

Inés Ariño Pérez

# Evolución del manejo y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*: 2010-2019.

Director/es

Dr. D. Ángel Lanas Arbela

Dr. D. Carlos Sostres Homedes

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

EVOLUCIÓN DEL MANEJO Y TRATAMIENTO DE  
LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI:  
2010-2019.

Autor

Inés Ariño Pérez

Director/es

Dr. D. Ángel Lanas Arbeloa  
Dr. D. Carlos Sostres Homedes

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Escuela de Doctorado

2021



## Tesis doctoral

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología  
Facultad de Medicina - Universidad de Zaragoza - 2021



Universidad Zaragoza

# EVOLUCIÓN DEL MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*: 2010-2019.

## DOCTORANDO

Inés Ariño Pérez

---

## DIRECTORES

Dr. Ángel Lanás Arbeloa  
Dr. Carlos Sostres Homedes







# ***ÍNDICE DE CONTENIDOS***

|   |    |
|---|----|
| <b>1. ABREVIATURAS</b> .....  | 11 |
| <b>2. RESUMEN</b> .....   | 15 |
| <b>3. INTRODUCCIÓN</b>  |    |
| 3.1. DESCUBRIMIENTO .....   | 21 |
| 3.2. EPIDEMIOLOGÍA Y VÍAS DE TRANSMISIÓN .....                        | 21 |
| 3.3. PATOGÉNESIS E HISTOPATOLOGÍA .....                               | 22 |
| 3.4. ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN .....                      | 23 |
| 3.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS .....                                       | 24 |
| 3.6. TRATAMIENTO .....  | 25 |
| 3.6.1. INDICACIONES DE TRATAMIENTO .....                              | 26 |
| 3.6.2. EVOLUCIÓN DE LAS RECOMENDACIONES SOBRE<br>EL TRATAMIENTO ..... | 27 |
| 3.7. RESISTENCIAS .....   | 29 |
| <b>4. ESTADO ACTUAL y OBJETIVOS</b> .....                             | 31 |
| <b>5. METODOLOGÍA</b>   |    |
| 5.1. BLOQUE 1   |    |
| 5.1.1. DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO .....                               | 37 |
| 5.1.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ESTRATEGIA DE MUESTREO .....            | 37 |
| 5.1.3. VARIABLES A ESTUDIO .....                                      | 37 |
| 5.1.4. PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS .....                       | 39 |
| 5.1.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....                                     | 39 |
| 5.1.6. FINANCIACIÓN Y CONSIDERACIONES ÉTICAS .....                    | 40 |
| 5.2. BLOQUE 2   |    |
| 5.2.1. DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO .....                               | 41 |
| 5.2.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ESTRATEGIA DE MUESTREO .....            | 42 |
| 5.2.3. VARIABLES A ESTUDIO .....                                      | 42 |
| 5.2.4. PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS .....                       | 43 |
| 5.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....                                     | 44 |
| 5.2.6. FINANCIACIÓN Y CONSIDERACIONES ÉTICAS .....                    | 45 |

|           |  |     |
|-----------|--|-----|
| <b>6.</b> | <b>RESULTADOS BLOQUE 1</b>                               |     |
| 6.1.      | DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA MUESTRA.....     | 49  |
| 6.1.1.    | ALERGIAS, CENTRO, EDAD Y SEXO.....                       | 49  |
| 6.1.2.    | SÍNTOMAS.....  | 50  |
| 6.1.3.    | INDICACIÓN DE TRATAMIENTO.....                           | 51  |
| 6.1.4.    | MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....                                | 52  |
| 6.2.      | GENERALIDADES EN EL TRATAMIENTO.....                     | 54  |
| 6.3.      | PACIENTES NO ALÉRGICOS A PENICILINA                      |     |
| 6.3.1.    | PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO                             |     |
| 6.3.1.1.  | PRESCRIPCIÓN.....  | 55  |
| 6.3.1.2.  | EFICACIA.....  | 59  |
| 6.3.2.    | SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO                             |     |
| 6.3.2.1.  | PRESCRIPCIÓN.....  | 72  |
| 6.3.2.2.  | EFICACIA.....  | 75  |
| 6.4.      | PACIENTES ALÉRGICOS A LA PENICILINA                      |     |
| 6.4.1.    | PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO                             |     |
| 6.4.1.1.  | PRESCRIPCIÓN.....  | 88  |
| 6.4.1.2.  | EFICACIA.....  | 91  |
| 6.4.2.    | SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO                             |     |
| 6.4.2.1.  | PRESCRIPCIÓN.....  | 97  |
| 6.4.2.2.  | EFICACIA.....  | 98  |
| 6.5.      | TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y SUCESIVAS                 |     |
| 6.5.1.    | PRESCRIPCIÓN.....  | 101 |
| 6.5.2.    | EFICACIA.....  | 103 |
| 6.5.3.    | LÍNEAS SUCESIVAS.....                                    | 107 |
| 6.6.      | TRATAMIENTOS NO TESTADOS Y ABANDONO DEL SEGUIMIENTO..... | 108 |
| <b>7.</b> | <b>RESULTADOS BLOQUE 2</b>                               |     |
| 7.1.      | DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LA MUESTRA.....     | 113 |
| 7.2.      | CONCORDANCIA DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....                | 113 |
| 7.3.      | EVALUACIÓN DE RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS.....             | 116 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>8. DISCUSIÓN BLOQUE 1</b>                  | <b>121</b> |
| <b>9. DISCUSIÓN BLOQUE 2</b>                  | <b>137</b> |
| <b>10. CONCLUSIONES</b>                       | <b>143</b> |
| <b>11. ANEXOS</b>                             | <b>147</b> |
| <b>12. ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS</b> | <b>185</b> |
| <b>13. BIBLIOGRAFÍA</b>                       | <b>191</b> |



## ***1. ABREVIATURAS***



|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>ADN</b>              | Ácido desoxirribonucleico   |
| <b><i>H. pylori</i></b> | <i>Helicobacter pylori</i>  |
| <b>HCU</b>              | Hospital clínico universitario Lozano Blesa, Zaragoza   |
| <b>HOP</b>              | Hospital general Obispo Polanco, Teruel   |
| <b>HP-EuReg</b>         | Registro europeo del manejo de <i>Helicobacter pylori</i>   |
| <b>IBMT</b>             | Cuádruple terapia con bismuto: IBP+subcitrate de bismuto+ metronidazol + tetraciclina/doxiciclina |
| <b>IBP</b>              | Inhibidor de la bomba de protones   |
| <b>IC</b>               | Inmunocromatografía   |
| <b>IC95%</b>            | Intervalo de confianza del 95%  |
| <b>ICA</b>              | Triple terapia clásica: IBP+ claritromicina+ amoxicilina  |
| <b>ICAM</b>             | Cuádruple terapia sin bismuto, concomitante: IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol       |
| <b>ICL</b>              | IBP+claritromicina + levofloxacino  |
| <b>ICM</b>              | IBP+ claritromicina+ metronidazol   |
| <b>IgG</b>              | Inmunoglobulinas tipo G   |
| <b>ILA</b>              | Triple terapia con levofloxacino: IBP+ levofloxacino+ amoxicilina                                 |
| <b>ILAB</b>             | IBP+ levofloxacino+ amoxicilina+ subcitrate de bismuto  |
| <b>ILC</b>              | IBP+ levofloxacino+ claritromicina  |
| <b>IML</b>              | IBP+ metronidazol + levofloxacino   |
| <b>IPylera®</b>         | IBP+Pylera®(cápsula 3 en 1: bismuto+ metronidazol+ tetraciclina)                                  |
| <b>ITT</b>              | Análisis por intención de tratar  |
| <b>MALT</b>             | Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas   |
| <b>PCR</b>              | Reacción en cadena de la polimerasa   |
| <b>PP</b>               | Análisis por protocolo  |



## **2. RESUMEN**



## INTRODUCCIÓN

La bacteria *Helicobacter pylori* infecta aproximadamente a la mitad de la población mundial, y puede producir patología como dispepsia, úlcera gástrica y/o duodenal y cáncer gástrico, principales indicaciones de tratamiento. Existen métodos diagnósticos invasivos (basados en la gastroscopia) como es la histología, y otros métodos no invasivos como son el test de urea en aire espirado o la detección de antígeno en heces. El tratamiento se basa en un inhibidor de la bomba de protones asociado a 2 o 3 antibióticos, tomados de 7 a 14 días. El aumento en la resistencia bacteriana en las últimas décadas ha conducido a un cambio constante en las recomendaciones terapéuticas por parte de los comités de expertos para poder mantener cifras aceptables de eficacia o incluso mejorarla. En Aragón apenas hay estudios recientes sobre eficacia y resistencia bacteriana, y el conocimiento de éstos a nivel local permite la elección del tratamiento más adecuado.

## OBJETIVOS

Determinar la eficacia de los distintos tratamientos en nuestra área sanitaria. Describir el manejo clínico de los pacientes infectados y analizar su adecuación a guías clínicas. Analizar la asociación e influencia de distintas variables sociodemográficas y clínicas sobre la eficacia. Evaluar la capacidad diagnóstica de distintos métodos diagnósticos y su concordancia. Evaluar las tasas de resistencia antibiótica.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de infección por *Helicobacter pylori* y tratados por primera vez entre 2010 y 2019, ambos incluidos, en dos centros de Aragón (Hospital clínico universitario Lozano Blesa de Zaragoza y Hospital general Obispo Polanco de Teruel), que recogió la práctica clínica diaria: síntomas, métodos diagnósticos, tratamientos prescritos y su eficacia. Se hizo análisis descriptivo y estudio de

asociación entre eficacia y otras variables con el estadístico *Chi Cuadrado*, y se obtuvo la influencia de dichas variables sobre la eficacia mediante *Odds ratio* tras análisis de regresión logística. Por otro lado, se realizó un estudio prospectivo de análisis de muestras obtenidas mediante gastroscopia para evaluar concordancia entre distintos métodos diagnósticos (mediante *kappa* de Cohen) y realizar antibiograma para evaluación de las resistencias.

## RESULTADOS

Se evaluaron 1730 pacientes con una edad media de 50,5 años. El 59,8% fueron mujeres y el 58% menores de 55 años. La gastroscopia fue el método diagnóstico más utilizado (70,1%), seguido del test de aliento (28,8%).

Los pacientes recibieron entre 1 y 5 líneas de tratamiento, aplicándose un total de 2260 tratamientos, el 58% de ellos indicados por dispepsia y el 16% por úlcera. A principios de la década se usaron más las pautas triples como ICA o ICL en alérgicos a penicilina, pero a partir de 2014 aumentó el uso de terapias cuádruples como ICAM, y a partir de 2016 comenzó el uso de IPylera®.

La eficacia global por intención de tratar tras una primera línea de tratamiento fue del 69,8%, siendo mayor con las terapias cuádruples ICAM e IPylera®, que alcanzaron el 84,5% al optimizar su prescripción (aumentando la duración del tratamiento y utilizando IBPs de nueva generación). La eficacia también fue mayor al utilizar tratamientos recomendados en las guías clínicas, si bien la adecuación de los tratamientos de primera línea a las guías en pacientes no alérgicos fue del 76,4%, usándose en ocasiones tratamientos no recomendados y tratando patologías sin indicación de tratamiento (como rosácea o coriorretinopatía). No hubo diferencias de eficacia entre los dos centros ni entre los dos grupos de edad establecidos, salvo con la terapia ILA, que fue tanto en primera como en segunda línea más eficaz en menores de 55 años que en pacientes superando esa edad. La eficacia fue un 5% mayor en hombres que en mujeres no alérgicos a penicilina ( $p=0,021$ ).

La terapia de segunda línea más utilizada en no alérgicos a penicilina fue la triple con levofloxacino hasta 2016 cuando comenzó a usarse Pylera®, con eficacia mayor del 70%. La edad influyó en la eficacia, siendo un 14% más alta en los pacientes menores de 55 años ( $p=0,006$ ).

