

Estudio clínico randomizado comparando las terapias secuencial y concomitante para erradicación de *Helicobacter pylori* en la práctica clínica

Joaquín Cortés N.¹, Valentina Sánchez R.¹, Alejandra Núñez P.¹,
Javier Ortiz O.¹, Eduardo Pimentel G.¹ y Gonzalo Latorre S.²

Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice

Pregunta clínica

En pacientes con infección por *Helicobacter pylori* e indicación de erradicación por úlcera péptica o dispepsia funcional, ¿existen diferencias en cuanto a efectividad en la erradicación, seguridad y adherencia entre la terapia secuencial y la concomitante?

Para responder esta pregunta se analizó el artículo de investigación: McNicholl AG, Marín AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. Gut 2014; 63: 244-9¹.

Contexto

Helicobacter pylori (Hp) es una bacteria Gram negativa flagelada que infecta la mucosa gástrica. Corresponde a la infección bacteriana más común en humanos, estimándose que 50% de la población mundial está infectada². Su presencia ha sido demostrada en todo el mundo y en individuos de todas las edades. Una vez adquirida, la infección persiste y puede mantenerse asintomática o desarrollar patologías gastrointestinales³.

La infección por Hp causa más de 90% de las úlceras duodenales y hasta 80% de las úlceras gástricas⁴. Además, inicia la cascada histopatológica compuesta por la atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia gástrica que llevan al desarrollo de adenocarcinoma gástrico y se asocia a linfoma gástrico⁵. Es por esto que su erradicación corresponde una de las medidas fundamentales para el control de estas entidades⁶.

Múltiples esquemas antibióticos han sido evaluados como terapia de erradicación de Hp en estudios controlados aleatorizados (Figura 1).

El tratamiento de primera línea más comunmente recomendado es la terapia triple compuesta por un

inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina, por 7 a 14 días.

El esquema antibiótico ideal de elección debe ser efectivo, considerando la prevalencia de resistencia antimicrobiana, inocuo, con efectos adversos mínimos, de fácil administración, para asegurar una adecuada adherencia, y disponible.

Debido a la aparición de resistencia antimicrobiana, especialmente a claritromicina, se ha reportado una disminución de la efectividad de la terapia triple en la erradicación de Hp⁷, llegando a niveles cercanos a 80% en algunas regiones⁸.

En este contexto se ha vuelto necesario buscar nuevas estrategias de tratamiento. Una de las alternativas más recientes es la terapia secuencial. Esta se compone de una primera fase de IBP y amoxicilina, seguido de una segunda fase de IBP, claritromicina y metronidazol, con resultados superiores a los de la terapia triple por 7 días⁹. Sin embargo, no está claro si los beneficios adicionales de esta terapia se deben a la entrega de fármacos en forma secuencial o a la adición del metronidazol al esquema¹⁰.

Así, ha surgido como una alternativa la terapia concomitante, que consiste en la administración de los mismos fármacos de la terapia secuencial (IBP, amoxicilina, metronidazol y claritromicina) en forma simultánea por 10 días.

A continuación se realizará un análisis crítico de un estudio que comparará la efectividad, adherencia y seguridad de las terapias secuencial y concomitante para la erradicación de Hp en un grupo de pacientes en España.

Métodos

Características generales

Pacientes. Participantes con úlcera péptica o dispepsia funcional no investigada, con infección por Hp confirmada por *test* espiratorio de urea, hallazgos

¹Alumno de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.
²Residente Medicina Interna. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

Recibido: 17 de septiembre de 2016
Aceptado: 24 de septiembre de 2016

Correspondencia a:
Dr. Gonzalo Latorre Selvat
Departamento Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile, Diagonal Paraguay 362, Edificio Académico Facultad de Medicina, 5° piso. Teléfono: [+56] 2 23543030. gilatorr@uc.cl

