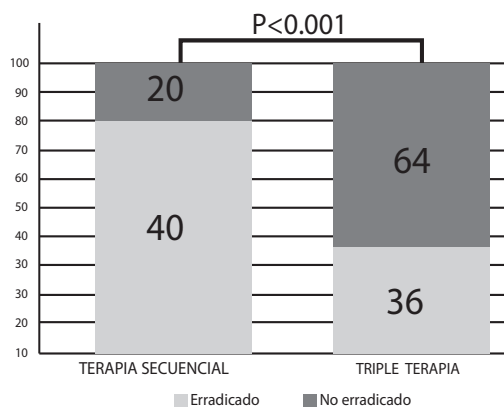


Figura 2. Erradicación de *H. pylori* por terapia secuencial y triple terapia (expresado en porcentajes)

prueba del chi cuadrado para variables nominales y comparación de medias para muestras no relacionadas para variables cuantitativas. Análisis secundarios fueron realizados en relación con la edad, sexo y comorbilidades. Se determinaron intervalos de confianza del 95% y valor de p, siendo significativo un valor menor a 0,01. No se realizó análisis multivariado para los datos secundarios.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS® 19 a partir de una base de datos de Excel® 2010.

Un total de 1 809 pacientes acudieron a consulta externa de Gastroenterología en el Hospital Obrero Nro. 2 en el período de junio a diciembre del 2013, fueron incluidos en el estudio 364 (20%) pacientes confirmados de infección de HP por histopatología de biopsia gástrica y/o duodenal. Se excluyeron del estudio 129 pacientes en la primera fase debido al antecedente de uso de inhibidores de bomba de protones en las dos semanas previas al estudio, fracaso terapéutico en tratamiento de erradicación previo o antecedente de alergia a algún principio activo de los medicamentos utilizados. Los 238 pacientes restantes fueron randomizados de forma aleatoria simple al grupo TTE (117 pacientes) o TS (121 pacientes). Ingresaron al análisis 200 pacientes que completaron el protocolo de estudio (100 del grupo TEE y 100 de TS), excluyéndose del análisis final 17 pacientes del grupo TTE y 21 de TS por estudios o controles incompletos (análisis por protocolo) (Fig. 1).

Resultados

El 15,9% de los pacientes no retornaron a control o no completaron los estudios necesarios, obteniéndose un 84,1% de cumplimiento de seguimiento entre los participantes (ingesta del 100% de la medicación indicada), siendo levemente superior en el grupo de TTE (valor p 0,55). No se estudiaron los motivos del incumplimiento al tratamiento por parte de los pacientes.

Las características de los participantes fueron similares en ambos brazos del estudio (Tabla 1). Predominando las pacientes de sexo femenino, mayores de 40 años en ambos grupos. Los hallazgos endoscópicos y patológicos tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su dis-

Tabla 1. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

	TS (n: 100)	TTE (n: 100)	Valor p	
Edad	16-39 años	16% (16)	12% (12)	0,41 (ns)
	40-59 años	33% (33)	50% (50)	0,02 (ns)
	> 60 años	51% (51)	38% (38)	0,05 (ns)
Género	Masculino	38% (38)	39% (39)	0,17 (ns)
	Femenino	62% (62)	61% (61)	0,88 (ns)
Endoscopia	EDA -GC	69% (69)	65% (65)	0,54 (ns)
	EDA -GA	13% (13)	9% (9)	0,36 (ns)
	EDA -GE	6% (6)	8% (8)	0,57 (ns)
	EDA -GN	4% (4)	3% (3)	0,70 (ns)
	EDA -GEN	8% (8)	8% (8)	0,62 (ns)
	EDA -UG	0% (0)	4% (4)	0,04 (ns)
	EDA -UD	0% (0)	3% (3)	0,08 (ns)
Patología	PATO -GCS	66% (66)	61% (61)	0,46 (ns)
	PATO -GCM	6% (6)	5% (5)	0,75 (ns)
	PATO -GCF	28% (28)	34% (34)	0,35 (ns)
Adherencia al tratamiento	Completa	82,7% (100)	85,5% (100)	0,55 (ns)
	Incompleta	17,3% (21)	14,5% (17)	

TTE: Triple Terapia Estándar, TS: Terapia Secuencial, EDA-GC: gastritis crónica, EDA-GA: gastritis aguda, EDA-GE: gastritis erosiva, EDA-GN: gastritis nodular, EDA-GEN gastritis enanematosa, EDA-UG: úlcera gástrica, EDA-UD: úlcera duodenal, PATO-GCS: gastritis crónica superficial, PATO-GCM: gastritis crónica moderada PATO-GCF: gastritis crónica folicular.(ns): no significativo, valor de p mayor a 0,01.

tribución en ambas terapias. Siendo el hallazgo endoscópico más frecuente la gastritis crónica en ambas terapias y el hallazgo patológico más frecuente en ambos grupos fue la gastritis crónica superficial.

