

Efectos del tratamiento de *Helicobacter pylori* y de la suplementación con vitaminas y ajo en la incidencia y mortalidad de cáncer gástrico: seguimiento de un estudio clínico aleatorizado

Rodrigo Arias Z.¹, Vicente Gándara F.¹, María Francisca Seydewitz O.¹, Gonzalo Latorre S.², Margarita Pizarro R.² y Arnoldo Riquelme P.²

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
²Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial

Recibido: 7 de octubre de 2020
Aceptado: 9 de octubre de 2020

Correspondencia a:
Gonzalo Latorre, MD
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367. Santiago, Chile.
gonzalo.latorre@gmail.com

Pregunta

En poblaciones de alta incidencia de cáncer gástrico, ¿es útil la erradicación de *Helicobacter pylori* y la suplementación de vitaminas y ajo para la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico?

Para responder a la pregunta se revisó el siguiente artículo científico: Li W, Zhang J, Ma J, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ*. 2019;366:l5016¹.

Contexto

El cáncer gástrico (CG) es una de las principales amenazas para la salud mundial², ya que a pesar del progreso médico, menos del 30% de los sujetos diagnosticados con CG sobreviven por más de 5 años³. Además, es la cuarta causa de cáncer y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial⁴. Según la base de datos GLOBOCAN 2018, ocurrieron 1.033.701 nuevos casos de CG y 782.685 muertes relacionadas en 2015⁵. Cabe mencionar que la incidencia de CG depende del área geográfica, lo que genera que existan diferentes factores que influyen en la tasa de supervivencia y de mortalidad causadas por esta enfermedad⁶.

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el factor etiológico más importante para el desarrollo del CG, y se ha determinado que está presente en aproximadamente el 50% de la población mundial⁷. Además, se estima que 89% de los CG no cardiales se atribuyen a la infección por *H. pylori*⁸. Esta bacteria contribuye a la carcinogénesis gástrica, ya que

produce inflamación crónica que puede progresar a condiciones premalignas, como gastritis crónica atrófica con o sin metaplasia intestinal gástrica⁹, y a su vez llevan a displasia y finalmente al adenocarcinoma gástrico²³.

En Chile, la incidencia de CG es alta y la tasa de mortalidad en hombres y mujeres alcanza 25,1 por 100.000 y 13,2 por 100.000 habitantes, respectivamente, constituyendo la primera causa de muerte en hombres y la tercera en mujeres^{11,12}. Estas cifras se asocian a múltiples factores, entre ellos la elevada prevalencia de infección por *H. pylori* en Chile^{13,21}.

La erradicación de *H. pylori* se ha relacionado con beneficios como la reducción de la inflamación gástrica, detención de la progresión del daño de la mucosa gástrica, aumento de la secreción de ácido gástrico y restauración de la microbiota¹⁴. Debido a que *H. pylori* se puede erradicar con un curso de tratamiento abreviado, identificar y erradicar la infección es una estrategia viable para la prevención del CG¹⁵.

Hay otras intervenciones que se han desarrollado con el objetivo de prevenir la incidencia de CG. Existen estudios que han establecido un efecto beneficioso y duradero de la suplementación con selenio, vitaminas y betacaroteno en la mortalidad total por CG^{16,17}. Por otra parte, los suplementos que contienen ajo han demostrado un efecto anticancerígeno¹⁸, sugiriendo una asociación inversa entre la ingesta de ajo y el riesgo de CG¹⁹. Por lo tanto, estas estrategias nutricionales podrían tener un rol en la prevención del CG.

A continuación, se analiza un estudio que tiene como objetivo evaluar los efectos del tratamiento antibiótico para la erradicación de *H. pylori*, de suplementos vitamínicos y suplementos de ajo en la prevención de la incidencia y mortalidad por CG.

Métodos

Características generales

Participantes. Se seleccionaron 3.411 participantes, entre 35 y 64 años, residentes de trece villas del condado de Linq, provincia de Shandong, China, que aceptaron someterse a endoscopia digestiva alta (EDA) y detección de *H. pylori* mediante serología en sangre. Cuarenta y seis participantes fueron excluidos previo a la aleatorización por antecedentes de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma), insuficiencia cardíaca, enfisema pulmonar y otras condiciones médicas de riesgo vital.

