

## Tasa de reinfección por *Helicobacter pylori* a largo plazo con tratamientos de segunda línea: terapia cuádruple con bismuto *versus* triterapia con moxifloxacino

Francisca Honold G.<sup>1</sup>, Julieth Huenur F.<sup>1</sup>, Josefina Aguiluz P.<sup>1</sup>, José Antonio Jordán I.<sup>1</sup>, Diego Reyes P.<sup>1</sup>, Alex Arenas A.<sup>2</sup>, Carolina Pavez O.<sup>2</sup> y Arnoldo Riquelme P.<sup>2</sup>

Long-term follow up *Helicobacter pylori* reinfection rate after second-line treatment: bismuth-containing quadruple therapy *versus* moxifloxacin-based triple therapy

### Pregunta clínica

En pacientes que requieren tratamiento de segunda línea para la erradicación *Helicobacter pylori*, ¿La cuadriterapia con bismuto comparada con la triterapia basada en moxifloxacino tiene menor tasa de reinfección por *Helicobacter pylori*?

Para responder la pregunta se analiza el siguiente artículo de investigación: Kim M, Kim N, Kim S, Jo H, Shin C, Park Y, et al. Long-term follow up *Helicobacter pylori* reinfection rate after second-line treatment: bismuth-containing quadruple therapy *versus* moxifloxacin-based triple therapy. BMC Gastroenterology 2013; 13: 138-46<sup>1</sup>.

### Contexto

La infección por *Helicobacter pylori* se reconoce globalmente, estimándose que al menos 50% de la población mundial está infectada por esta bacteria. Sin embargo, la prevalencia entre países es muy variable, siendo las condiciones socioeconómicas uno de los factores más importantes que determinan esta diferencia<sup>2</sup>. Las prevalencias en países desarrollados varían entre 20 a 40%, en cambio, en los países en desarrollo estas ascienden a tasas entre 70 a 90%<sup>3</sup>.

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%). Se ha demostrado que su erradicación permite prevenir estas patologías, razón por la cual se recomienda su tratamiento, especialmente en zonas con alta prevalencia<sup>2</sup>.

El conocimiento en relación a la patogenia, diagnóstico y tratamiento de esta infección ha progresado notablemente en los últimos años. Actualmente el tratamiento inicial más utilizado es la triple terapia: inhibidores de la bomba de protones (IBP), Claritromicina

y Amoxicilina/Metronidazol, dos veces al día por 7 a 14 días<sup>2</sup>. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento ha disminuido, lo que en general se debe a una pobre adherencia al tratamiento por parte del paciente o al desarrollo de resistencia a antibióticos, tales como Claritromicina<sup>4-6</sup>. Esto determina la *recrudescence* de la infección, es decir, la reaparición de la misma cepa de *H. pylori*. Además, se ha observado que, a pesar de la erradicación exitosa, existe reinfección por esta bacteria, es decir, una infección por una nueva cepa<sup>7</sup>. Esto se traduce en recurrencia de la úlcera y del linfoma MALT, por lo cual uno de los factores determinantes en la eficacia a largo plazo de la terapia de erradicación es la tasa de recidiva<sup>8</sup>.

Previo a la prescripción de una segunda terapia debe confirmarse que la infección está todavía presente y considerar si el tratamiento antimicrobiano adicional es adecuado. Se recomienda que la elección de este tratamiento sea en relación a la terapia inicial. Se suele utilizar cuadriterapia con bismuto o triterapia basada en levofloxacino, siendo ambas altamente recomendadas. Sin embargo, se debe ser cuidadoso con el uso de esta última, ya que existen altas tasas de resistencia a levofloxacino<sup>2,9</sup>.

Son escasos los estudios sobre la tasa de reinfección de *H. pylori* después de la terapia de erradicación de segunda línea, por lo tanto, no existe suficiente evidencia sobre la efectividad de éstas y sobre los factores de riesgo que predisponen a una reinfección. Existen estudios que postulan algunos factores de riesgos como: sexo masculino, bajo ingreso económico<sup>10</sup>, jóvenes<sup>11</sup>, placa dental<sup>12</sup>, infección de contactos cercanos y equipos endoscópicos contaminados<sup>7</sup>.

Este tema es sumamente importante ya que las terapias de rescate disponibles luego de una segunda reinfección son escasas y no se han identificado con claridad cuáles son los factores de riesgo involucrados en estos mecanismos.

