

V. Desarrollo de preguntas y recomendaciones

a. Prevención

Conceptos previos

La terapia para erradicar la infección por *Helicobacter pylori* (HP) consiste en la administración de antibióticos sea solos o en combinación con terapia supresora de ácido, bismuto o ambos.

La triple terapia en base a inhibidores de la bomba de protones sigue siendo el gold estándar para el tratamiento de infección de HP, con el desarrollo de métodos más precisos para el diagnóstico de HP, se ha vuelto relativamente más directa la confirmación de éxito del tratamiento o erradicación de la infección.

Existen mecanismos biológicamente plausibles que pueden explicar la asociación entre *H pylori* y cáncer gástrico. La infección lleva a un estado hiper-proliferativo, la concentración de ácido ascórbico intragástrica está reducida y los niveles de metabolitos oxidativos de la mucosa que son capaces de inducir daño a nivel del ADN están incrementados.

La erradicación de HP normaliza el recambio celular a nivel gástrico, los niveles de ácido ascórbico luminales y los niveles de agentes reactivos al oxígeno en la mucosa (Moayyedi 1997).

El propósito de esta revisión de la evidencia es evaluar si el tratamiento de erradicación de infección HP en población asintomática es eficaz y seguro en la prevención de lesiones gástricas malignas o pre-malignas.

Pregunta PICO 1: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori* en la prevención de aparición lesiones gástricas malignas y premalignas?

Resumen de la evidencia

Métodos de revisión

Se elaboró previamente un protocolo de revisión sistemática el cual puede ser revisado en extenso en el **Anexo P1** (Tabla N°1). Brevemente, se realizó una búsqueda de literatura desde el inicio de registro en cada base de datos hasta diciembre de 2017 en MEDLINE (PubMed) y LILACS (BIREME). La estrategia incluyó términos en lenguaje libre y controlado, con dos componentes: el primero relacionado con el agente *Helicobacter pylori* y el segundo con cáncer de estómago. La búsqueda y selección de estudios se realizó en dos etapas, la primera limitada a revisiones sistemáticas, y la segunda limitada a ensayos clínicos. Se complementó la búsqueda automatizada con una búsqueda manual con la estrategia “bola de nieve”, a partir de las referencias de estudios clave.

Para ser elegibles, los estudios debían cumplir los siguientes criterios: a) ensayo clínico aleatorizado que evalúe la eficacia y/o seguridad del tratamiento erradicador de *HP*, b) tratamiento de erradicación de *HP* que presenta una eficacia demostrada en la literatura al menos del 50%, y duración mínima de una semana, c) desarrollado en pacientes adultos (≥ 18 años), d) publicados en inglés o español. Se excluyeron si presentaban algunos de los siguientes criterios: a) estudios preclínicos (animales de experimentación), b) población con lesiones gástricas pre-existentes, con indicación de tratamiento erradicador secundario a la detección de

cáncer gástrico incidente, o por recurrencia metacrónica tras resección endoscópica de cáncer gástrico, c) estudios que no reportaron resultados de casos de cáncer gástrico, d) estudios observacionales, e) resúmenes, actas de congreso, editoriales, cartas o reportes de casos. La gestión de las referencias se realizó en EndNote versión 6.

Búsqueda de la literatura

La estrategia de búsqueda limitada a revisiones sistemáticas (RS) en MEDLINE (**Anexo P1**: Tabla N°2) reportó 308 resultados, se seleccionaron 15 referencias a texto completo, de las cuales se seleccionaron 7 RS (Ford 2015, Fuccio 2007, Fuccio 2009, Ito 2009, Lee 2016, Seta 2017, Rokkas 2017). La calidad de las RS fue variable según AMSTAR-2, rango entre 12.5% (Ito 2009) y 87.5% (Ford 2015). En la matriz de las 7 RS se identificaron 15 referencias a estudios primarios (**Anexo P1**, Tablas N°3-4). Se procedió a ampliar la búsqueda a ensayos clínicos en MEDLINE y LILACS a partir de la fecha de búsqueda de la RS más reciente, enero de 2013, en esta fase se seleccionaron dos referencias adicionales para su revisión a texto completo. En total de 17 publicaciones seleccionadas, se seleccionaron 13 que se corresponden con 8 estudios primarios (Correa 2000, Leung 2004, Miehlke 2001, Pan 2016, Saito 2005, Wong 2004, Wong 2012, You 2006). (**Anexo P1**, Figura N°1).

