

PEDIATRIA

ESTUDIO DE UN META ANÁLISIS SOBRE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO PARA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN NIÑOS

(Revisión Bibliográfica)

Christian Campos Núñez*

SUMMARY

Approximately 15% of *H. pylori* infected children suffer gastroduodenal ulcer. Several meta-analyses assessing the efficacy of anti-*H. pylori* treatment in adults have been published but a comparable meta-analysis in children is lacking. To summarize the efficacy of treatments aimed at eradicating *H. pylori* in children and to identify variation in treatment efficacy across studies. Was searched Medline, reference lists from published study reports, and conference proceedings for anti-*H. pylori* treatment trials in children. Weighted meta-regression models were used to find sources of variation in efficacy. Eighty studies (127 treatment

arms) with 4436 children were included. Overall, methodological quality of these studies was poor with small sample sizes and few randomized-controlled trials. The efficacy of therapies varied across treatment arms, treatment duration, method of post-treatment assessment and geographic location. Among the regimens tested, 2–6 weeks of nitroimidazole and amoxicillin, 1–2 weeks of clarithromycin, amoxicillin and a proton pump inhibitor, and 2 weeks of a macrolide, a nitroimidazole and a proton pump inhibitor or bismuth, amoxicillin and metronidazole were the most efficacious in developed

countries. Before worldwide treatment recommendations are given for eradication of *H. pylori*, additional well-designed randomized placebo-controlled pediatric trials are needed, especially in developing countries where both drug resistance and disease burden is high.

INTRODUCCIÓN

La relación causal entre *Helicobacter pylori* y enfermedades gastroduodenales, incluyendo gastritis crónica y enfermedad ulcero péptica, está bien establecido en niños, donde se demuestra su presencia en un 5 a 30% de los niños que deben ser sometidos a una endoscopía

* Médico General UCR

y biopsia ⁽³⁾. En Costa Rica se publicó en el año 2003 un estudio en el HNN con 264 niños referidos por síntomas dispépticos donde se identificó *H. pylori* en el 31,8% de los casos ⁽⁹⁾. En adultos numerosas revisiones y varios meta análisis han sido publicados describiendo la eficacia de los regímenes de erradicación de *H. pylori*; sin embargo, en niños solo existe una limitada revisión sistemática referente a consideraciones de tratamiento. Un reciente meta análisis de ensayos en adultos identificó a una incrementada duración del tratamiento y al número de medicamentos en el régimen de tratamiento (3 ó 4 vrs 2) como predictores de altas tasas de éxito entre los diferentes regímenes. Tratamientos no basados en nitroimidazol demostraron una eficacia reducida en los más recientes estudios, esto a pesar que se han registrado altas tasas de resistencia al metronidazol principalmente en sitios como América del Norte y Asia ⁽²⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron estudios realizados desde 1986 en adelante (con o sin placebo) usando regímenes con un medicamento, doble, triple o cuádruple asociado para erradicar *H. pylori* en pacientes menores de 18 años de edad. Los criterios de elegibilidad fueron establecidos a priori, adaptados de un meta análisis sobre terapia para *H. pylori* en adultos.

Criterios de inclusión fueron uso de tratamientos de primera línea, realizados exclusivamente en menores de 18 años de edad, disponibilidad de la información de medicación usada, nombre, dosis, frecuencia y duración del tratamiento. También se incluyó el porcentaje de éxito en la terapia de erradicación, definido como la ausencia del microorganismo luego de 4 semanas o más de haber completado el tratamiento. Se excluyeron estudios que no realizaron seguimiento con biopsia por endoscopía o test de urea¹³C en aliento para detectar *H. pylori* posterior a las 4 semanas post tratamiento.⁽⁶⁾

Análisis de Datos: la principal finalidad fue determinar la proporción de sujetos en los que se logró erradicar *H. pylori* luego del tratamiento. Se analizaron los datos de eficacia con intervalos de confianza del 95%. Los modificadores para los modelos de regresión incluyeron: duración de tratamiento, dosis, localización geográfica, prevalencia de *H. pylori* en niños y su resistencia al metronidazol en la población local, diseños de los estudios, métodos para análisis de erradicación post tratamiento, promedio de edad, proporción de sujetos varones y medicamentos específicos en cada régimen.

Resultados: se encontraron 112 estudios de los cuales 80 cumplían con los criterios de inclusión;

con 26 regímenes de tratamiento, 127 recursos de tratamiento (entendiendo estos como variantes a los regímenes terapéuticos) y una población de 4436 pacientes. Los estudios fueron realizados en 28 diferentes países de Norte y Sur América, Europa y Asia.

