

## Eficacia del sulfato de zinc en el tratamiento de la úlcera péptica: un estudio clínico randomizado doble ciego

Felipe Muñoz F.<sup>1</sup>, Javier Sandoval S.<sup>1</sup>, Javier Uribe M.<sup>1</sup>, Francisco Torres V.<sup>1</sup>,  
Claudia Cabeza G.<sup>1</sup>, Alex Arenas A.<sup>2,3</sup> y José Ignacio Vargas<sup>2</sup>

Efficacy of zinc sulfate in peptic ulcer disease: a randomized double-blind clinical trial study

### Pregunta clínica

En pacientes con úlcera péptica ¿es útil el uso de sulfato de zinc para mejorar su respuesta a la terapia estándar?

Para responder esta pregunta se revisará el siguiente artículo: Yazdanpanah K, Parhizkar B, Sheikhesmaeili F, Roshani M, Nayebi M, Gharibi F. Efficacy of zinc sulfate in peptic ulcer disease: a randomized double-blind clinical trial study. JCDR 2016; 10:11-15<sup>1</sup>.

### Contexto

La úlcera péptica (UP) es una lesión que puede afectar el estómago y el duodeno proximal, caracterizada por una solución de continuidad de la mucosa (erosión) que alcanza la submucosa, pudiendo extenderse por todo el espesor de la pared (perforación)<sup>2,3</sup>. En la práctica clínica, la sospecha diagnóstica es en base a un cuadro de dolor epigástrico característico y su diagnóstico definitivo se realiza a través de la visión endoscópica directa de la lesión, que se define como una solución de continuidad con profundidad perceptible, con diámetro mayor de 5 mm<sup>3</sup>.

El 10% de la población occidental desarrollará una UP en algún momento de su vida, ocurriendo en el 70% de los casos entre los 25 a 64 años, con mayor frecuencia en hombres. Se estima que 15.000 personas mueren al año por complicaciones como hemorragia o perforación, y el gasto promedio de los sistemas de salud, directo o indirecto, de la enfermedad se proyecta en diez billones de dólares anuales<sup>4</sup>.

En cuanto su etiopatogenia, sus principales factores de riesgo son la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)<sup>5</sup>. En Chile, de los pacientes que sufren de UP, más del 80% están infectados por *H. pylori*<sup>6</sup>.

El tratamiento óptimo de la UP es en base a inhibidores de la bomba de protones (IBP) para controlar el ambiente ácido y la erradicación del *H. pylori* si se demuestra su presencia<sup>3</sup>.

El zinc es un catión divalente con un rol esencial en más de 300 enzimas, las cuales participan en procesos bioquímicos importantes en el organismo, teniendo un importante rol en el desarrollo neurológico y del sistema inmune<sup>7</sup>. El déficit de zinc se ha asociado a múltiples condiciones como hipogonadismo, anorexia, dermatitis, retardo del crecimiento, déficit inmune<sup>8</sup> y tiene un importante rol en la curación de heridas<sup>9</sup>. Se ha descrito que su co-administración junto a antibióticos para el tratamiento de las neumonías severas reduce la mortalidad, pero no mejora la eficacia del tratamiento<sup>10</sup>. Existen estudios que muestran una exitosa acción anti inflamatoria y anti ulcerosa del uso de sales de zinc en ratas<sup>11</sup>. Se le ha atribuido una función citoprotectora al inhibir la secreción de ácido gástrico por las células secretagogas del estómago<sup>12</sup>, aun así, falta demostrar si posee un efecto terapéutico que pueda reemplazar a los inhibidores de la bomba de protones usados actualmente en el tratamiento de la UP<sup>13</sup>, estos efectos pueden ser explicados en parte por su efecto en los organelos lisosomales de las células secretoras<sup>14</sup>.

El objetivo de este estudio es investigar el efecto terapéutico del uso del zinc en el tratamiento de la UP.

### Métodos

#### Características generales

**Pacientes:** Se incluyeron 90 pacientes diagnosticados de UP por la Unidad de Endoscopia del Hospital Tohid de Sanandaj en Irán entre el 2013 y 2014. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno de intervención y otro control, por método de bloques aleatorios. Los criterios de inclusión y exclusión se pueden ver en la Tabla 1.

<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.

<sup>3</sup>Complejo Asistencial Dr. Sótero Del Río, Puente Alto, Santiago, Chile.

