

Análisis coste-efectividad de dos estrategias de erradicación de *Helicobacter pylori*: resultados de un estudio prospectivo y aleatorizado en atención primaria

Fernando Gomollón^a, Javier Valdepérez^b, Roberto Garuz^b, Javier Fuentes^a, Fernando Barrera^b, Juana Malo^b, Marta Tirado^b y Miguel Ángel Simón^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet.

^bCentro de Salud Actur Sur. Zaragoza.

FUNDAMENTO: Analizar la efectividad y el coste de 2 estrategias en el tratamiento de la infección por *H. pylori* en la úlcera péptica, en atención primaria.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico endoscópico de úlcera péptica e infección por *H. pylori* asignados aleatoriamente a una de dos estrategias: a) tratamiento durante 7 días con omeprazol, metronidazol, tetraciclina y subcitato de bismuto (pauta «cuádruple»), y si éste fracasaba, tratamiento con omeprazol, amoxicilina y claritromicina durante 7 días (OCA7), y b) tratamiento con la pauta OCA7, y si éste fracasaba, cruce a pauta «cuádruple». El punto de análisis era la erradicación 8 semanas después de completarse el tratamiento. Tras valorar costes directos e indirectos (euros, 1997) se hizo un análisis de coste-efectividad fundado en un árbol de decisión. Se proporcionan los intervalos de confianza del 95%.

RESULTADOS: Tras evaluar a 255 pacientes, se incluyeron 97: 48 pacientes se asignaron a la estrategia a y 49 a la b. Por intención de tratar se obtuvo la erradicación en el 72,9% (IC del 95%: 58,2-84,7) con la estrategia a y en el 91,8% (IC del 95%: 80,4-97,7) con la estrategia b (p < 0,05). El coste medio por caso tratado fue menor para la estrategia a (237 frente a 268 euros), pero el coste por caso con infección erradicada fue inferior con la estrategia b (320 frente a 296 euros). El análisis de sensibilidad demostró que el coste estaba determinado principalmente por la eficacia erradicadora.

CONCLUSIONES: La estrategia de administrar OCA7 como terapia inicial y OTBM7 para los fracasos resulta la más eficiente. La variable que determina la eficiencia en el tratamiento de la infección por *H. pylori* en atención primaria es la eficacia.

Palabras clave: *H. pylori*; Coste-efectividad; Claritromicina; Tratamiento erradicador; Ensayos clínicos; Úlcera péptica.

Cost/effectiveness analysis of two strategies for *Helicobacter pylori* eradication: results of a prospective and randomized study in primary care setting

BACKGROUND: To analyze cost-effectiveness of two different strategies to treat *H. pylori* infection in peptic ulcer in the primary care setting.

PATIENTS AND METHODS: Consecutive patients with endoscopic diagnosis of peptic ulcer were randomized to one of two strategies: a) treatment during 7 days with omeprazole, tetracycline, metronidazole and bismuth subcitrate («quadruple» therapy) and if failure second-line treatment with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin during 7 days (OCA7), and b) initial treatment with OCA7 and if failure treatment with «quadruple» therapy. End point was eradication 8 weeks after last treatment dose. Direct and indirect costs were estimated (euros, 1997) and a cost-effectiveness analysis using a decision-tree model was undertaken after real clinical data. 95% confidence intervals are given.

RESULTS: After screening 255 patients, 97 were finally included. 48 patients were given strategy a and 49 strategy b. Eradication was obtained (intention-to-treat) in 72.9% (CI 95%: 58.2-84.7) in group a versus 91.8% (CI 95%: 80.4-97.7) (p < 0.05) in group b. Mean cost per case treated was lower in group a (237 versus 268 euros) but cost per case eradicated was lower in group b (320 versus 296 euros). The cost was primarily determined by efficacy.

CONCLUSIONS: Treatment with OCA7 followed by rescue with «quadruple» therapy if failure is more efficient in our area than the inverse strategy. Efficiency is mostly determined by efficacy.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 1-6

Correspondencia: Dr. F. Gomollón.
Condes de Aragón, 18, 2B. 50009 Zaragoza.
Correo electrónico: fgomollon@meditex.es o fgomollon@ingenia.es

Recibido el 14-10-1999; aceptado para su publicación el 29-2-2000

La úlcera péptica (UP) constituye un verdadero problema de salud pública debido a su elevada incidencia y alto coste económico^{1,2}. La asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la UP es cada vez más evidente³, especialmente tras el seguimiento a largo plazo de los casos tratados⁴ si se excluyen las úlceras relacionadas con AINE⁵. Numerosas evidencias han propiciado que se haya llegado al consenso de recomendar como tratamiento de elección de la UP la erradicación de la infección por *H. pylori*⁶⁻⁸. Por otra parte, los estudios de coste-efectividad, realizados con modelos matemáticos que utilizan como soporte datos emanados de la bibliografía médica, confirman que esta opción es no sólo la más eficaz, sino también con gran probabilidad la más eficiente^{9,10}. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y a ciegas, diseñado específicamente para ello, se demostró que ya en menos de un año los costes iniciales (altos por ser necesaria una combinación de fármacos) se compensaban cuando se comparaba con el tratamiento estándar con antisecretores, resultando la curación de la infección la opción realmente más eficiente en clínica¹¹.