Un 2,5% de los pacientes abandonaron en algún momento el seguimiento clínico, teniendo más probabilidad los hombres, los menores de 55 años, y los diagnosticados mediante test de aliento.

En el segundo bloque, la parte prospectiva del estudio, se incluyeron finalmente a 66 pacientes. Los test diagnósticos con mayor concordancia y sensibilidad fueron la PCR de tejido gástrico y la histología. El cultivo tuvo una sensibilidad menor al 70% debido a sobrecrecimiento bacteriano. La resistencia primaria a claritromicina fue del 11,1% y a metronidazol del 44,4%, aunque un 31,7% de los casos presentaron sensibilidad a todos los antibióticos.

## CONCLUSIONES

El manejo de la infección es heterogéneo entre centros, y en ocasiones discrepante con las recomendaciones de las sociedades científicas. La mayor eficacia en nuestra muestra se ha alcanzado con ICAM y con Pylera®, confirmando así su alta eficacia en nuestro medio, si bien la eficacia de los tratamientos en práctica clínica real aún no alcanza el 90%. El uso de terapias triples debería abandonarse por influir negativamente en la eficacia. El tratamiento con la triple terapia de levofloxacino ha sido menos eficaz en mayores de 55 años que en menores, por lo que desaconsejamos su uso en este grupo de pacientes. Debería prescribirse siguiendo las recomendaciones de las guías en cuanto a fármacos y duración para obtener mayor eficacia. La resistencia bacteriana antibiótica ha aumentado en la última década.



### **3. *INTRODUCCIÓN***



### 3.1. Descubrimiento

Fue a finales del siglo XIX cuando se comenzó a describir la presencia de bacterias espirilares en estómagos de cadáveres animales y humanos, siendo reportada como espiroquetas en el año 1940, tras su hallazgo en mucosa gástrica humana (1). Posteriormente, otros grupos de investigación asociaron la presencia de estos microorganismos gástricos a patología clínica, pero sin gran acierto.

En los años 70, el joven patólogo australiano J. Robin Warren comenzó a interesarse en la patología gástrica, en concreto en la gastritis, incitado por la creciente toma de biopsias a través de los primeros endoscopios rígidos. Fue en 1979 cuando, en una biopsia con hallazgos de gastritis crónica aguda severa, Warren identificó lo que parecían pequeños y curvados bacilos junto a la superficie mucosa. Sus compañeros aceptaron la existencia de la bacteria pero menospreciaron su significado clínico, hasta que el gastroenterólogo Barry J. Marshall se interesó en dichos hallazgos y se incorporó a sus investigaciones (2). Finalmente en 1984 Warren y Marshall publicaron en la revista *The Lancet*, aunque con dificultad, que un bacilo curvado similar al género *Campylobacter* habitaba en el estómago de pacientes con patología como gastritis crónica o úlcera péptica (3,4) que hoy se conoce como *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Por este descubrimiento, ambos recibieron el premio Nobel de Medicina en el año 2005.

*Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa, microaerófila y flagelada, aspecto que hizo cambiar de género taxonómico *Campylobacter* y crear así el nuevo género *Helicobacter*, que hace referencia a su aspecto helicoidal (5).

### 3.2. Epidemiología y Vías de transmisión

La infección por *Helicobacter pylori* es la infección más frecuente en humanos, afectando a casi la mitad de la población mundial (44,3% según un reciente metanálisis), siendo un 4% más frecuente en hombres que en mujeres (6). La prevalencia varía en las distintas poblaciones y áreas mundiales, oscilando en torno al 75% en regiones indígenas de Estados Unidos y Australia (7), siendo inferior al 40% en zonas muy desarrolladas(8). Oceanía es el área con menor prevalencia (24%) (7).

En España se han descrito prevalencias de hasta el 87,2% (por serología), encontrando que ésta aumenta con sexo masculino, edad, número de hijos, y disminuye con buen nivel educacional y socioeconómico de la familia durante la infancia (9). Otros autores estiman la prevalencia media en un 54,9% (7).

Las vías de transmisión más comunes son persona a persona y feco-oral (10). Se cree que la infección suele adquirirse en el entorno familiar durante la infancia, posiblemente favorecido por la eliminación del germen en vómitos y deposiciones (11). Entre otros medios de transmisión, también se ha encontrado asociación con el tabaquismo, riesgo ocupacional (trabajadores en unidades de endoscopia digestiva) y contaminación de agua corriente(12). La diferencia mundial y regional en prevalencia puede estar justificada por los medios de transmisión de la enfermedad, más frecuente en áreas subdesarrolladas económica y socialmente, y con peores condiciones higiénicas.

### **3.3. Patogénesis e histopatología**

Existen múltiples factores que influyen en la severidad de la infección por *H. pylori*. Dichos factores son del huésped, ambientales y bacterianos.

En cuanto a factores del huésped, por ejemplo, se sabe que algunas personas pueden tener distinta susceptibilidad individual a la colonización al expresar en mayor o menor medida receptores específicos de superficie (13), y que la mucina gástrica puede proteger contra la infección (14).

Entre los aspectos bacterianos se encuentra la presentación del antígeno de Lewis en la superficie bacteriana, la forma helicoidal de la bacteria y sus flagelos, los factores de virulencia como las toxinas CagA y VacA, entre otras, adhesinas y enzima ureasa, características que favorece la motilidad, capacidad de infección y formación de lesiones gástricas.

La enzima ureasa favorece la resistencia al ácido gástrico mediante su hidrólisis, formando amonio que neutraliza el ácido alrededor de la bacteria permitiendo su penetración mucosa (15), siendo por tanto vital para su supervivencia y colonización. La enzima ureasa supone más del 5% del total del peso proteico de la bacteria: éste será un aspecto importante dado que nos permitirá realizar pruebas diagnósticas, como se verá más adelante.

Todos estos factores, sobre los que se ha trabajado para crear vacunas (16,17), favorecen, como se ha mencionado, la colonización de la mucosa gástrica por la bacteria, que produce un estado inflamatorio con respuesta inmunitaria compleja que no es suficiente para evitar la infección. La inflamación producida, si se cronifica, favorece la aparición de alteración en el ADN y con ellas mutaciones que llevan al desarrollo de neoplasias, siguiendo la denominada cascada de Correa: Gastritis crónica → atrofia gástrica → metaplasia intestinal → displasia → adenocarcinoma (5,18).

### 3.4. Enfermedades asociadas a la infección

La colonización de la mucosa gástrica por la bacteria y el estado inflamatorio crónico favorece el sufrimiento de distintas patologías bien conocidas, como son la dispepsia, la úlcera gástrica y/o duodenal, y el adenocarcinoma gástrico. La asociación con el reflujo gastroesofágico no se ha establecido, y de hecho parece que están inversamente relacionados (19,20). Además, la infección e inflamación también se ha asociado a otras alteraciones extragástricas, aunque las opiniones de expertos y estudios al respecto son controvertidos.

A continuación se comentan las principales consecuencias clínicas de la infección:

✓ Úlcera péptica: la disminución en los últimos años de la infección por *H. pylori*, posiblemente por el uso extendido de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), ha contribuido a disminuir la incidencia de úlcera producida por la infección, pasando a ser ahora la toma de antiinflamatorios no esteroideos la causa más frecuente de úlcera péptica (21). Ante una úlcera, gástrica o duodenal, se recomienda investigar la presencia de *H. pylori* y tratarla (19,22).

✓ Dispepsia: es el dolor o molestia epigástrica que puede asociarse a plenitud, eructos, náuseas o vómitos. El origen puede ser funcional, pero no hay que dejar de investigar causas orgánicas como la infección por *H. pylori*. Recientemente ha cambiado la terminología de las patologías funcionales (criterios de Roma IV)(23) y ha dejado de llamarse “dispepsia funcional”. A pesar de todo, la mejoría sintomática tras la erradicación no siempre se consigue (24).

✓ Cáncer gástrico: la gastritis crónica activa puede evolucionar, siguiendo la anteriormente mencionada cascada de Correa (18), hacia una atrofia con metaplasia intestinal, considerada ésta como patología preneoplásica que puede favorecer un adenocarcinoma. El linfoma asociado a mucosas (MALT) se asocia también a la infección, salvo en los casos en los que existe una mutación genética tipo t(11,18) (20). En un estudio recientemente publicado se estimó que la aparición de cáncer gástrico (adenocarcinoma no cardial y linfoma no Hodgkin) atribuible a infección por *Helicobacter pylori* en España es del 48,3%. En dicho estudio además parece que ésta es la infección más frecuentemente asociada a muerte por cáncer tanto en hombres (49,4%) como en mujeres (46,8%), por lo que su relevancia parece significativa (25).

✓ Manifestaciones extragástricas: entre las patologías descritas en algunos estudios como posibles consecuencias de la infección, aunque algunas con controversia, se encuentran: enfermedad de Alzheimer, Parkinson, síndrome de piernas inquietas, aterosclerosis, diabetes mellitus y síndrome metabólico, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia inexplicable,

síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon y de páncreas, urticaria crónica, rosácea, corioretinopatía, psoriasis y alopecia areata, entre otras (26,27).

### 3.5. Métodos diagnósticos

Ante la sospecha de enfermedad o necesidad de descartarla, el facultativo podrá escoger entre distintos métodos diagnósticos, ya sean invasivos (apoyados en la endoscopia digestiva alta o gastroscopia) o no invasivos. Entre los métodos invasivos están la histología, test rápido de la ureasa, cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Entre los no invasivos se dispone de test de urea en aire espirado (más conocido como test del aliento), detección de antígeno en heces y serología.

✓ Endoscopia digestiva alta: el desarrollo de técnicas de alta resolución permiten detectar lesiones mucosas sugestivas de infección por *H. pylori*. Entre ellas, y más disponible, las imágenes de banda estrecha, más conocidas por su nombre inglés *narrow-band imaging*. Estas técnicas también pueden ayudar a realizar las biopsias mucosas dirigidas con una precisión diagnóstica más alta (28).

✓ Histología: permite la detección tanto de la bacteria como de alteraciones mucosas asociadas, tales como gastritis, atrofia gástrica, metaplasia intestinal o cáncer. La sensibilidad puede verse alterada por la toma de inhibidores de la bomba de protones las dos semanas antes de la biopsia (20), y en pacientes con úlcera sangrante, lo que podría hacer que se precisen de otras técnicas diagnósticas a realizar tras dicho proceso (28).

✓ Test rápido de la ureasa: consiste en el viraje de color en caso de infección, al poner en contacto biopsias de mucosa gástrica con un reactivo (por activación de su enzima ureasa). Es relativamente barata, pero la hemorragia activa también hace disminuir su sensibilidad (28).

✓ Cultivo: se realiza cultivo de biopsias sobre medios ricos en nutrientes, como puede ser el agar sangre. Es un buen método diagnóstico a elegir en pacientes con hemorragia ulcerosa activa no asociada a la toma previa de antiinflamatorios no esteroideos, aunque otros autores indican lo contrario (28). Es una técnica no disponible en todos los centros y difícil de realizar por la contaminación que se suele producir.

✓ Métodos moleculares: existen varios *kits* comerciales que detectan, mediante PCR de la muestra obtenida, la propia bacteria así como mutaciones que le confieren resistencia de la misma a antibióticos como quinolonas y macrólidos (28). Esta técnica está disponible en pocos centros y no es utilizada en la rutina diaria (fundamentalmente por su precio).