EFICACIA

Placebo. Solamente 4 estudios fueron controlados con placebo, en los cuales la erradicación 4 a 6 semanas post tratamiento fue 0% en 2 estudios, <1% y de 5% en los otros, por lo que se asumió que para el tratamiento con placebo la erradicación se aproxima a cero.

Monoterapia. Se realizó en 5 estudios. Amoxicilina a 50mg/kg/día por 4 semanas resultó en 27% de erradicación. Tratamiento con probióticos (*Lactobacillus* y *Saccharomyces boulardii*) erradicaron 6% y 12% de infecciones respectivamente. Tratamiento con sucralfato o con omeprazol único o con antibiótico placebo no erradicaron la infección en ningún sujeto. Lo cual indica que el régimen con un solo antibiótico es ineficaz y conducen a resistencia ⁽⁵⁾.

Terapia Dual. Se incluyeron siete regímenes; seis de estos contienen amoxicilina con: bismuto, nitroimidazol, IBP, macrólido, bloqueador H₂ ó subcitrato de bismuto con ranitidina. Las proporciones de erradicación van

del 11% al 100%, el régimen a base de amoxicilina y bismuto mostró un comportamiento homogéneo y tuvo un promedio de erradicación del 76%. Los demás regímenes mostraron un comportamiento heterogéneo según la región geográfica y/o la duración del tratamiento.

Terapia Triple. Se encontraron 83 estudios que probaron en total 8 regímenes de terapia triple. El régimen más común (43 estudios) fue la combinación de IBP, claritromicina y amoxicilina. Con este se logró en promedio 80% erradicación en Europa

usando UBT para diagnóstico de erradicación, mientras en países en vías de desarrollo alcanzó un 65%. La duración no afectó la eficacia de este tratamiento. El régimen a base de IBP, amoxicilina y nitroimidazol (10 estudios) tuvo resultados heterogéneos con efectividad del 74 al 100 %, un estudio fue realizado en China otro en Israel y el resto en Europa. La proporción de erradicación con el régimen IBP, un macrólido (claritromicina o espiramicina) y nitroimidazol estuvo entre 51 a 93%, en 10 estudios que lo emplearon.

Se registraron 15 estudios que usaron: bismuto, amoxicilina y nitroimidazol. Esta terapia mostró incremento de 8% en eficacia cuando se administró por 2 a 4 semanas respecto a solo una semana de tratamiento. México y España mostraron entre 7 a 18% menor efectividad para la erradicación utilizando este régimen comparado con otros países desarrollados y en vías de desarrollo.

Terapia cuádruple. Fueron probados 5 regímenes. En Hong Kong se reportó 93% erradicación utilizando IBP, metronidazol, claritromicina y amoxicilina por una semana. En Brasil se erradicó en 80% (4 de 5) con una semana de tratamiento de metronidazol, furazolidona, amoxicilina y IBP, y un 70% (siete de 10) usando metronidazol, furazolidona, amoxicilina y ranitidina por una semana. En Europa los regímenes de amoxicilina, omeprazol, claritromicina y *Lactobacillus* o la terapia secuencial con amoxicilina, omeprazol, tinidazol y claritromicina erradicaron >90% en los estudios con: $N=36$ y $N=37$ respectivamente.

