

APUNTES DE LA LITERATURA BIOMEDICA

Darío Londoño, Alvaro Ruiz

Eradicación de Helicobacter pylori en dispepsia funcional: experimento controlado aleatorizado doble-ciego placebo control con 12 meses de seguimiento

La dispepsia funcional, definida como dolor o malestar en el centro del abdomen superior sin úlcera péptica u otra patología, es una entidad muy frecuente; un 50% de los pacientes presentan gastritis por *Helicobacter pylori*, pero no es clara la relación entre el germen y los síntomas.

Los estudios clínicos que se han realizado no han tenido un tiempo de seguimiento muy prolongado de los síntomas, por esa razón la realización de este experimento clínico es útil para resolver los conflictos existentes.

Se realizó un estudio con 278 sujetos atendidos en centros de segundo nivel de países europeos y de Nueva Zelanda y en un centro de primer nivel de Inglaterra, que presentaban dispepsia funcional por al menos tres meses, a los cuales se les practicó endoscopia digestiva alta. Los pacientes llenaron durante siete días un diario de síntomas; aquellos que tuvieron endoscopia normal y que al menos durante tres días presentaron síntomas moderados de dispepsia fueron aleatorizados a recibir alguna de las dos alternativas siguientes:

1. **Grupo de Intervención:** omeprazole 20 mg, dos veces/día + amoxicilina 1 gr, dos veces/día + claritromicina 500 mg, dos veces/día por siete días

2. **Grupo control:** placebo por siete días.

Los pacientes fueron controlados al mes, a los tres, seis, nueve y doce meses después de suspender el tratamiento; en la semana previa antes de cada visita, se realizó recolección de información con unas tarjetas de síntomas; se realizó una evaluación de la calidad de vida en la visita de los seis y 12 meses y una endoscopia o un test de respiración de urea en los meses tres y doce. Se dio manejo sintomático con antiácidos y el consumo de este producto se midió.

De los 275 pacientes, 143 de los cuales 48 eran hombres, fueron aleatorizados a recibir placebo; un paciente de este grupo se perdió del seguimiento. Respecto al grupo de intervención 52 personas fueron hombres; se excluyeron del análisis dos sujetos por pérdida en el seguimiento. Los dos grupos quedaron bien balanceados en cuanto a características demográficas y del cuadro clínico.

En el 86% de los sujetos se pudo realizar el test de respiración o la endoscopia. A los 12 meses el 85% de los del grupo de intervención habían mostrado curación de la infección por *Helicobacter pylori* comparado con 4% de los del grupo control; sin embargo, el 81% de los individuos tratados presentaba leve gastritis crónica o ausencia de la misma contra 13% en el grupo control. El 98% en ambos grupos consumieron aproximadamente 0.53 tabletas de antiácidos por día.

No hubo diferencias en los grupos en cuanto a síntomas y calidad de vida durante los 12 meses de seguimiento, relacionada con la intervención.

En resumen podemos decir que los resultados son válidos. El estudio tiene un buen diseño, una aleatorización adecuada, un grupo control adecuado y unos desenlaces importantes y bien evaluados. Los resultados están bien descritos y claros. Estos resultados son aplicables en nuestra práctica pues considero que el grupo descrito es muy parecido a nuestros pacientes.

Es una buena evidencia del problema por su diseño, pues cuando se quiere evaluar cualquier intervención es necesario realizar un experimento clínico y lo deseable es que sea doble ciego. Además el seguimiento a largo plazo permite medir otros desenlaces que la curación de la infección por *H. pylori*, que como se demuestra en este estudio, no se relaciona con mejoría de los síntomas y de la calidad de vida de los sujetos.

- Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. *BMJ* 1999;318:833-37.

Comparación entre tres meses de anticoagulación contra anticoagulación extendida para el primer episodio de trombo embolismo venoso idiopático

La recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV) es grande entre aquellos pacientes en los que persisten los factores de riesgo respecto a aquellos sin factores de riesgo o con factor de riesgo transitorio, como podría ser cirugía. Existe un grupo de sujetos en los que se debe considerar el diagnóstico de TEV idiopático por confirmarse objetivamente la presencia de trombosis venosa proximal o embolia pulmonar en ausencia de factores de riesgo trombogénicos mayores, como son fracturas de miembros inferiores, reposos por tres o más días, anestesia general en los tres meses previos, deficiencias de antitrombina, proteína C o S, cáncer en los cinco años previos, estados de hipercoagulabilidad.