✓ Test de urea en aire espirado, conocido coloquialmente como “test de aliento”: utiliza una solución de urea marcada con carbono  $C^{13}$ , que es ingerida por el paciente e hidrolizada

por la ureasa de la bacteria, emitiendo así CO<sub>2</sub> marcado, que es detectado por el aparato medidor. Es actualmente el mejor test no invasivo para diagnosticar la infección en caso de no necesitar endoscopia (alta precisión y fácil uso) y también para comprobar la erradicación una vez tratado (29). Su precisión es de más del 95% (29), aunque es menor en pacientes con gastrectomía parcial, dado que el remanente bacteriano es también menor (28), así como en pacientes tomadores de IBP (disminuye así la concentración bacteriana, sobretodo en antro gástrico), con una tasa de falsos negativos de 10-40% (20).

✓ Antígeno en heces: usando anticuerpos monoclonales, determinado mediante enzimoanálisis o inmunocromatografía (20). Su sensibilidad y especificidad puede verse afectada por la toma de IBP (28).

✓ Serología: consiste en la detección de anticuerpos IgG mediante enzimoanálisis. Su precisión no se ve afectada por los cambios en la mucosa gástrica o la toma de antibióticos o IBP (20,28). Puede ser útil en detectar la infección, pero no será útil para confirmar erradicación o detectar reinfecciones, por ser anticuerpos de tipo IgG.

Tras aplicar tratamiento para la infección, es conveniente realizar un test de confirmación de erradicación. Para ello podría servir cualquiera de los mencionados a excepción de la serología. El más utilizado y recomendado por guías de práctica clínica (22,30) es el test de aliento, aunque se realizará gastroscopia asociada a técnicas invasivas en caso de necesidad concreta (como comprobar cicatrización de úlcera gástrica).

### **3.6. Tratamiento**

El primer consenso de expertos a nivel europeo fue publicado en 1997, y aportó recomendaciones específicas en cuanto a diagnóstico y tratamiento de la infección (31). Desde entonces han sido en total cinco los consensos europeos publicados (Maastricht I al V) (20,22,32,33). A nivel español, el primer consenso fue publicado en 1999 y liderado por el Doctor Ricardo Sainz-Samitier, catedrático en Medicina de la Universidad de Zaragoza. El cuarto y último se publicó en diciembre de 2016, poco después del Maastricht V (34–37). Los Doctores Fernando Gomollón y Ángel Lanás, vinculados al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y a la Universidad de Zaragoza, al igual que el Dr. Sainz-Samitier, participaron también en estas conferencias.

En dichos consensos se trataron asuntos como métodos diagnósticos recomendados, indicaciones y pautas de tratamiento. Estos aspectos han ido cambiando a lo largo del tiempo con la creciente evidencia científica y la evolución de resistencias bacterianas antibióticas.

La evolución de las indicaciones y los tratamientos recomendados en la última década se intentan resumir a continuación para después poder interpretar mejor el presente trabajo.

### 3.6.1. INDICACIONES DE TRATAMIENTO

El último consenso español donde se hace referencia a las indicaciones de erradicación es el tercero, publicado en 2013, que se resume a continuación(36). Se encuentra alguna variante con respecto a los consensos previos, que se especifica en cada indicación.

- ✓ Úlcera péptica: indicación indudable que aparece en todos los consensos.
- ✓ Dispepsia funcional (no orgánica): esta indicación no se recomendó en el primer consenso, y en el segundo sólo en caso de síntomas refractarios a tratamiento con IBP y procinéticos.
- ✓ Atrofia de la mucosa gástrica o metaplasia intestinal: en el primer consenso no se recomendó investigar ni tratar en estos casos, y en el segundo sólo en casos de metaplasia intestinal con criterios histológicos de alto riesgo.
- ✓ Dispepsia no investigada en menores de 55 años sin síntomas de alarma: esta indicación no se recogía en el primer consenso, pero ya apareció en el segundo la indicación y el concepto de *Test and Treat* (que consiste en realizar test de aliento a estos pacientes y tratar en caso de positividad, sin necesidad de realizar gastroscopia) (35).
- ✓ Pacientes que vayan a requerir tratamiento continuado con antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetil-salicílico y tengan antecedentes de úlcera: en el primer y segundo consenso sólo recomendaban tratarlo en estos casos una vez haya finalizado el tratamiento con estos fármacos.
- ✓ Linfoma MALT de bajo grado: indicación indudable que aparece en todos los consensos.
- ✓ Cáncer gástrico intervenido o resecado: en el primer consenso ya se recomendaba investigar y tratar en estos casos.
- ✓ Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico: no indicado en el primer consenso pero sí a partir del segundo.
- ✓ Anemia ferropénica o déficit de vitamina B12 de causa no aclarada: no mencionado en el primer consenso.
- ✓ Púrpura trombocitopénica idiopática: no mencionado en primer ni segundo consenso.
- ✓ Paciente infectado que se quiera tratar: en el primer consenso no se recomendaba investigar ni tratar a casos asintomáticos.

### 3.6.2. EVOLUCIÓN DE LAS RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

El tratamiento con el que contamos a día de hoy para la infección es una combinación de un inhibidor de la bomba de protones asociado a dos o tres antibióticos, dando así lugar a pautas triples o cuádruples (con tres o cuatro fármacos).

Las recomendaciones en España se han ido actualizando tras las publicaciones de los consensos europeos. Dado que el interés del presente estudio está basado en la última década, se hará un breve resumen de la evolución de las recomendaciones terapéuticas desde la II conferencia española de consenso (publicada en 2005) hasta la IV y última (publicada en 2016), que se sintetiza en la **Tabla 1**.

Las recomendaciones publicadas en 2005 en la II Conferencia (35) no variaron mucho con respecto a la publicación previa. El tratamiento recomendado de primera línea era la “triple terapia clásica” formada por un IBP (a dosis estándar) + claritromicina + amoxicilina (ICA). La duración recomendada en términos de coste-efectividad era de 7 días para pacientes con patología ulcerosa y de 10 días en pacientes con dispepsia funcional.

Como segunda línea de tratamiento se recomendaba la “terapia cuádruple clásica con bismuto” formada por IBP+subcitrato de bismuto+ metronidazol+ tetraciclina (IBMT). Como pautas de rescate se sugería el uso de levofloxacino.

En pacientes alérgicos a penicilina, se recomendaba como primera línea sustituir la amoxicilina de la pauta ICA por metronidazol (pauta ICM). La segunda línea recomendada sigue siendo IBMT, libre de penicilinas.

**Tabla 1** Principales líneas de tratamiento recomendadas en las conferencias españolas de consenso de la última década.

|                   | II CONFERENCIA<br>2005 | III CONFERENCIA<br>2013 | IV CONFERENCIA<br>2016     |
|-------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------|
| <b>1ª LÍNEA</b>   | ICA<br>7-10 DÍAS       | ICAM<br>10 DÍAS         | ICAM, IBMT                 |
| <b>ALÉRGICOS*</b> | ICM                    | ICM, IBMT               | IBMT                       |
| <b>2ª LÍNEA</b>   | IBMT<br>7 DÍAS         | ILA<br>10 DÍAS          | ILAB, IBMT, ICAM           |
| <b>ALÉRGICOS*</b> | IBMT                   | ILC                     | ILC, IBMT SI ICM<br>PREVIO |
| <b>3ª LÍNEA</b>   | ILA                    | IBMT<br>10 DÍAS         | ICAM, ILAB, IBMT           |
| <b>ALÉRGICOS*</b> |                        |                         |                            |

Leyenda: I: inhibidor de la bomba de protones. C: claritromicina. A: amoxicilina. M: metronidazol. B: bismuto. T: tetraciclina. \*Alérgicos a penicilina.

Con la publicación en 2013 de la III Conferencia de consenso se produjeron cambios sustanciales en el tratamiento. Añadiendo otro antibiótico y alargando la duración del tratamiento (optimizando), se obtenían mejores eficacias; la primera línea pasó a ser “cuádruple terapia sin bismuto”, siendo menos recomendada la administración “secuencial” y más recomendada la versión “concomitante” formada por ICA + metronidazol (ICAM), con duración recomendada mínima de 10 días. En la guía sólo se recomendaba seguir usando ICA en casos de eficacias >80% en el área geográfica (con baja resistencia) dado que la eficacia en zonas con alta resistencia era inaceptablemente baja.

Como segunda línea de tratamiento se estableció firmemente la terapia “triple con levofloxacino” compuesta por IBP+levofloxacino + amoxicilina (ILA), con duración recomendada de 10 días. Para tratamiento de rescate se dejó la “cuádruple terapia clásica” IBMT con duración mínima de 10 días.

En pacientes alérgicos, la primera línea recomendada fue de nuevo la pauta ICM o la cuádruple con bismuto IBMT, ambas mínimo 10 días. Como tratamiento de rescate, se recomendaba triple terapia con levofloxacino ILA, sustituyendo la amoxicilina por claritromicina (pauta ILC) 10 días.

La IV Conferencia, la última publicada, se caracteriza por basarse en terapias cuádruples. Se recomienda en primera línea tratar con terapias cuádruples: “concomitante” ICAM o cuádruple con bismuto, ya sea en formato “cuádruple clásica” IBMT, o mediante el fármaco Pylera®, comercializado en 2016, que incluye en una sola cápsula los tres antibióticos de la terapia clásica (subcitrato de bismuto, tetraciclina y metronidazol), lo cual facilita su administración y el adecuado cumplimiento terapéutico. No obstante, en el momento de la publicación de esta última recomendación, los datos con Pylera® eran escasos y se ofrecía como alternativa, pendiente de confirmación de eficacia en práctica clínica en nuestro medio.

La segunda línea varía en función de qué tratamiento se haya utilizado como primera línea, pudiendo utilizar la otra combinación no usada, o una terapia de rescate “cuádruple con levofloxacino” formada por la triple ILA + Bismuto (ILAB). La tercera línea a utilizar sería la otra combinación no usada ni en primera ni en segunda.

Para alérgicos a penicilina, la última conferencia de consenso recomienda tratamiento de primera línea con la “cuádruple clásica” IBMT o su versión con Pylera®, o la alternativa con claritromicina ICM, dejando como segunda línea la triple ILC o la cuádruple IBMT respectivamente.

### 3.7. Resistencias

Como se ha comentado en el apartado anterior, los antibióticos más utilizados para tratar la infección por *H. pylori* han sido y siguen siendo amoxicilina, levofloxacino, claritromicina y metronidazol.

La resistencia bacteriana es consecuencia de errores en la replicación del ADN de la bacteria, lo cual puede condicionar la eficacia de tratamientos antibióticos, sobretodo basados en macrólidos y quinolonas (38). Existe una resistencia cruzada en cada familia de antibióticos dado que poseen el mismo mecanismo de resistencia. Así, la resistencia a la claritromicina conlleva una resistencia a todos los macrólidos, y la resistencia a levofloxacino, a todas las quinolonas. Por el contrario, no existe resistencia cruzada entre familias antibióticas (20).

Las resistencias son una de las causas más importantes de fracaso erradicador (39), por lo que son muchos los estudios que se han hecho sobre las mismas (resumen en **Tabla 2**), y ésto ha condicionado los cambios en las recomendaciones terapéuticas a lo largo del tiempo.

En Aragón (Zaragoza y Huesca), las tasas de resistencia rondaban hace 20 años en 8,7% a claritromicina y 13,8% a metronidazol (40), sin disponer de datos directos más recientes.

En 2001 en España la tasa media de resistencia a claritromicina era del 6,7%, siendo menor en las regiones del norte. La erradicación se reducía de un 83-86% a un 20% si las cepas eran resistentes. En el caso del metronidazol, la tasa de resistencia media era del 26%, y el éxito erradicador del 78-92% con cepas sensibles se reducía a 25-61% con cepas resistentes (41). En el estudio de Mègraud et al. de 2013, se atribuyen a España unas resistencias a claritromicina y metronidazol del 14 y 13,3% respectivamente. Se evaluó también el consumo de antibióticos en los distintos países y se apreció una relación entre dicho consumo y las resistencias (38).