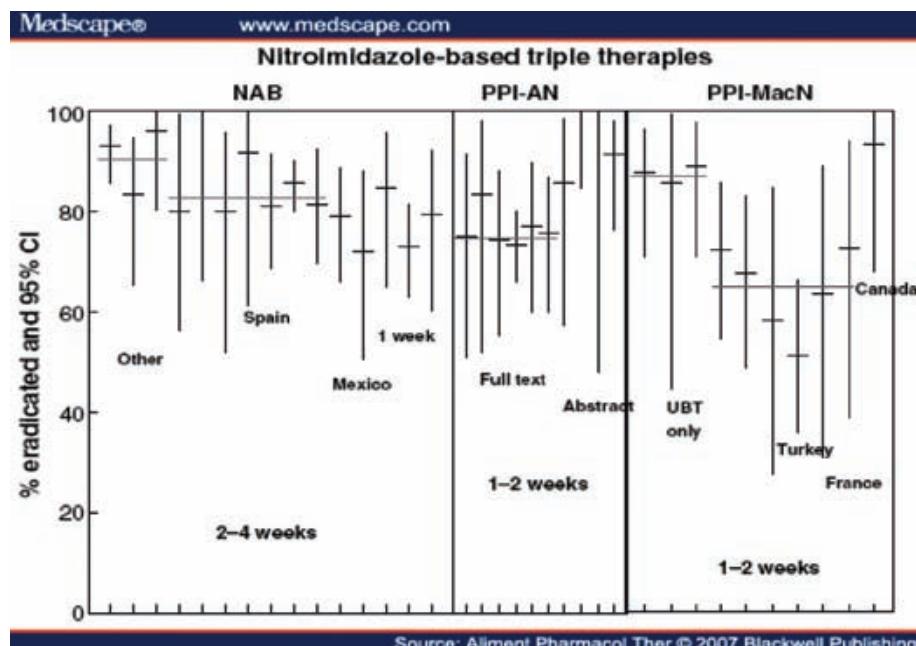


Figura 1

Eficacia y 95% intervalos de confianza para terapias basadas en nitroimidazol en niños. BAM, bismuto, amoxicilina and metronidazol; PPI-AN, inhibidor bomba protones, amoxicilina y nitroimidazol; PPI-MacN, inhibidor bomba protones, macrólido y nitroimidazol; N, nitroimidazol; Met, metronidazol; Tin, tinidazol; UBT, urea breath test;

Eventos adversos y tolerancia. Los eventos adversos se mantuvieron entre 0% a 34% con una a dos semanas de tratamiento dual. Inclusive con 6 semanas de tratamiento se reportó 10% de eventos adversos leves en sujetos tratados con amoxicilina y nitroimidazol. Hubo diferentes

resultados al comparar terapia dual vrs triple terapia siendo mayores con el régimen de amoxicilina y claritromicina (34%) contra 14% agregando un IBP, esto a demás de proporcionar una mejor funcionalidad de estos antibióticos pues esta se ve influenciada por el pH ⁽⁵⁾. Se encontró un segundo estudio (aunque con grupos pequeños) en que 30%(6 de 20) presentaron eventos adversos usando amoxicilina, lanzoprazol y tinidazol vrs 4.8%(1 de 21) con amoxicilina y tinidazol. A pesar del potencial de neurotoxicidad del bismuto en niños ⁽⁷⁾ no se reportaron niveles tóxicos de bismuto al aplicarlo en las cantidades para tratamiento de *H. pylori*. Ninguno de los estudios incluidos en el meta análisis reportó la ocurrencia de eventos adversos severos o el abandono del tratamiento relacionado con eventos adversos.

Pocos estudios incluyeron la descripción de la tolerancia, pero cuando se reportó esta fue consistentemente alta (85-95%).

DISCUSIÓN

En general, la eficacia de la dual, triple y cuádruple terapias empleadas para erradicar *H. pylori* en niños varía ampliamente entre las distintas pautas de tratamiento. Tal como en adultos la monoterapia no fue efectiva en niños, por lo tanto no debe considerarse esta como una opción de tratamiento. Los más efectivos regímenes erradicaban

más del 80% de infecciones. Estos incluyen: 2 semanas con nitroimidazol y amoxicilina en Europa(N=213); 2 semanas de tratamiento con bismuto, amoxicilina y metronidazol en países desarrollados no Hispánicos(N=73); 1 a 2 semanas de terapia con claritromicina, amoxicilina y IBP en Europa o China (N=701); y 2 semanas de tratamiento con IBP, un macrólido y nitroimidazol en Canadá, Estados Unidos o Israel (N=49). Como en el caso de adultos las terapias anti-*H. pylori* han sido insuficientemente evaluadas en poblaciones que tienen el mayor peso de esta infección a nivel mundial. Por lo tanto no se cuenta con evidencia adecuada para recomendar pautas de tratamiento para niños con infección por *H. pylori* en países en vías de desarrollo. La variación en la eficacia del tratamiento se explica, en parte, por factores como la duración del tratamiento, localización geográfica de la población de estudio, el método de evaluación post tratamiento y, en algunos regímenes, el número de medicamentos. El modificador más consistente fue la localización geográfica de la población estudio, muy relacionado con la resistencia al metronidazol, la cual fue más alta en países en vías de desarrollo, donde esta clase de antimicrobiano se emplea con frecuencia para tratar infecciones parasitarias. Adicionalmente el efecto modificador por localización geográfica también representa una

