

# La asociación de un probiótico al régimen de erradicación de *Helicobacter pylori* no aumenta la eficacia ni disminuye los efectos adversos del tratamiento

Maximiliano Zamora H.<sup>1</sup>, Sofía Herrera A.<sup>1</sup>, Gonzalo Yáñez C.<sup>1</sup>,  
Juan Pablo Arab V.<sup>1,2</sup> y Arnoldo Riquelme P.<sup>1,2</sup>

Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment

## Pregunta

En pacientes infectados con *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) con diagnóstico de úlcera péptica o dispepsia funcional ¿la asociación de un probiótico a la terapia de erradicación de segunda línea versus placebo aumenta la tasa de erradicación y disminuye la tasa de efectos adversos?

Para responder la siguiente pregunta se revisa el siguiente artículo de investigación:

Navarro-Rodríguez T, Silva FM, Barbuti RC, Mattar R, Moraes-Filho JP, de Oliveira MN, et al. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Gastroenterol 2013; 13: 56<sup>1</sup>.

## Contexto

La infección por *H. pylori* constituye un problema sanitario en los países en desarrollo, con una alta prevalencia, por lo que se hace necesario desarrollar intervenciones de salud pública<sup>2</sup>. Esta bacteria es responsable de los procesos patológicos que llevan a úlcera péptica, gastritis crónica, metaplasia intestinal, cáncer gástrico y linfoma MALT gástrico. Su prevalencia está íntimamente relacionada con las condiciones socioeconómicas del país, es así como EE.UU. presenta una prevalencia aproximada de infección de 30-40% de su población<sup>3</sup>. En países como Chile la prevalencia en adultos varía entre 50-88%<sup>4</sup>.

Las recomendaciones para el manejo de primera línea incluyen un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina o metronidazol, por 14 días, el que tiene un índice de erradicación entre 70 y 85%<sup>3</sup>. Se ha visto que uno de los factores más impor-

tantes en la erradicación satisfactoria de *H. pylori* es la adherencia a tratamiento<sup>5</sup>. Esto muchas veces tiene relación con los efectos adversos reportados por los pacientes. Por ello, se ha planteado que la adición de probióticos al régimen habitual de erradicación de *H. pylori* podría disminuir la tasa de efectos adversos. Además, existe evidencia de que el uso de probióticos tendría un efecto en disminuir el crecimiento de *H. pylori*, estimular la respuesta inmunológica y reducir los efectos inflamatorios mediados por las bacterias<sup>6-8</sup>. En niños, existe cierta evidencia reciente de que el uso de probióticos podría beneficiar la tasa de erradicación de *H. pylori* y disminuir los efectos adversos (como la diarrea) en relación a los medicamentos utilizados<sup>9</sup>. Durante 2013 se publicó un meta-análisis en adultos que muestra que la adición de probióticos que contienen *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* al régimen inicial de erradicación de *H. pylori* puede tener efectos benéficos en la tasa de erradicación e incidencia de efectos adversos totales<sup>10</sup>. Por este motivo, el presente estudio busca identificar la efectividad del tratamiento en un grupo de pacientes sometidos a tratamiento de erradicación de la infección por *H. pylori*.

## Métodos

### Características generales

**Pacientes:** Se incluyeron 107 pacientes de ambos sexos, infectados con *H. pylori* y con diagnóstico previo de dispepsia funcional o úlcera péptica. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, sin tratamiento previo para la infección por *H. pylori*, sin comorbilidad crónica descompensada y sin uso de antiinflamatorios no esteroidales ni tratamiento antibiótico en las cuatro semanas previas al estudio. Los criterios de exclusión fueron: pacientes embarazadas o en período de lactancia, mayores de

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 21 de noviembre de 2014  
Aceptado: 8 de febrero de 2015

### Correspondencia a:

Dr. Juan Pablo Arab Verdugo  
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta #367, Santiago, Chile.  
Teléfono: [+56 2] 2 6397780.  
jparab@med.puc.cl

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

80 años, con historia de cirugía gastrointestinal, pacientes con esofagitis erosiva, usuarios de dosis bajas de aspirina®, pacientes con dificultad de entender el tratamiento o que reportaban síntomas de enfermedad y efectos adversos.

**Intervención:** Ambos grupos (n = 107) recibieron cápsulas 2 veces al día, correspondientes a: 30 mg de Lansoprazol, 500 mg de Tetraciclina y 200 mg de Furazolidona, por 7 días. Asimismo, el grupo intervenido (n = 55) recibió cápsulas de probióticos consistentes en: *Lactobacillus acidophilus* (1,25 x 10<sup>9</sup> CFUs), *Lactobacillus rhamnosus* (1,25 x 10<sup>9</sup> CFUs), *Bifidobacterium bifidum* (1,25 x 10<sup>9</sup> CFUs) y *Streptococcus faecium* (1,25 x 10<sup>9</sup> CFUs) (Klaire Labs, Reno, Nevada, EE.UU.). El grupo control (n = 52) recibió placebo (idéntico en apariencia al comprimido del probiótico) consistente en cápsulas de leche en polvo acidificada; ambos grupos recibieron 60 pastillas con las mismas instrucciones: ser almacenadas en forma refrigerada y usarlas regularmente por 30 días (7 días junto con el tratamiento antibiótico y 23 días después del cese de éste). Asimismo, se le indicó a los pacientes mantener completa ausencia de consumo de: alcohol, alimentos ahumados, chocolate, queso y huevos, además de no usar antidepresivos para evitar la confusión de los efectos de los inhibidores de la mono-amino-oxidasa con los de la Furazolidona.