La infección por *H. pylori* fue establecida mediante la detección de anticuerpos de tipo IgG en sangre por medio de un test de ELISA. De los 3.365 participantes elegibles, 2.258 fueron seropositivos y 1.107 seronegativos para la infección por *H. pylori*.

Intervención

Los 2.258 participantes seropositivos para infección por *H. pylori* fueron asignados a tres intervenciones o sus respectivos placebos. Las intervenciones fueron: a) tratamiento de erradicación de *H. pylori* con amoxicilina 1 g y omeprazol 20 mg, cada 12 h por dos semanas; b) suplementación vía oral con cápsulas de vitamina C 250 mg, vitamina E 100 UI y selenio 37,5 ug, cada 12 h por 7,3 años (durante 5 meses se agregó beta caroteno 7,5 mg); c) suplementación con extracto de ajo envejecido en 2 cápsulas de 200 mg y aceite de ajo destilado de 1 mg, cada 12 h por 7,3 años.

Se verificó la erradicación de *H. pylori* usando test de urea en aire espirado entre 5 y 28 semanas después de haber recibido tratamiento, detectando 382 participantes con falla en la erradicación (16,9%). En estos casos se repitió la terapia de erradicación con el mismo esquema por dos semanas.

Los 1.107 participantes seronegativos para *H. pylori* fueron aleatorizados a las intervenciones de suplementación vitamínica o de ajo y sus respectivos placebos.

Desenlace

Desenlace primario. Incidencia y mortalidad por CG. Se estableció la incidencia mediante EDA programadas con obtención de biopsias de siete sitios estandarizados (4 del antro, 1 de la cisura angularis, 1 de la curvatura menor y 1 de la curvatura mayor)²², registros regionales de cáncer y reportes de autopsias. Se obtuvo la mortalidad desde el sistema de reporte gestionado por el Centro Chino de Control y Prevención de Enfermedades (*Chinese Center for Disease Control and Prevention*).

Desenlaces secundarios. Otras causas específicas

de muerte, incluyendo muertes por otros tipos de cáncer y enfermedad cardiovascular, obtenidas desde el sistema de reporte gestionado por el *Chinese Center for Disease Control and Prevention*.

Evaluación de validez interna

Diseño. Estudio clínico aleatorizado, de diseño factorial, ciego para los participantes e investigadores, y controlado por placebo.

Aleatorización. Los participantes seropositivos para infección por *H. pylori* fueron asignados aleatoriamente según un diseño factorial 2 x 2 x 2 independiente a cada una de las tres intervenciones evaluadas (terapia de erradicación, suplementación vitamínica y ajo) o sus respectivos placebos. Los participantes seronegativos para infección por *H. pylori* fueron asignados aleatoriamente según un diseño factorial 2 x 2 de forma independiente solo a las intervenciones de suplementación vitamínica y ajo o sus respectivos placebos.

Grupos similares en variables conocidas. Se describe que la distribución de los participantes entre los grupos de tratamiento y placebo fue equilibrada para los grupos de intervención en relación con edad, sexo, resultados de serología de *H. pylori* y grado histológico gástrico basal. No se informa la prevalencia de resistencia antimicrobiana de *H. pylori*.

Ciego. Los participantes, médicos, investigadores y asesores de resultados fueron ciegos a las intervenciones.

Seguimiento. El seguimiento se inició el día de la aleatorización, a partir del inicio del estudio en julio de 1995. La primera etapa de seguimiento finalizó en mayo de 2003 y la segunda etapa en diciembre de 2017, completando 22,3 años de seguimiento. Este consistió en una visita diaria durante el tratamiento de erradicación de *H. pylori* y mensual durante la suplementación de vitaminas y ajo, para contabilizar las píldoras administradas. Adicionalmente, se seleccionaron participantes aleatoriamente para la medición de niveles plasmáticos de vitamina C, E y S-alilcisteína. Mediante estas estrategias se reportó una elevada adherencia al tratamiento. Se perdió del seguimiento a tres participantes: dos durante la primera etapa, y uno durante la segunda etapa. No se declara a qué grupos del estudio pertenecían estos participantes.

