

Erradicación de *H. pylori* con un tratamiento muy corto: ni se ha estudiado un número suficiente de pacientes ni se ha comparado con un tratamiento más largo

Sr. Director:

Gisbert et al han publicado recientemente un ensayo clínico¹ en el que demuestran que un tratamiento de siete días con omeprazol (O), metronidazol (M) y claritromicina (C) obtiene un porcentaje de erradicación de *H. pylori* en la úlcera duodenal del 90,5%, mientras que con O, M y amoxicilina (A), también durante una semana, la erradicación sólo se consigue en el 57% de los pacientes ($p < 0,001$). Estudiaron 88 sujetos, número que se predeterminó en función de la respuesta prevista en cada grupo y del porcentaje de pérdidas que cabía esperar. En lo sucesivo me referiré a este ensayo como estudio A.

En un ensayo clínico posterior del mismo equipo de investigadores, publicado en esta revista y al que llamaré estudio B², los autores manifiestan que su objetivo es estudiar si un tratamiento más corto es suficiente, para ello comparan OCM con OCA, en ambos casos administrados durante cinco días. El porcentaje de erradicación fue el 91,7% y el 70,8%, respectivamente ($p = 0,13$). Incluyeron 48 pacientes, sin que constase el motivo.

En los dos trabajos los pacientes se reclutaron por muestreo consecutivo, no hubo pérdidas importantes de sujetos, la evaluación de la variable principal de respuesta se hizo por un investigador que no conocía el tratamiento y se controló un posible sesgo de confusión en el análisis. Por tanto, en mi opinión ambos ensayos son válidos.

El estudio A tiene una probabilidad de error de tipo I muy baja y, además, informa de que el verdadero porcentaje de erradicación con OCM está entre el 78% y el 96% y con OMA entre el 42% y el 71%. Es decir, no sólo detecta cuál es el mejor tratamiento, sino que además estima con cierta precisión la magnitud de su efecto.

El trabajo B nos deja como estábamos con respecto a cuál es el mejor tratamiento y estima con una precisión inferior el verdadero efecto de cada uno de ellos (OCM: entre el 74% y el 98%; OCA: entre el 51% y el 85%).

En un estudio previo a los mencionados³, el mismo equipo investigador encontró que OCA durante siete días erradicaba el *H. pylori* en el 87,3% de los pacientes (intervalo de confianza al 95%: 82%-93%).

¿Cómo se explica la inclusión en el estudio B de menos pacientes que en el A?, ¿por qué en el A se justificaba el tamaño muestral y no en el B? Sabiendo lo anterior con respecto a OCA y OMC administrados durante una semana cabía pensar que las diferencias en el ensayo B serían menores que las diferencias previsibles en el estudio A. Por tanto serían necesarios más pacientes y, sin embargo, se incluyeron menos. Además (y más importante), el objetivo del estudio B era comprobar si el tratamiento se podía acortar a cinco días sin sufrir pérdida de eficacia. Pero si se quiere estudiar la eficacia de tratamientos más cortos, la comparación pertinente es entre grupos que hayan recibido los mismos fármacos durante periodos de tiempo de distinta duración, de forma que el único factor al que se pueda atribuir el resultado sea precisamente la intervención de interés: la duración del tratamiento.

Y al final, ¿cuál es la consecuencia? Me temo que la pauta OCA durante cinco días será olvidada o, si alguien quiere seguir investigándola, le costará convencer a pacientes y Comités Éticos de Investigación Clínica, pues, entre otras cosas, deberá mencionar el estudio B, de resultados aparentemente negativos para este tratamiento. Los propios autores, en la discusión del ensayo B, dan por demostrado

que OCA es inferior a OCM, y también que el verdadero efecto de OCM es del 90% de erradicaciones aproximadamente (y, por tanto, que cinco días con este tratamiento son equivalentes a siete), olvidando la gran amplitud del intervalo de confianza de este valor, que su estudio no fue concluyente y que no han comparado cinco con siete días de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, et al. Nuevas terapias triples de una semana de duración con metronidazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*: claritromicina o amoxicilina como segundo antibiótico. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:1-5.
2. Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F, et al. Omeprazol más dos antibióticos para la erradicación de *H. pylori*, ¿son suficientes cinco días de tratamiento? *Rev Clin Esp* 1998; 198:655-659.
3. Gisbert JP, Mur M, Boixeda D, et al. Tratamiento con omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante una semana: elevada eficacia en la erradicación de *Helicobacter pylori* y en la cicatrización de la úlcera duodenal. *Med Clin (Barc)* 1997; 108:524-529.