Sin embargo, existen diversas opiniones en cuanto al tratamiento de elección. Si bien la mayoría de los autores^{7,8} recomiendan la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), claritromicina y amoxicilina (o metronidazol) durante una semana, dada la sencillez y la eficacia de esta pauta^{2,13}, otros autores abogan por la eficacia todavía mayor y el bajo coste de la combinación de un IBP, tetraciclina, bismuto y metronidazol (pauta OTBM o pauta «cuádruple»¹⁴). Si bien en España se ha probado la efectividad de ambas pautas¹⁵⁻¹⁸, no se han publicado comparaciones directas entre ellas, no se dispone apenas de información proveniente de atención primaria —ámbito en el que han de prescribirse los tratamientos si se quiere alcanzar a la mayoría de los pacientes— y no se ha realizado una comparación formal de coste-efectividad fundada en datos reales entre ambas pautas.

tas. Nuestro estudio pretende comparar ambas opciones en condiciones reales de prescripción en un centro de salud, analizando las diferencias no sólo desde el punto de vista clínico, sino también con un análisis formal de coste-efectividad.

Pacientes y métodos

Objetivo

El objetivo fue comparar la efectividad y el coste de dos estrategias con eficacia probada previamente en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Para ello, diseñamos un estudio aleatorizado, abierto y prospectivo, en colaboración entre un centro de salud y el servicio de aparato digestivo de un hospital de referencia.

Pacientes

Los pacientes provenían de una zona básica de salud con una población de aproximadamente 25.000 habitantes, y el período de reclutamiento fue de 18 meses. Se proponía la entrada en el estudio a aquellas personas mayores de 18 años que acudían a las consultas con síntomas sugestivos de dispepsia ulcerosa o que solicitaban una prescripción de fármacos anti-secretores por presentar antecedentes de UP. Tras la realización de una endoscopia, se consideraba la inclusión en el estudio si se cumplían los siguiente criterios:

1. Enfermedad ulcerosa, definida como la existencia de úlcera activa (solución de continuidad de > 5 mm medida por los fórceps de biopsia) ya fuera duodenal (UD), gástrica (UG) o ambas concomitantemente, o bien úlcera no activa si había antecedentes confirmados por endoscopia o radiología de úlcera duodenal y evidente deformidad bulbar en la endoscopia actual.
2. Presencia de infección por *Helicobacter pylori* (véase más adelante).

Los criterios de exclusión fueron el embarazo, la alergia a alguno de los fármacos en estudio, la ingestión de AINE de forma crónica, la presencia de esofagitis grave asociada, de úlcera gástrica maligna, de hemorra-

gia digestiva grave en los 6 meses previos, haber recibido previamente tratamiento erradicador o una edad inferior a 18 años o superior a 80.

Protocolo del estudio

Tras el diagnóstico e inclusión se realizaba una evaluación completa de los síntomas y de los antecedentes mediante un cuestionario estandarizado y se asignaba al paciente uno de los dos tratamientos iniciales mediante el método de «sobres cerrados», para lo cual se elaboraron previamente un número de sobres que excedía al número total previsto de inclusión (día 0):

1. Omeprazol (20 mg/12 h) + metronidazol (250 mg/8 h) + tetraciclina (500 mg/6 h) + subcitratado de bismuto coloidal (120 mg/6 h) durante 7 días (OTBM).
2. Omeprazol (20 mg/12 h) + amoxicilina (1 g/12 h) + claritromicina (500 mg/12 h) durante 7 días (OCA).

Todos los pacientes recibían información oral y escrita acerca del tratamiento, y los fármacos se prescribían con receta médica, utilizando en todos los casos marcas originales o licenciarias. El número de envases estaba condicionado por las presentaciones habituales en el mercado de los fármacos empleados y la duración del tratamiento. No se prescribía ninguna medicación adicional hasta la comprobación de la erradicación.

Una tercera visita era concertada al finalizar el tratamiento (día 8). Se revisaba la cumplimentación, aportando el paciente los envases para contar los comprimidos sobrantes. Se valoraban los efectos adversos mediante un cuestionario que constaba primero de la pregunta genérica: «¿Ha notado usted algún problema con la medicación?» y, posteriormente, con preguntas específicas referentes a los efectos más esperados (p. ej., sobre el gusto de boca o la diarrea) y se recordaba al paciente la necesidad de verificar la erradicación con una prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C , o endoscopia en los casos de úlcera gástrica, a los dos meses de finalizado el tratamiento (día 68). La prueba del aliento se llevaba a cabo en el propio centro de salud y la endoscopia en el hospital. En una cuarta visita se comunicaba el resultado de la mencionada prueba de aliento o endoscopia y se iniciaba una terapia de erradicación alternativa en aquellos casos donde había fracasado el primer intento de tratamiento. Así, cuando la pauta inicial era la OCA, se administraba como terapia alternativa la

OTBM, y a la inversa en los casos en los que el tratamiento inicial era la OTBM. De esta forma, se generaban nuevas visitas para verificar la cumplimentación de la terapia, la realización de una nueva prueba de aliento y la recogida del resultado. A los pacientes con fracaso de la segunda pauta se les proponía una nueva endoscopia con cultivo, según la cual se guiaba el intento final de erradicación.

Los puntos finales del estudio fueron los pacientes con prueba de aliento negativa tras la primera o segunda pauta erradicadora (o endoscopia con biopsias en los casos de úlcera gástrica). En los casos de fracaso de la segunda terapia erradicadora, se estableció como punto final del estudio la realización de una nueva gastroscopia.