Como fue mencionado previamente, los desenlaces primarios fueron incidencia y mortalidad por CG. Como desenlace secundario se evaluó mortalidad por otros tipos de cáncer y por enfermedad cardiovascular. Dentro del seguimiento, estos desenlaces fueron

otorgados mediante: a) EDA programadas en 1999 y 2003 para todos los participantes, incluyendo biopsias en los siete sitios estandarizados mencionados y biopsias adicionales de áreas sospechosas²²; b) EDA en 2007 en participantes con metaplasia intestinal o displasia en mayor o igual a un sitio biopsiado; c) EDA periódicas cada 6 a 12 meses entre 2008 y 2017 en participantes con diagnóstico de displasia moderada o severa en mayor o igual a un sitio biopsiado, o displasia leve en mayor o igual a dos sitios biopsiados; d) certificados de defunción de Linqu administrados por el *Chinese Center for Disease Control and Prevention*; e) informes de autopsias; f) visitas a las villas de Linqu por personal del *Peking University Cancer Hospital*. Cada muestra gástrica fue analizada por un panel de tres patólogos del *Beijing Institute for Cancer Research*, y los diagnósticos histopatológicos se basaron en los criterios propuestos por la *Chinese Association of Gastric Cancer*.

Escenario. Población rural de trece villas del condado de Linqu, provincia de Shandong, China.

Tipo de análisis de resultados. Por intención de tratar. Los análisis fueron realizados de forma independiente para cada intervención evaluada, descartando la interacción entre estas. Se estratificó el análisis por la histología gástrica basal (normal, gastritis crónica superficial, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia). El efecto de las intervenciones sobre los desenlaces definidos fue evaluado de forma binaria mediante regresiones logísticas y a lo largo del seguimiento por medio de regresión de Cox. Los análisis fueron ajustados por posibles variables confundentes como edad, sexo, uso de tabaco y uso de alcohol.

Análisis interino e interrupción precoz del estudio. No se realizó análisis interino ni se interrumpió precozmente el estudio.

Resultados

En este estudio, tanto el tratamiento de erradicación de *H. pylori* como la suplementación vitamínica lograron una reducción de la incidencia de CG estadísticamente significativa, con un *odds ratio* (OR) de 0,48 (IC 95% 0,32-0,71) y de 0,64 (IC 95% 0,46-0,91), respectivamente. En el grupo de tratamiento de erradicación de *H. pylori* se observó un riesgo relativo (RR) de 0,53 (IC 95% 0,36-0,76), una reducción de riesgo relativo (RRR) de 0,47 (IC 95% 0,24-0,64) y una reducción de riesgo absoluto (RRA) de 3,31% (IC 95% 1,38-5,2) en comparación al grupo placebo, con un número necesario a tratar (NNT) de 30 (IC 95% 19-72). En cambio, en el grupo de suplementación vitamínica se evidenció un RR de 0,66 (IC 95% 0,48-0,91), una RRR de 0,34 (IC 95% 0,09-0,52) y una RRA de 1,87% (IC 95% 0,41-3,3) en comparación al grupo placebo, con un NNT de 54 (IC 95% 30-343). La suplementación con ajo no demostró un cambio significativo en la incidencia de CG con un OR de 0,81 (IC 95% 0,57-1,13).

Por otro lado, tanto la terapia de erradicación de *H. pylori* como la suplementación vitamínica y de ajo se asociaron a una reducción de la mortalidad por CG estadísticamente significativa, con un *hazard ratio* (HR) de 0,62 (IC 95% 0,39-0,99), 0,48 (IC 95% 0,31-0,75) y 0,66 (IC 95% 0,43-1), respectivamente. Los resultados principales del estudio se resumen en la Tabla 1 y 2.

Discusión

Generales

El presente estudio evalúa los efectos de la terapia de erradicación de *H. pylori*, suplementos vitamínicos y de ajo en la prevención del CG. Esto es importante ante la elevada incidencia y morbimortalidad de dicha patología, tanto a nivel nacional como mundial. Además, este estudio se justifica ante la escasez de

Tabla 1. Incidencia de cáncer gástrico según intervención

Intervenciones	RA placebo n (%)	RA intervención n (%)	OR (IC 95%)	p value	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Tratamiento <i>H. pylori</i>	76 (6,99)	40 (3,68)	0,48 (0,32 - 0,71)	< 0,001	0,53 (0,36 a 0,76)	0,47 (0,24 a 0,64)	3,31% (1,38 a 5,2)	30 (19 a 72)
Suplementación de vitaminas	89 (5,47)	58 (3,60)	0,64 (0,46 - 0,91)	0,01	0,66 (0,48 a 0,91)	0,34 (0,09 a 0,52)	1,87% (0,41 a 3,3)	54 (30 a 343)
Suplementación de ajo	81 (4,97)	66 (4,11)	0,81 (0,57 - 1,13)	0,22	0,83 (0,60 a 1,14)	0,17 (-0,14 a 0,40)	0,86% (-0,59 a 2,3)	117 (43 a -168)

RA: riesgo absoluto; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo; RRA: reducción del riesgo absoluto; NNT: número necesario a tratar.