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.  
<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

Recibido: 08 de agosto de 2016  
Aceptado: 25 de agosto de 2016

**Correspondencia a:**  
Dr. Arnoldo Riquelme Pérez  
Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta #367, Santiago, Chile.  
Teléfono: [+56 2]2354 3820  
a.riquelme.perez@gmail.com

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

### Métodos

#### Características generales

**Pacientes:** Se incluyeron 648 pacientes con infección persistente de *H. pylori* después de seguir un tratamiento de erradicación de primera línea (IBP en dosis estándar, Amoxicilina 1 g y Claritromicina 500 mg) dos veces al día por 7 días. Fueron estudiados entre el 2003 y el 2010 en el Hospital Bundang de la Universidad Nacional de Seúl, Corea del Sur. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la Tabla 1.

**Intervención:** Cuadriterapia (EBMT) consistente en: Esomeprazol 20 mg dos veces al día; Dicitrato de bismuto tripotasio 300 mg cuatro veces al día; Metronidazol 500 mg tres veces al día y Tetraciclina 500 mg cuatro veces al día (n = 222); o triterapia (MEA) consistente en: Moxifloxacino 400 mg al día, Esomeprazol 20 mg dos veces al día y Amoxicilina 1.000 mg dos veces al día (n = 426). Ambos esquemas por 14 días.

**Resultados (outcomes):** El *outcome* primario es la reinfección de *H. pylori*, definida como un resultado positivo del *test* de aire espirado en base a C-urea (UBT) o del *test* invasivo para *H. pylori* (biopsia sometida a tinción de Giemsa, CLO *test* o cultivo) en la población que perduró en el estudio después de un año de terminado el tratamiento de segunda línea (EBMT con n = 59 y MEA con n = 116).

El *outcome secundario* es la búsqueda de factores de riesgo para la reinfección de *H. pylori* después de un tratamiento de segunda línea. Para ello se compararon variables demográficas y clínicas al final del seguimiento completo de cada paciente, entre aquellos que se reinfectaron y los que no tenían hallazgos de *H. pylori*.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión*	Criterios de exclusión
Test del aliento C-urea (UBT) positivo	Historia de enfermedad renal
Test invasivo de <i>H. pylori</i> positivo	Historia de enfermedad hepática
	Cirugía gástrica previa
	Embarazo o lactancia
	Terapia con AINES**
	Terapia con esteroides**
	Terapia con inhibidores de la bomba de protones (PPI)**
	Antibióticos**

\*Basta que se cumpla uno de estos criterios luego del tratamiento de primera línea para *H. pylori*. \*\*Durante 4 semanas desde el ingreso al estudio.

#### Evaluación de validez interna

**Diseño:** Estudio clínico prospectivo. Clinical Trials. gov, número NCT01792700.

**Randomización:** No se explicita metodología de randomización. Entre 2003 y 2006 se aplicó la terapia EBMT a 44 pacientes, sin randomización. Entre 2007 y 2010, 604 pacientes fueron randomizados en los dos tipos de terapia, pero se permitió un cambio si el paciente así lo prefería. Lo anterior sugiere que no hubo ocultamiento de la secuencia de randomización.

**Grupos similares en variables conocidas:** Sí, sin diferencias significativas.

**Ciego:** No está explícito en el artículo; sin embargo, se puede inferir que ni los médicos tratantes ni los pacientes eran ciegos, debido a que estos últimos podían cambiarse de terapia si así lo deseaban.

**Seguimiento:** Después de 4 semanas de finalizado el tratamiento, sólo se siguió a 73,6% de los pacientes (n = 477) y al cabo de un año post-tratamiento sólo se siguió a 27% de los pacientes (n = 175). Las tres razones de pérdida de seguimiento son: inasistencia a los controles, *test* positivo para *H. pylori* antes de un año (*recrudescence*) y seguimiento por menos de un año.

**Escenario:** Hospital Bundang de la Universidad Nacional de Seúl, Corea del Sur.

**Tipo de análisis de resultados:** No existe intención de tratar ya que sólo se consideran los pacientes que presentaban *tests* negativos luego de 1 año post-tratamiento y no la muestra inicial total. Lo que podría traer un desbalance de las variables de cada grupo al analizar los *outcomes*.