Un estudio reciente en el norte de España concluye que el 66,6% de los pacientes tienen resistencia a una familia antibiótica, 18,9% a dos y 2,4% a tres (42). Metaanálisis y otros estudios recientes le atribuyen a España tasas de resistencias antibióticas en aumento, con claritromicina entre el 12 y 19%, levofloxacino entre 13 y 16%, y combinado claritromicina y metronidazol de entre 4 y 10% (43–45).

**Tabla 2** Tasas publicadas de resistencias a Claritromicina y Metronidazol.

|                            | Clarithromicina | Metronidazol |
|----------------------------|-----------------|--------------|
| <b>Aragón</b>              |                 |              |
| Gomollón, 2004 (35)        | 8,7%            | 13,8%        |
| <b>España</b>              |                 |              |
| Gisbert, 2001 (41)         | 6,7%            | 26%          |
| Mègraud, 2013 (38)         | 14%             | 13,3%        |
| Navarro-Jarabo, 2015 (45)  | 17,9%           | -            |
| Savoldi, 2018 (44)         | 16%             | -            |
| Fernández-Reyes, 2019 (43) | 12,1%           | 24,2%        |
| <b>Europa</b>              |                 |              |
| Mègraud, 2013 (38)         | 17,5%           | 34,9%        |

A nivel europeo se encuentra una resistencia media a claritromicina del 17,5%, a metronidazol del 34,9% y a levofloxacino del 14,1%, con tasas menores al 1% a otros antibióticos (como son amoxicilina y tetraciclina). Las tasas son mayores en el sur del continente que en el norte (38).

Estas tasas de resistencias son las que motivan que se propongan en las guías la realización de cultivo de *H. pylori* tras dos líneas de tratamiento ineficaces, con el objetivo de elaborar un antibiograma que ayude en la elección de la próxima línea terapéutica, contribuyendo así a aumentar las probabilidades de resultado eficaz.

#### **4. *ESTADO ACTUAL Y OBJETIVOS***



Como se puede apreciar en la introducción, *H. pylori* favorece múltiples patologías y puede diagnosticarse y tratarse de diferente manera. Además, en la práctica clínica habitual, se aprecia subjetivamente que los facultativos no siguen las recomendaciones más recientes que por consenso se extienden tras reuniones de expertos, como son los Consensos europeos de Maastricht y las Conferencias españolas de consenso, anteriormente descritos. Esta heterogeneidad en la prescripción puede objetivarse en publicaciones como la de Nyssen et al. (46), publicada recientemente por el grupo de trabajo europeo en el cual la doctorando ha participado activamente, dirigido por el *European Helicobacter and Microbiota Study Group*, que está elaborando desde hace varios años un registro europeo de manejo de la infección por *H. pylori* (HP-EuReg) (46,47). Al tratarse de un registro en el que participan múltiples facultativos de diversos países, los resultados no son extrapolables a nuestro ámbito (España, y en concreto Aragón) y es por ello que se inició la presente tesis doctoral hace ya años, por la importancia que tiene conocer el manejo, la eficacia y las resistencias a nivel local. De hecho, en diversos estudios nacionales e internacionales (ya comentados en la Introducción) se aprecia un incremento de la resistencia antibiótica de *H. pylori* en los últimos años, pero en Aragón no se ha realizado desde hace años ningún estudio sobre ello, y es un aspecto que junto con los resultados de manejo en la práctica clínica diaria, permitiría diseñar estrategias que ayudasen en la elección de la prescripción más idónea, y con ello mejorar los resultados en las tasas de erradicación de la infección en nuestros pacientes.

Dado que la metodología para alcanzar los distintos objetivos que planteamos difería ligeramente, éstos se separaron en dos bloques.

El **objetivo general** de este estudio fue determinar la eficacia en el tratamiento de *Helicobacter pylori* en nuestras consultas a lo largo de la última década, en dependencia del tratamiento utilizado (incluido en **Bloque 1**).

Los **objetivos específicos** se dividieron en dos bloques:

**Bloque 1:**

- Conocer las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con infección por *H. pylori* en nuestro medio y sus diferencias, al analizarlas según las variables sexo, grupo de edad y centro.
- Describir qué tratamientos se han usado como primera línea y sucesivas, con qué frecuencia, y su eficacia según las variables: año, duración del tratamiento, IBP utilizado,

sexo, centro, grupo de edad, indicación de tratamiento, adecuación del tratamiento a las guías.

- Evaluar la adecuación de la prescripción del tratamiento en función de las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes en el momento de la misma.

**Bloque 2:**

- Evaluar la concordancia entre distintos métodos diagnósticos y su potencia diagnóstica.
- Evaluar la tasa de resistencia bacteriana primaria (de pacientes no tratados) y secundaria (de pacientes resistentes a varios tratamientos) mediante cultivo y antibiograma.

## **5. *METODOLOGÍA***



## 5.1. Bloque 1

### 5.1.1. DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional de práctica clínica real, retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas de pacientes mayores de edad infectados por *Helicobacter pylori* y no tratados previamente (*naïve*), tratados entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2019, procedentes de Consultas Externas de la especialidad de Aparato Digestivo de dos centros hospitalarios de Aragón: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y Hospital General Obispo Polanco de Teruel.

Criterios de exclusión: pacientes que habían sido tratados con anterioridad a 2010 (no *naïve*), y con ausencia de datos mínimos demográficos o del tratamiento en historia clínica.

### 5.1.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ESTRATEGIA DE MUESTREO

El objetivo principal buscó evaluar la eficacia de los tratamientos. Se procedió a calcular el tamaño muestral necesario para alcanzarlo, partiendo de un análisis inicial de datos propios de los años 2010 y 2011 donde se encontró una eficacia global del tratamiento del 64%. Teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95%, una precisión del 3% y una estimación del 64% de eficacia del tratamiento, se obtuvo un tamaño muestral necesario de 984 pacientes, calculando tamaño de muestra mediante la opción Intervalo de Confianza de Proporción con el programa Epidat versión 4.2., (Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública, Xunta de Galicia (España) , Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS), Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (Cuba)).

La muestra se obtuvo de los registros en los que se recogen todos los test de urea en aire espirado que se realizan en ambos centros. Dichos registros recogen fecha del test, nombre del paciente y resultado con su valor e interpretación (positivo o negativo). Se seleccionaron a los pacientes cuyo test hubiera sido solicitado desde las Consultas de Digestivo.

### 5.1.3. VARIABLES A ESTUDIO

Las variables se recogieron en una base de datos Access diseñada para el estudio (Microsoft Office Access 2017, Microsoft Corporation, Washington, Estados Unidos):

✓ NÚMERO: número de registro del paciente. Asignación de número consecutivo según se incluían casos. Variable numérica clave (no repetible), cuantitativa discreta.

✓ CENTRO: centro de procedencia de los pacientes. Variable cualitativa nominal. Dos categorías: HCU, HOP.

✓ FECHA: fecha exacta de la prescripción del primer tratamiento (dd/mm/aaaa).

Variable fecha.

✓ AÑO: año en el que se prescribió el primer tratamiento (aaaa). Variable discreta.

✓ EDAD: edad del paciente en años en el momento del diagnóstico de la infección, en número absoluto. Variable cuantitativa discreta.

✓ EDAD55: grupo de edad al que pertenece el paciente, según sea menor o igual/mayor a 55 años. Variable cualitativa nominal. Dos categorías: menores de 55 años, iguales/ mayores a 55 años.

✓ SEXO: sexo del paciente. Variable cualitativa nominal. Dos categorías: Hombre, Mujer.

✓ ALERGIA: estatus de alergia a penicilina según el paciente. Variable cualitativa nominal. Dos categorías: Sí, No.

✓ SÍNTOMAS: síntoma predominante que motivó el inicio del diagnóstico. Variable cualitativa nominal. Seis categorías: dispepsia, pirosis, hemorragia, diarrea, ninguno, otros.

✓ INDICACIÓN: motivo principal por el que se prescribió el tratamiento, o indicación principal del mismo. Variable cualitativa nominal. Ocho categorías: úlcera, dispepsia no investigada o funcional, anemia, antecedentes familiares de cáncer gástrico, rosácea, oftalmopatía, alteración vellositaria duodenal, otros.

✓ TEST: test con el que se llegó al diagnóstico. Variable cualitativa nominal. Cinco categorías: histología, test rápido de la ureasa, test de urea en aire espirado (test de aliento), serología, antígeno en heces.

✓ TRATAMIENTO: pauta terapéutica usada en cada una de las líneas. Variable cualitativa nominal. Categorías: ICA, ILA, ICAM, IBMT, Pylera, ICM, ILC, IML, otras triples, otras cuádruples, desconocido, no tratado.

✓ IBP: tipo de IBP utilizado en el tratamiento. Variable cualitativa nominal. Cuatro categorías: omeprazol, esomeprazol, otros, desconocido.

✓ DÍAS: duración del tratamiento prescrito. Variable cualitativa nominal. Cuatro categorías: 7 días, 10 días, 14 días, desconocido.

✓ ADECUADO: adecuación del tratamiento según guías clínicas en el momento de la prescripción. Variable cualitativa nominal. Dos categorías: adecuado, no adecuado. Más adelante se describe cuándo se consideró a un tratamiento adecuado o no.

✓ TESTPOST: test recomendado para comprobar erradicación tras cada una de las líneas. Variable cualitativa nominal. Tres categorías: test de aliento, histología, no realización de test en los siguientes 12 meses a la prescripción.

✓ EFICACIA: resultado del test post tratamiento tras cada línea de tratamiento. Es la variable principal. Variable cualitativa nominal. Dos categorías:

- Éxito: éxito terapéutico, tratamiento eficaz, erradicación (test negativo).
- Fracaso: fracaso terapéutico, tratamiento ineficaz, no erradicación (test positivo).

#### 5.1.4. PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS

Se recogió la información requerida de la historia clínica electrónica, y en ausencia de datos suficientes en dicha fuente, se revisó la historia clínica física hasta completar la base de datos.

La base de datos no contuvo información personal alguna con la que se pudiera identificar a los pacientes. A cada paciente se le asignó un número de codificación, cuya asociación con el número de historia clínica de cada centro fue recogida en una base de datos independiente, con acceso restringido mediante contraseña sólo conocida por la investigadora principal.

Se revisaron 3200 historias clínicas, de las cuales se seleccionaron los casos que cumplieron criterios de inclusión, recogiendo finalmente 1730 pacientes. No se recogieron datos del año 2012 debido a que en dicho periodo se participó en un estudio clínico comparativo de eficacia de unas pautas de tratamiento concretas en el HCU de Zaragoza, y al querer estudiar la práctica clínica habitual y compararla con los datos de Teruel, dichos datos alterarían el resultado. No se obtuvieron datos del año 2019 de Zaragoza por problemas logísticos en la recogida de datos.

#### 5.1.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

##### Análisis descriptivo

Se analizó la media y desviación estándar (DE) de las variables cuantitativas ajustadas a una distribución normal (test Kolmogorov-Smirnov).

Las variables cualitativas fueron expresadas con valores absolutos (frecuencia) y con valores relativos (%).

Se aportaron representaciones gráficas según la naturaleza de los datos.

##### Análisis bivalente

Se realizó estudio bivalente entre eficacia y las distintas variables (sexo, grupo de edad, centro, IBP utilizado, duración del tratamiento, tratamiento utilizado, tratamiento previo (en caso de segunda línea)).

La relación entre variables cualitativas se estableció mediante el test *Chi Cuadrado* o con test de *Fisher* en tablas 2x2 y valores esperados  $<5$  en al menos 20% de las casillas.

Se hizo análisis estratificado según presencia o ausencia de alergia a penicilina, debido a que casi todas las pautas terapéuticas difieren en ambos grupos.