Tabla 2. Mortalidad por cáncer gástrico y *outcomes* secundarios

Intervenciones	RA placebo n (%)	RA intervención n (%)	HR (IC 95%)	P value	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Tratamiento <i>H. pylori</i>, mortalidad						
Total	254 (23,39)	245 (22,56)	1,00 (0,84 a 1,19)	0,96	0% (-3,78 a 3,34)	∞
Cáncer gástrico	45 (4,14)	29 (2,67)	0,62 (0,39 a 0,99)	0,05	1,47% (0,1 a 3,01)	68 (33 a -967)
Cáncer esofágico	10 (0,92)	11 (1,01)	1,12 (0,47 a 2,64)	0,8	-0,11% (-1,49 a 0,49)	911 (206 a -67)
Cáncer hepático	10 (0,92)	18 (1,66)	1,78 (0,82 a 3,86)	0,15	-0,71% (-2,58 a 0,16)	-141 (696 a -39)
Cáncer colorrectal	10 (0,92)	3 (0,28)	0,30 (0,08 a 1,10)	0,07	0,64% (-0,09 a 0,85)	155 (118 a -1.092)
Cáncer pulmonar	38 (3,50)	31 (2,85)	0,82 (0,51 a 1,32)	0,42	0,62% (-1,09 a 1,7)	161 (59 a -91)
Otros tipos de cáncer	18 (1,66)	13 (1,20)	0,73 (0,36 a 1,50)	0,4	0,45% (-0,82 a 1,06)	224 (94 a -122)
Enfermedad cardiovascular	90 (8,29)	100 (9,21)	1,17 (0,88 a 1,55)	0,29	-1,34% (-4,26 a 0,96)	-75 (104 a -23)
Suplementación de vitaminas, mortalidad						
Total	392 (24,10)	345 (21,43)	0,87 (0,76 a 1,01)	0,07	2,77% (-0,21 a 5,19)	36 (19 a -479)
Cáncer gástrico	61 (3,75)	29 (1,80)	0,48 (0,31 a 0,75)	0,001	1,93% (0,92 a 2,57)	52 (39 a 108)
Cáncer esofágico	16 (0,98)	12 (0,75)	0,77 (0,36 a 1,63)	0,5	0,22% (-0,61 a 0,63)	445 (160 a -163)
Cáncer hepático	18 (1,11)	24 (1,50)	1,38 (0,75 a 2,55)	0,3	-0,42% (-1,7 a 0,28)	-239 (362 a -59)
Cáncer colorrectal	10 (0,61)	8 (0,50)	0,81 (0,32 a 2,06)	0,66	0,12% (-0,64 a 0,41)	865 (241 a -156)
Cáncer pulmonar	44 (2,70)	53 (3,30)	1,23 (0,83 a 1,84)	0,3	-0,61% (-2,21 a 0,45)	-164 (220 a -45)
Otros tipos de cáncer	26 (1,60)	26 (1,61)	1,02 (0,59 a 1,76)	0,94	-0,03% (-1,2 a 0,65)	-3151 (153 a -83)
Enfermedad cardiovascular	156 (9,59)	132 (8,20)	0,84 (0,67 a 1,06)	0,14	1,47% (-0,55 a 3,06)	68 (33 a -183)
Suplementación de ajo, mortalidad						
Total	383 (23,50)	354 (22,04)	0,90 (0,78 a 1,04)	0,17	2,08% (-0,81 a 4,64)	48 (22 a -123)
Cáncer gástrico	54 (3,31)	36 (2,24)	0,66 (0,43 a 1,00)	0,05	1,11% (0 - 1,87)	∞
Cáncer esofágico	16 (0,98)	12 (0,75)	0,78 (0,37 a 1,65)	0,51	0,21% (-0,63 a 0,62)	466 (162 a -158)
Cáncer hepático	19 (1,16)	23 (1,43)	1,26 (0,69 a 2,32)	0,46	-0,3% (-1,51 a 0,36)	-334 (279 a -66)
Cáncer colorectal	11 (0,67)	7 (0,44)	0,63 (0,24 a 1,64)	0,34	0,25% (-0,43 a 0,51)	404 (197 a -234)
Cáncer pulmonar	51 (3,12)	46 (2,86)	0,91 (0,61 a 1,36)	0,66	0,28% (-1,1 a 1,21)	360 (83 a -91)
Otros tipos de cáncer	24 (1,47)	28 (1,74)	1,21 (0,70 a 2,08)	0,5	-0,31% (-1,56 a 0,44)	-327 (228 a -64)
Enfermedad cardiovascular	142 (8,71)	146 (9,09)	1,04 (0,83 a 1,31)	0,72	-0,33% (-2,54 a 1,43)	-301 (70 a -39)