#### Correspondencia a:

Dr. Alex Arenas., Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay #362, Santiago, Chile  
Tel: [+56 2] 2354 3822. afarenas@gmail.com

## Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Úlcera péptica observable en endoscopia	Síntomas de malignidad
Edad > 20 años	Patología de carácter maligno
	Paciente que rechaza endoscopia
	Falta de voluntad para continuar tratamiento
	Cese de tratamiento por más de 2 días
	Enfermedad con absorción alterada (cirrosis o enfermedad celíaca)

A cada paciente se les midieron los niveles séricos de zinc.

De acuerdo al resultado del Test de Ureasa (TU), si éste fue positivo se indicó la triple terapia estándar, compuesta de amoxicilina, claritromicina y omeprazol (IBP) por 14 días. Post terapia de erradicación, según diámetro de UP se complementó tratamiento con IBP. Para UP mayor de 3 cm se agregaron 4 semanas más de omeprazol, si UP menor a 3 cm sólo se agregaron 2 semanas.

Para TU negativo, sólo se indicó omeprazol, no se describe duración. Pruebas serológicas para *H. pylori* fueron empleada en los falsos negativos del TU, como pacientes con sangrado gastrointestinal, consumidores de IBP o consumo de antibióticos las dos semanas previas a la endoscopia.

**Intervención:** La terapia del grupo intervención (45 pacientes) fue complementada con una dosis diaria de sulfato de zinc oral de 220 mg, mientras que en el grupo control (45 pacientes) fue complementada con placebo.

**Resultado (outcome):** El *outcome* primario fue la tasa de respuesta al tratamiento, cuya definición no es explicitada en el estudio, y el *outcome* secundario fue el tamaño de la UP, ambos definidos en una segunda evaluación endoscópica por el mismo endoscopista quien realizó la endoscopia diagnóstica en el mismo centro y bajo las mismas condiciones.

### Evaluación de validez interna

**Diseño:** Estudio clínico con grupos paralelos randomizado doble ciego.

**Aleatorización:** Se realizó una aleatorización por bloques de cuatro, con ocultamiento de la secuencia de randomización.

**Grupos de estudio:** Existe diferencia significativa entre la edad promedio del grupo de intervención vs el grupo control ( $p = 0,02$ ). Pero sin diferencias en

género, presencia de *H. pylori* y otras variables descritas en Tabla 2.

Los síntomas propios del cuadro de UP fueron documentadas en cuestionarios previo a la intervención y fueron analizadas por métodos estadísticos variados, sin diferencias significativas, excepto por el dolor inmediatamente después de las comidas el cual era más prevalente en el grupo de intervención ( $p = 0,015$ ), y el dolor con intervalo de tiempo después de las comidas, más prevalente en el grupo control ( $p = 0,018$ ).

**Ciego:** Tanto los endoscopistas como los pacientes fueron ciegos en este estudio, se administró un placebo de iguales características a la droga original. Si bien no está explícito, se puede inferir que los encargados del análisis de los datos no fueron ciegos.

**Seguimiento:** 4 pacientes fueron excluidos del estudio, 3 pacientes del grupo intervención y 1 del grupo control, por complicaciones durante el estudio y exclusión voluntaria, por lo que se realizó seguimiento a 86 de 90 pacientes iniciales.

**Escenario:** Estudio fue realizado en el Hospital Tohid de Sanandaj en Irán.

**Análisis de los datos:** Por protocolo, no hay intención por tratar.

**Tiempo de seguimiento:** Si bien se menciona que los tratamientos podían durar entre 4 a 6 semanas, no se explicita el período de tiempo en que se realiza la segunda endoscopia en el estudio.

**Interrupción precoz:** No documentada.

**Tratamiento:** existen diferencias en la duración de la terapia con IBP dependiente de la presencia o no de *H. pylori* y del diámetro de la UP. No se hace referencia a diferencia de tiempo de seguimiento entre ambos grupos.

Tabla 2. Características de grupos

Variable	Grupo	Intervención n (%)	Control n (%)	Valor p
Género	Hombre	36 (81,8)	34 (81,0)	0,92
	Mujer	8 (18,2)	8 (19,0)	
Tabaquismo	Sí	19 (43,2)	11 (26,2)	0,1
	No	25 (56,8)	31 (76,8)	
Alcohol	Sí	3 (6,8)	1 (2,4)	0,62
	No	41 (93,2)	41 (97,6)	
Edad promedio		47,5 ± 17,2	52,6 ± 18,4	0,02
Uso de AINES	Sí	23 (52,3)	23 (54,8)	0,82
	No	21 (47,7)	19 (45,2)	
Sitio de la úlcera	Estómago	24 (55,5)	25 (59,6)	0,64
	Duodeno	20 (45,5)	17 (40,4)	
TU	Positivo	32 (72,7)	35 (83,3)	0,24
	Negativo	12 (27,3)	7 (16,7)	
IgG	Sí	32 (72,7)	34 (81,0)	0,45
	No	12 (27,3)	8 (19,0)	

AINES: Anti inflamatorios No Esteroidales; IgG: Inmunoglobulina G; TU: Test de Ureasa.

