
Estudio comparativo de dos tratamientos cortos (7 días) en la cicatrización de la úlcera duodenal y erradicación de *Helicobacter pylori*

Comparative study of two short treatments (7 days) in the cicatrization of the duodenal ulcer and eradication of Helicobacter pylori

J. Val, M.L. Martín Mir, F. Gomollón, M.A. Simón, S. García, J. Fuentes, R. Urribarrena

RESUMEN

Introducción. Se trata de un estudio abierto, prospectivo y randomizado, que compara la eficacia de dos pautas de tratamiento de una semana de duración en la cicatrización y erradicación en pacientes con úlcera duodenal activa en la endoscopia e infección por *H pylori*.

Material y métodos. Veinte pacientes con úlcera duodenal activa e infección por *H pylori* fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento, ambos de una semana: grupo OBA (N=11); omeprazol (Losec®) 40 mg/día, subcitrate de bismuto coloidal 480 mg/día (Helol o Gastrodenol®) y amoxicilina 3g/día (Clamoxyl®) y grupo OCA (n=9) omeprazol (Losec®) 40 mg/día, claritromicina 1,5 mg/día (Klacid®) y amoxicilina 3g/día (Clamoxyl®). Tras acabar estos 7 días el paciente no recibía ningún tratamiento adicional hasta el control endoscópico, realizado entre 28 y 43 días tras finalizar el tratamiento.

Resultados. Ocho enfermos en el grupo OBA y todos los del grupo OCA acudieron a la endoscopia de control. Se evidenció cicatrización de la lesión péptica en el 37,5% de los pacientes del grupo OBA y en el 100% de los del grupo OCA. Asimismo se consiguió la erradicación de *H pylori* en el 100% de este grupo mientras que todos los pacientes del grupo OBA mantenían la infección. Se objetivaron efectos secundarios en el 33% de los enfermos del grupo OCA, todos ellos reversibles, y en ninguno del grupo OBA, y ningún enfermo abandonó el tratamiento. No se ha apreciado recidiva ulcerosa en ningún paciente erradicado ni complicaciones en el periodo de tiempo sin tratamiento.

Conclusiones. A pesar del escaso número de enfermos incluidos, nuestro estudio tiende a confirmar la eficacia y seguridad del tratamiento de siete días con omeprazol 40 mg/día, amoxicilina 3 g/día y claritromicina 1,5 g/día en la erradicación de *H pylori* y en la cicatrización de la úlcera duodenal.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*. Omeprazol. Úlcera duodenal. Claritromicina. Bismuto.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 2): 77-81.

ABSTRACT

Introduction. This is a randomised, prospective and open study that compares the efficiency of two regimens of treatment of one week's duration in cicatrization and eradication involving patients with active duodenal ulcer in endoscopy and infection by *H pylori*.

Material and methods. Twenty patients with active duodenal ulcer and infection by *H pylori* were divided randomly into two treatment groups, both of one week: group OBA (N=11), omeprazol (Losec®) 40 mg/day, subcitrate of colloidal bismuth 480 mg/day (Helol or Gastrodenol®) and amoxicillin 3 g/day (Clamoxyl®) and group OCA (n=9) omeprazol (Losec®) 40 mg/day, claritromicine 1.5 mg/day (Klacid®) and amoxicillin 3 g/day (Clamoxyl®). With these seven days concluded the patient received no further additional treatment until the endoscopic control, carried out between 28 and 43 days after conclusion of the treatment.

Results. Eight patients in group OBA and all of the patients in group OCA attended the control endoscopy. There was cicatrization of the peptic lesion in 37.5% of the patients of group OBA and in 100% of the patients of group OCA. Moreover eradication of *H pylori* was achieved in 100% of the latter group while all the patients of group OBA maintained the infection. Secondary effects were objectified in 33% of the patients of group OCA, all of them reversible, and in no member of group OBA, and no patient abandoned the treatment. Ulcerous relapse has not been found in any eradicated patient nor did complications arise in the period of time without treatment.