RA: riesgo absoluto; HR: *hazard ratio*; RRA: reducción de riesgo absoluto; NNT: número necesario a tratar.

opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para la prevención del CG que cuenten con respaldo de evidencia científica.

El principal resultado de este estudio es la reducción significativa de la incidencia y mortalidad por CG asociado a la terapia de erradicación de *H. pylori*, la cual se mantiene a lo largo del prolongado periodo de seguimiento. Adicionalmente, la suplementación vitamínica por 7 años fue asociada a una reducción significativa, pero de bajo impacto clínico, en la incidencia y mortalidad por CG. Finalmente, la suplementación con ajo durante 7 años no se asoció a una reducción en la incidencia del CG y fue asociada a una reducción significativa, pero de bajo impacto clínico, en la mortalidad por esta causa.

Riesgo de sesgo

Se describe un diseño metodológico apropiado para los objetivos del estudio, ya que existió una aleatorización de los participantes siguiendo un diseño factorial, logrando balancear las características basales de los participantes en cada rama de intervención. Tanto los participantes como los investigadores fueron ciegos a las intervenciones. Al análisis de los resultados, el tamaño de la muestra fue suficiente para otorgar significancia estadística a los resultados, estos fueron realizados por intención de tratar, ajustados por posibles variables confundentes y no hubo interrupción precoz por riesgos o beneficios. En suma, se estima que existe un bajo riesgo de sesgo.

Como una limitación del estudio, se observa que

la infección por *H. pylori* fue establecida mediante serología IgG, lo cual no refleja el estado activo de la infección por este microorganismo. Adicionalmente, no fue considerada la resistencia antimicrobiana, el esquema de erradicación utilizado se basó en un solo antibiótico en dosis submáxima y los participantes con falla de tratamiento de erradicación, demostrados por test de aire espirado, fueron sometidos al mismo esquema de erradicación una segunda vez. Sin embargo, pese a estas limitaciones metodológicas los efectos sobre el desenlace primario fueron significativos. Es posible que la magnitud del efecto de la terapia de erradicación fuese aún mayor si se optimizara su implementación en estos aspectos.

Cabe señalar, que las cointervenciones, como el uso de antibióticos u otros suplementos fuera del protocolo de investigación, no fueron reportadas posterior al año 2003.

Relevancia de los datos

Los autores reportan los resultados del presente estudio en términos relativos, los cuales son estadísticamente significativos para el desenlace primario en las intervenciones de erradicación de *H. pylori* y suplementación vitamínica.

En el presente análisis de esta evidencia reportamos los resultados del estudio en términos absolutos. Más allá de su significancia estadística, destaca una magnitud del efecto de la intervención de erradicación y suplementación de vitaminas del 3,3% (IC 95% 1,4-5,2) y 1,9% (IC 95% 0,4-3,3) sobre la reducción de la incidencia de CG, respectivamente.

Consideramos, que la magnitud del efecto demostrada para la intervención de erradicación de *H. pylori* es de un impacto significativo, considerando su corto período de implementación (2 semanas), adecuado perfil de seguridad, bajo costo, adherencia y permanencia del efecto en el largo plazo, según lo presentado por el presente estudio. En contraste, el menor efecto observado para la intervención de suplementación vitamínica, asociado a una intervención de larga implementación (7 años), difícil adherencia (6 comprimidos al día), perfil de seguridad desconocido y alto costo, dificulta la consideración de esta estrategia como una alternativa viable para la prevención del CG.