### Resultados principales

La Tabla 3 resume los principales resultados de este estudio.

En la respuesta al tratamiento en los grupos de intervención y control no mostró una diferencia significativa estadísticamente ( $p = 0,85$ ). Sin embargo, al considerar los pacientes de ambos grupos sólo con respuesta al tratamiento, éstos tuvieron en su mayoría niveles séricos normales de zinc (77,5% vs 22,5%,  $p = 0,019$ ). En cuanto al tamaño de la UP, el grupo intervención mostró significativamente un menor diámetro ( $p = 0,0001$ ). No hubo diferencias entre la media del nivel de zinc entre ambos grupos ( $p = 0,4$ ).

### Comentarios

#### Riesgo de Sesgo

El estudio analizado posee un diseño metodológico adecuado. Los participantes fueron randomizados y se realizó un doble ciego de los pacientes y los

endoscopistas. Ambos grupos tuvieron pérdidas en sus números iniciales, quienes fueron excluidos en el análisis posterior. Se dejaron claramente especificados los criterios de inclusión y exclusión del estudio. La randomización se realizó en bloques, lo que permite que los grupos sean similares y comparables, aun así, presentaron diferencias significativas en la edad, donde el grupo intervenido fue más joven que el grupo control, lo que pudo haber favorecido a una mejor respuesta<sup>15</sup>.

Dentro de las limitaciones del estudio destaca el bajo número de pacientes considerados para cada grupo lo cual limita los resultados y posibles conclusiones. Por otro lado, si bien se tomaron medidas para disminuir el sesgo como la randomización por bloques, en este estudio se realizó un análisis por protocolo y no por tratar, indicando que hubo pacientes que abandonaron el estudio y estos se excluyeron del análisis, aumentando el riesgo de sesgo y perdiendo el efecto logrado con la randomización<sup>16</sup>.

Tomando en cuenta los datos anteriores, y conside-

Tabla 3. Principales resultados

	Respuesta positiva n (%)	Respuesta negativa n (%)	Tamaño de la úlcera (mm)	Zinc sérico (mg/dl) (% en rango normal)
Grupo intervención	36 (81,8)	8 (18,2)	11,1 ± 3,6	81,9 ± 16,4 (79,1)
Grupo control	35 (83,3)	7 (16,7)	15,4 ± 7,3	78,9 ± 17,4 (64,3)
(Valor p)	0,85		0,0001	0,4

rando que existe ambigüedad en los tiempos de seguimiento y la medición de la respuesta al tratamiento, según *The Cochrane Collaboration*<sup>17</sup>, el riesgo de sesgo de este estudio es alto.

### Relevancia de los datos

Respecto al *outcome* primario, entendido como la modificación de la respuesta al tratamiento de la úlcera péptica con el uso sulfato de zinc, no existieron diferencias significativas entre una respuesta positiva y negativa entre grupo control e intervención. Los criterios para definir esta respuesta no fueron definidos a priori en la metodología y se infiere que queda a evaluación del criterio del endoscopista o a los síntomas referidos del paciente, esto resta validez a los resultados, no teniendo una objetivación adecuada.

Como *outcome* secundario, los autores llegan a la conclusión de que el sulfato de zinc reduce el tamaño de la úlcera péptica, y estando el zinc en niveles normales mejora el proceso de cicatrización. No se detalla tamaño de la UP inicial antes del tratamiento y tampoco si había diferencias entre ambos grupos.

### Validez externa

El objetivo principal de este estudio es mostrar la eficacia que presenta la inclusión de sulfato de zinc en el tratamiento de úlcera péptica, sin embargo, no se logra demostrar dicho *outcome*. Se señala que quizás dosis más altas podrían ser efectivas, lo cual es poco relevante clínicamente hasta que no se realicen otros estudios con distintas dosis.