Criterios de infección y erradicación de *Helicobacter pylori*

Se definió la infección por *H. pylori* como la presencia de un test de ureasa (Jatrox-test®, Procter and Gamble, Madrid) positivo en menos de 60 min y evidencia histológica en las biopsias tomadas en la primera endoscopia. Para ello, en la endoscopia, realizada siempre por gastroenterólogos expertos (FG, MAS), se tomaban (por este orden) una muestra de antro próximo a incisura para el test de ureasa, y dos muestras de antro y dos de cuerpo para una evaluación histológica que se llevaba a cabo con tinciones de hematoxilina-eosina y Giemsa. Todas las muestras se procesaron de forma rutinaria sin que el patólogo conociese si el paciente estaba incluido en el estudio. La presencia de *H. pylori* se valoraba con la escala de Sidney modificada: ausente (0), escaso (1), evidente (2), abundante (3). En el caso de úlcera gástrica se tomaron biopsias adicionales de los bordes de la úlcera péptica para descartar malignidad. Tras cada endoscopia el aparato era desinfectado con las técnicas habituales, basadas en el lavado del endoscopio e inmersión durante 20 min en glutaraldehído.

Se considera que se ha erradicado *H. pylori* cuando:

1. En los pacientes controlados con endoscopia el test de ureasa era negativo a las 24 h y no había evidencia de *H. pylori* en, al menos, cuatro muestras (al menos dos de cuerpo) teñidas con hematoxilina-eosina y Giemsa.
2. Test del aliento con urea marcada con ^{13}C (Tau-kit, Isomed, Madrid), según protocolo europeo estándar, negativo (delta < 5), en los pacientes en los que

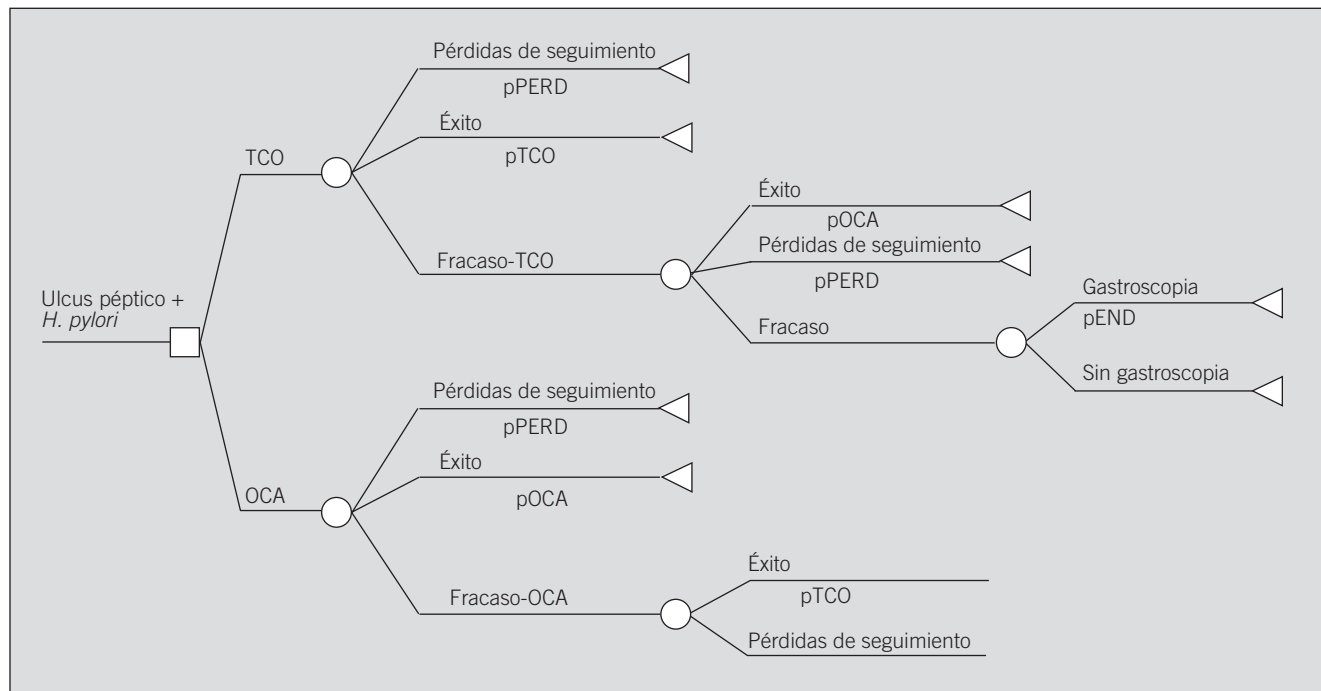


Fig. 1. Árbol de decisión para calcular el coste-efectividad. □: modo de decisión; ○: modo probabilístico; △: modo final.

TABLA 1

Coste de los recursos utilizados por los pacientes en cada estrategia de tratamiento erradicador (euros, 1997)

Recursos	Coste	Fuente
Visita médica	8	9
Gastroscopia	86,88 ^a	9, 19
Prueba de aliento	52 ^b	Elaboración propia
Omeprazol	26,56	21
Claritromicina	51,37	21
Clorhidrato de tetraciclina	4,76 ^c	21
Metronidazol	2,12	21
Amoxicilina	9,44 ^c	21
Bismuto coloidal	11,4	21

^aIncluye los costes de realización de la prueba, toma de muestras, test de ureasa e histología.

^bIncluye el precio del reactivo, toma de muestras, procesamiento y amortización del aparato de lectura.

^cCoste de dos envases necesarios para cubrir el tratamiento durante 7 días.

no estaba indicado el control endoscópico (úlceras o deformidad duodenales). Las determinaciones del test del aliento se llevaban a cabo en un centro de referencia nacional.