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

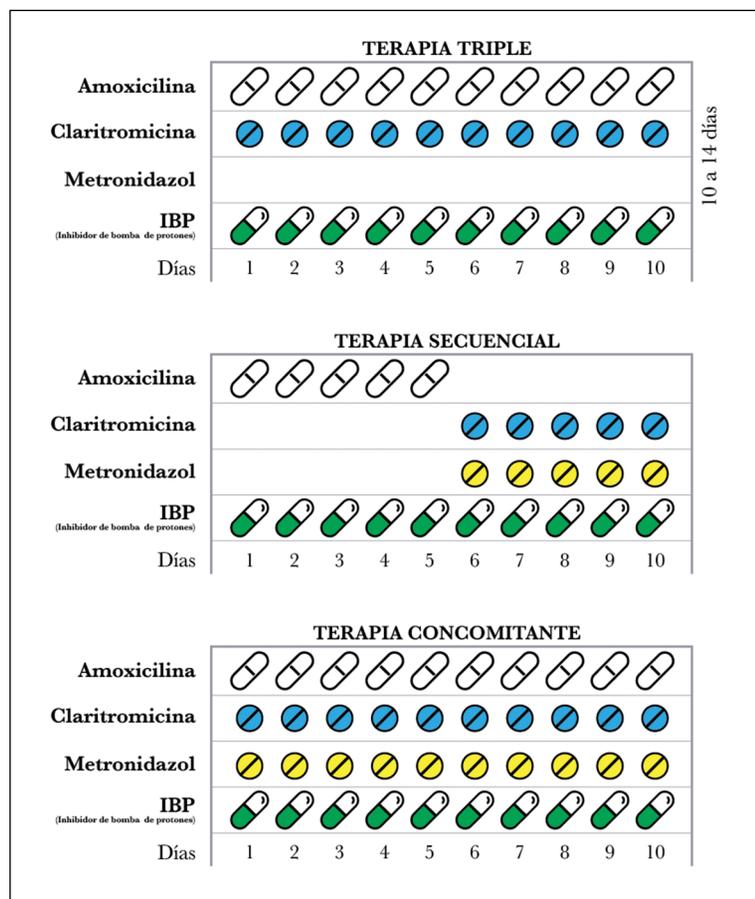


Figura 1. Esquema de erradicación de *Helicobacter pylori*.

histológicos, *test* de ureasa o cultivos, e indicación de erradicación. Se excluyeron aquellos pacientes: menores de 18 años, portadores de enfermedad crónica avanzada que impidiera completar el seguimiento, alérgicos a alguno de los fármacos en estudio, antecedentes de cirugía gástrica, embarazadas, mujeres en período de lactancia, abuso de alcohol o drogas, antecedentes de tratamientos previos de erradicación y con antecedentes de uso de antibióticos o sales de bismuto 4 semanas previo a la intervención. De los 343 pacientes reclutados inicialmente, 4 se retiraron voluntariamente y 1 no fue aleatorizado. Así, se realizó la aleatorización de 338 pacientes.

Intervención. Aleatorización en dos grupos.

Terapia secuencial: 5 días de terapia dual con omeprazol 20 mg cada 12 h y amoxicilina 1 g cada 12 h, inmediatamente seguido por 5 días de omeprazol 20 mg cada 12 h, claritromicina 500 mg cada 12 h y metronidazol 500 mg cada 12 h.

Terapia concomitante: 10 días en terapia cuádruple de omeprazol 20 mg cada 12 h, amoxicilina 1 g cada

12 h, claritromicina 500 mg cada 12 h y metronidazol 500 mg cada 12 h.

Todos los fármacos utilizados eran genéricos. Se explicó claramente a los pacientes el protocolo a seguir y se les entregaron los fármacos y un esquema de consumo diario para la autoadministración en forma ambulatoria por vía oral después de las comidas.