### Regresión logística

El análisis univariante y multivariante entre la eficacia y las distintas variables se hizo mediante regresión logística binaria: el efecto fue evaluado calculando la *Odds ratio* (OR) con intervalo de confianza del 95%.

Únicamente se muestran resultados de primera y segunda línea de tratamiento de los pacientes no alérgicos a penicilina, por tener los demás subgrupos poca muestra.

### Análisis de eficacia

El análisis de eficacia se hizo de 2 maneras:

✓ Por intención de tratar (ITT): incluye a todos los casos, considerándose fracaso terapéutico a los pacientes que perdieron el seguimiento. Se considera pérdida del seguimiento a los pacientes que no se realizaron test de comprobación post-erradicación pasados 12 meses de la prescripción del tratamiento.

✓ Por protocolo (PP): incluye sólo a los pacientes que han completado el seguimiento y han sido catalogados como éxito o fracaso terapéutico.

### Significación estadística

Se consideró significación estadística a la obtención de un  $p$ -valor  $<0,05$ .

### Programas informáticos

El tamaño muestral fue calculado con el programa Epidat versión 4.2. Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública, Xunta de Galicia (España) , Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS), Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (Cuba)).

La recogida de datos se hizo con una base Access diseñada para el estudio (Microsoft Office Access 2017, Microsoft Corporation, Washington, Estados Unidos),

La realización de análisis estadístico se hizo con el programa SPSS® versión 26 (SPSS Inc. Chicago, Estados Unidos).

## 5.1.6. FINANCIACIÓN Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para llevar a cabo las actuaciones de este bloque no se contó con financiación externa.

La investigadora principal se aseguró de cumplir con los principios de la Declaración de Helsinki y las directrices de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización.

Los protocolos y todos los documentos aplicables fueron enviados a los Comités de Ética y a la autoridad sanitaria correspondiente para su aprobación por escrito, obteniendo dictámenes favorables.

El protocolo en el que se ha basado este estudio (Registro Europeo de manejo de la infección por *Helicobacter pylori*; versión 1: 04-12-12) fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, centro coordinador en España del estudio Hp-EuReg. El protocolo completo de este estudio fue publicado recientemente (48). El dictamen puede consultarse en el **Anexo 1** (página 147) y el protocolo completo en el **Anexo 3** (página 150).

La investigadora principal y demás personal colaborador se aseguraron de mantener el anonimato de los participantes. Los participantes se identificaron únicamente mediante un número de identificación de participante en una base de datos electrónica con acceso restringido mediante contraseña, como ya se ha comentado. Todos los documentos se conservaron de forma segura y solo pudo acceder a ellos la investigadora principal.

## **5.2. Bloque 2**

### **5.2.1. DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO**

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal, unicéntrico, de análisis de muestras endoscópicas, de pacientes provenientes de Consultas Externas de Aparato Digestivo / Endoscopias Digestivas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en colaboración con el Servicio de Microbiología de dicho centro, desde el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2019.

Fueron pacientes mayores de edad, con infección por *H. pylori* demostrada previamente con test de urea en aire espirado con resultado positivo (UBTest®. Otsuka Pharmaceutical. Japón), a los que se les fuese a realizar una gastroscopia por motivos clínicos. Se considera test de aliento positivo al que, tras haberse realizado correctamente el test y la preparación previa, obtiene un nivel de  $^{13}\text{CO} \geq 2,5\%$  en el aire espirado.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos:

- Grupo A: pacientes infectados a pesar de 2 líneas de tratamiento previas, a los que se les indicó realizar cultivo de biopsias gástricas por persistencia de indicación de erradicación.

- Grupo B: pacientes infectados no tratados con anterioridad (*naïve*) con indicación de realización de gastroscopia por criterios clínicos.

Criterios de exclusión: enfermedad crónica avanzada que no permitiera realizar con seguridad la toma de muestras; consumo de antibióticos o bismuto 4 semanas antes de las pruebas; uso de inhibidores de la bomba de protones 2 semanas antes de las pruebas.

### 5.2.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ESTRATEGIA DE MUESTREO

Se calculó el tamaño muestral necesario para poder determinar la resistencia antibiótica a Claritromicina, por ser la más limitante en las prescripciones clínicas. Partiendo de uno de los resultados más recientes a nivel español publicados por Fernández-Reyes et al, con resistencia a claritromicina del 12,1% (43), se procedió a calcular el tamaño muestral necesario: teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95%, una precisión del 3% y una estimación del 12% de resistencia a claritromicina, se obtuvo un tamaño muestral necesario de 451 pacientes con la opción Intervalo de confianza de proporción del programa Epidat versión 4.2., (Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública, Xunta de Galicia (España) , Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS), Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (Cuba)).

### 5.2.3. VARIABLES A ESTUDIO

Las variables se recogieron en una base de datos Access diseñada para el estudio (Microsoft Office Access 2017, Microsoft Corporation, Washington, Estados Unidos):

- ✓ NÚMERO: número de registro del paciente. Asignación de número consecutivo según se incluían casos. Variable numérica clave (no repetible), cualitativa discreta.
- ✓ SEXO: sexo del paciente. Variable cualitativa nominal. Dos categorías: Hombre, Mujer.
- ✓ TRATPRE: estatus terapéutico previo. Variable cualitativa nominal. Dos categorías: grupo A (pacientes resistentes con 2 tratamientos previos fallidos), grupo B (pacientes no tratados previamente, *naïve*).
- ✓ ANTIBIÓTICO: en caso de pertenecer al grupo A, antibióticos usados previamente para intentar erradicar (amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, rifampicina, metronidazol, levofloxacino): Variables cualitativas nominales. Dos categorías de cada variable antibiótico: Sí, No.
- ✓ RESISTENCIA: resultados del cultivo y resistencia a los antibióticos: por cada antibiótico concreto (amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, rifampicina, metronidazol, levofloxacino). Variables cualitativas nominales. Dos categorías de cada antibiótico: Sensible, Resistente.

✓ PRUEBAS: resultados de pruebas diagnósticas realizadas: test de aliento, histología con visión directa, PCR de tejido gástrico, PCR en heces, inmunocromatografía en tejido gástrico y en heces, test rápido de urea, test de aliento posterior, cultivo. Variable cualitativa nominal. Dos categorías en cada variable/ test: positivo, negativo. (en Cultivo, una tercera categoría: sobrecrecimiento).

#### 5.2.4. PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE DATOS

Los pacientes acudieron al Servicio de Endoscopias digestivas el día y la hora citados para realización de gastroscopia programada. Antes de la realización de la prueba se les ofreció información acerca del presente estudio; en caso de aceptación se solicitó su consentimiento por escrito para realizar los estudios sobre las muestras de tejido gástrico obtenidas, en caso de cumplir criterios de inclusión.

Los pacientes y las muestras se codificaron para proteger los datos personales de los pacientes, de la misma forma que los casos del Bloque 1.

Las muestras fueron remitidas de forma inmediata al laboratorio de Microbiología del mismo centro para ser procesadas y realizar las siguientes pruebas diagnósticas con los siguientes *kits* comerciales:

✓ Cultivo de tejido gástrico: se realizó con medio de cultivo *Pylori agar* y también con agar sangre *Columbia agar*, ambos de bioMérieux (Marcy l'Etoile, Francia).

✓ Inmunocromatografía (IC) de tejido gástrico y de heces: detecta antígeno de *H. pylori* mediante *CerTest H. pylori card test* (CerTest Biotec, Zaragoza, España).

✓ Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): se hizo primero la extracción y después la amplificación del material genético extraído. Se utilizó para la extracción el *kit VIASURE RNA-DNA Extraction Kit*; y para la amplificación, *VIASURE Helicobacter pylori Real Time PCR Deteccion Kit*, ambos de CerTest Biotec (CerTest Biotec, Zaragoza, España).

✓ Test rápido de la ureasa: se realizó con tejido gástrico con el *kit Biohit Helicobacter pylori UFT300* (Biohit Healthcare, Helsinki, Finlandia).

Una vez obtenidos los resultados en las distintas pruebas y las resistencias de las bacterias, se incluyó el resultado en la historia clínica del paciente, para poder ser utilizado con fines clínicos.

## 5.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Análisis de concordancia

El coeficiente de concordancia entre pruebas diagnósticas se emitió mediante el valor *kappa* de Cohen. Se consideró asociación débil si  $\kappa \leq 0,2$ , discreta si  $0,2 < \kappa \leq 0,4$ , moderada si  $0,4 < \kappa \leq 0,6$ , sustancial si  $0,6 < \kappa \leq 0,8$ , y casi perfecta si  $\kappa > 0,8$  (49).

De entre los test diagnósticos que se disponen (descritos en la introducción de este texto), elegimos la histología como *gold standard* para el análisis inicial, por ser uno de los favoritos por algunos autores para ser considerado como patrón oro (50,51), y por tener amplia experiencia en nuestros centros. No obstante, escasos artículos consideran a esta prueba como el auténtico patrón oro, dado que no hay establecido ningún test con este distintivo (la mayoría de artículos y revisiones abogan por el uso de los test en función de criterios clínicos, más que de los propios test). Una vez analizados los primeros datos, se realizó un segundo análisis tomando como referencia la PCR, dado que es una prueba con alta sensibilidad y especificidad, y sugerida por otros autores como patrón oro.

### Análisis de pruebas diagnósticas

Los valores obtenidos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se expresaron en fracción y porcentaje. Cada característica fue definida así:

- ✓ Sensibilidad: probabilidad de que en un individuo infectado se obtuviera resultado positivo en una prueba diagnóstica.
- ✓ Especificidad: probabilidad de que en un individuo no infectado se obtuviera resultado negativo en una prueba diagnóstica.
- ✓ Valor predictivo positivo: probabilidad de que un individuo con resultado positivo en una prueba diagnóstica estuviera infectado.
- ✓ Valor predictivo negativo: probabilidad de que un individuo con resultado negativo en una prueba diagnóstica no estuviera infectado.

### Significación estadística

Se consideró significación estadística a la obtención de un *p*-valor  $< 0,05$ .

### Programas informáticos

El tamaño muestral fue calculado con el programa Epidat versión 4.2. Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública, Xunta de Galicia (España), Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS), Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (Cuba)).

La recogida de datos se hizo con una base Access diseñada para el estudio (Microsoft Office Access 2017, Microsoft Corporation, Washington, Estados Unidos),

La realización de análisis estadístico se hizo con el programa SPSS® versión 26 (SPSS Inc. Chicago, Estados Unidos).

## 5.2.6. FINANCIACIÓN Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

### Financiación

El material necesario para realizar la investigación de *Helicobacter pylori* mediante pruebas de inmunocromatografía y de PCR fue proporcionado por la empresa Certest Biotec SL (Zaragoza, España). Este material se proporcionó al investigador principal del proyecto de investigación gestionado por la Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación con código 2015/0119, Francisco Javier Castillo García (Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza).

### Consideraciones éticas

La investigadora principal se aseguró de cumplir con los principios de la Declaración de Helsinki y las directrices de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización.

Los protocolos, formulario de consentimiento informado, la hoja de información para el paciente y todos los documentos aplicables fueron enviados a los Comités de Ética y a la autoridad sanitaria correspondiente para su aprobación por escrito, obteniendo dictámenes favorables. El protocolo fue presentado en el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón en 2018 con dictamen favorable (PI 17/0402). El dictamen puede consultarse en **Anexo 2** (página 149) y el protocolo completo en **Anexo 4** (página 157).

La investigadora principal y demás personal investigador se aseguraron de mantener el anonimato de los participantes. Los participantes se identificaron únicamente mediante un número de identificación de participante en una base de datos electrónica con acceso restringido mediante contraseña. Todos los documentos se conservaron de forma segura y solo pudo acceder a ellos la investigadora principal.