Conclusions. In spite of the small number of patients involved, our study tends to confirm the efficiency and safety of the seven day treatment with omeprazol 40 mg/day, amoxicillin 3 g/day and claritromicine 1.5 g/day in the eradication of *H pylori* and in the cicatrization of the duodenal ulcer.

Key words: *Helicobacter pylori*. Omeprazol. Duodenal ulcer. Claritromicine. Bismuth.

Servicio Aparato Digestivo. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Correspondencia:
Fernando Gomollón
C/ Condes de Aragón, 18-2º B
Zaragoza
Tfno. 976 560838
E-mail: fgmollong@meditex.es

INTRODUCCIÓN

La curación de la infección por *H pylori* constituye ya el tratamiento estándar de la úlcera péptica asociada a la infección^{1,2}. Se han ensayado múltiples combinaciones terapéuticas con el objetivo de encontrar pautas que sean a la vez eficaces, bien toleradas, sencillas y con un coste razonable^{3,5}.

Actualmente se considera como pauta más recomendable la combinación de un inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos a elegir entre claritromicina, un nitroimidazol (metronidazol o tinidazol) y amoxicilina, en pautas variables^{6,7}. Regímenes más complejos, y no por ello más eficaces, se reservan para los enfermos que no conseguimos erradicar con estas pautas. En este sentido la combinación omeprazol, amoxicilina y claritromicina ha demostrado su eficacia en numerosos estudios pero presenta el inconveniente del coste de la claritromicina. El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia de esta pauta frente a otra formada por omeprazol, bismuto y amoxicilina que presentaba *a priori* la ventaja del menor coste económico y que podría ser eficaz, ya que la combinación omeprazol, claritromicina y bismuto había demostrado su utilidad en excelentes estudios previos realizados en nuestra área geográfica por Forné y col.⁸, y la de omeprazol y amoxicilina en múltiples ensayos previos^{9,10}.

En cuanto a la duración parece que siete días podría ser suficiente y que aunque muchos autores recomiendan mantener un fármaco antisecretor hasta completar 4 semanas, esto no sería necesario si la tasa de complicaciones en el periodo de tiempo sin tratamiento fuera muy baja⁸.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio abierto, prospectivo y aleatorizado en el que planteamos comparar la eficacia de dos pautas cortas, de 7 días, en el tratamiento de la úlcera duodenal activa asociada a infección por *H pylori* a la hora de cicatrizar la úlcera y erradicación del microorganismo. Incluimos pacientes con diagnóstico de úlcera duodenal activo en infección por *H pylori* remitidos a un centro de especialidades de nuestra región (Aragón) por síntomas dispépticos sugerentes de úlcera péptica.

Para ser incluidos tenían que cumplir tres criterios: a) demostración endoscópica de la presencia de una úlcera duodenal activa; b) infección por *H pylori*; c) consentimiento verbal informado para su inclusión.

En la endoscopia se definía una úlcera como una lesión >5 mm de diámetro menor. Se tomaba sistemáticamente una muestra de la curvatura menor de antro, próxima a la incisura para un test de ureasa (Clo-Test[®]). Asimismo se tomaban cuatro muestras, dos de antro y dos de cuerpo gástrico para su estudio histológico. Las muestras fueron evaluadas sistemáticamente con tinciones de hematoxilina-eosina (H&E) y Giemsa. El patólogo definía la presencia de *H pylori* semicuantitativamente de acuerdo con el sistema Sydney¹¹ en cuatro grados: ausente, leve, moderada o grave.

Para los propósitos del estudio se definió:

1. Infección por *H pylori*: test de ureasa positivo a los 30 minutos junto con evidencia histológica de la presencia del germen.

2. Erradicación de *H pylori*: test de ureasa negativo a las 24 horas y ausencia del *H pylori* (cuatro biopsias, dos de antro y dos de cuerpo gástrico) en muestras obtenidas al menos 28 días después de la última dosis de tratamiento.