R. Cuenca Boy

Unidad de Farmacología Clínica.
Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Síndrome demencial reversible secundario a infección crónica del sistema nervioso central por *Listeria monocytogenes*

Sr. Director:

Listeria monocytogenes (LM) es un bacilo grampositivo aerobio que se comporta como patógeno intracelular oportunista y que produce enfermedad principalmente en neonatos, en personas mayores de 60 años y en individuos con deficiencia de la inmunidad celular¹. La infección en el adulto parece adquirirse por vía digestiva, y según algunos datos la interconexión de una gastroenteritis infecciosa de otra etiología en el sujeto colonizado podría favorecer la invasividad de LM¹ y la producción de bacteriemias. La localización más frecuente de la listeriosis del adulto (LA) es el sistema nervioso central (SNC), donde la meningitis aguda (MA) es su principal forma de presentación; más raramente la neurolisteriosis (NL) comienza como una encefalitis con afectación del troncoencéfalo² o como una meningitis subaguda¹. Aunque la NL puede ocasionar secuelas neurológicas y psiquiátricas permanentes³, en una búsqueda bibliográfica efectuada en Medline desde 1988 hasta 1998 no hemos encontrado ninguna comunicación en la que un síndrome demencial fuera la forma de presentación de la enfermedad, por lo que nos ha parecido oportuno describir un caso recientemente observado.

Se trata de un varón de 74 años, remitido a la consulta en junio de 1998, tras observar sus familiares alteraciones de la memoria y cambios del comportamiento iniciados dos meses antes, tras sufrir un proceso diarreico y febril que fue tratado ambulatoriamente con amoxicilina. La exploración física era normal y el paciente obtuvo 30 puntos en un test *Mini-Mental State Examination* de Folstein (MMSE)⁴; los estudios complementarios (sistemático de sangre, bioquímica completa, hormonas tiroideas, niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico en sangre, radiografía de tórax, electrocardiograma y tomografía axial computarizada cerebral) fueron normales, por lo que se recomendaron revisiones periódicas. En octubre de 1998 los familiares indicaron que los síntomas se habían acentuado, haciéndose más frecuentes los olvidos y los despistes. El paciente había reducido claramente su vida social, sin ser consciente de ello, pero mantenía la autonomía en el domicilio; en alguna ocasión refi-

rió cefalea leve, que coincidió con febrícula vespertina y se autolimitó en dos o tres días. La exploración física no había variado, pero la puntuación obtenida en el MMSE bajó a 21 puntos, con fallos en la atención, el cálculo, la memoria no inmediata y el lenguaje, por lo que se aconsejó su hospitalización. Las pruebas realizadas en el mes de junio volvieron a ser normales, al igual que la resonancia magnética cerebral, los estudios microbiológicos (serología para lúes, virus de la inmunodeficiencia humana, *Borrelia* y *Brucella*; cultivos de sangre, orina y esputo), los títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) y los títulos anti-Hu; el Mantoux fue positivo. La punción lumbar proporcionó un líquido cefalorraquídeo (LCR) claro a presión normal, con 280 células/mm³ (23% polinucleares, 77% linfocitos), proteínas altas (236 mg/dl), glucosa baja (36 mg/dl) y adenosin-desaminasa (ADA) de 5,8 UI/l; la serología del LCR fue negativa para herpes, antígeno capsular criptocócico, lúes, *Brucella* y *Borrelia*; el cultivo del LCR (cLCR) mostró crecimiento de LM. Se instauró tratamiento intravenoso con amoxicilina/clavulánico más gentamicina, observándose clara mejoría de las funciones superiores en 48 horas; la **tabla 1** muestra la evolución del MMSE y de las características del LCR. El enfermo está actualmente asintomático y hace vida normal.