### Resultados (Outcomes):

a) *Outcome primario:* Tasa de erradicación de *H. pylori* medida con *test* de la ureasa, *test* respiratorio e histología a los 60 días de tratamiento de erradicación.

Tasa de efectos adversos al día 7, 30 y 60 medidos con cuestionario de síntomas dispépticos.

b) *Outcome secundarios:* No fueron descritos.

### Evaluación de la validez interna

**Diseño:** Estudio clínico controlado prospectivo aleatorizado, doble ciego. Todos los pacientes fueron seguidos en un mismo centro (Clínica de Gastroenterología ambulatoria del Hospital de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo, Brasil).

**Aleatorización y ocultamiento de la secuencia de aleatorización:** La aleatorización fue llevada a cabo utilizando una lista numérica obtenida en forma computacional. Los pacientes recibieron sus números de aleatorización en orden ascendente de acuerdo con su inscripción al estudio. Este número correspondió al régimen de aleatorización para probiótico o placebo. Esto permitió el ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

**Grupos similares en relación a variables conocidas:** No se observan diferencias significativas en la edad promedio, género femenino y dispepsia. Sin

embargo, el estudio no informa la significancia en género masculino y úlcera péptica.

**Ciego:** Fueron ciegos los pacientes, tratantes e investigadores adjudicadores de *outcomes*, debido al uso de placebo y secuencia de aleatorización. No es claro si los analistas de los datos fueron ciegos.

**Tipo de análisis de resultados:** Los resultados se analizaron por intención de tratar y también por protocolo.

**Seguimiento:** Se llevó a cabo un seguimiento de 100% de los pacientes de este estudio. En el grupo tratado, 7,27% fue excluido del análisis (un paciente rechazó los medicamentos y tres discontinuaron la intervención). En el grupo placebo, 5,7% fue excluido del análisis ya que los pacientes discontinuaron la intervención.

**Interrupción precoz por beneficio:** No hubo interrupción precoz por beneficio, pero sí hubo interrupción del tratamiento en un paciente al rechazar el medicamento de erradicación, sin ser explicadas las razones en el estudio. En seis pacientes no se realizó control de la erradicación, tres por miedo a efectos adversos del control y tres abandonaron el estudio luego de terminar el tratamiento de erradicación.

### Resultados principales

En las Tablas 1 a 4 se resumen los principales resultados.

Como se mencionó anteriormente, los pacientes fueron evaluados a los 7, 30 y 60 días después de finalizado el tratamiento antibiótico mediante un cuestionario de síntomas dispépticos. Asimismo, a los 60 días (8 semanas) de finalizado el tratamiento antibiótico, se midió la tasa de erradicación de *H. pylori* mediante *test* de ureasa, *test* respiratorio e histología. Esta correspondía a 81,8% de pacientes en el grupo intervenido y 76,9% en el grupo control, lo que representa una diferencia no significativa.

Cabe aclarar que debido a que el estudio presenta los resultados únicamente como porcentajes y a que considera un análisis por intención de tratar y otro por protocolo, se realizó el cálculo en torno a estos grupos anteriormente descritos, como intención de tratar (n = 107) y protocolo (n = 100) (Tablas 1 y 2).

Asimismo, se analizó la tasa de efectos adversos a los 7 y 30 días, tomando como denominador un n = 106 pacientes, para los efectos adversos a los 7 días y n = 97, para aquellos a los 30 días. Esto no corresponde, según lo descrito en el mismo estudio, al total de pacientes en un análisis por protocolo como tampoco a un análisis por intención de tratar, por lo cual, se analizan estos resultados en forma individual (Tablas 3 y 4).

Tabla 1. Tasa de erradicación de *H. pylori* (análisis por intención de tratar)

| <i>Outcomes</i><br>(análisis por intención de tratar) | Grupo tratamiento = 55<br>pacientes<br>Eventos n (%) | Grupo placebo = 52<br>pacientes<br>Eventos n (%) | RR (IC 95%)         |
|---|--|--|---------------------|
| Tasa de erradicación                                  | 45 (81,8)  | 42 (76,9)  | 1,01 NS (0,84-1,22) |

RR = Riesgo relativo, NS = no significativo, IC = intervalo de confianza.