Se excluyeron las pacientes embarazadas, enfermos con alergia a alguno de los fármacos a utilizar en el tratamiento, o que requerían tratamiento con AAS o AINE's. Se excluían asimismo los pacientes con esofagitis grados III o IV y aquellos que hubieran recibido un tratamiento anti-*H pylori* en los seis meses previos, o bismuto o antibióticos en los 30 días previos a la endoscopia.

Los pacientes eran randomizados en dos grupos de tratamiento, siempre de una semana: grupo OBA: omeprazol (Losec[®]) 20 mg 2 veces al día, subcitrate de bismuto coloidal (Helol o Gastrodenol[®]) 120 mg 4 veces al día y amoxicilina (Clamoxyl[®]) 1 g cada 8 horas y grupo OCA: omeprazol (Losec[®]) 20 mg 2 veces/día, claritromicina (Klacid[®]) 500 mg/8 horas y amoxicilina (Clamoxyl[®]) 1 g tres veces al día. Tras acabar estos 7 días el paciente no recibía ningún tratamiento adicional hasta el con-

trol endoscópico. Los fármacos se prescribían como habitualmente se hace en clínica mediante receta. Se informaba al paciente detalladamente sobre la necesidad del tratamiento y la importancia del cumplimiento para conseguir el éxito del mismo. Se le facilitaba información escrita con un esquema para las tomas (Fig. 1).

Todos los pacientes eran evaluados clínicamente al acabar la pauta de tratamiento (día 8) recogiendo la medicación sobrante y registrándose de forma prospectiva y estandarizada datos sobre el cumplimiento y los posibles efectos secundarios. Inicialmente se hacía la pregunta genérica ¿ha notado algún síntoma nuevo en esta semana?, para posteriormente preguntar específicamente por los posibles efectos secundarios más frecuentes.

Entre 28 y 43 días tras acabar el tratamiento (día 35 a 50) se hacía la endoscopia de control, con el mismo protocolo de toma de biopsias además de recoger sistemáticamente los datos sobre la evolución clínica. Cicatrización se definió como la epitelización completa del nicho ulceroso.

El estudio se diseñó para incluir 30 pacientes en cada grupo. Sin embargo, en el primer análisis intermedio, cuando se habían incluido 20 pacientes, las diferencias entre ambos grupos eran tan manifiestas que se decidió interrumpir la evaluación por motivos éticos.

La cicatrización y erradicación en los grupos se compara mediante el test exacto de Fisher, situando el nivel de significación estadístico en $p < 0,05$.

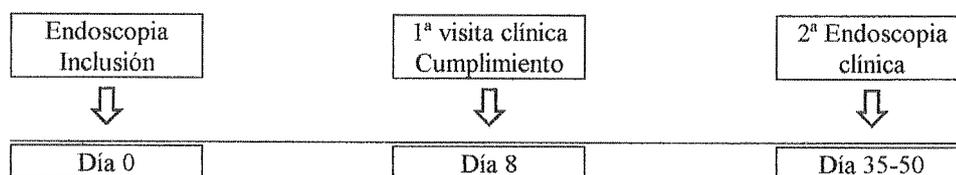


Figura 1. Diseño del estudio.

RESULTADOS

Veinte pacientes con úlcera duodenal activa e infección por *H pylori* fueron incluidos, terminándose el estudio, como ya hemos comentado por la diferencia observada en el análisis intermedio entre los grupos de tratamiento. La edad media de los pacientes incluidos fue de 46 años (rango 23-75); el resto de las características aparece resumido en la tabla 1. Todos los pacientes completaron el periodo de tratamiento en ambos grupos y acudieron a la revisión clínica. Se realizó la endoscopia de control en diecisiete de los 20 pacientes comple-

tando así el protocolo. En los tres restantes, todos ellos del grupo OBA, no se practicó la segunda endoscopia por negativa del paciente; en uno de ellos se realizó radiología con contraste, mientras que los otros dos no aceptaron exploraciones. El cumplimiento del tratamiento fue superior al 80% en todos los casos. Se registró algún efecto secundario en un 33% de los pacientes del grupo OCA y en ninguno del grupo OBA. En cualquier caso todos los efectos adversos fueron reversibles y de carácter leve no motivando el abandono del tratamiento en ningún paciente.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

