

Eficacia de las terapias duales vs. cuadriterapias en la erradicación de *Helicobacter pylori* en América Latina

Arnoldo Riquelme¹  · Margarita Pizarro² 

¹ Gastroenterólogo. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Presidente de la Organización Panamericana de gastroenterología (OPGE).

² Bioquímica. Departamento de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):303-305

Recibido: 23/08/2022 / Aceptado: 19/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.246>

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un problema mundial de salud. Su presencia se ha asociado con el desarrollo de patologías digestivas, entre las que se destacan la úlcera péptica y el cáncer gástrico (CG), y extradigestivas, como la púrpura trombocitopénica idiopática, entre otros. Existen indicaciones específicas para su erradicación y, al ser considerado un carcinógeno tipo I por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la actualidad se plantea realizar una erradicación masiva como estrategia de prevención primaria, para así lograr disminuir la incidencia y la mortalidad por CG en países con prevalencias intermedias (10-20 por cada 100.000 habitantes) o altas (> 20 por cada 100.000 habitantes). Existen distintos esquemas de erradicación basados en inhibidores de la bomba de protones y la combinación de al menos dos antibióticos, con o sin bismuto, por 14 días.¹

El trabajo de Castaño Llanos y colaboradores² es un estudio prospectivo que compara dos terapias: la terapia dual con altas dosis (TDA) vs. la terapia cuádruple con bismuto (TCBi) por 14 días, en pacientes infectados con *H. pylori* que no han recibido tratamiento previo. El estudio se realizó en tres centros hospitalarios de la ciudad de Medellín, Colombia, país que presenta una de las cargas más altas del mundo de infección por *H. pylori* y una prevalencia intermedia de CG (incidencia anual a nivel nacional de 16,3/100.000 habitantes), por lo que las implicancias de la eficacia de los esquemas de erradicación de *H. pylori* en Colombia son de alto impacto en términos de sus implicancias a nivel de salud pública. La TDA indujo una tasa de erradicación de la infección por *H. pylori* significativamente mayor que la TCBi por análisis por protocolo (96,6% vs. 90,3%) y diferencias no significativas en análisis por intención de tratamiento (88,7% vs. 84,9%), por lo que, por lo menos, se establece la no inferioridad del TDA en comparación con las terapias cuádruples. Este trabajo se destaca dado que son pocos los estudios clínicos aleatorizados y prospectivos en la región, y porque permite evaluar la eficacia de nuevos esquemas, en comparación con el estudio multicéntrico de 2011,³ en el que se evaluaron siete sitios de América Latina, mostrándose que, a diferencia de Europa y Asia, en la región la triple terapia estándar (TTE) por 14 días era más efectiva que la concomitante o la secuencial por 10 días. Lamentablemente, debido al amplio uso de macrólidos, en particular de claritromicina (CLA), la eficacia

Correspondencia: Arnoldo Riquelme
Correo electrónico: a.riquelme.perez@gmail.com

demostrada en los inicios en nuestro continente con TTE ha caído de manera considerable. En un estudio de cohorte prospectivo en Santiago de Chile, se reportó una tasa de erradicación del 63% con TTE y un 26% de resistencia a CLA.⁴ En República Dominicana⁵ se ha confirmado una elevada resistencia a metronidazol y a levofloxacino (LEVO), asociada con mutaciones genéticas; sin embargo, la prevalencia de la resistencia a CLA fue baja, lo que confirma que la TTE basada en CLA sigue siendo útil como tratamiento inicial de la infección por *H. pylori* en algunos países latinoamericanos, reflejándose una realidad heterogénea a nivel continental. En Brasil,⁶ en un trabajo con niños y adolescentes, se mostró que, por la elevada tasa de resistencia a metronidazol y a CLA, estos antimicrobianos deben excluirse en el tratamiento empírico de erradicación, en tanto que la furazolidona y la tetraciclina no presentaron resistencia. En un estudio reciente realizado en México,⁷ se postuló que la resistencia de *H. pylori* a antibióticos en general sería menor en las comunidades nativas, mientras que en mestizos hay un aumento de resistencia a CLA y LEVO, que restringen su uso en esquemas empíricos. En otro estudio, colombiano,⁸ se aislaron cepas de *H. pylori* mostrando resistencia a diferentes antibióticos, y se concluyó que debe existir una vigilancia continua de esta resistencia para establecer regímenes de tratamiento de erradicación adecuados. Todo esto permite hacer énfasis en que el tratamiento de elección depende del lugar en donde será aplicado.