Costes

Fueron valorados los costes directos asociados al consumo de recursos en euros de 1997: visitas médicas, realización de pruebas como la gastroscopia y prueba de aliento (éste en el propio centro de salud), consumo de fármacos y transporte para acudir a realizarse la gastroscopia (que exigía un desplazamiento al hospital de referencia)¹⁹. El coste de la visita médica y de la gastroscopia (que incluye la prueba de ureasa y el estudio histológico)²⁰ fue actualizado por la tasa de inflación específica del sector sanitario²¹. La prueba de aliento con urea marcada con ¹³C incluye el coste del reactivo a precio de venta al público (P.V.P.), el tiempo de realización de la prueba por personal de enfermería y los costes procedentes de la amortización del aparato y del personal necesario para su procesamiento. Los fármacos fueron valorados a P.V.P. de 1997²², considerándose para el cálculo de los costes las presentaciones habituales existentes en el mercado. Estas presentaciones condicionan, junto al período de tratamiento, el número de envases de cada fármaco. La amoxicilina tiene una presentación de 12 dosis de 1 g. Para cubrir los 7 días se prescribían dos envases, aunque ello suponía el desperdicio de la mayor parte de los comprimidos del segundo envase, al igual que ocurre con la tetraciclina y la claritromicina. En el otro extremo, el bismuto coloidal, que tiene una presentación de 50 comprimidos, obligaba a desperdiciar casi la mitad del envase. El metronidazol y el omeprazol tienen presentaciones ajustadas a la duración de las pautas (tabla 1). El transporte para la realización de la gastroscopia fue valorado en el precio del transporte público urbano. Aunque los pacientes presentaron efectos adversos como consecuencia de la administración de la pauta erradicadora, ninguno de ellos abandonó el tratamiento por dicho motivo ni precisaron visitas médicas o terapias adicionales.

Para calcular los costes indirectos asociados a la erradicación se valoró el tiempo empleado en acudir a las visitas y a las pruebas. El criterio adoptado fue el de la teoría del capital humano²³, donde los costes se relacionan con los cambios en la capacidad productiva del individuo, fundamentalmente la pérdida de horas de trabajo. Se valoraron en el equivalente, a dos horas por cada visita médica y prueba de aliento y en tres horas para la gastroscopia, del salario medio nacional ponderado por la tasa de empleo, ajustada a su vez por el sexo.

Análisis estadístico

Para alcanzar una potencia estadística del 80% con un error alfa del 5% y esperando detectar diferencias en la efectividad de ambos grupos de al menos el 20%, se necesitaban algo más de 90 pacientes (tasa de pérdidas esperada del 10%). Con este cálculo pre-

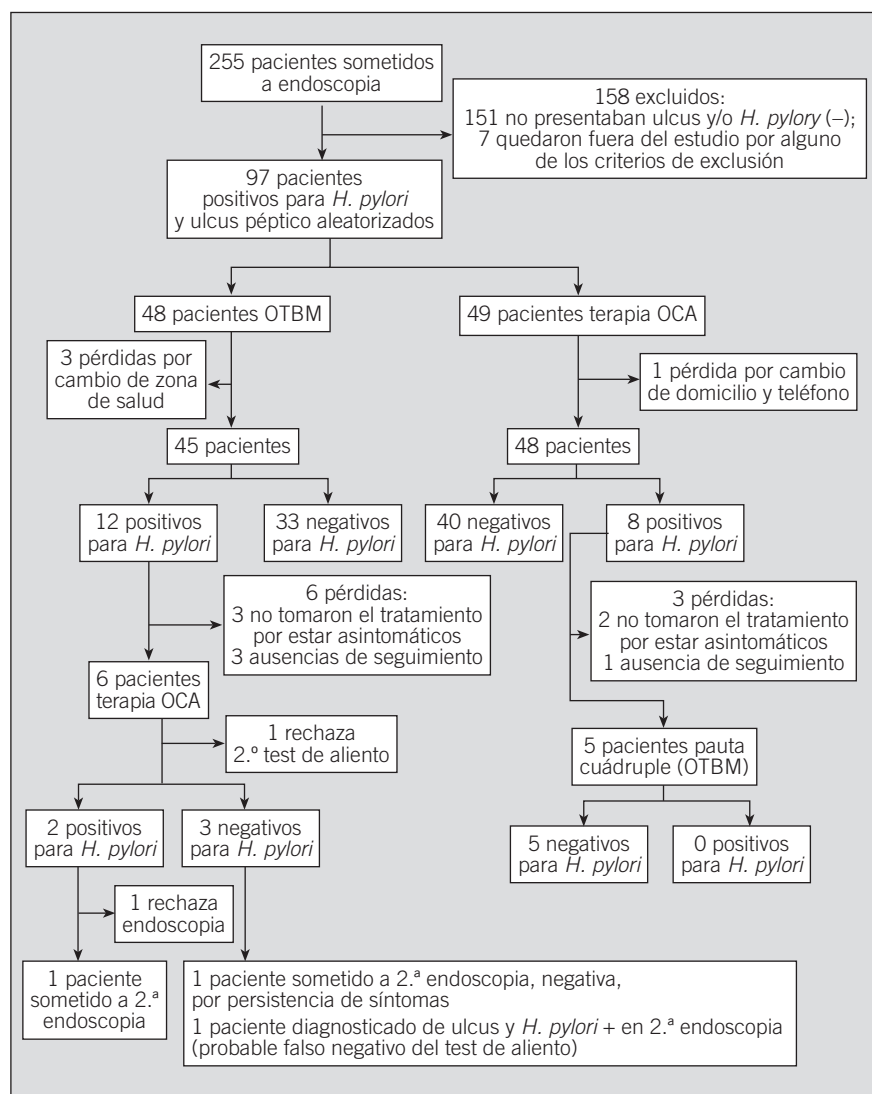


Fig. 2. Esquema general del estudio.

vio nos propusimos incluir aproximadamente 100 pacientes. Al completar 18 meses de inclusión se habían incluido 97 pacientes, por lo que decidimos interrumpir la inclusión. Los resultados de la eficacia erradicadora en los dos grupos se compararon mediante la prueba de la χ^2 de Pearson y la prueba exacta de Fisher bilateral. Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0,05$. Los resultados de efectividad en cada grupo de calcularon con un intervalo de confianza del 95%. Los análisis se presentan tanto por intención de tratamiento (IT) como por protocolo.