La hipótesis de los autores fue que los pacientes con un primer episodio de TEV idiopático se benefician con tratamiento por más de tres meses.

Para evaluar la hipótesis se realizó un experimento clínico aleatorizado estratificado por centro y por la presencia de trombosis venosa sola o con embolia pulmonar.

327 pacientes consecutivos cumplieron los criterios de ser sujetos con TEV idiopático pero 86 tenían criterios de exclusión (contraindicaciones para anticoagulación por tiempo prolongado, pacientes que requieren AINES, ticlopidina, sulfoperazona, dipiridamol o más de 160 mg de aspirina

por día por tiempo prologado, historia familiar de diátesis hemorrágica, trastornos psiquiátricos mayores, embarazo, alergia a los medios de contraste o expectativa de vida menor a dos años). De los 241 sujetos restantes, 37 cumplieron con criterios de exclusión en los siguientes tres meses y fueron excluidos. De los 204 restantes, sólo 162 firmaron el consentimiento informado, quedando distribuidos 79 pacientes en el grupo de intervención y 83 pacientes en el grupo control o recibiendo placebo.

Al ingreso al estudio se realizó una gamagrafía de ventilación-perfusión, un ecodoppler de miembros inferiores y si era posible una pletismografía de impedancia de miembros inferiores bilateral; se hizo seguimiento de síntomas y signos de trombosis venosa cada tres meses y si se presentaba un cuadro sugestivo de trombosis venosa o embolia pulmonar se realizaba un estudio de los miembros inferiores con ecodoppler o gamagrafía de ventilación-perfusión; si estos métodos no fueron diagnósticos se realizó una venografía de los miembros inferiores y una arteriografía pulmonar. El sangrado mayor se definió con caída de 2 gr/dL en la hemoglobina, requerimiento de transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos, sangrado retroperitoneal o intracraneano.

El promedio de seguimiento fue de 10 meses; en el grupo de intervención fue de 12 meses y en grupo control de nueve meses, el seguimiento se continuó hasta el diagnóstico de recurrencia. De los 79 pacientes en el grupo de warfarina, sólo uno presentó recurrencia de TEV; este paciente había suspendido el tratamiento por sangrado gastrointestinal mayor. De los 83 pacientes asignados al placebo, 17 tuvieron episodios confirmados de TEV, 11 de trombosis venosa de miembros inferiores, cinco embolias pulmonares no fatales y un episodios de embolia pulmonar fatal. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). La tasa de recurrencia es de 1.3%

paciente por año (IC95%;0.0-4.7%) entre los pacientes asignados a warfarina y 27.4% paciente por año (IC95%; 14.4-40.4%) entre los pacientes del grupo control; la diferencia absoluta de reducción del riesgo fue de 26.1% (IC95%;12.9-39.4%) paciente por año. La reducción relativa del riesgo con warfarina es del 95% en la recurrencia de TEV (IC95%;63-99%).

Tres sangrados mayores se presentaron entre los pacientes asignados a warfarina (3.8%) y no se presentaron episodios de sangrado entre aquellos que recibieron placebo, siendo la diferencia no estadísticamente significativa ($P = 0.09$)

Los pacientes con primer episodio de TEV idiopático deben recibir anticoagulación por un período superior a tres meses.

Los resultados son válidos por haber sido realizados en un experimento clínico aleatorizado controlado doble ciego y bien conducido. Los resultados son mostrados de una manera adecuada y el único elemento que faltó por describir es el número necesario de pacientes por tratar, que para el caso descrito sería de: $1 / 0.26 = 3.77$ pacientes. Para obtener este resultado de disminuir una recurrencia sería necesario tratar 3.77 pacientes. Se pueden usar estos resultados en pacientes que cumplan el criterio de TEV idiopático y que no presenten los criterios de exclusión que se describieron previamente.

- **Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al.** A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;**340**:901-7.

Dres. Darío Londoño Trujillo y Alvaro Ruiz Morales: Profesores Asociados, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Santafé de Bogotá.