## **6. *RESULTADOS BLOQUE 1***



## 6.1. Descripción demográfica y clínica de la muestra

Los pacientes incluidos tenían entre 18 y 90 años cumplidos en el momento del diagnóstico, con una edad media de  $50,5 \pm 15,8$  años. 1003 pacientes (58%) tenían menos de 55 años y 1035 (59,8%) fueron mujeres.

Las características demográficas de los 1730 pacientes se recogen en la **Tabla 3**. El número de casos y características demográficas, clínicas y de eficacia generales según año se recoge en el **Anexo 5** (página 178).

### 6.1.1. ALERGIAS, CENTRO, SEXO, EDAD

Un 5% de los individuos alegaron tener alergia a la penicilina. La alergia fue ligeramente más frecuente en mujeres (6,2%) que en hombres (3,2%) ( $p=0,005$ ).

Se observó asociación significativa entre la variable centro y grupo de edad: en Teruel la proporción de pacientes menores de 55 años fue del 64,3%, mientras que en Zaragoza fue del 50,7% ( $p<0,001$ ) (ver **Tabla 3**).

**Tabla 3** Características socio-demográficas según sexo, grupo de edad y centro: n(%), % de columna.

|                           | TOTAL<br>n=1730 | Hombre<br>n=695 | Mujer<br>n=1035 | p-valor       | <55 años<br>n=1003 | ≥55 años<br>n=727 | p-valor | HCU<br>n=810 | HOP<br>n=920 | p-valor |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|--------------------|-------------------|---------|--------------|--------------|---------|
| <b>Alergia Penicilina</b> | 86(5)           | 22 (3,2)        | 64 (6,2)        | <b>0,005*</b> | 41(4,1)            | 45(6,2)           | 0,056*  | 44(5,4)      | 42(4,6)      | 0,439*  |
| <b>Sexo</b>               |                 |                 |                 |               |                    |                   | 0,882*  |              |              | 0,351*  |
| Hombres                   | 695(40,2)       |                 |                 |               | 401(40)            | 294(40,4)         |         | 335(41,4)    | 360(39,1)    |         |
| Mujer                     | 1035(59,8)      |                 |                 |               | 602(60)            | 433(59,6)         |         | 475(58,6)    | 560(60,9)    |         |
| <b>Edad</b>               |                 |                 |                 | 0,882*        |                    |                   |         |              |              | <0,001* |
| <55 años                  | 1003(58)        | 401(57,7)       | 602(58,2)       |               |                    |                   |         | 411 (50,7)   | 592(64,3)    |         |
| ≥55 años                  | 727(42)         | 294(42,3)       | 433(41,8)       |               |                    |                   |         | 399(49,3)    | 328(35,7)    |         |
| <b>Centro</b>             |                 |                 |                 | 0,351*        |                    |                   | <0,001* |              |              |         |
| HCU                       | 810(46,8)       | 335(48,2)       | 475(45,9)       |               | 411(41)            | 399(54,9)         |         |              |              |         |
| HOP                       | 920(53,2)       | 360(51,8)       | 560(54,1)       |               | 592(59)            | 328(45,1)         |         |              |              |         |

Leyenda: HCU: hospital clínico universitario Lozano Blesa, Zaragoza. HOP: Hospital Obispo Polanco, Teruel.

\*Test de Fisher. En negrita, p-valores estadísticamente significativos ( $<0,05$ ).

## 6.1.2. SÍNTOMAS

La dispepsia fue el síntoma que con más frecuencia presentaron los pacientes que fueron diagnosticados de la infección (53,7% del total), seguido de la pirosis (19,4%). El 11,6% de los pacientes no tenían síntomas. Se agruparon en la categoría Otros los síntomas que tenían una baja frecuencia (menos de 20 casos), como fueron vómitos, disfagia, halitosis, etc.

Como se refleja en la **Tabla 4**, se observaron asociaciones significativas entre algunas variables: la dispepsia fue más frecuente en mujeres, mientras que la pirosis y la hemorragia fueron más frecuentes entre los hombres ( $p < 0,001$ ). Según grupo de edad, se encontró predominio de dispepsia y diarrea en menores de 55 años ( $p = 0,011$  y  $p < 0,001$  respectivamente), pero la hemorragia y los casos asintomáticos fueron más frecuentes entre los pacientes con 55 años o más ( $p = 0,006$  y  $p = 0,012$  respectivamente). Por otro lado, la pirosis fue más frecuente en los pacientes de Teruel, y la hemorragia más frecuente en los pacientes de Zaragoza ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 4** Distribución de los síntomas según sexo, grupo de edad y centro: n(%), % de columna.

|                 | TOTAL<br>n=1730 | Hombre<br>n=695 | Mujer<br>n=1035 | p-valor            | <55 años<br>n=1003 | ≥55 años<br>n=727 | p-valor            | HCU<br>n=810 | HOP<br>n=920 | p-valor            |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------------|
| <b>Síntomas</b> |                 |                 |                 | <b>&lt;0,001**</b> |                    |                   | <b>&lt;0,001**</b> |              |              | <b>&lt;0,001**</b> |
| Dispepsia       | 929(53,7)       | 296(42,6)       | 633(61,2)       | <b>&lt;0,001*</b>  | 565(56,3)          | 364(50,1)         | <b>0,011*</b>      | 444(54,8)    | 485(52,7)    | 0,385*             |
| Pirosis         | 335(19,4)       | 169(24,3)       | 166(16)         | <b>&lt;0,001*</b>  | 195(19,4)          | 140(19,3)         | 0,951*             | 94(11,6)     | 241(26,2)    | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Hemorrag.       | 62(3,6)         | 49(7,1)         | 13(1,3)         | <b>&lt;0,001*</b>  | 25(2,5)            | 37(5,1)           | <b>0,006*</b>      | 43(5,3)      | 19(2,1)      | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Diarrea         | 100(5,8)        | 36(5,2)         | 64(6,2)         | 0,402*             | 77(7,7)            | 23(3,2)           | <b>&lt;0,001*</b>  | 40(4,9)      | 60(6,5)      | 0,180*             |
| Ninguno         | 200(11,6)       | 93(13,4)        | 107(10,3)       | 0,055*             | 99(9,9)            | 101(13,9)         | <b>0,012*</b>      | 132(16,3)    | 68(7,4)      | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Otros           | 104(6)          | 52(7,5)         | 52(5,0)         | <b>0,039*</b>      | 42(4,2)            | 62(8,5)           | <b>&lt;0,001*</b>  | 57(7,0)      | 47(5,1)      | 0,105*             |

Leyenda: HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa, Zaragoza. HOP: Hospital Obispo Polanco, Teruel. Hemorrag.: hemorragia digestiva alta.

\*Test de Fisher. \*\*Test de Chi-Cuadrado. En negrita, p-valores estadísticamente significativos ( $< 0,05$ ).

### 6.1.3. INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

Como se aprecia en la **Tabla 5**, la indicación más frecuente fue la dispepsia, presente en el 58% de los casos, seguida de la úlcera péptica (erosiones o úlceras gástricas y/o duodenales) presente en el 16,1% de las ocasiones.

Se observaron diferencias significativas entre algunos grupos: la indicación por úlcera fue más frecuente en hombres ( $p < 0,001$ ), pacientes  $\geq$  de 55 años ( $p < 0,001$ ) y Zaragoza ( $p = 0,002$ ). Sin embargo, las indicaciones por dispepsia y por alteración vellositaria, fueron más frecuentes en mujeres ( $p < 0,001$  y  $p = 0,033$  respectivamente), en menores de 55 años ( $p = 0,002$  y  $p < 0,001$  respectivamente) y en Teruel ( $p < 0,001$ ). La anemia fue más frecuente entre los mayores de 55 años que entre menores ( $p = 0,002$ ), y el tratamiento por antecedentes familiares de cáncer gástrico fue más común en Zaragoza que en Teruel ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 5** Distribución de las indicaciones según sexo, grupo de edad y centro: n(%), % de columna.

|                   | TOTAL<br>n=1730 | Hombre<br>n=695 | Mujer<br>n=1035 | p-valor            | <55 años<br>n=1003 | $\geq$ 55 años<br>n=727 | p-valor            | HCU<br>n=810 | HOP<br>n=920 | p-valor            |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------------|
| <b>Indicación</b> |                 |                 |                 | <b>&lt;0,001**</b> |                    |                         | <b>&lt;0,001**</b> |              |              | <b>&lt;0,001**</b> |
| Úlcera            | 278(16,1)       | 171(24,6)       | 107(10,3)       | <b>&lt;0,001*</b>  | 134(13,4)          | 144(19,8)               | <b>&lt;0,001*</b>  | 154(19,0)    | 124(13,5)    | <b>0,002*</b>      |
| Dispepsia         | 1003(58)        | 346(49,8)       | 657(63,5)       | <b>&lt;0,001*</b>  | 614(61,2)          | 389(53,5)               | <b>0,002*</b>      | 402(49,6)    | 601(65,3)    | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Anemia            | 100(5,9)        | 36(5,2)         | 66(6,4)         | 0,349*             | 44(4,4)            | 58(8,0)                 | <b>0,002*</b>      | 56(6,9)      | 46(5,0)      | 0,124*             |
| Alt. vellositaria | 130(7,5)        | 41(5,9)         | 89(8,6)         | <b>0,033*</b>      | 107(10,7)          | 23(3,2)                 | <b>&lt;0,001*</b>  | 36(4,4)      | 94(10,2)     | <b>&lt;0,001*</b>  |
| AF Ca. gástrico   | 78(4,5)         | 37(5,3)         | 41(4,0)         | 0,194*             | 45(4,5)            | 33(4,5)                 | 1,000*             | 54(6,7)      | 24(2,6)      | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Rosácea           | 19(1,1)         | 7(1,0)          | 12(1,2)         | 0,819*             | 8(0,8)             | 11(1,5)                 | 0,114*             | 19(2,3)      | 0(0)         | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Oftalmo-<br>patía | 11(0,6)         | 6(0,9)          | 5(0,5)          | 0,560*             | 6(0,6)             | 5(0,7)                  | 1,000*             | 11(1,4)      | 0(0)         | <b>0,002*</b>      |
| Otras             | 109(6,3)        | 51(7,3)         | 58(5,6)         | 0,158*             | 45(4,5)            | 64(8,8)                 | <b>&lt;0,001*</b>  | 78(9,6)      | 31(3,4)      | <b>&lt;0,001*</b>  |

Leyenda: HCU: hospital clínico universitario Lozano Blesa, Zaragoza. HOP: Hospital Obispo Polanco, Teruel. Alt: alteración. AF Ca: antecedentes familiares de cáncer.

\*Test de Fisher, \*\*Test de Chi-Cuadrado. En negrita, p-valores estadísticamente significativos ( $< 0,05$ ).

#### 6.1.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El test diagnóstico mayormente utilizado fue la histología asociada a gastroscopia (70,1%), seguido del test de aliento (28,8%) siendo sólo 19 pacientes de toda la serie (1,1%) diagnosticados mediante otra técnica (prácticamente todos ellos derivados a nuestras consultas desde otras como Cirugía General, Dermatología, Oftalmología... previamente diagnosticados).

Se encontró asociación significativa entre el test diagnóstico elegido y las variables edad y centro. La histología fue más utilizada en iguales o mayores de 55 años y en Teruel ( $p < 0,001$ ), mientras que el test de aliento fue más utilizado en menores de 55 años y en Zaragoza ( $p < 0,001$ ) (ver **Tabla 6**).

La histología fue el método diagnóstico más utilizado para el estudio de todos los síntomas, resultando significativamente mayor su uso en pacientes asintomáticos, con dispepsia o con pirosis ( $p < 0,001$ ). También fue el método más utilizado en todas las indicaciones de tratamiento salvo en rosácea, oftalmopatía y antecedentes familiares de cáncer gástrico, en las que se usaron más los métodos no invasivos ( $p < 0,001$ ) (**Tabla 7**).