Resultados

Resultado primario. Erradicación de Hp por intención de tratar confirmada por *test* espiratorio de urea o hallazgos histológicos, mínimo 4 semanas tras haber finalizado el tratamiento. Antes de los exámenes confirmatorios se suspendió el uso de inhibidores de la bomba de protones (15 días) y cualquier antibiótico (1 mes).

Resultados secundarios. Adherencia (definida como el consumo de al menos 90% de cada droga en estudio). Erradicación de Hp por protocolo completo (en pacientes adherentes y que completaron el seguimiento). Aparición de eventos adversos asociados al tratamiento, reportados ante pregunta abierta, cuestionarios dirigidos o exámenes bioquímicos y hematológicos.

Evaluación de validez interna

Diseño. Estudio clínico aleatorizado, en fase IV, no comercial.

Aleatorización. Se asignaron los pacientes a uno de los dos grupos en proporción 1:1 mediante un algoritmo computarizado. La secuencia de aleatorización fue oculta en sobre sellado y opaco. Se realizó una aleatorización estratificada por hospital y por la presencia o no de úlcera péptica, con subgrupos de 6 pacientes.

Grupos similares. No se describen diferencias significativas en cuanto a edad, motivo de indicación de la erradicación o tabaquismo. Sin embargo, la resistencia antimicrobiana de cada grupo no fue estudiada ni descrita, lo que podría tener un efecto directo sobre el resultado primario. Además, se ha visto relación entre el éxito en la erradicación de Hp y patologías concomitantes como diabetes mellitus y sus complicaciones, las que tampoco fueron consideradas en este estudio¹¹.

Ciego. El personal que realizó el *test* espiratorio de urea fue ciego. No se explicita esto respecto al personal que analizó las muestras histológicas como *test* confirmatorio. Los pacientes no fueron ciegos y conocían el tipo de terapia que recibieron.

Seguimiento. Fue completado por 95% de los pacientes. Del grupo de terapia secuencial, 5 no completaron el seguimiento, 1 violó el protocolo y 2 se retiraron por la aparición de eventos adversos importantes. Del grupo de terapia concomitante, 8 no completaron el seguimiento.

Escenario. Once hospitales de distintas regiones de España.

Tipo de análisis. Por intención de tratar (100% de los pacientes aleatorizados) y por protocolo (82% de los pacientes aleatorizados) descritos por separado.

Tiempo de seguimiento. Al menos 4 semanas una vez completada la terapia de erradicación hasta el estudio de confirmación de erradicación. No se explicita el tiempo de seguimiento de cada paciente ni la media por grupo.

Interrupción precoz por beneficio. No.

Resultados

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a efectividad, adherencia ni aparición de eventos adversos entre el grupo de pacientes que recibió

terapia secuencial y el que recibió terapia concomitante. Dichos resultados se muestran en la Tabla 1.

En el análisis multivariado la adherencia al tratamiento se asoció positivamente con la de erradicación de Hp con un OR de 3,11, con IC 95% de 1,73-6,35. Este análisis no demostró asociación entre la erradicación de Hp y el esquema antibiótico y otras variables estudiadas.

Los indicadores de riesgo para el resultado primario se describen en la Tabla 2.

En cuanto a las reacciones adversas asociadas al tratamiento no se describen diferencias significativas a nivel global. Al analizar según tipos de eventos adversos se aprecia mayor riesgo de diarrea con la terapia concomitante y mayor riesgo de acidez con la terapia secuencial, únicas diferencias significativas, como se aprecia descrito en la Tabla 3.