Tabla 2. Tasa de erradicación de *H. pylori* (análisis por protocolo)

| <i>Outcomes</i><br>(análisis por protocolo) | Grupo tratamiento = 51<br>pacientes<br>Eventos n (%) | Grupo placebo = 49<br>pacientes<br>Eventos n (%) | RR (IC 95%)         |
|---|--|--|---------------------|
| Tasa de erradicación                        | 46 (89,8)  | 42 (85)  | 1,05 NS (0,91-1,22) |

RR = Riesgo relativo, NS no significativo, IC = intervalo de confianza.

Tabla 3. Efectos adversos a 7 días

| <i>Outcomes</i><br>(Con total de pacientes<br>n = 106) | Grupo tratamiento = 54<br>pacientes<br>Eventos n (%) | Grupo placebo = 52<br>pacientes<br>Eventos n (%) | RR (IC 95%)        |
|--|--|--|--------------------|
| Efectos adversos a 7 días                              | 32 (59)  | 37 (71,2)  | 0,83 NS (0,63-1,1) |

RR = Riesgo relativo, NS no significativo, IC = intervalo de confianza.

Tabla 4. Efectos adversos a 30 días

| <i>Outcomes</i><br>(con total de pacientes<br>n = 97) | Grupo tratamiento = 54<br>pacientes<br>Eventos n (%) | Grupo placebo = 52<br>pacientes<br>Eventos n (%) | RR (IC 95%)        |
|---|--|--|--------------------|
| Efectos adversos a 30 días.                           | 21 (44,9)  | 29 (60,4)  | 0,7 NS (0,46-1,05) |

RR = Riesgo relativo, NS no significativo, IC = intervalo de confianza.

## Comentarios

*Riesgo de sesgo:* Riesgo moderado desde el punto de vista metodológico. Fue un estudio controlado prospectivo aleatorizado, doble ciego, sin especificar los resultados del seguimiento a largo plazo y, al menos en teoría, por intención de tratar. Una fuente de sesgo posible es que de los 107 pacientes incluidos, 97 fueron evaluados sus efectos adversos a 30 días.

*Relevancia de los resultados:* En teoría, resulta atractiva la idea de implementar alguna intervención que permita disminuir los efectos adversos de la terapia antibiótica de erradicación y eventualmente con ello mejorar la adherencia a la terapia, es igualmente importante conocer si terapias como los probióticos tienen efectivamente un efecto positivo. Los probióticos, si bien tienen pocos efectos adversos, implican

un costo adicional para el paciente y aumentan el número de medicamentos que debe consumir durante la terapia de erradicación, lo cual podría condicionar una peor adherencia efectiva a la terapia.

### Validez externa

La aplicabilidad de este estudio a nuestro medio es discutida por no ser el esquema ni la duración del tratamiento actualmente utilizado en Chile para la erradicación de *H. pylori*.

## Conclusión

El presente estudio muestra que la adición de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Streptococcus*

**Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología**

*faecium*) por 30 días al régimen de erradicación de *H. pylori* (Lansoprazol 30 mg, Tetraciclina 500 mg, Furazolidona 200 mg administrados dos veces al día por 7 días) no mostró aumento de la tasa de erradicación ni disminución en los efectos adversos del tratamiento de erradicación de *H. pylori* en pacientes brasileños con

úlceras pépticas y dispepsia funcional. Se requieren estudios diseñados para conocer la efectividad individual de los probióticos utilizados en esta intervención en mejorar la tasa de erradicación de *H. pylori* o disminuir los efectos adversos del tratamiento. Además es necesario evaluarlos con otros esquemas de erradicación.

**Referencias**

- 1.- Navarro-Rodríguez T, Silva FM, Barbuti RC, Mattar R, Moraes-Filho JP, de Oliveira MN, et al. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 56.
- 2.- Hunt R, Megraud F, Bazzoli F, Vaz Coelho L, Fedail S, Malfertheiner P, et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. *Gastroenterol latinoam* 2010; 21: 165-81.
- 3.- Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-25.
- 4.- Figueroa G, Acuña R, Troncoso M, Portell DP, Toledo MS, Valenzuela J. *Helicobacter pylori* infection in Chile. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1997; 25: 983-9.
- 5.- Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-6.
- 6.- Yang YJ, Sheu BS. Probiotics-containing yogurts suppress *Helicobacter pylori* load and modify immune response and intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori*-infected children. *Helicobacter* 2012; 17: 297-304.
- 7.- Zhou C, Ma FZ, Deng XJ, Yuan H, Ma HS. Lactobacilli inhibit interleukin-8 production induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide-activated toll-like receptor 4. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5090-5.
- 8.- Hsieh PS, Tsai YC, Chen YC, Teh SF, Ou CM, King VA. Eradication of *Helicobacter pylori* infection by the probiotic strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32. *Helicobacter* 2012; 17: 466-77.
- 9.- Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *European journal of pediatrics*. 2014; 173: 153-61.
- 10.- Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 25-32.