Análisis de coste-efectividad

Se realizó una evaluación económica del tipo coste-efectividad, comparando las dos estrategias terapéuticas de erradicación seleccionadas frente a *H. pylori*. El análisis fue llevado a cabo desde el punto de vista social, presentándose como un índice de coste neto por caso de úlcera péptica-*H. pylori* erradicado en cada pauta. Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa DATA 3.0[®] apoyado en un árbol de decisiones (fig. 1). Al limitarse el estudio a un año no ha sido necesario actualizar los costes y beneficios futuros con la correspondiente tasa de descuento.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad con varias variables de coste y la medida de efectividad (tasa de éxito en la erradicación). Para este análisis se utilizaron

los valores de rango ofrecidos por la estimación estadística para un intervalo de confianza del 95%. Fueron explorados también los valores más bajos o altos de los diversos costes (visitas médicas, prueba de aliento y gastroscopia), así como un posible coste preciso por dosis para los distintos fármacos utilizados. Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad para la opción de una pauta OCA inicial de 10 días de duración y un análisis de umbral que estableciera el valor de efectividad necesario que igualara la eficiencia de ambas estrategias.

Ética

Se siguieron las recomendaciones de la declaración de Helsinki para estudios científicos en humanos. El estudio fue evaluado y aprobado por la comisión de investigación del hospital. El consentimiento fue otorgado verbalmente, aunque todos los pacientes dispusieron de información escrita.

Resultados

De un total de 255 pacientes evaluados inicialmente, 97 que cumplieron los criterios de inclusión fueron asignados aleatoriamente en dos grupos (fig. 2). Fueron excluidos 158 pacientes, la gran mayoría

TABLA 2

Características de los pacientes aleatorizados al principio del estudio

Característica	Grupo 1	Grupo 2	p
Edad (media [DE])	45,7 (10,6)	40,6 (16,9)	NS
Varones (%)	62,5	73,5	NS
Mujeres (%)	37,5	26,5	NS
Úlcus gástrico (%)	16,7	16,3	NS
Úlcus duodenal (%)	63,8	65,3	NS
Fumadores (%)	68,8	44,9	0,02
Consumo de alcohol (%)	39,6	40,8	NS

Grupo 1: pauta cuádruple (omeprazol, bismuto, metronidazol y tetraciclina) seguido de pauta triple; grupo 2: pauta triple (omeprazol, amoxicilina y claritromicina) seguido de pauta cuádruple.

TABLA 3

Efectos adversos provocados por las terapias de erradicación de *H. pylori*

Característica	Grupo 1 (%)	Grupo 2 (%)	p
Náuseas	11,1	3,6	NS
Vómitos	6,7	—	NS
Diarrea	13,3	8,2	NS
Estreñimiento	15,6	8,2	NS
Fotosensibilidad	—	—	NS
Dermatitis	2,2	2	NS
Cefalea	26,7	10,2	0,05
Antabús	—	—	NS
Otros	26,7	29,2	NS

Grupo 1: pauta cuádruple (omeprazol, bismuto, metronidazol y tetraciclina) seguido de pauta triple; grupo 2: pauta triple (omeprazol, amoxicilina y claritromicina) seguido de pauta cuádruple.

por no presentar úlcera péptica activa, cicatriz ulcerosa y/o infección por *H. pylori*. Sólo 7 pacientes fueron excluidos por alguno de los escasos criterios al respecto. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de edades, sexo, consumo de alcohol ni tipo de lesión péptica. Sí que se encontraron diferencias en el hábito tabáquico, de tal forma que la proporción de fumadores entre los pacientes que tomaron la pauta cuádruple en primera instancia fue

del 68,8%, mientras que en los que tomaron la pauta triple esta proporción fue del 44,9% (tabla 2).

La cumplimentación del tratamiento fue superior al 95% en todos los casos, excepto en una paciente del grupo de la terapia triple que suspendió el tratamiento al quinto día, tomando por tanto un 70% de la medicación prescrita. Aun así, se consiguió la erradicación.

En ningún caso se presentaron efectos adversos (tabla 3) graves que obligaran a suspender el tratamiento. La tasa total de efectos adversos fue del 42,2% (19/45) en el grupo de los pacientes que recibieron la pauta cuádruple, y del 40% (20/50) en los que recibieron la OCA. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, salvo para la cefalea.

Si analizamos la pauta inicial de tratamiento, en el análisis por intención de tratar, la pauta cuádruple obtuvo una tasa de erradicación del 68,7% (IC del 95%: 53,8-81,3) y la OCA del 81,6% (IC del 95%: 68-91,2). La diferencia entre las dos tasas no tuvo significación estadística. Cuando se realizó el análisis por protocolo, las tasas de erradicación fueron del 73,3 y 83,3% para cuádruple y OCA, respectivamente, y tampoco en este caso las diferencias fueron significativas.

Cuando se analizan de forma global las dos estrategias terapéuticas, ambas fueron efectivas en diverso grado. Por intención de tratamiento, la alternativa aplicada al grupo 2, que comenzaba con la OCA seguida de la OTBM para los casos fracasados, resultó más efectiva consiguiendo la erradicación en el 91,8% de los casos (IC del 95%: 80,4-97,7) frente al 72,9% (IC del 95%: 58,2-84,7) de la aplicada al grupo 1 que comenzaba con la OTBM seguida de la OCA para los casos en que fracasó la erradicación. La diferencia entre ambas estrategias resultó del 18,9% (IC del 95%: -0,299 a

-0,0413), significativa estadísticamente ($p < 0,05$). Los resultados eran similares por protocolo, conservándose la significación. El coste medio por caso tratado fue menor para los pacientes del grupo 1 que para los del grupo 2. Sin embargo, el índice coste-efectividad, o coste por caso erradicado, resultó mejor para la estrategia aplicada al grupo tratado inicialmente con la combinación de OCA seguida de pauta cuádruple para los casos en que fracasó la erradicación (tablas 4 y 5).