Tabla 1. Resultados primarios y secundarios según terapia concomitante o secuencial

	Terapia concomitante	Terapia secuencial	
Erradicación de Hp por intención de tratar	86,9% (IC 95%, 82%-92%)	81,2% (IC 95%, 75%-87%)	p = 0,15
Erradicación de Hp por protocolo completo	91,2% (IC 95%, 86%-96%)	85,6% (IC 95%, 80%-91%)	p = 0,14
Adherencia	82,7% (IC 95%, 77%-88%)	82,4% (IC 95%, 77%-88%)	p = 0,93
Aparición de eventos adversos	63,1% (IC 95%, 56%-70%)	54,1% (IC 95%, 47%-62%)	p = 0,09

Tabla 2. Medidas de riesgo relativo y reducción de riesgo absoluto para el resultado primario de la terapia concomitante comparada con la secuencial

	Terapia concomitante	Terapia secuencial	RR (IC 95%)	RRA
Erradicación de Hp por intención de tratar	86,9% (IC 95%, 82%-92%)	81,2% (IC 95%, 75%-87%)	1,07 (0,97-1,17)	5,7% (-2,1-13,4)

RR: Riesgo Relativo. RRA: Reducción de Riesgo Absoluto.

Tabla 3. Reacciones adversas y riesgo relativo de la terapia concomitante en relación a la secuencial

	Terapia secuencial	Terapia concomitante	RR (IC 95%)
Reacciones adversas totales	54,1% (IC 95%, 47%-62%)	63,1% (IC 95%, 56%-70%)	0,86 (0,63-1,14)
Alteraciones gustativas	36,47%	34,52%	1,06 (0,79-1,41)
Diarrea	14,11%	25,6%	0,55 (0,35-0,87)
Náuseas	10%	11,31%	0,88 (0,48-1,64)
Dolor abdominal	7,06%	7,14%	0,99 (0,46-2,14)
Astenia	5,88%	6,54%	0,9 (0,39-2,06)
Dispepsia	5,29%	5,95%	0,89 (0,37-2,13)
Acidez	7,06%	1,79%	3,95 (1,14-13,76)
Vómitos	2,94%	5,36%	0,55 (0,19-1,6)
Anorexia	4,12%	3,57%	1,15 (0,4-3,36)

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

Discusión

Generales

Este es el primer estudio que compara el uso de los regímenes concomitante y secuencial para la erradicación del Hp, con igual duración de tratamiento, en población europea. Esto permitiría dilucidar si existen mejores resultados ante un régimen de uso de antibióticos sobre el otro y, con ello, si los beneficios de la terapia cuádruple secuencial por sobre la terapia triple se deben a la administración diferida de las drogas o si responden a la adición de un antibiótico más, sin ser relevante la secuencia de administración (como lo hace la terapia concomitante).

La importancia de esto radica en la necesidad de establecer una nueva terapia óptima para la erradicación del Hp, en vista de la actual baja de la efectividad de la terapia triple y de que los resultados de la terapia secuencial no son tan prometedores como se esperaba¹².

El análisis estadístico demuestra que ambas terapias alcanzan resultados similares en cuanto a tasa de erradicación de Hp, adherencia y seguridad al ser analizadas por intención de tratar.

Riesgo de sesgo. El diseño metodológico del estudio es correcto, ya que hubo aleatorización con ocultamiento de la secuencia, los grupos eran similares en cuanto a variables sociodemográficas y biológicas, el personal que realizó el *test* espiratorio fue ciego y el seguimiento fue completado en un número de pacientes mayor al tamaño muestral mínimo calculado previo al estudio.

Además, se analizó por intención de tratar y por protocolo completo, y no hubo interrupción precoz por beneficio.

Sin embargo, es necesario señalar que uno de los elementos relevantes en el resultado primario se refiere a la resistencia a antibióticos que posee cada grupo, variable que puede ser medible pero que no fue considerada en este estudio.

Por otra parte, los pacientes conocían el régimen al que estaban sujetos. Esto si bien no altera el resultado primario, si podría influir en la adherencia a la terapia y en el reporte de eventos adversos ante pregunta abierta o cuestionario dirigido. Además, no se explicita si el resto del personal de salud involucrado fueron ciegos.