La demencia es un síndrome orgánico cuyo diagnóstico, fundamentalmente clínico, se basa en la detección y cuantificación del deterioro mental mediante métodos estandarizados, como el MMSE, y en la aplicación de ciertos criterios elaborados por diferentes asociaciones^{5,6}. La investigación etiológica debe orientarse inicialmente hacia la búsqueda de causas reversibles, que son más probables si la demencia es de corta duración (< 12 meses) y de intensidad leve (MMSE > 20)⁷. Entre dichas causas destacan agentes infecciosos como *T. pallidum*, *M. tuberculosis*, *Brucella* o *Borrelia*, pero no se menciona habitualmente a LM, posiblemente porque ciertos factores contribuyen a que la NL sea infradiagnosticada en el contexto de un síndrome demencial. LM es la tercera causa de MA bacteriana del adulto adquirida en la comunidad⁸, por detrás de meningococo y neumococo, pero se asocia con mayor frecuencia que dichos gérmenes a evoluciones subagudas en las que la clínica y las características del LCR son similares a las de la meningitis tuberculosa¹; algunos de estos casos podrían ser atribuidos equivocadamente a una tuberculosis, ya que el diagnóstico microbiológico de la NL puede presentar dificultades (LM puede confundirse en el Gram del LCR con difteroides contaminantes³, el 25% de los hemocultivos y el 40% de los cLCR son negativos¹ y las técnicas serológicas convencionales resultan poco útiles)⁹ y el tratamiento antituberculoso empírico puede ser eficaz debido a la sensibilidad de LM a rifampicina⁹. Actualmente el 30% de las LA se diagnostican en pacientes sin factores de riesgo⁹ y LM es la quinta causa global de meningitis bacte-

riana¹⁰, por lo que creemos conveniente considerar su posible implicación etiológica en algunas demencias de corta evolución (sobre todo si existe el antecedente de un proceso diarreico al inicio de los síntomas, cursan con cefalea y/o febrícula, el perfil del LCR es similar al de la meningitis tuberculosa y los estudios microbiológicos son negativos), y ensayar en ellas alguno de los nuevos métodos serológicos¹ para el diagnóstico de la listeriosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lorber B. Listeriosis. Clin Infect Dis 1997; 24:1-9.
2. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. Clin Infect Dis 1993; 16:689-702.
3. Calder JAM. *Listeria* meningitis in adults. Lancet 1997; 350:307-308.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-Mental State». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12:189-198.
5. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV). Barcelona: Masson, SA, 1995; 139-145.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). CIE-10. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor, 1992; 63-84.
7. Ortín Castaño A, Marcos Toledano M. Protocolo diagnóstico ante una demencia. Medicina, 7.ª serie. Madrid: IDEPSA, 1998; 4.483-4.485.
8. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Eng J Med 1993; 328:21-28.
9. Gellin BG, Broome CV. Listeriosis. JAMA 1989; 261:1.313-1.318.
10. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV, and the Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. J Infect Dis 1990; 162:1.316-1.323.

J. San José Díez, B. Hernández Pérez,
J. M. Prieto de Paula y E. Olmedo Ortega
Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Medina del Campo.
Medina del Campo. Valladolid.

Granulomatosis linfomatoidea: caso clínico de una enfermedad infrecuente con una presentación infrecuente

Sr. Director:

La granulomatosis linfomatoidea (GL) es una enfermedad multisistémica que afecta fundamentalmente al pulmón, la piel y el sistema nervioso (SN)¹, predomina en los varones con una edad media de comienzo de 50 años² y ocurre sobre todo en pacientes con trastornos de inmunodepresión. La mayoría de los pacientes se presentan con tos y/o disnea y suelen aquejar síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso o debilidad. Los síntomas neurológicos ocurren en el 30% de los pacientes¹, pero la afectación neurológica inicial sin lesión pulmonar es poco común. Presentamos el siguiente caso clínico, curioso por la enfermedad, sexo y edad de la paciente, forma de presentación con afectación exclusiva del SN y ausencia de inmunodepresión.

Se trata de una mujer de 15 años diagnosticada en noviembre de 1997 de esclerosis múltiple clínicamente definida, tras presentar una paraparesia espástica de los miembros inferiores e inestabilidad y lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética nuclear (RMN) (fig. 1). Se remitió a Neumología para el estudio de infiltrados intersticionodulares en los dos tercios inferiores de ambos hemitórax estando, inicialmente, asintomática y comenzando días después con fiebre, tos seca, odinofagia, astenia y dolor pleurítico en el hemitórax derecho. En la exploración destacaba únicamente la auscultación de crepitantes en bases con disminución del murmullo vesicular y respiración soplatante. En las exploraciones complementarias realizadas destacó un hemograma, bioquímica sanguínea y orina elemental normales. La serología de bacterias atípicas fue negativa.

TABLA 1
Evolución de los valores del líquido cefalorraquídeo y el MMSE

	28/10/98	6/11/98	18/11/98	11/12/98	14/1/99
Células/mm ³ ≥	280	190	177	97	85
Linfocitos (%)	77	74	88	70	60
Polinucleares (%)	23	26	12	30	40
Proteínas (mg/dl)	263	149	113	89	73
Glucosa (mg/dl)	36	36	36	43	45
ADA (UI/l)	5,8	4,1	4,3	3,2	
MMSE	21	25	24	28	30

MMSE: Mini-Mental State Examination.