Características de los estudios incluidos

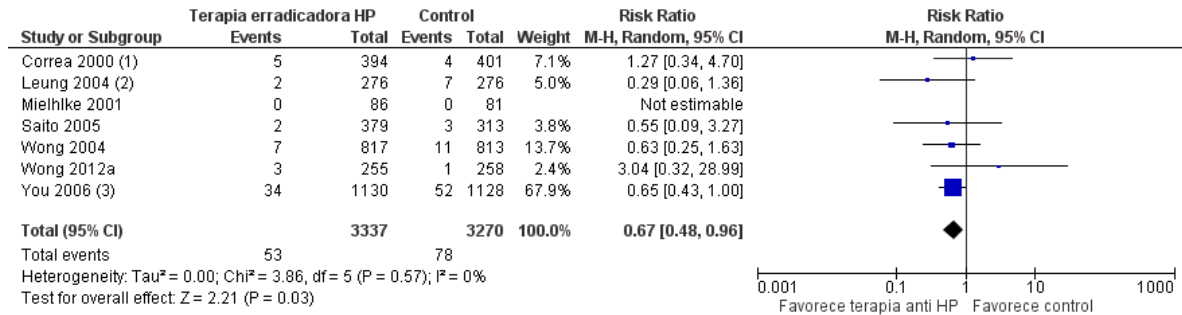
Los 8 estudios incluidos son ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) (**Anexo P1**, Tabla N°5), seis se realizaron en China (Leung 2004, Pan 2016, Wong 2004, Wong 2012, You 2006), uno en Japón (Saito 2005), uno en Colombia (Correa 2000) y un estudio multicéntrico en Europa (Miehlke 2001). El riesgo de sesgo de los estudios, según la herramienta desarrollada por la Colaboración Cochrane (**Anexo P1**, Tabla N°6) fue bajo para 6 de 8 estudios, e incierto en dos estudios (Saito 2005, Miehlke 2001).

Resultados

Incidencia de Cáncer gástrico

A partir de 7 estudios se identificaron 53 casos incidentes de Ca gástrico en 3.337 pacientes que recibieron tratamiento erradicador comparado con 78 casos en 3.270 controles, el recibir tratamiento supuso una reducción del riesgo de cáncer gástrico en 33%, en números absolutos corresponde a 787 casos menos de cáncer gástrico (IC 95% de 95 menos a 1.240 menos) por cada 100.000 pacientes que recibieron tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Para el reporte de casos totales, se indicó el mayor tiempo de seguimiento reportado en los estudios, el más largo fue hasta 15 años (You 2006, publicado en Ma 2012).

Anexo P1 Figura N°2. Riesgo de cáncer gástrico de acuerdo con el antecedente de tratamiento para erradicar *Helicobacter pylori*.



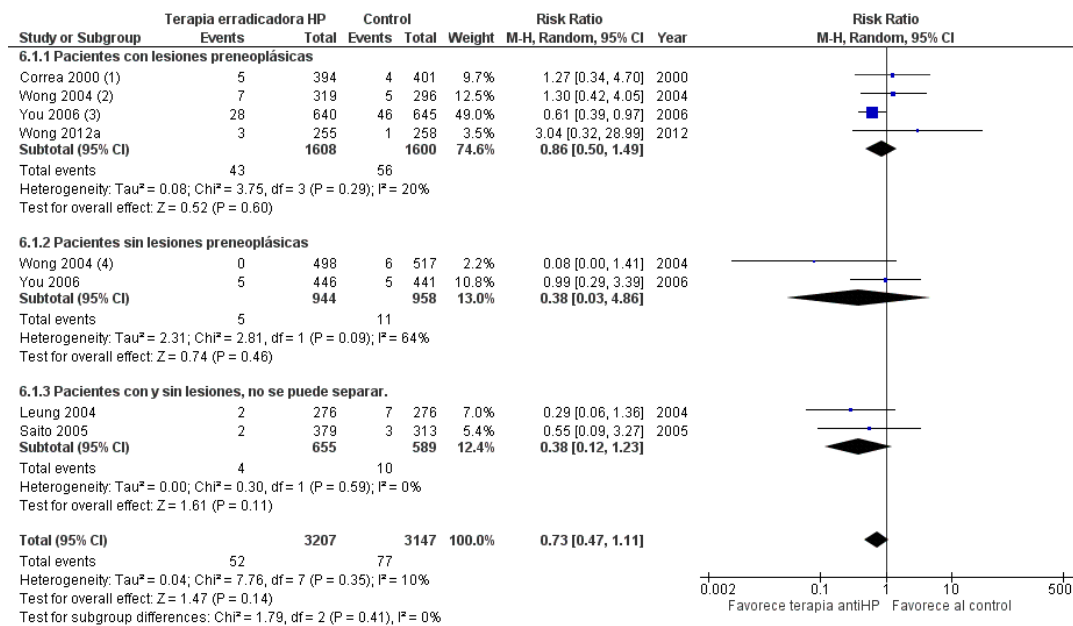
Footnotes

- (1) Datos de seguimiento a los 12 años (Mera 2005)
- (2) Datos de seguimiento a los 10 años (Zhou 2014)
- (3) Datos de seguimiento a los 15 años (Ma 2012).