Recientemente, se publicó la nueva versión del consenso de Maastricht y, tanto en la versión actualizada¹⁰ como en la previa,⁹ se recomienda la erradicación con cuadriterapias con o sin bismuto, contemplando condiciones para el uso de esquemas con fluorquinolonas (LEVO), y abandonando el uso de CLA en lugares con resistencia mayor al 15%. En este sentido, los esquemas evaluados en el estudio colombiano cumplen con los requisitos recomendados en el consenso de Maastricht, destacándose el tratamiento con TCBi como prioritario en esquemas de primera línea. Si no están disponibles las sales de bismuto en el país, debe considerarse el uso de la terapia cuádruple concomitante (TCC), sin bismuto. En zonas de baja resistencia a CLA, se recomienda el uso de TCBi o TTE como primera línea de tratamiento.

En el presente estudio se demuestra la alta eficacia de una cuadriterapia con bismuto, aunque el esquema utilizado podría mejorar su tasa de erradicación si se optimiza cada uno de los componentes, incluyendo un aumento de dosis del inhibidor de la bomba de protones y de amoxicilina (3-4 gramos al día o ajuste a 50 mg/ Kg de peso). Cabe destacar que, en el esquema TDA, sí se optimizaron las dosis de inhibidores de la bomba de protones y de

amoxicilina, por lo que en este estudio no puede evaluarse el efecto incremental de LEVO y las sales de bismuto, ya que los pacientes no recibieron dosis homologadas de los componentes comunes. Es destacable el buen rendimiento obtenido por el esquema TDA, porque es un esquema fácil de prescribir, con una potencial mejor adherencia en su aplicación fuera de protocolos clínicos y que utiliza fármacos que no generan inducción de resistencia. Otra ventaja adicional del esquema TDA es que la tasa de eventos adversos fue significativamente inferior (16,5% vs. 36,8%), por lo que sería una excelente opción para tratamientos de erradicación masiva, generando menos cepas resistentes a nivel poblacional.

En el trabajo de Reyes y colaboradores,¹¹ se analizan los cuatro esquemas de primera línea de erradicación de *H. pylori* más usados en Chile, en 242 pacientes: TTE, TDA, TCC y TCBi, evaluándose su eficacia, la adherencia y los efectos adversos. Resultaron más eficaces la TCC y la TCBi que la TTE, con tasas de erradicación mayores al 90%. La tasa de efectos adversos reportados fue de 58,5; 35,4; 22,9 y 63,4% para la TTE, TDA, TCC y TCBi, respectivamente. Las TDA y TCC tuvieron menos efectos adversos en comparación con la TTE. Los hallazgos del registro chileno son consistentes con los resultados del estudio colombiano, habiéndose establecido que el esquema TDA es una opción válida, al compararlo con TCBi.

Las terapias optimizadas que debemos probar en el futuro deberían cumplir con los siguientes criterios: altas dosis de inhibidor de la bomba de protones, idealmente no dependientes de polimorfismos de CYP2C19, ya que influye en su metabolismo; amoxicilina en altas dosis; metronidazol > 1000 mg/día, porque la resistencia a este antibiótico se ha demostrado *in vitro*, pero no *in vivo*. Hay que considerar que, si se usa CLA o LEVO, debe existir una resistencia reportada en el país < 15%; incluir bismuto si se usan dos antibióticos y considerar tetraciclina en segunda línea. En el caso del consenso de Maastricht,¹⁰ se recomiendan esquemas con base en LEVO o rifabutina para esquemas de segunda línea, pero consideramos que los esquemas basados en LEVO, deben ser utilizados con cautela, debido a que su prescripción para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, ha inducido una resistencia creciente, en particular en mujeres mayores de 60 años¹² y, al cabo de unos años de uso masivo, podríamos ver una caída de la tasa de erradicación de *H. pylori* en esquemas basados en LEVO, como sucedió con la TTE con CLA en el pasado.