Relevancia de los datos. Los resultados obtenidos son relevantes ya que, al no haber diferencias significativas entre una y otra terapia, la elección del tratamiento en este grupo de pacientes debiese realizarse sobre la base de otros factores (disponibilidad, costo, esquema más adecuado para cada paciente, entre otros) y no en base a su efectividad y adherencia.

En cuanto al perfil de seguridad de ambos esquemas de erradicación la mayor frecuencia de diarrea

en la terapia concomitante y acidez en la terapia secuencial, puede ser un elemento diferenciador al optar entre una u otra según las comorbilidades y preferencias del paciente.

La diferencia de costos entre ambas terapias puede hacer preferible la indicación de la terapia secuencial sobre la concomitante. Esta diferencia de costos se basa en que la terapia concomitante usa el doble de días de claritromicina y metronidazol, por lo que genera un costo de aproximadamente el doble de la terapia secuencial.

Validez externa. Se debe considerar que la aplicabilidad de la información recabada en este estudio en nuestro medio depende de los niveles de resistencia a antibióticos por parte del Hp propios de Latinoamérica. Una revisión sistemática reciente sobre esta temática estima que en nuestro continente existe una tasa de resistencia a metronidazol de 53%, mientras para claritromicina se estima de 12% y para amoxicilina de 4%¹³. Debido a esto es natural suponer que, en nuestro contexto, los pacientes podrían tener un menor beneficio al agregar metronidazol a su esquema de erradicación. En un consenso realizado recientemente sobre el manejo del Hp en Latinoamérica se llegó al acuerdo de que, en nuestro medio, la terapia triple por 14 días sigue siendo un esquema adecuado de erradicación. Con respecto a la terapia secuencial, se concluye que es comparable con la terapia triple, y que sería preferible como tratamiento de primera línea en áreas de alta resistencia a claritromicina. Respecto a la terapia concomitante, se concluye que su aplicabilidad debe ser estudiada en Latinoamérica, y que podría ser un buen tratamiento de segunda línea¹⁴.

Parece relevante mencionar la aplicabilidad de la terapia desde el punto de vista práctico. La terapia concomitante tiene mayor simplicidad y es más fácil de comprender y seguir, no requiere hacer cambios de medicamentos. Si bien no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a adherencia, es difícil evaluar esta variable en una muestra que se encuentra participando de un estudio protocolizado y es posible que pueda ser un factor relevante sobre el resultado primario en la práctica clínica.

Conclusiones

Aunque los autores del estudio concluyen que la terapia concomitante es ligeramente superior que la secuencial en cuanto a tasa de erradicación, y sugieren que sería la más adecuada, no podemos apoyar esta recomendación debido a su falta de significancia estadística.

Para la elección entre terapia concomitante y secuencial se debe considerar su perfil de efectos adversos, aplicabilidad y recomendaciones vigentes para nuestro continente.

Referencias

- 1.- McNicholl AG, Marín AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014; 63: 244-9.
- 2.- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 299-304.
- 3.- Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 1: 3-15.
- 4.- Centers for Disease Control and Prevention, Fact Sheet for Health Care Providers. *Helicobacter pylori*, July 1998. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ulcer/files/hpfacts.PDF> [Consultado el 19 de abril de 2015].
- 5.- Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2-9.
- 6.- Chey W, Wong B, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Management of *Helicobacter pylori* Infection, 2007. Disponible en: gi.org/guideline/management-of-helicobacter-pylori-infection/ [Consultado el 19 de abril de 2015].
- 7.- 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.
- 8.- Gisbert JP, Calvet X. Review article: 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: 1255-68.
- 9.- Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 719-26.
- 10.- Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 313-25.
- 11.- Kayar Y, Pamukçu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, İlhan A, Kocaman O. Relationship between *Helicobacter pylori* Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. *Int J Chronic Dis* 2015; 2015: 290128.
- 12.- Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 41-53.
- 13.- 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.
- 14.- 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.