**Tabla 6** Distribución de los métodos diagnósticos según sexo, grupo de edad y centro: n(%), % de columna.

| TOTAL<br>n=1730    |                | Hombre<br>n=695 | Mujer<br>n=1035 | p-<br>valor | <55 años<br>n=1003 | ≥55 años<br>n=727 | p-valor            | HCU<br>n=810  | HOP<br>n=920  | p-valor            |
|--------------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------|--------------------|-------------------|--------------------|---------------|---------------|--------------------|
| <b>Diagnóstico</b> |                |                 |                 |             |                    |                   | <b>&lt;0,001**</b> |               |               | <b>&lt;0,001**</b> |
| Histología         | 1212<br>(70,1) | 503<br>(72,4)   | 709<br>(68,5)   | 0,087*      | 648<br>(64,6)      | 564<br>(77,6)     | <b>&lt;0,001*</b>  | 509<br>(62,8) | 703<br>(76,4) | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Test Aliento       | 499<br>(28,8)  | 186<br>(26,8)   | 313<br>(30,2)   | 0,130*      | 344<br>(34,3)      | 155<br>(21,3)     | <b>&lt;0,001*</b>  | 287<br>(35,4) | 212<br>(23,0) | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Serología          | 10(0,6)        | 4(0,6)          | 6(0,6)          | 1,000*      | 4(0,4)             | 6(0,8)            | 0,337*             | 10(1,2)       | 0(0)          | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Test rápido ureasa | 7(0,4)         | 2(0,3)          | 5(0,5)          | 0,709*      | 6(0,6)             | 1(0,1)            | 0,250*             | 4(0,5)        | 3(0,3)        | 0,712*             |
| Antígeno en Heces  | 2(0,1)         | 0(0)            | 2(0,2)          | 0,519*      | 1(0,1)             | 1(0,1)            | 1,000*             | 0(0)          | 2(0,2)        | 0,502*             |

Leyenda: HCU: hospital clínico universitario Lozano Blesa, Zaragoza. HOP: Hospital Obispo Polanco, Teruel.

\*Test de Fisher. \*\*Test de Chi-Cuadrado, calculado agrupando las categorías de Serología, Test rápido ureasa y antígeno en heces en una única. En negrita, p-valores estadísticamente significativos ( $< 0,05$ )

**Tabla 7** Uso de los métodos diagnósticos más utilizados según Síntoma e Indicación de tratamiento (n=1711, excluyendo los 19 casos diagnosticados mediante otros métodos): n(%), % de fila.

|                   | <b>TOTAL<br/>n=1711</b> | <b>Histología<br/>n=1212<br/>(70,8%)</b> | <b>Test de Aliento<br/>n=499<br/>(29,2%)</b> | <b>p-valor</b>     |
|-------------------|-------------------------|--|--|--------------------|
| <b>SÍNTOMAS</b>   |                         |  |  | <b>&lt;0,001**</b> |
| Dispepsia         | 925                     | 612 (66,2)                               | 313 (33,8)                                   | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Pirosis           | 332                     | 275 (82,8)                               | 57 (17,2)                                    | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Hemorragia        | 62                      | 50 (80,6)                                | 12 (19,4)                                    | 0,089*             |
| Diarrea           | 99                      | 76 (76,8)                                | 23 (23,2)                                    | 0,210*             |
| Ninguno           | 190                     | 120 (63,2)                               | 70 (36,8)                                    | <b>0,018*</b>      |
| Otros             | 103                     | 79 (76,7)                                | 24 (23,3)                                    | 0,218*             |
| <b>INDICACIÓN</b> |                         |  |  | <b>&lt;0,001**</b> |
| Úlcera            | 278                     | 240 (86,3)                               | 38 (13,7)                                    | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Dispepsia         | 995                     | 644 (64,7)                               | 351 (35,3)                                   | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Anemia            | 100                     | 85 (85)                                  | 15 (15)                                      | <b>0,001*</b>      |
| AF Ca. gástrico   | 77                      | 36 (46,8)                                | 41 (53,2)                                    | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Alt.vellositaria  | 131                     | 123 (93,9)                               | 8 (6,1)                                      | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Rosácea           | 13                      | 1(7,7)                                   | 12(92,3)                                     | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Oftalmopatía      | 12                      | 1(8,3)                                   | 11(91,7)                                     | <b>&lt;0,001*</b>  |
| Otros             | 107                     | 83(76,1)                                 | 24(22,1)                                     | 0,124*             |

Leyenda: AF Ca: antecedentes familiares de cáncer. Alt: alteración.

\*Test Fisher. \*\* Test Chi cuadrado. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).

## 6.2. Generalidades en el tratamiento

Se incluyeron en el estudio a 1730 pacientes, a los que se aplicaron un total de 2260 tratamientos.

1644 pacientes no tenían alergia a penicilina y 86 sí (5%). Al ser distinto el manejo terapéutico en ambos grupos, se hizo un análisis estratificado.

En la **Figura 1** se sintetiza el número de casos incluidos en cada línea de tratamiento en los análisis de eficacia, que se detallarán a continuación.

| 3200 historias clínicas evaluadas      |                          |        |                                     |        |                                 |      |
|--|--------------------------|--------|-------------------------------------|--------|---------------------------------|------|
| 1470 no cumplen criterios de inclusión | 1730 pacientes incluidos |        |                                     |        |                                 |      |
|  | TOTAL<br>n=1730          |        | No alérgicos a penicilina<br>n=1644 |        | Alérgicos a penicilina<br>n= 86 |      |
|  | ITT                      | PP     | ITT                                 | PP     | ITT                             | PP   |
| 1ª línea                               | n=1730                   | n=1696 | n=1644                              | n=1611 | n=86                            | n=85 |
| 2ª línea                               | n=428                    | n=410  | n=392                               | n=374  | n=36                            | n=36 |
| 3ª línea                               | n=88                     | n=83   | n=84                                | n=79   | n=4                             | n=4  |
| 4ª línea                               | n=12                     | n=12   | n=11                                | n=11   | n=1                             | n=1  |
| 5ª línea                               | n=2                      | n=2    | n=2                                 | n=2    | n=0                             | n=0  |

**Figura 1** Número de casos incluidos en el análisis de eficacia por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP), en cada línea de tratamiento, total y según estatus alérgico.

### 6.3. Pacientes no alérgicos a penicilina

#### 6.3.1. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

##### 6.3.1.1. Prescripción

En la **Tabla 8** se muestran las principales características de los 1644 pacientes incluidos.

Se encontró una variación temporal en la prescripción de los tratamientos más utilizados como primera línea de tratamiento en pacientes sin alergia a la penicilina en la última década (ver **Figura 3**). La prescripción de los distintos tratamientos se describe a continuación (de mayor a menor frecuencia según evolución temporal):

✓ **ICA** – Triple terapia clásica o estándar (IBP+ claritromicina + amoxicilina). Se utilizó como primera línea en la última década en un 41,7% de las ocasiones. Se apreció una evolución clara a la desaparición, encontrando una prescripción en torno al 80% de los casos en los 3 primeros años de la década, con descenso a partir de 2014, siendo drástico en 2015, hasta su desaparición como primera línea en los últimos años. En los 341 casos en los que constó la duración del tratamiento, se prescribió con duración 10 días en el 72,7%.

✓ **ICAM** – Cuádruple terapia sin bismuto, administrada de forma concomitante (IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol). Su uso comenzó en 2013, con ascenso progresivo hasta un 89% de uso en 2015 y 2016. Desde 2017 se apreció una tendencia suave al descenso. Su uso global como primera línea en la última década fue de un 44,8%. En los 557 casos en los que constó la duración del tratamiento, se prescribió 10 días en el 46,7% y 14 días en el 53,3%.

✓ **ILA** – Triple terapia de levofloxacino (IBP+ levofloxacino+ amoxicilina). Se apreció su uso como primera línea en un total del 7,5% en la década, siendo sobretodo utilizada a principios de la misma en el HCU de Zaragoza (hasta en el 41,3% de las ocasiones en el año 2010 en HCU, mientras que en el HOP de Teruel su uso no superó el 11,3% anual). De los 44 casos en los que se registró la duración de la prescripción, el 88,6% se recomendó tomar durante 10 días.

✓ **IPylera®** – Cuádruple terapia con bismuto administrada con el fármaco unicápsula Pylera® (IBP+Pylera®). Su uso comenzó a finales de 2016 tras su comercialización, llegando a ser utilizada en el 48% de las ocasiones en 2019 en el HOP de Teruel. De los 66 casos en los que constó la duración del tratamiento, el 97% fue de 10 días.

✓ **Otros tratamientos** - 11 pacientes fueron tratados con otras pautas como primera línea: 3 pautas cuádruples con bismuto (IBMT), combinaciones triples como IBP+ metronidazol+levofloxacino, o IBP+amoxicilina+azitromicina, o combinaciones cuádruples

como IBP+levofloxacino+amoxicilina+metronidazol. En otros casos el tratamiento utilizado es desconocido (no constaba en la historia clínica).

No se observó asociación significativa entre la prescripción o no de los distintos tratamientos y las variables sexo ( $p=0,316$ ) o grupo de edad ( $p=0,607$ ). Sin embargo, fueron más utilizados en el HOP de Teruel la terapia ICA ( $p<0,001$ ) e IPylera® ( $p=0,036$ ), mientras que ILA ( $p<0,001$ ) e ICAM ( $p<0,001$ ) fueron más usados en el HCU.

ICAM fue el tratamiento más utilizado en los pacientes con alteración vellositaria ( $p=0,001$ ).

Se prescribió con más frecuencia ICA 7 días que ICA 10 días ( $p<0,001$ ). También fue más usado ICAM 14 días que ICAM 10 días ( $p<0,001$ ).

**Tabla 8** Características generales de los 1644 pacientes no alérgicos a penicilina tratados en primera línea, según tratamiento: n(%),salvo que se indique lo contrario. % de columna.

|                   | <b>TOTAL</b><br><b>n=1644</b> | <b>ICA</b><br><b>686(41,7)</b> | <b>ILA</b><br><b>123(7,5)</b> | <b>ICAM</b><br><b>737(44,8)</b> | <b>IPylera®</b><br><b>87(5,3)</b> | <b>Otros</b><br><b>11(0,7)</b> |
|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| <b>Sexo</b>       |                               |                                |                               |                                 |                                   |                                |
| Mujer             | 971(59,1)                     | 399(58,2)                      | 65(52,8)                      | 451(61,2)                       | 48(55,2)                          | 8(72,7)                        |
| <b>Centro</b>     |                               |                                |                               |                                 |                                   |                                |
| HCU               | 766(46,6)                     | 258(37,6)                      | 88(71,5)                      | 381(51,7)                       | 31(35,6)                          | 8(72,7)                        |
| HOP               | 878(53,4)                     | 428(62,4)                      | 35(28,5)                      | 356(48,3)                       | 56(64,4)                          | 3(27,3)                        |
| <b>Edad(años)</b> |                               |                                |                               |                                 |                                   |                                |
| Media±DE          | 50,2±15,7                     | 50,7±15,2                      | 52,3±15,9                     | 49,4±16,1                       | 52,5±15,7                         | 49,4±13,3                      |
| <55 años          | 962(58,5)                     | 406(59,2)                      | 70(56,9)                      | 435(59)                         | 44(50,6)                          | 7(63,6)                        |
| <b>Indicación</b> |                               |                                |                               |                                 |                                   |                                |
| Úlcera            | 269(16,4)                     | 108(15,7)                      | 22(19,9)                      | 122(16,6)                       | 16(18,4)                          | 1(9,1)                         |
| Dispepsia         | 947(57,6)                     | 424(61,8)                      | 65(52,8)                      | 407(55,2)                       | 45(51,7)                          | 6(54,5)                        |
| Anemia            | 94(5,7)                       | 42(6,1)                        | 5(4,1)                        | 39(5,3)                         | 8(9,2)                            | 0(0)                           |
| Alt.vell.         | 126(7,7)                      | 36(5,2)                        | 4(3,3)                        | 75(10,2)                        | 10(11,5)                          | 1(9,1)                         |
| Otros             | 208(12,7)                     | 76(11,1)                       | 27(22)                        | 94(12,8)                        | 8(9,2)                            | 3(27,3)                        |
| <b>Duración</b>   | 1012 (61,6)                   | n=341                          | n=44                          | n=557                           | n=66                              | n=4                            |
| 7 días            | 67(6,6)                       | 62(18,2)                       | 4(9,1)                        | 0(0)                            | 0(0)                              | 1(25)                          |
| 10 días           | 612(60,5)                     | 248(72,7)                      | 39(88,6)                      | 260(46,7)                       | 64(97)                            | 1(25)                          |
| 14 días           | 333(32,9)                     | 31(9,1)                        | 1(2,3)                        | 297(53,3)                       | 2(3)                              | 2(50)                          |