**Tiempo de seguimiento:** El promedio de seguimiento del grupo EBMT es de 31,9 meses (rango 18 a 90) y en el grupo MEA es de 30,4 (rango 18 a 59). Un primer control se realizó a las 4 semanas de finalizada la terapia, luego se hizo un control al año post-tratamiento y después se realizaron pruebas cada año hasta el 2010.

**Intervención precoz por beneficio:** No.

**Cointervenciones:** No.

### Resultados

Para poder analizar el estudio se utilizó a EBMT como terapia control. Los resultados del *outcome primario* (reinfección), para el grupo EBMT se registró en 7 pacientes (11,9%) vs 19 (16,4%) para el grupo MEA, con un RR 1,38 (IC 0,62-3,1; P 0,42), resultado no significativo. Se resume en la Tabla 2.

En cuanto a los factores de riesgo de reinfección de *H. pylori* luego de un tratamiento de segunda línea, el estudio muestra que no existen diferencias significativas relacionadas al sexo (p = 0,75), edad (p = 0,47), diagnósticos clínicos (p = 0,74), daño en el tejido gástrico (p = 0,14) o intestinal (p = 0,2), ni siquiera por terapia utilizada (p = 0,23).

Tabla 2. Resultados *outcome* primario

Outcome	EBMT (control)	MEA	RR (IC = 95%)	IRR	IRA (IC = 95%)	NNH (IC = 95%)	Valor p
Reinfección	11,9% (n = 7)	16,4% (n = 19)	1,38 (0,62; 3,10)	37,8%	4,5% (-6,1; 15,2)	22 (-16; 7)	0,43

RR = Riesgo relativo. IRR = incremento del riesgo relativo. IRA = incremento del riesgo absoluto. NNH = número necesario para hacer daño.

## Comentarios

*Generales:* Este es el primer estudio prospectivo realizado con una muestra de gran tamaño por un largo período de seguimiento, en relación a la tasa de reinfección de *H. pylori* luego de un tratamiento de primera línea fallido. Además, es el primer estudio que compara la efectividad entre la cuadriterapia con bismuto y la triterapia con moxifloxacino como tratamientos de segunda línea. En el estudio se estima que no existen diferencias significativas entre el uso de una u otra terapia. Por otro lado, tampoco se encuentran factores de riesgo asociados al fracaso del tratamiento de segunda línea.

*Riesgo de sesgo:* Se desconoce el método utilizado para realizar la randomización, y si bien esta se aplica en un período del estudio, es alterada, ya que los pacientes podían cambiarse de régimen farmacológico si lo deseaban. Con lo anterior se da a entender que en este trabajo no existen ciegos.

Otro punto a considerar es la alta tasa de deserción del estudio, preferentemente porque los pacientes, luego de no presentar síntomas gastrointestinales no consideraban necesario seguir sometiéndose a pruebas. Este hecho conlleva que la muestra inicialmente grande se reduzca de 648 a 175 pacientes, obligando a realizar el análisis sin intención a tratar para no subvalorar los resultados. Lo que traería una validez interna menos cabada, dado por el bajo seguimiento y por una randomización inicial alterada.

También se debe destacar que la metodología diagnóstica no es homogénea para todos los participantes. En un principio sólo se realizan *test* invasivos a los pacientes con úlcera, adenoma y cáncer gástrico; sin embargo, luego de 4 semanas post-tratamiento, los pacientes podían elegir entre *test* de aire espirado o *test* invasivo. Además, cada biopsia realizada se analiza por un procedimiento diferente (Giemsa, CLO o cultivo), sin explicitar los métodos de asignación para cada muestra.

Por último, debemos mencionar que no se aplicaron técnicas de identificación por ADN para poder diferenciar los casos de *recrudescence* de los de reinfecciones. Sin embargo, esta técnica no resulta costo-efectiva, ya que se ha demostrado que la princi-

pal causa para que un *test* de *H. pylori* salga positivo, luego de un año de erradicación, es la reinfección<sup>7</sup>.

*Relevancia de los datos:* Los datos entregados por este estudio son interesantes, ya que son necesarios estudios que evalúen el mejor tratamiento para los pacientes que no responden a tratamiento de primera línea. Cuando existe falla a tratamiento es imperativo evaluar si esto fue por falla en la administración del tratamiento, como reacciones adversas o falta de adherencia y término anticipado por parte del paciente o por resistencia antibiótica. Además, existen escasos estudios sobre las terapias de segunda línea y nulos estudios comparando cuadriterapia de bismuto con triterapia de moxifloxacino.