En el análisis por protocolo, el porcentaje de erradicación en el grupo TTE fue de 36% (IC 95%: 26,5%-45,4%), siendo superada ampliamente por la TS con el 80% (IC 95%: 72,1-87,8). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (valor p <0,01).(Fig.2) Evidenciándose un aumento absoluto de la tasa de erradicación del 44% (IC95%: 34,2%-53,7%) en el grupo de TS (Tabla 2). En el análisis secundario, la superioridad de la TS se mantuvo presente en todos los grupos, distribuidos por edad y sexo (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación en la tasa de erradicación de *H. pylori* con los esquemas TTE y TS

Esquema	Total	Erradicación	Porcentaje de erradicación	Diferencia entre Esquemas	IC 95% de la diferencia
Sexo					
Femenino					
TTE 10 días	61	16	26,2%	Referencia	-
TS 10 días	62	48	77,4%	51,2%	38,7- 63,6
Masculino					
TTE 10 días	39	20	51,3%	Referencia	-
TS 10 días	38	32	84,2%	32,9%	17,9-47,8
Edad					
Menor a 40					
TTE 10 días	12	2	16,7%	Referencia	-
TS 10 días	16	11	68,8%	52,1%	27,6-76,5
Mayor a 40					
TTE 10 días	88	34	38,6%	Referencia	-
TS 10 días	84	69	82,1%	43,5%	32,8-54,1

TTE: triple terapia estándar. TS: terapia secuencial.

Tabla 2. Comparación en la tasa de erradicación de *H. Pylori* con los esquemas TTE y TS.

Esquema	Total	Erradicación	Porcentaje	IC95%	Diferencia	IC95% de la diferencia
TTE 10 días	100	36	36%	26,5-45,4	Valor de referencia	-
TS 10 días	100	80	80%	72,1-87,8	44%	34,2-53,7

TTE: Triple Terapia Estándar. TS: terapia secuencial.

Discusión

Diversos estudios se han realizado en torno a la superioridad de la terapia cuádruple, administrada, tanto de forma secuencial como concomitante en comparación con la triple terapia estándar, encontrándose la superioridad de la primera en la mayoría¹⁰⁻¹² o al menos equivalencia en la tasa de erradicación¹³. En el presente estudio, se evidenció por una parte la baja efectividad de TTE (36%) en la población estudiada, mucho menor a la reportada en otros estudios^{10, 11, 17}. Por otra parte la efectividad alcanzada por la TS (80%) no supera el 90% encontrado en otros estudios que utilizaron un esquema similar al nuestro (cuádruple terapia secuencial sin bismuto)^{13, 14}, estando más cercana a lo deseable.

Cada vez son más las poblaciones que requieren una intervención más agresiva en cuanto al esquema antibiótico para afrontar el manejo del paciente con HP sin tratamiento previo, según indican las revisiones y guías actuales^{15, 17- 20}, principio apoyado por los hallazgos de nuestro estudio, aunque en algunas poblaciones persiste una baja resistencia a los esquemas actuales¹⁶.

A pesar de no existir datos publicados sobre la resistencia antimicrobiana de *H. pylori* en Bolivia, nuestros resultados permiten sospechar una tasa de resistencia a claritromicina superior al 20%, además de la posible asociación con resistencia a metronidazol, lo que debe ser constatado por medio de estudios epidemiológicos y microbiológicos adecuados.

Conflictos de interés: los autores declaramos que no existe conflicto de intereses.

Referencias

- Sáenz R. Organizaciones Mundiales de Gastroenterología (WGO) y Endoscopia Digestiva (OMED) renuevan autoridades en Londres 2009. Una revisión somera de la participación de Chile en esta historia. Publicación Oficial de la Sociedad Chilena de Gastroenterología. 2010; 21(1): 47-56.
- Uemura N, Okamoto S, Oichiro S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N England J Med* 2001; 345(11): 784-789.
- Seoane A, Bessa X, Alameda F, Munné A., Gallen M., Navarro S., et al. Role of *Helicobacter pylori* in stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97(11): 778-785.
- Nomura A, Stemmermann G. N, Chyou P, Kato I, Pérez G. I, Blaser M J. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N England J Med* 1991; 235(16): 1132-36.
- Megraud F, Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull* 1998; 54(1): 207-216.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C., Atherton J., Axon A. T. R., Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
- Fallore C. Review: Epidemiology of the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Canada. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(10): 879-882.
- Oleastro M, Cabral J, Magalhaes-Ramalho P, Sande-Lemos P, Paixao E, Benoliel J, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Portuguese children: a prospective multicentre study over a 10 year period. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Oct;66(10):2308-11.
- Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34-42.
- Basu P, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Krishnaswamy N, Flynn M. A Randomized Study Comparing Levofloxacin, Omeprazole, Nitazoxanide, and Doxycycline versus Triple Therapy for the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1970-1975.
- Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: result of the HPFEZ randomised study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Sep;37(4):416-21. Abstract disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168228>
- De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Della Valle N, et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study. *Dig Liver Dis*. 2004 May;36(5):322-6. Abstract disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191200>
- Greenberg E, Anderson G, Morgan D, Torrez J, Chey W, Bravo LD, et al. A Randomised Trial of empiric 14-day Triple, five-day Concomitant, and ten-day Sequential Therapies for *Helicobacter pylori* in Seven Latin American Sites. *Lancet*. 2011 August 6; 378(9790): 507-514.
- De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, Marangi S, Burattini O, Berlocos P, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 407-414.
- Gong EJ, Yun SC, Jung HY, Lim H, Choi KS, Ahn JY, et al. Meta-Analysis of First-Line Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in Korea: Is It Time to Change?. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 704-713.
- Fock K M, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24: 1587-1600.
- Gisbert JP, Calvet X. The Effectiveness of Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Has Not Changed Over the Last Decade, But it is Not Good Enough. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1255-1268.
- O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2011. *Helicobacter* 2011; 16 (Suppl. 1): 53-58.
- Tepes B, O'Connor A, Gisbert JP, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 36-42.
- Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:f4587.