Para el análisis de sensibilidad se adoptó el análisis según el protocolo, y demuestra la consistencia de los resultados. Como se puede observar en los diversos ejemplos facilitados en la tabla 6, las diferencias en las variables de coste no modifican el resultado final, siendo siempre más eficiente la alternativa escogida para el grupo 2. Sólo en el caso de que la pauta aplicada en el grupo 1 (véase rango superior de efectividad) alcanzara el máximo de efectividad dado en el intervalo de confianza (en cuyo caso se obtendría el éxito erradicador en un 84,7% de los casos en el primer intento), ésta alcanzaría un coste por caso erradicado de 6 euros menos que la estrategia del grupo 2. Incluso aumentando la duración de la OCA a 10 días sin aumentar su efectividad en el modelo (pero sí los costes), ambas pautas resultarían equivalentes en coste-efectividad. La única variable que cambiaba sensiblemente el modelo es la eficacia erradicadora de las pautas, y en mucho menor grado el coste farmacológico de las mismas. De hecho, el umbral de equivalencia se alcanzaría si la OTBM consiguiera el 78% de efectividad, y no se modificaría aunque se aumentara la dosis de metronidazol a 500 mg/8 h (fig. 3). Podemos observar, por ejemplo, que variaciones en el coste de la endoscopia de un 25% no influían apenas en las diferencias.

TABLA 4

Efectividad clínica en la erradicación de *H. pylori* de las estrategias terapéuticas evaluadas en los pacientes con úlcera péptica

Tipo de análisis	Grupo 1	Grupo 2	Diferencias
Terapia inicial por intención de tratar	68,7 (53,8-81,3)	81,6 (68,0-91,2)	12,9 (-29,9 a 4,1)
Estrategia completa por intención de tratar	72,9 (58,2-84,7)	91,8 (80,4-97,7)	18,9 (-33,3 a -4,2)

Valores expresados en tantos por ciento (IC del 95%).

Grupo 1: pauta cuádruple (omeprazol, bismuto, metronidazol y tetraciclina) seguido de pauta triple; grupo 2: pauta triple (omeprazol, amoxicilina y claritromicina) seguido de pauta cuádruple.

TABLA 5

Resultados del análisis coste-efectividad (euros, 1997)

Tipo de análisis	Costes directos		Costes directos + costes indirectos	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
Por intención de tratar				
Coste medio	233,7	268,2	283,2	321,8
Índice coste-efectividad	320,6	292,1	388,5	350,5

Grupo 1: pauta cuádruple (omeprazol, bismuto, metronidazol y tetraciclina) seguido de pauta triple; grupo 2: pauta triple (omeprazol, amoxicilina y claritromicina) seguido de pauta cuádruple.

TABLA 6

Resultados del análisis de sensibilidad. Índice coste-efectividad (euros, 1997)

Variabes sometidas al análisis	Grupo 1	Grupo 2
Índice coste-efectividad base según intención de tratar	320,6	292,1
Rango inferior de efectividad	426,3	345,5
Rango superior de efectividad	261,7	267,6
Coste de visita > 25%	332,0	301,2
Coste de visita < 25%	309,2	283,1
Coste de prueba de aliento > 25%	339,2	307,5
Coste de prueba de aliento < 25%	302,0	276,9
Coste de gastroscopia > 25%	352,3	315,8
Coste farmacológico ajustado a la dosis exacta	316,8	269,0
Coste OCA ajustado a 10 días*	320,6	320,7

*El supuesto de efectividad adoptado fue pesimista para la estrategia inicial con OCA al elegir la misma tasa de erradicación que tuvo la mencionada terapia en siete días. Grupo 1: pauta cuádruple (omeprazol, bismuto, metronidazol y tetraciclina) seguido de pauta triple; grupo 2: pauta triple (omeprazol, amoxicilina y claritromicina) seguido de pauta cuádruple.

Discusión

Se acepta que el tratamiento ideal debería ser sencillo, bien tolerado y que alcanzara tasas de erradicación superiores al 80%⁶⁻⁸. Además, sería deseable que fuese de duración corta, sin efectos adverso y de bajo coste. En este sentido, las triples terapias basadas en la combinación de un IBP con dos antibióticos reúnen todos los requisitos para convertirse en los tratamientos de elección, y por ello los grupos de expertos los recomiendan como primera opción⁶⁻⁸. Sin embargo, la alta eficacia no es uniforme y cada vez aparecen más estudios con cifras de erradicación que no alcanzan el 80%^{24,25}; en concreto, en España se ha llegado a informar, en el contexto de un estudio aleatorizado metodológicamente impecable, una tasa del 71%, precisamente en el ámbito de atención primaria²⁶. La alternativa (OTBM o pauta cuádruple) es una pauta criticada por su complejidad (requiere el uso de 4 fármacos, y 12-16 pastillas diarias), pero con una altísima eficacia que en algunos estudios se sitúa próxima al 100%, incluso cuando se utiliza en pautas muy cortas^{14,27}. Estudios abiertos previos, también realizados en nuestro medio, no llegan a estas cifras de eficacia, pero demuestran que la pauta es aplicable y bien tolerada¹⁸. Ante el aumento de las tasas de resistencia a claritromicina y el importante impacto que ello puede tener en la eficacia de las pautas de tratamiento^{25,28}, es necesario, además, disponer de alternativas. Comparar estas posibles alternativas en el medio real era nuestro objetivo, analizando datos clínicos y económicos.