Por otra parte, futuros estudios podrían evaluar si el beneficio observado con la suplementación de vitaminas y selenio, tienen un efecto coadyuvante que se sume al de la erradicación de *H. pylori* en la prevención del CG. Cabe destacar que si bien la erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de CG, tras su implementación existe un riesgo residual de desarrollar el CG, el cual es especialmente preocupante en poblaciones de mayor riesgo como gastritis crónica

atrófica estadio OLGA (*Operative Link for Gastric Assessment*) III-IV, metaplasia intestinal extensa, gastritis autoinmunes, displasia gástrica, CG incipiente resaca o pacientes con gastrectomías subtotales^{24,25}. Por lo tanto, es deseable la identificación de nuevas estrategias que permitan reducir el riesgo más allá de la erradicación de *H. pylori*.

Aplicabilidad externa

Este estudio demuestra la efectividad de la erradicación de *H. pylori* como una medida para la prevención del CG. En comparación a las otras intervenciones del estudio, el tratamiento de erradicación de *H. pylori* fue una medida breve en su duración pero con un efecto sostenido a 22,3 años, por lo que probablemente corresponde a una medida altamente costo-efectiva, destacando tener un NNT de 30, que consideramos intermedio a bajo para la naturaleza de la intervención. Sin embargo, es posible, que considerando las tasas actuales de resistencia antimicrobiana y la efectividad conocida de los esquemas de erradicación de *H. pylori*²⁶, se observe un menor efecto de la intervención siguiendo el protocolo descrito en el presente estudio. Teniendo este punto en consideración, la aplicación de los resultados de este trabajo debe considerar la erradicación de *H. pylori* con los mejores recursos disponibles para cada lugar.

Otro aspecto que se debe considerar, es que se trata de un estudio de erradicación masiva de *H. pylori*, donde se realiza la búsqueda activa de esta infección en población asintomática en un área de alto riesgo de CG. Este escenario epidemiológico sería extrapolable a lo observado en regiones del centro y sur de Chile. Por lo que podría implementarse la búsqueda no invasiva para el tratamiento dirigido de *H. pylori* en estas regiones de nuestro país como una medida de salud pública para la prevención primaria del CG. Existen experiencias de erradicación masiva en Oriente, demostrando que se reduce significativamente el CG^{20,27}, con estudios que avalan su costoeffectividad en países donde la prevalencia de CG es intermedia a alta²⁸.

Pese a los beneficios reportados por las estrategias masivas de erradicación de *H. pylori*, existe incertidumbre respecto a sus potenciales efectos adversos, especialmente su impacto sobre la microbiota comensal y la resistencia antimicrobiana²⁹. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento de erradicación de *H. pylori* permite revertir la disbiosis inducida por esta infección, mediante la reducción de la población de cepas carcinogénicas asociadas, la selección de bacterias probióticas y la regulación hacia abajo de mecanismos de resistencia antimicrobiana, permitiendo así la restauración de la microbiota normal^{20,29}. Además, se ha establecido que no existirían mayores efectos sobre la microbiota, observados luego de seis

meses de finalizado el tratamiento^{29,30}. Por otro lado, si bien múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis han reportado una mayor tasa de mortalidad por cualquier causa en los grupos de tratamiento de erradicación de *H. pylori*, no existirían diferencias significativas en comparación al grupo control³¹. Por lo tanto, consideramos en base a la evidencia disponible que los beneficios del tratamiento superan sus potenciales efectos adversos. Los autores del estudio no declaran el estado nutricional basal de los participantes reclutados. Es esperable que los efectos de una intervención nutricional, como la descrita en el presente estudio, sean mayores en poblaciones con un estado nutricional deficitario. En este contexto, la aplicación de los resultados para las intervenciones nutricionales deben ser cautelosas, dada la incertidumbre de las condiciones basales de la población intervenida. Finalmente, ambas intervenciones nutricionales se realizaron por un período prolongado por más de 7 años, lo que eleva sus costos, dificulta su adherencia, y limita su acceso y posibilidad de implementación.