Características	Grupo OBA (N=11)	Grupo OCA (n=9)
Sexo (Mujer/Varón)	0/11	1/8
Edad media (rango)	46 (23-59)	46 (27-75)
AINE's	1	0
Tabaco (% fumadores)	6 (54%)	5 (55%)

En análisis por protocolo muestra una tasa de erradicación del 0% (0/8) en el grupo OBA frente a un 100% (9/9) en el grupo OCA ($p < 0,00005$). La lesión péptica estaba cicatrizada en todos los enfermos del grupo OCA (9/9, tasa de cicatrización 100%) mientras que sólo en el 37,5% (3/8) del grupo OBA ($p < 0,001$). De forma global, la lesión había

cicatrizado en 9 de los 9 (100%) pacientes erradicados, y en 3 de los 8 (37,5%) pacientes que habían completado el protocolo y no estaban erradicados. Las diferencias son estadísticamente significativas. En la tabla 2 se observan las distribuciones según el tipo de tratamiento, encontrándose diferencias significativas.

Tabla 2. Cicatrización, erradicación y efectos secundarios tras el tratamiento, distribuidos por subgrupos de enfermos (por protocolo).

	OBA	OCA	P
Pacientes incluidos	11	9	
Completan protocolo	8	9	
Cicatrización (%)	3 (37,5%)	9 (100%)	0,00904
Erradicación (%)	0 (0%)	9 (100%)	
Efectos secundarios (%)	0 (0%)	3 (33%)	0,0000411

También es importante destacar que no se produjo ninguna complicación en el periodo de tiempo sin tratamiento.

DISCUSIÓN

Evidencias previas hacían esperar una aceptable eficacia de la combinación omeprazol, bismuto y amoxicilina. La triple terapia con omeprazol, bismuto y claritromicina había mostrado tasas de erradicación superiores al 80%, con buena tolerancia⁹. Además la doble terapia omeprazol y amoxicilina también había demostrado en múltiples ensayos clínicos previos su efectividad, con tasas de erradicación incluso superiores al 90%^{9,10}.

Sin embargo, nuestros resultados con la combinación OBA son decepcionantes, y a continuación tratamos de analizar las posibles causas. Un factor decisivo en la eficacia de las pautas erradicadoras es el cumplimiento⁴, que puede en este caso considerarse cuando menos como aceptable, y causa, por tanto, poco probable de la baja eficacia. Otros factores deben ser, pues, responsables.

En primer lugar recordamos que frente a las altas tasas de erradicación comunicadas en otros estudios^{9,10}, en nuestro medio se ha mostrado como una pauta mucho menos eficaz, con una tasa de erradicación en torno al 30%¹². Pueden existir factores

locales, tal vez en relación con las cepas de *H pylori*, que disminuyan la eficacia de esta combinación. En segundo lugar, la corta duración del tratamiento de tan sólo una semana puede limitar su éxito. De hecho, tanto en los trabajos con la combinación amoxicilina más omeprazol, como en todas las comparaciones de pautas con bismuto la duración es un factor clave, y dos semanas es mucho más eficaz que una^{3,6,13}. Por último quizá exista un "diseño inadecuado" de la pauta, porque probablemente ambos antibióticos actúan localmente¹⁴ y faltaría algún fármaco con eficacia sistémica; esto podría explicar la alta eficacia de la pauta omeprazol, bismuto y claritromicina en contra de la aquí probada (OBA)⁸.