Las tasas de erradicación que hemos obtenido con las combinaciones terapéuticas iniciales de ambas pautas no presentan diferencias estadísticamente significativas tanto en el análisis por intención de tratar como por protocolo. Aunque la diferencia en el hábito tabáquico entre los grupos presumiblemente no podría tener mucha influencia en la tasa de erradicación²⁹, se procedió a la estratificación de esta categoría, encontrando que la tasa de erradicación entre los fumadores que recibieron TCO y OCA fueron del 72,7 y 76,2%, respectivamente, diferencia no significativa estadísticamente.

Llama la atención, en primer lugar, la baja eficacia relativa de la OTBM en comparación con los datos previos de la bibliografía internacional¹⁴ y nacional¹⁸. Teóricamente podría atribuirse a un cumplimiento inadecuado³⁰. Sin embargo, en nuestro estudio el cumplimiento fue excelente y la tolerancia al tratamiento muy buena, como se ha descrito previamente¹⁴. De hecho, la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos fueron similares en ambos grupos (tabla 3). Otra

explicación posible sería una alta tasa de resistencias a metronidazol que condicionara la eficacia de la pauta³¹, pero no tenemos datos directos que permitan confirmar o no esta hipótesis. La dosis de metronidazol también podría influir en la eficacia, y tal vez una dosis de 500 mg/h sería más eficaz³², aunque en estudios previos en nuestra área se ha obtenido una excelente efectividad con dosis de 250 mg/8 h¹⁸. En los análisis de coste-efectividad se han incluido modelos con la dosis de 500 mg/8 h.

Confirmando múltiples estudios previos^{15-17,33} obtenemos una tasa de erradicación de un 81,6% (IT) con la pauta OCA. Esta cifra está próxima a la media de los estudios españoles publicados (Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F. Comunicación personal). A nuestro entender ello corrobora que en atención primaria se obtienen resultados similares a los descritos en estudios clínicos, como ya se había informado en España³⁴.

Se han propuesto múltiples combinaciones para el tratamiento de la infección por *H. pylori*, y los resultados de los distintos análisis del tipo coste-efectividad (basados en los resultados de eficacia de metaanálisis) aconsejan diversas opciones como la terapia triple clásica (bismuto, tetracilina y metronidazol) durante 14 días, la cuádruple durante 7 días y la asociación de claritromicina, metronidazol y un IBP durante 7 días^{6-8,14,35}. Sin embargo, estos resultados tienen ciertas limitaciones. Son pocos los estudios en los que se realiza un largo seguimiento de los pacientes, ya que el punto final de los mismos suele ser la erradicación. De esta forma no se dispone de datos reales sobre las recaídas, recidivas, complicaciones, etc., por lo que deben tomarse como referencia las cifras de otros estudios con el sesgo que esto conlleva. En Occidente la tasa de recaída se sitúa en el 1% anual³. De los pacientes incluidos en el estudio, ninguno presentó complicaciones o precisó ingreso hospitalario relacionados con el úlcus péptico durante el período de evaluación (unos 24 meses; seguimiento medio: 12 meses). También es poco habitual que se comuniquen los estudios con resultados negativos, lo que añade un nuevo sesgo a los análisis del tipo coste-efectividad basados en los resultados del metaanálisis. Por último, este tipo de estudios presenta los resultados de ensayos clínicos, alejados en la mayoría de los casos de lo que sucede en la práctica clínica habitual.

En nuestro caso, un elemento esencial para comparar las dos estrategias terapéuticas de erradicación frente a *H. pylori* fue que el estudio se realizó en un ámbito de actuación real como es la atención primaria. Esto permite una evaluación de la efectividad y no sólo de la

eficacia valorada en los ensayos clínicos. Este hecho ha condicionado también la forma en que se han calculado los costes farmacológicos, costes relacionados con las presentaciones disponibles en el mercado y no ajustados a las dosis exactas. Los puntos finales secundarios se establecieron para aquellos pacientes a los que se realizó una gastroscopia tras una segunda pauta de erradicación fallida o bien para aquellos que se negaron a realizarla. Estos pacientes requieren nuevos costes derivados de la propia prueba, cultivos, nueva pauta de erradicación personalizada, etc. El cálculo de estos nuevos costes debería imputarse a la estrategia aplicada al grupo 1, porque en el grupo 2 ningún paciente había llegado a esta situación. No se realizó el cálculo debido a que el resultado final establecía una peor relación de coste-efectividad precisamente para la estrategia del grupo 1.

El análisis de sensibilidad demuestra la consistencia de los resultados. En casi todos los escenarios posibles la estrategia de erradicación aplicada al grupo 2 resultó más eficiente. La estrategia de erradicación aplicada al grupo 1 sólo resultó más eficiente en dos situaciones: el caso más favorable de una tasa de erradicación global del 88,8%, con una tasa de éxito inicial para la pauta cuádruple del 85,4%, y la ampliación hipotética del coste OCA inicial a 10 días. En este último caso por un escaso margen, aun a pesar de mantener la tasa de erradicación, con una duración de tratamiento de 7 días establecido en este estudio.