Conclusión

El presente estudio concluye que el tratamiento de erradicación de *H. pylori* y la suplementación vitamínica reduce significativamente la incidencia y mortalidad por CG. Adicionalmente la suplementación con ajo reduce significativamente la mortalidad por CG. Sin embargo, dada la naturaleza de la intervención, la magnitud absoluta del efecto y lo prolongado de las intervenciones nutricionales, consideramos que sólo la estrategia de erradicación de *H. pylori* surge como una alternativa viable en la prevención del CG. Es importante destacar que la erradicación de *H. pylori* debe ser ajustada regionalmente según las tasas de resistencia a antimicrobianos y con los mejores recursos disponibles. Además, se requieren futuros estudios para establecer el rol de la suplementación de nutrientes ajustados al estado nutricional de las poblaciones en las que se busque implementar y que evalúen la costo-efectividad de estas estrategias a nivel masivo y en subgrupos de alto riesgo como pacientes con condiciones premalignas gástricas.

Referencias

- 1.- Li WQ, Zhang JY, Ma JL, Li ZX, Zhang L, Zhang Y, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ* 2019; 366:I5016.
- 2.- Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 2012;13:790-801.
- 3.- den Hoed CM, Kuipers EJ. Gastric cancer: How can we reduce the incidence of this disease? *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18:34.
- 4.- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-86.
- 5.- Wu JY, Lee YC, Graham DY. The eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a critical appraisal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13:17-24.
- 6.- Ruiz E, Guadarrama J, Vidal S, Lino L, López C, Astudillo H. Gastric cancer in latin america. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53:126-219.
- 7.- Lee YC, Chiang TH, Liou JM, Chen HH, Wu MS, Graham DY. Mass Eradication of *Helicobacter pylori* to Prevent Gastric Cancer: Theoretical and Practical Considerations. *Gut Liver*. 2016;10:12-26.
- 8.- de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:607-15.
- 9.- Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150:1113-24.
- 10.- Organización Panamericana de la Salud; 2014. [consultado el 17 de Julio de 2020]. Disponible en: <http://www.paho.org/hq/index.php?op>
- 11.- Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE Cáncer Gástrico. Santiago, Minsal, 2014.
- 12.- Heise K, Bertran E, Andía ME, Ferreccio C. Incidence and survival of stomach cancer in a high-risk population of Chile. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 1854-62.
- 13.- 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.
- 14.- Machado AM, Figueiredo C, Touati E, Máximo V, Sousa S, Michel V, et al. *Helicobacter pylori* infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. *Clin Cancer Res* 2009;15:2995-3002.
- 15.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-64.
- 16.- Kong P, Cai Q, Geng Q, Wang J, Lan Y, Zhan Y, et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. *PLoS One*. 2014;9:e116060.
- 17.- Wang SM, Taylor PR, Fan JH, Pfeiffer RM, Gail MH, Liang H, et al. Effects of Nutrition Intervention on Total and Cancer Mortality: 25-Year Post-trial Follow-up of the 5.25-Year Linxian Nutrition Intervention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1229-38.
- 18.- Guercio V, Galeone C, Turati F, La

- Vecchia C. Gastric cancer and allium vegetable intake: a critical review of the experimental and epidemiologic evidence. *Nutr Cancer*. 2014;66(5):757-73.
- 19.- Li Z, Ying X, Shan F, Ji J. The association of garlic with *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2018;23:e12532.
- 20.- Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g 3174.
- 21.- Ortega JP, Espino A, Calvo BA, 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.
- 22.- You WC, Li JY, Blot WJ, Chang YS, Jin ML, Gail MH, et al. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 1999;83:615-9.
- 23.- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554-60.
- 24.- Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, Barbareschi M, Fassan M, Gentilini M, et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut*. 2019;68:11-7.
- 25.- Choi JJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1085-95.
- 26.- Arenas A, Serrano C, Quiñones L, Harris P, Sandoval M, Lavanderos M, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and effect on *Helicobacter pylori* eradication in a population from Santiago, Chile: cohort study and metaanalysis. *Sci Rep*. 2019;9:20070.
- 27.- Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, Yen AM, Fann JC, Chiu SY, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2020;gutjnl-2020-322200.
- 28.- Kowada A. Cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* test and eradication versus upper gastrointestinal series versus endoscopy for gastric cancer mortality and outcomes in high prevalence countries. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54:685-9.
- 29.- Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, Gao JJ, Mejias-Luque R, Zhang L, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut*. 2020; 69(9):1598-607.
- 30.- Liou JM, Chen CC, Chang CM, Fang YJ, Bair MJ, Chen PY, et al. Taiwan Gastrointestinal Disease and *Helicobacter* Consortium. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:1109-20.
- 31.- Gyawali B, Kesselheim AS, D'Andrea E. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer increase all-cause mortality? *Int J Cancer*. 2019;144: 411-2.