Análisis de subgrupos

Por las características de la población incluida en los estudios se realizó el análisis según la presencia de lesiones pre-neoplásicas. En los estudios que incluyeron pacientes con lesiones preneoplásicas (4 estudios), se encontró que el riesgo de presentar cáncer gástrico es menor en los pacientes que habían recibido tratamiento para erradicar *H. pylori* respecto al grupo control, el riesgo agrupado supone una reducción en un 14% respecto al grupo control, pero sin llegar a la significación estadística. Mientras que en los que no tenían lesiones preneoplásicas (2 estudios) no se puede precisar el resultado de la intervención, probablemente por el escaso número de eventos en cada brazo (ver **Figura P1.2**).

Anexo P1 Figura N°3. Incidencia de cáncer gástrico de acuerdo con la presencia de lesiones preneoplásicas



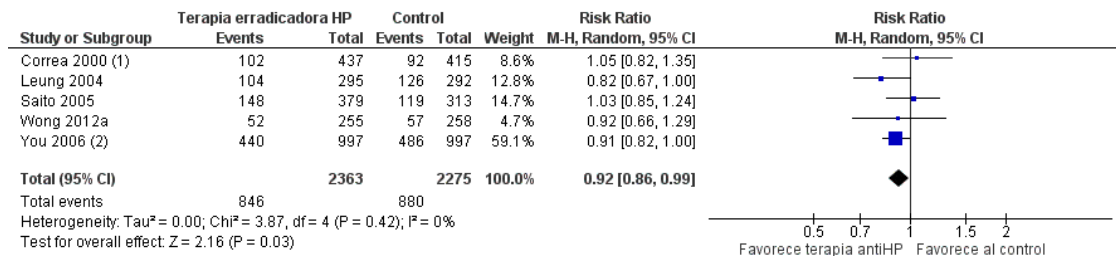
Footnotes

- (1) 100% pacientes con lesiones premalignas (datos de Mera 2005, 12 años de seguimiento)
- (2) Pacientes con atrofia intestinal, metaplasia o displasia.
- (3) Pacientes con displasia o metaplasia intestinal
- (4) Pacientes con gastritis crónica activa e indeterminado.

Progresión en la severidad de las lesiones iniciales

A partir de 5 estudios, se evalúa el riesgo de progresión de lesiones histopatológicas tras recibir el tratamiento erradicador de HP, en el análisis agrupado se encuentra una disminución del riesgo de progresión de hasta un 14% en los pacientes que recibieron tratamiento erradicador comparado con los pacientes que recibieron placebo, sin embargo, el intervalo superior es muy cercano a la unidad, con lo cual la certeza es moderada por la imprecisión.

Anexo P1 Figura N°4. Riesgo de progresión de las lesiones iniciales de acuerdo con el antecedente de tratamiento para la erradicación de HP



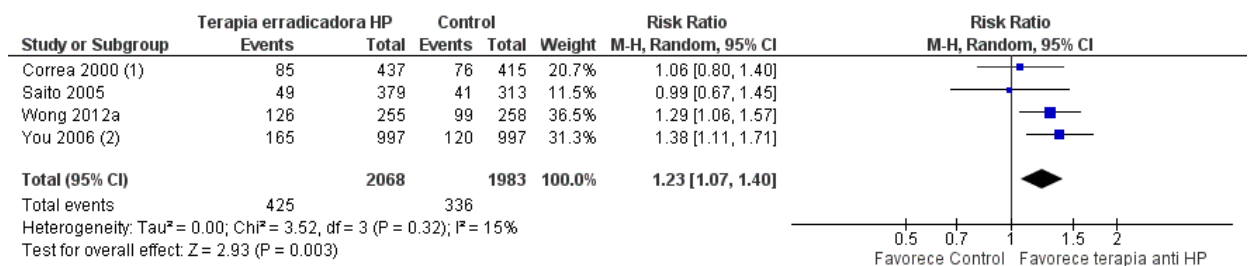
Footnotes

- (1) Datos evaluación 6 años (Correa 2000).
- (2) Progresión, resultados a los 7 años (You 2006).