Nuestro estudio confirma, incluso con un análisis de coste-efectividad, que la estrategia de administrar primero OCA y luego una pauta de rescate con OTBM en los fracasos, es probablemente la más adecuada en la actualidad en nuestro medio, de acuerdo con otros estudios observacionales³⁶. Además, se demuestra que en la práctica real el condicionante más importante de la eficiencia es la eficacia del tratamiento, por lo que los resultados de los ensayos clínicos sí que permiten prever en gran medida cuál será el comportamiento de una pauta en la práctica clínica real, como sugerían los datos de Sonnenberg et al¹¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soll AH. Gastric, duodenal and stress ulcer. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, editores. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, and management. Filadelfia: WB Saunders, 1993; 580-679.
2. Sáinz Samitier R, Gomollón García F, Montoro Huguet M. Úlcera péptica. En: Vilardell F, editor. Enfermedades digestivas. Madrid: Libros Principes, 1998; 581-622.
3. Graham DY. Evolution of concepts regarding *Helicobacter pylori*: from a cause of gastritis to a public health problem [editorial]. Am J Gastroenterol 1994; 4: 469-472.

4. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven years follow-up. *Lancet* 1994; 343: 258-260.
5. Boixeda D, Gisbert JP, Cantón R, Álvarez Baleriola I, Bermejo F, Aller R et al. *Helicobacter pylori*, úlcera gástrica y antiinflamatorios no esteroideos. *Med Clin (Barc)* 96; 106: 209-212.
6. NIH Consensus Development Panel. *Helicobacter pylori* peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69.
7. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European Concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
8. Lam SK, Talley NJ. *Helicobacter pylori* consensus. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* Infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1-12.
9. Badia X, Segú JL, Ollé A. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias para el tratamiento de la úlcera duodenal. *PharmacoEconomics* 1997; 11: 367-376.
10. Sonnenberg A, Townsend WF. Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics. *Arch Intern Med* 1995; 155: 922-928.
11. Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF, Vakil N, Bloom BS. Cost savings in duodenal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies. *Arch Intern Med* 1998; 158: 852-860.
12. Lind T, Van Zaten SV, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH 1 Study. *Helicobacter* 1996; 3: 138-144.
13. Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with one-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; 116: 248-253.
14. De Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 817-820.
15. Gisbert JP, Mur M, Boixeda D, Ceña G, Martín de Argila C, Álvarez I 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.
16. Comet R, Calvet X, Navarro M, García N, Sanfeliu I. Omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante 7 días en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 81-83.
17. Martín Mir ML, Val J, Fuentes J, García S, Yus C, Simón MA, Gomollón F. Efectividad en la erradicación de *Helicobacter pylori* de la pauta basada en omeprazol, amoxicilina y claritromicina. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 432-436.
18. Gomollón F, Ducons JA, Gimeno L, Fuentes J, García S, Vera J et al. The ideal therapy must be defined in each geographical area: experience with a quadruple therapy in Spain. *Helicobacter* 1998; 3: 110-114.
19. Taylor JL, Zagari M, Murphy K, Freston JW. Pharmacoeconomic comparison of treatments for eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1997; 157: 87-97.
20. Jovell AJ, Aymerich M, García-Altés A, Serrat-Prat M. Evaluación de la eficacia, seguridad y coste-efectividad del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* asociado a úlcera duodenal. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut, 1998.
21. El País. Anuario 1998. Madrid: Ed. El País, 1998.
22. Vademecum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de parafarmacia. Métodos de diagnóstico (38.ª ed.). Madrid: Ed. MEDICOM, 1997.
23. Hodgson TA, Meiners MR. Cost of illness methodology: a guide to current practices and procedures. Milkbank memorial Found. Quarterly Health and Society 1982; vol. 60, n.º 3.
24. Lamouliatte H, Cayla R. *Helicobacter pylori* eradication with one-week triple therapy: meta-analysis of French studies [resumen]. *Gut* 1998; 43 (Supl 3): 287.
25. Savarino V, Neri M, Vigneri S. PPI-Based triple therapy in the eradication of *H. pylori* [carta]. *Gastroenterology* 1999; 117: 746-747.
26. Calvet X, López-Lorente MT, Cubells MJ, Baré M, Gálvez E, Molina E. Two-week dual vs one-week triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection in primary care: a multicenter, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 781-785.
27. De Boer WA, Van Etten RJXM, Schade RWB, Ouwehand ME, Schneeberger PM, Tytgat GNJ et al. 4-day lansoprazole quadruple therapy. A highly effective cure for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1778-1782.
28. Ducóns JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollón F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of one-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 775-780.
29. Kadayifçi A, Simsek H. Does smoking influence the eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer healing with different regimens? *Int J Clin Pract* 1997; 51: 516-517.
30. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-496.
31. Van der Hulst RWM, Van der Ende A, Homan A, Roorda P, Dankert J, Tytgat GNJ. Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 1998; 42: 166-169.
32. Treiber G. The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 246-257.
33. Forné M, Viver JM, Esteve M, Fernández-Bañares F, Lite J, Espinós JC et al. Randomized clinical trial comparing two one-week triple-therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer healing. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 35-38.
34. Baena Díez JM, Sancho Perpiñán A, López Mompó C, Rams Rams F, Jiménez Navarrete S, Comet Jaumet D. Tratamiento con omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante una semana. Efectividad y tolerancia en la erradicación de *Helicobacter pylori* en atención primaria. *Aten Primaria* 1998; 22: 547-551.
35. Lerang F, Moun B, Ranghildstveit E, Sandrei PK, Tolas P, Whist JE et al. Simplified 10-day bismuth triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection: experience for clinical practice in a population with a high frequency of metronidazole resistance. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 212-216.
36. Elizalde JR, Borda F, Jara C, Martínez A, Rodríguez C, Jiménez J. Eficacia de dos tratamientos consecutivos en la erradicación de *Helicobacter pylori*. *An Sis San Navarra* 1998; 21 (Supl 2): 83-88.