gran relevancia donde las tasas de infección están incrementadas en los países en vías de desarrollo, y así, puede incrementar la predilección para reinfección o un global pobre éxito de erradicación. ⁽⁶⁾. Se encontraron diferencias en la eficacia de diferentes regímenes anti-*H. pylori* con respecto a lo observado en poblaciones adultas. Muchos regímenes usados en adultos no se han probado en niños y el tamaño de las muestras de la población pediátrica son mucho más pequeñas que las observadas en los estudios de población adulta. Por ejemplo la terapia dual no ha mostrado éxito en adultos, mientras el tratamiento con amoxicilina y nitroimidazol curó 84% de los niños infectados en Europa al darlo por 2 a 6 semanas ⁽⁶⁾. Sin embargo se necesitan estudios comparativos más equitativos para confirmar diferencias reales entre estos regímenes. La mayoría de la evidencia y recomendaciones para el tratamiento de la infección por *H. pylori* han sido derivados de datos de adultos y la mayoría de los estudios pediátricos provienen de reportes de series de casos y estudios que incluyen relativamente pequeño número de pacientes. De los regímenes evaluados: 2-6 semanas con nitroimidazol y amoxicilina, 1 a 2 semanas con claritromicina, amoxicilina y IBP, y 2 semanas con un macrólido, nitroimidazol y IBP o bismuto, parecen ser las opciones más eficaces disponibles para erradicación de *H. pylori*

en niños en países desarrollados⁽⁶⁾. Son necesarios estudios bien diseñados, multicéntricos e inclusive internacionales para evaluar la eficacia de terapias para erradicación así como varias opciones de tratamiento pendientes de evaluar en población pediátrica. En particular, pocos estudios han sido conducidos en países en vías de desarrollo donde la prevalencia de la infección por *H. pylori* y sus patologías asociadas tienen una alta incidencia.

RESUMEN

Se estima que 15% de los niños infectados por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) padecen úlceras gástricas o duodenales⁽¹⁾. Varios metaanálisis que evalúan la eficacia del tratamiento anti *H. pylori* en adultos han sido publicados pero ha existido carencia de un estudio similar en niños. El principal objetivo es evaluar la eficacia de los tratamientos para erradicación de *H. pylori* en niños e identificar variación en la eficacia del tratamiento entre estudios. Se realizaron análisis de reportes de estudios en Medline y procedimientos de consenso para

los estudios del tratamiento anti *H. pylori* en niños. Fueron usados modelos de meta regresión para encontrar focos de variación en la eficacia. Se incluyeron 80 estudios con 4436 niños. En general, la calidad metodológica de esos estudios fue pobre con muestras de pequeño tamaño y pocos casos con controles randomizados. La eficacia de las terapias varió según los recursos de tratamiento, duración del tratamiento, método de evaluación post tratamiento y localización geográfica. Entre los regímenes evaluados, 2-6 semanas de nitroimidazol y amoxicilina, 1-2 semanas de claritromicina, amoxicilina y un IBP, y 2 semanas de un macrólido, nitroimidazol y un IBP o bismuto, amoxicilina y metronidazol fueron los más eficaces en países desarrollados. Previo a emitir recomendaciones mundiales sobre tratamientos de erradicación de *H. pylori*, son necesarios estudios randomizados placebo-control a nivel pediátrico que estén bien diseñados, especialmente en países en vías de desarrollo donde la resistencia al tratamiento y la relevancia de la enfermedad son altas.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Behrman R., Nelson Compendio de Pediatría, Mc Graw-Hill 4^a ed., 2003, Colombia, pp 540-541.
- 2- Braunwald E., Harrison Principios de Medicina Interna 15 ed., Mc Graw-Hill, Mexico, 2002, pp 1926-1945.
- 3- Cruz-Hernández, Tratado de pediatría, 2007, editorial Océano, Barcelona, pp 1102-1104.
- 4- Feldman M., Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. 2006, Saunders, Philadelphia, cap 48 pp 1049- 1062.
- 5- Hardman J., Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 10 ed., Mc Graw-Hill, Mexico, 2003, pp 1031-1033.
- 6- Khurana R. et al, Meta-analysis: Helicobacter pylori Eradication Treatment Efficacy in Children. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(5):523-535.
- 7- McMillan J., Osaki's Pediatrics: Principles and Practice, 3rd Ed.1999: Lippincott Williams & Wilkins Publishers. pp 1605-1610
- 8- North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition; Helicobacter pylori Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000. 31:490-497.
- 9- Rivera P. et al. *H. pylori* en Niños atendidos en el Hospital Nacional de Niños. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2003;33(3):159-63.
- 10- Saperas E. et al, Farreras Medicina Interna 13 ed. 2000, Barcelona, pp 93-105.