Regresión en la severidad de las lesiones iniciales

A partir de 4 estudios, se identificaron pacientes en los que se midió la evolución de las lesiones, encontrándose en el valor agrupado, que la probabilidad de presentar regresión fue de un 23% en los pacientes que recibieron tratamiento erradicador respecto al control.

Anexo P1 Figura N°5. Regresión de la severidad de lesiones iniciales de acuerdo con el antecedente de tratamiento para la erradicación de HP



Footnotes

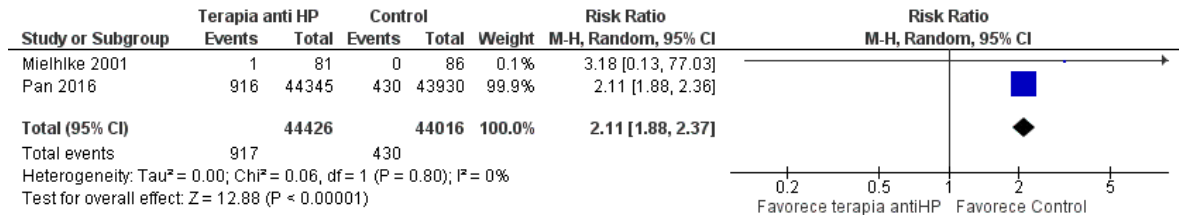
- (1) Datos evaluación 6 años (Correa 2000).
- (2) Progresión, resultados a los 7 años (You 2006).

Eventos adversos de cualquier tipo

En tres estudios se describe este resultado, la presencia de eventos adversos, en los pacientes que recibieron tratamiento erradicador. En general, se reporta mayor probabilidad de eventos adversos de cualquier tipo en los que recibieron la intervención. Un estudio (Correa 2000) reporta de forma narrativa que no se presentaron eventos adversos graves en el grupo que recibió el tratamiento. En el estudio de Miehlke y col. (Miehlke 2001), encontraron un caso de reacción anafiláctica en un paciente en el que se desconocía este antecedente, y en el de Pan y col (Pan 2016) se reporta mayor riesgo de presentar eventos adversos de cualquier tipo en el grupo con tratamiento erradicador, los eventos adversos más frecuentes fueron: rash

(intervención 0.43% vs control: 0.27%, $p < 0.0001$) y; náuseas y vómitos (intervención 1.28% vs control 0.49%, $p < 0.0001$). En este estudio no se presentó ningún evento adverso grave.

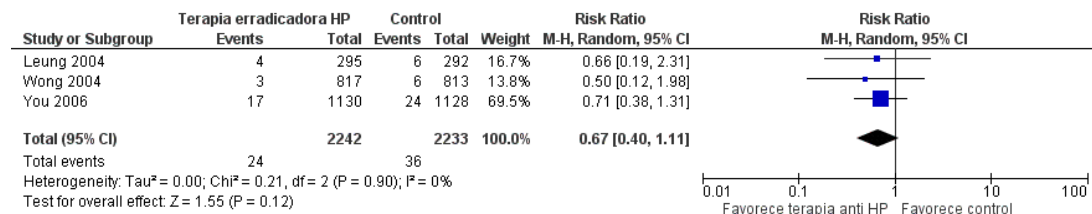
Anexo P1 Figura N°6. Eventos adversos de cualquier tipo al antecedente de tratamiento para la erradicación de HP



Mortalidad por Cáncer gástrico

En tres estudios, reportan la mortalidad por cáncer gástrico, a partir de los datos reportados el valor agrupado de mortalidad resulta favorable al tratamiento erradicador con una reducción de riesgo del 33%, aunque no llega a ser estadísticamente significativo, con lo cual la certeza en esta medida es moderada.

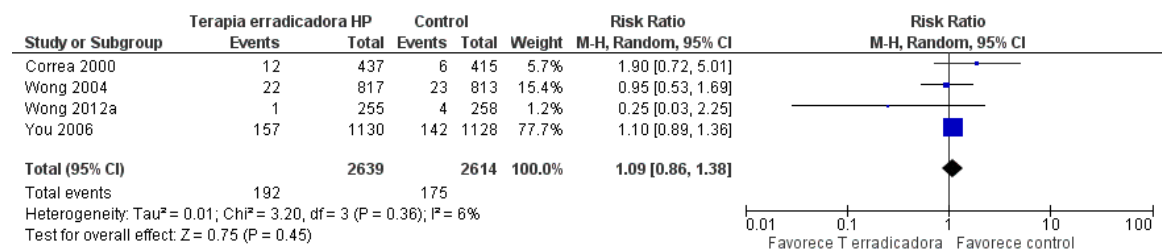
Anexo P1 Figura N°7. Mortalidad por cáncer gástrico de acuerdo con el antecedente de tratamiento para la erradicación de HP



Mortalidad por todas las causas

A partir de cuatro estudios, se calcularon las diferencias en mortalidad entre los dos brazos, el resultado fue muy similar entre los dos grupos, el valor agrupado no muestra diferencias.