Es importante destacar en este estudio, que no se describe la tasa de erradicación para *H. pylori*, factor relevante para tomar en cuenta el verdadero efecto del sulfato de zinc. Lograr la erradicación del *H. pylori* en contexto de una UP, es una indicación establecida y perentoria en las principales guías de la literatura internacional<sup>18-20</sup>. Por otra parte, se utilizó la triple terapia estándar, que ha sido el esquema recomendado por años por la guía GES 2013<sup>21</sup>, pero últimamente se ha descrito un aumento de las tasas de resistencia a claritromicina y una disminución en la eficacia de erradicación. En Chile, dos estudios de resistencia a claritromicina, utilizando técnicas moleculares informaron tasas de resistencia de 31,8% y 46% en pacientes adultos<sup>22,23</sup>, valores sobre el 15% recomendado por las guías, que hacen perder la vigencia de la triple terapia estándar<sup>18,19</sup>.

### Conclusiones

La UP es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial con un alto impacto en el gasto en salud. El uso de sulfato de zinc pareciera no mejorar la tasa de respuesta a tratamiento, y se plantea que pudiera eventualmente disminuir el tamaño de la úlcera y promover su curación, pero para lo cual se necesitan más estudios de mejor calidad. Sugerimos para el manejo de la UP, como eje central, diagnosticar y tratar el *H. pylori* con el mejor esquema disponible, de acuerdo a los estudios de resistencia local.

### Referencias

1. Yazdanpanah K, Parhizkar B, Sheikhesmaeili F, Roshani M, Nayebi M, Gharibi F. Efficacy of zinc sulfate in peptic ulcer disease: a randomized double-blind clinical trial study. *JCDR* 2016;10:11-5.
2. Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine. New York, USA: McGraw-Hill Medical; 2008.
3. Riquelme A, Arrese M, Espino A, Ivanovic-Zuvic D, Latorre G, editors. Manual de Gastroenterología Clínica. Santiago: Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; 2015. pp 103-18.
4. Weitz J, Berger Z, Sabah S, Silva H, editors. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. Santiago: Sociedad Chilena de Gastroenterología; 2013. pp 137-46.
5. Lanas A, Chan F. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; S0140-6736:32404-7.
6. Ortega J, Espino A, Calvo A, Verdugo P, Pruyas M, Nilsen E, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna: Análisis de 5.664 pacientes. *Rev Med Chile* 2010;138:529-35.
7. López de Romaña D, Castillo C, Diazgranados D. El zinc en la salud humana-1. *Rev Chil Nutr.* 2010;37: 234-39.
8. Goldschmid S, Graham M. Trace element deficiencies in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1989; 18:579.
9. Agren MS. Studies on zinc in wound healing. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 1990;154:1-36.
10. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J* 2017. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/crj.12646.
11. Gawel M, Lipkowska A, Herman M, Piekoszewski W, Gomolka E, et al. Chronic treatment with zinc hydroxyspartate induces anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activity in rats. *Pharmacol Rep* 2014;66:862-6.
12. Kirchoff P, Socrates T, Sidani S, Duffy A, Breidhardt T, et al. Zinc salts provide a novel, prolonged and rapid inhibition of gastric acid secretion. *Am J Gastroenterol* 2011;106:62-70.
13. Skrovaneck S, DiGuilio K, Bailey R, Huntington W, Urbas R. Zinc and gastrointestinal disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5: 496-513.
14. Pfeiffer CJ, Cho CH, Cheema A, Saltman

- D. Reserpine-induced gastric ulcers: protection by lysosomal stabilization due to zinc. *Eur J Pharmacol* 1980;61(4):347-53.
15. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes J. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México* 2004;46:559-84.
  16. Capurro D, Gabrielli L, Letelier L. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Med Chile* 2004;132(12):1557-60.
  17. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. Cochrane Collab. 2011; Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org/> [Consultado el 13 de mayo de 2017].
  18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
  19. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):51-69. e14.
  20. Chey WD, Leontidiás G, Howden C, Moss S. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017.
  21. MINSAL. GPC: Tratamiento de erradicación de *H. pylori* en el paciente con úlcera péptica. 2013; Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Helicobacter-pylori-en-paciente-con-úlcer-péptica.pdf> [Consultado el 13 de mayo de 2017].
  22. Salinas A, Oroscó J, Rivera C, Mezzano G, Montenegro C, Rojas R, et al. Detección de la resistencia del *Helicobacter pylori* a la claritromicina mediante nueva técnica de biología molecular (Abstract). *Gastroenterol latinoam* 2015;26 Supl 2:S95-S96.
  23. González-Hormazabal P, Musleh M, Escandar S, Valladares H, Enrique L, Castro VG, et al. Prevalence of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* in Santiago, Chile, estimated by real-time PCR directly from gastric mucosa. *BMC Gastroenterology* 2018;18:9.