Se necesitan más estudios aleatorizados, prospectivos y doble ciego, para contar con la mejor evidencia disponible en nuestro continente, por lo que es de alabar el artículo colombiano por su rigurosidad metodológica,

que demuestra que podemos hacer investigación primaria de alta calidad en nuestra región. Por otro lado, estudios clínicos prospectivos o registros a nivel nacional nos permitirán obtener información valiosa para tomar decisiones fundadas en la mejor evidencia. En el futuro cercano, iniciativas como la implementación del registro latinoamericano (Hp-LATAM-Reg), que se basa en el registro europeo de manejo de la infección por *H. pylori* (Hp-EuReg),¹³ nos darán luces respecto de las mejores terapias disponibles, así como la capacidad de monitorizar el desempeño en el tiempo de terapias ya consolidadas y el impacto de nuevas terapias como tratamientos con base en vonoprazan (inhibidor de la bomba de potasio) y nuevos antibióticos, como rifabutina. Este registro se realizará con el apoyo de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), que facilitará el acceso al sistema AEG-REDCap. Hp-LATAM-Reg ya tiene registro de ocho países -Perú, México, Uruguay, Colombia, Costa Rica, Honduras, Argentina y Chile- y cuenta con el apoyo logístico de la Organización Panamericana de Gastroenterología (OPGE), por lo que todos los investigadores clínicos del continente están cordialmente invitados a unirse a este proyecto, dado que el objetivo es crear el registro más amplio posible que funcione como un observatorio prospectivo de las terapias de erradicación de *H. pylori* en Latinoamérica.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Riquelme A, Pizarro M. Eficacia de las terapias duales vs. cuadriterapias en la erradicación de *Helicobacter pylori* en América Latina. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022; 52(3):303-305. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.246>

Referencias

- Villalón A, Reyes D, Ortiz J, Gándara V, Díaz LA, Chahuán J, Pizarro M y Riquelme A. Tratamiento y manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Latinoam.* 2020;31(3):136-46.
- Castañó Llano R, et al. Erradicación de primera línea de *Helicobacter pylori* con terapia dual de altas dosis versus terapia cuádruple con bismuto por 14 días: estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(2):241-50
- Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. www.thelancet.com Publicado en línea en: www.thelancet.com - DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60825-8
- 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.
- Muhammad Miftahussurur et al. Clarithromycin-Based Triple Therapy is Still Useful as an Initial Treatment for *Helicobacter pylori* Infection in the Dominican Republic. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(5):1050-9. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0729
- Ogata SK, et al. High *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):645-8. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828b3669
- Camorlinga-Ponce M, et al. Phenotypic and Genotypic Antibiotic Resistance Patterns in *Helicobacter pylori* Strains From Ethnically Diverse Population in México. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;10:539115. DOI: 10.3389/fcimb.2020.539115. eCollection 2020.
- Mannion A, Dzink-Fox J, Shen Z, Piazuolo MB, Wilson KT, Correa P, Peek Jr RM, Camargo MC, Fox JG. *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance and Gene Variants in High- and Low-Gastric-Cancer-Risk Populations. *J Clin Microbiol.* 2021;59(5):e03203-20. DOI: 10.1128/JCM.03203-20
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6-30.
- Peter Malfertheiner, Francis Megraud, Theodore Rokkas, Javier P Gisbert et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;0:1-39. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
- Reyes D., Ortiz J, Fuentes-López E, Budnik S, et al. Terapias cuádruples son superiores a terapia triple estándar en primera línea de erradicación de *Helicobacter pylori* en Chile, *Gastroenterología y Hepatología.* Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.11.010>
- González-Hormazábal P, Arenas A, Serrano C, Pizarro M, Fuentes-López E, Arnold J, Berger Z, Musleh M, Valladares H, Lanzarini E, Jara L, Castro VG, Camargo MC, Riquelme A. Prevalence of *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance among patients recruited in endoscopy units in Santiago, Chile. *Arch Med Res.* 2021;S0188-4409(21)00034-5. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.01.011
- Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut.* 2021;70(1):40-54. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321372