*Validez externa:* La población estudiada pudiese no ser representativa ya que sólo consideró pacientes coreanos, por lo que se hace necesario evaluar si las prevalencias de infección, reinfección y resistencia a los antibióticos son aplicables a otras regiones.

Respecto al tratamiento antibiótico, en Latinoamérica se ha reportado una tasa de resistencia a Levofloxacino más alta que la de Asia; 15% versus 11,6%, respectivamente. Por lo anterior no se recomienda su uso de primera línea y sólo se reserva cuando se ha demostrado resistencia a Claritromicina o se está en una zona con alta resistencia a este antibiótico, definido como mayor a 15-20%. Niveles mayores a este se han encontrado en algunos países de Europa, Asia y algunas zonas de Latinoamérica (Perú y Colombia)<sup>13</sup>.

Según estudios realizados en Latinoamérica respecto a la cuadriterapia con bismuto se ha demostrado que es una buena alternativa como tratamiento de primera y segunda línea en áreas con alta resistencia a claritromicina o metronidazol<sup>14</sup>. Pero en nuestro medio se dificulta su uso por falta de disponibilidad como formulación comercial. Además, para su prescripción como preparado magistral, se encuentra disponible subsalicilato de bismuto y no subcitrato, subtipo en que está basada la recomendación.

Por otra parte, el estudio no tiene ciegos y la randomización no es la más adecuada, lo que aumenta el riesgo de sesgo.

Finalmente, si bien la muestra inicial para cada terapia es aceptable y la metodología para demostrar la efectividad del tratamiento es la utilizada conven-

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

cionalmente en el mundo, para el *outcome* secundario se utilizaron múltiples variables existentes en estos pacientes que no arrojaron resultados significativos. Esto último puede haberse debido a la reducción del 'n' que presentó el estudio.

### Conclusiones

La comparación entre la cuadriterapia con bismuto (EBMT) y la triterapia basada en moxifloxacino

(MEA) no demostró diferencias significativas al utilizarse como tratamientos de segunda línea, lo que es un factor a considerar por el médico tratante para poder optar por la terapia más adecuada. Otros factores igualmente importantes a considerar en la elección de la terapia son entre otros las comorbilidades del paciente, riesgos de desarrollo de resistencia antibiótica y los costos del tratamiento. El estudio no logró identificar factores asociados a la reinfección después de estas terapias. Se necesita realizar más estudios sobre este tema por la escasa evidencia existente.

### Referencias

- 1.- Kim M, Kim N, Kim S, Jo H, Shin C, Park Y, et al. Long-term follow up *Helicobacter pylori* reinfection rate after second-line treatment: bismuth-containing quadruple therapy versus moxifloxacin-based triple therapy. *BMC Gastroenterology* 2013; 13: 138-46.
- 2.- McColl KE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1597-604.
- 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* 2010; 138: 529-35.
- 4.- Graham DY, Fishbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-53.
- 5.- Suerbaum S, Pierre M. Review article: *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
- 6.- Vallejos C, Cerda O, Valenzuela M, Toledo H. Resistencia microbiana en *Helicobacter pylori*. Aspectos clínicos y moleculares. *Rev Med Chile* 2003; 131: 1313-20.
- 7.- Zhang YY, Xia HH, Zhuang ZH, Zhong J. Review article: 'true' re-infection of *Helicobacter pylori* after successful eradication-worldwide annual rates, risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 145-60.
- 8.- Kim SY, Hyun JJ, Jung SW, Koo JS, Yim HJ, Lee SW. *Helicobacter pylori* recurrence after first- and second-line eradication therapy in Korea: The problem of recrudescence or reinfection. *Helicobacter* 2014; 19: 202-6.
- 9.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastrich IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-64.
- 10.- Kim MS, Kim N, Kim SE, Jo HJ, Shin CM, Lee SH, et al. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. *Helicobacter* 2013; 18: 135-42.
- 11.- Gómez BJ, Rojas F, García MJ, Romero R, Hergueta P, Pellicer FJ, et al. Incidence and factors influencing on *Helicobacter pylori* infection recurrence. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 424-7.
- 12.- Kilmartin CM. Dental implications of *Helicobacter pylori*. *J Can Dent Assoc* 2002; 47: 978-86.
- 13.- Camargo MC, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo C, Hernández-García T, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: A systemic review in Latin America. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 485-95.
- 14.- Rollan A, Arab JP, Carmargo 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.