Anexo P1 Figura N°8. Mortalidad por todas las causas de acuerdo al antecedente de tratamiento para la erradicación de HP



Graduación GRADE de la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (**Anexo P1, Tabla N°7**). El riesgo de sesgo es bajo para 6 de los 8 estudios, los dos restantes tienen riesgo poco claro (Saito 2005, y Miehkle 2001). Se tiene confianza moderada en los valores del desenlace de incidencia de cáncer gástrico global, por un problema serio de evidencia indirecta. Pues la mayoría se realizaron en países asiáticos y en pacientes con diferentes probabilidades pre-test. Un estudio que aporta el 67.9% de los casos (Yu 2006), indicó como tratamiento erradicador la doble terapia que podría no corresponderse a lo que se haría en un contexto actual en el que el tratamiento estándar es la triple terapia. La incidencia en el análisis de subgrupos, la progresión o regresión de las lesiones se tiene una confianza moderada, por presentar un serio problema de imprecisión, pues los intervalos de confianza atraviesan la unidad o uno de los extremos están muy cercanos a este valor. Para mortalidad por cáncer gástrico la certeza es moderada por la imprecisión y en la mortalidad por todas las causas la confianza es baja porque además de la imprecisión, se añade un problema serio de evidencia indirecta. Para la incidencia de eventos adversos, la confianza es moderada, por un serio problema de evidencia indirecta, pues el evento que afectaría la recomendación en realidad son los eventos adversos graves.

Valores y preferencias (Anexo P1, Tabla N°8)

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, el panel de expertos acuerda que probablemente no exista importante incertidumbre en los valores y preferencias de los pacientes en el peso que otorguen a los desenlaces clínicos, el evitar tener cáncer en cualquiera de las etapas clínicas siempre será mejor tolerado que el presentar algún efecto adverso por el tratamiento erradicador, además que entre los efectos del tratamiento erradicador se encuentra la disminución de molestias gástricas de modo que es muy probable que tener tratamiento sea mejor aceptado que no tener tratamiento.

Uso de recursos (Anexo P1, Tabla N°8)

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, el panel informó que el costo del tratamiento genérico triple es de 12 nuevos soles. El panel considera que el costo del tratamiento, de la evaluación endoscópica y el estudio histopatológico son baratos y asumibles. El impacto de estrategias de detección y tratamiento constituirán a largo plazo un factor de ahorro en relación al costo que significa el tratamiento de cáncer gástrico en fases avanzadas.

Costo- efectividad (Anexo P1, Tabla N°8)

Se reporta en un estudio de costo efectividad (Lansdorp-Vogelaar 2013) que la indicación de terapia erradicadora de HP en aquellos con resultados positivos, supone una estrategia costo efectiva en población general asintomática. En este estudio con limitada evidencia disponible, no encontraron que esta medida sea costo efectivo en caso de pacientes con pruebas de detección repetidas, retratamiento por falla terapéutica, solo a pacientes tipo CagA, o si se indicara el tratamiento de forma universal.

Recomendación Clínica

El panel de expertos **recomienda** indicar el tratamiento para erradicar la infección por *Helicobacter Pylori* a los pacientes que resulten positivos como tratamiento preventivo de lesiones gástricas malignas (***certeza moderada de la evidencia***). (Anexo P1, Tabla 8).

Observación: La evidencia reporta un mayor beneficio del tratamiento erradicador, supera los posibles eventos adversos por el tratamiento, con costos asumibles. Tradicionalmente se dice que existiría un punto de no retorno, según el cual en pacientes con metaplasia el tratamiento no aportaría mayor beneficio, sin embargo, existe evidencia controversial en este último aspecto (Lee 2016).

Consideraciones para la implementación

Las principales consideraciones para la implementación se refieren al tipo de tratamiento y el método de detección temprana (Anexo P1, Tabla 8). Se deberán seguir las recomendaciones de las guías terapéuticas vigente. La terapia cambiará de acuerdo a la presencia de alergia a alguno de sus componentes de acuerdo a guías, asimismo se considerarán terapias de segunda línea según cada caso particular. Adicionalmente, el panel de expertos sugiere la evaluación de la implementación del Test de Ureasa Rápida para diagnóstico precoz y el desarrollo de estudios en población peruana.