Aunque el número de pacientes incluidos es muy pequeño, nuestro estudio tiende a confirmar que la combinación de omeprazol, claritromicina y amoxicilina es eficaz en nuestro medio y merece (como se ha demostrado en otros muchos estudios) análisis más amplios^{15,16}.

Un hecho a resaltar es que, gracias al análisis intermedio realizado, que demostraba una inaceptable diferencia entre ambos grupos de tratamiento, se interrumpió el ensayo evitando potenciales complicaciones. Existen otros ejemplos en la literatura como el estudio de Litchtiger y col¹⁷ en el tratamiento con ciclosporina en los

brotos graves de colitis ulcerosa, que hubo de ser interrumpido por la mala evolución del grupo tratado con placebo¹⁷, o el más reciente estudio sobre nisoldipino en el control de hipertensión en pacientes con diabetes tipo II, interrumpido en alguna de sus ramas por el comité de seguimiento al detectar un exceso de mortalidad cardiovascular¹⁸. Si bien en nuestro estudio esto fue muy fácil al ser un estudio abierto y unicéntrico, es un ejemplo más que indica la necesidad de evaluaciones intermedias independientes en el seguimiento de los estudios clínicos para una completa protección de los pacientes evaluados.

También merece señalarse, en nuestra opinión, el hecho de que el éxito terapéutico parecía facilitar el cumplimiento de las indicaciones del médico. Los tres pacientes que no aceptaron la endoscopia de control se concentran en el grupo de menor éxito terapéutico. No obstante, ello no compromete los resultados del estudio válidos tanto en un análisis de intención de tratamiento como por protocolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69.
2. SOLL AH. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. *JAMA* 1996; 275: 622-629.
3. CHIBA N, RAO BV, RADEMAKER JW, HUNT RW. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *H. pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-1727.
4. HUNTO RH. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996; 100 (suppl 5 A): 42S-50S.
5. NOACH LA, BERTOLA MA, SCHWARTZ MP, RAUWX EAJ, TYTGAT GNJ. Treatment of *H. pylori* infection: an evaluation of various therapeutic trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 585-592.
6. UNGE P. Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl. 215): 74-81.
7. Current European Concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
8. FORNÉ M, VIVER JM, ESPINOS JC, COLL I, TRESSERRA F, GARAU J. Impact of colloidal bismuth subcitrate in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection-associated duodenal ulcer using a short treatment regimen with omeprazole and clarithromycin: a randomised study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 718-721.
9. BABENZ J, GYENES E, RÜHL GH, BORSCH G. Omeprazole plus amoxicillin: efficacy of various treatment regimens to eradicate *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1993; 4: 491-495.
10. BAYERDÖRFFER E, MIEHLKE S, MANNES GA, SOMMER A, HOCHTER W, WEINGART J et al. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1995; 108: 1412-1417.
11. DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH, CORREA P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
12. GISBERT JP, MUR M, SAINZ S et al. ¿Es útil la asociación de omeprazol y amoxicilina en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en España? *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88: 99-106.
13. UNGE P. What other regimens are under investigation to treat *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997; 113 (6 Suppl): S131-S148.
14. HIRSCHL AM, ROTTER ML. Amoxicillin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl 9): 44-47.
15. MONES J, SAINZ S, SOLA-VERA J, RICART E, SANCHO FJ, BALANZO J. *Helicobacter pylori* eradication with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin: one week versus two weeks and reinfection rate at one year. *Gastroenterology* 1997; 112 (Suppl): A224.
16. GISBERT JP, MUR M, BOIXEDA D, CENA G, MARTÍN DE ARGILA C, ÁLVAREZ BALERIOLA I et al. One-week treatment with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin: high efficacy in the eradication of *Helicobacter pylori* and cicatrization of duodenal ulcer. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 524-529.
17. LICHTIGER S, PRESENT DH, DORNBLUTH A, GELERNET I, BAUER J, GALLER G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
18. ESTACIO RO, JEFFERS BW, HIATT WR, BIGGESTAFF SL, GIFFORD N, SCHRIER RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.