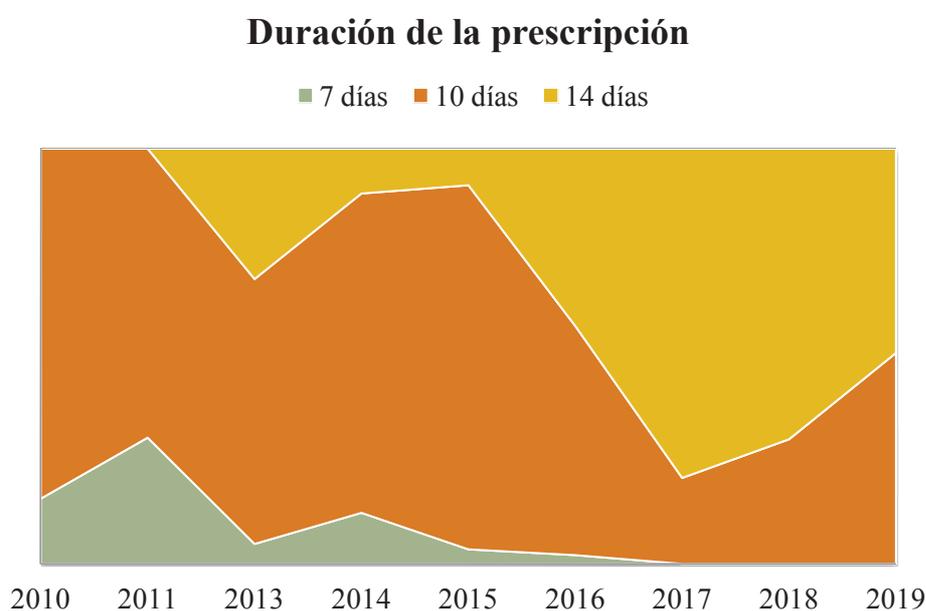
Leyenda: ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HOP: Hospital Obispo Polanco, Teruel. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa, Zaragoza. DE: desviación estándar. Alt. Vell.: alteración vellositaria.

Se consideró adecuado el tratamiento de primera línea en pacientes no alérgicos los siguientes:

- ✓ Primer trienio: Desde 2010 hasta agosto 2013 (6 meses tras publicación de III Conferencia): ICA.
- ✓ Segundo trienio: Desde febrero 2013 hasta noviembre 2016 (6 meses tras publicación de IV conferencia): ICAM.
- ✓ Tercer trienio: Desde mayo 2016 hasta fin de 2019: ICAM o IPylera®.

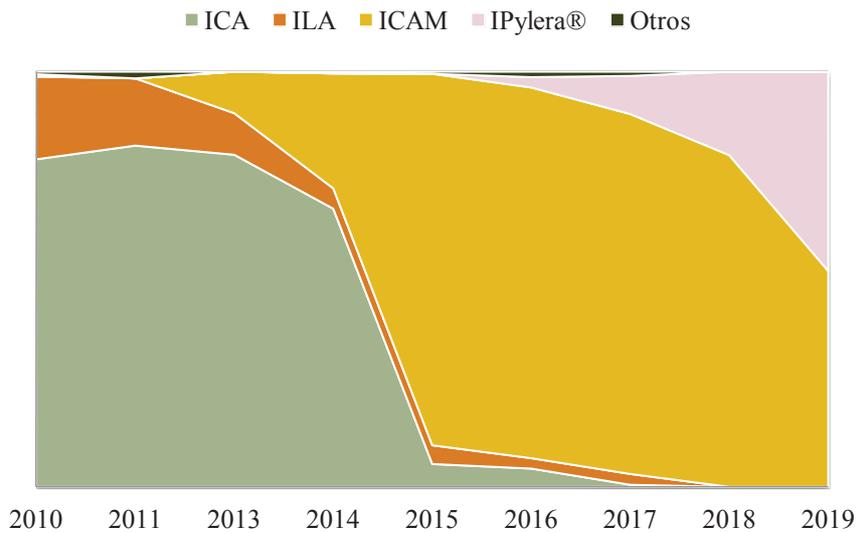
Teniendo en cuenta estas consideraciones, se observó una prescripción de tratamiento adecuada en 1256 pacientes (76,4%) y una prescripción no adecuada en 388 (23,6%).

En cuanto a la duración de los tratamientos, se apreció una tendencia ascendente hasta 2017, con leve descenso de la misma a partir de entonces. En la **Figura 2** se aprecia la tendencia en la duración de los tratamientos a nivel global, con predominio de las prescripciones de 10 días, salvo en los últimos años que predominan las de 14 días.

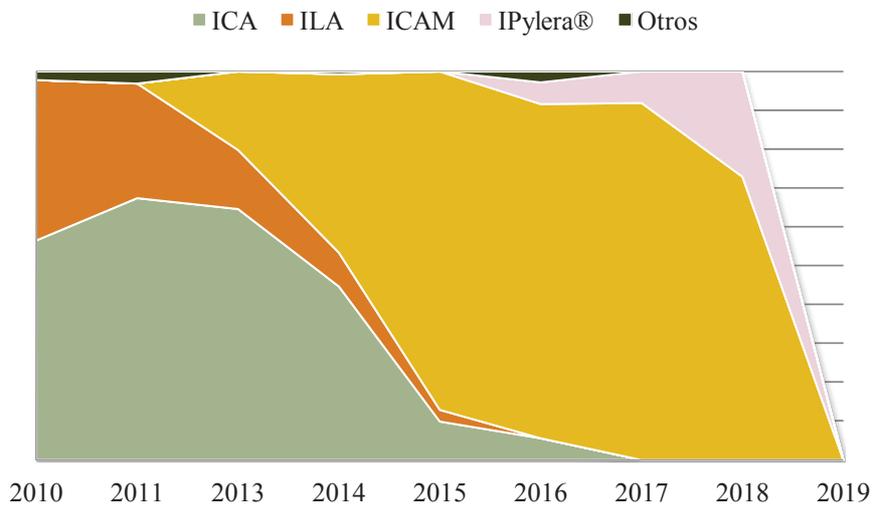


**Figura 2** Tendencia anual de la duración prescrita de los tratamientos de primera línea en pacientes no alérgicos a la penicilina.

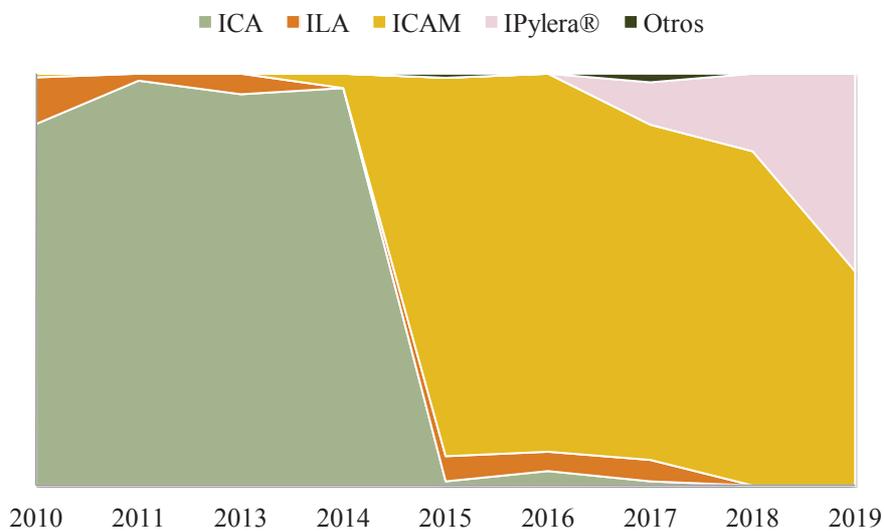
### A - Tendencia global



### B - Tendencia en HCU



### C - Tendencia en HOP



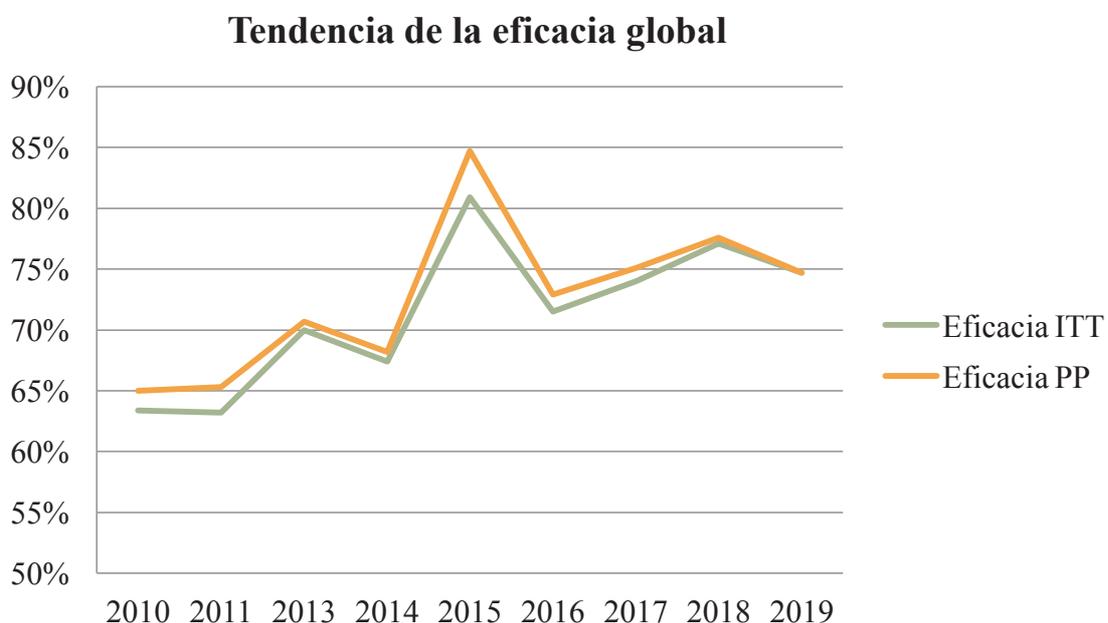
**Figura 3** Tendencia de prescripción de los tratamientos de primera línea en pacientes no alérgicos a la penicilina; A: a nivel global; B: en Zaragoza; C: en Teruel. Se representan valores relativos por año.

### 6.3.1.2. Eficacia

De los 1644 pacientes no alérgicos a la penicilina, se obtuvo éxito erradicador en 1162 (70,7% en análisis por intención de tratar, y fracaso terapéutico confirmado en 449 (27,3%). No se realizaron test de confirmación 33 individuos (2%). El éxito por protocolo fue del 72,1%. En la **Tabla 9** se sintetizan los resultados de eficacia según varias variables, que se detallarán a continuación en las siguientes páginas.

Los tratamientos más eficaces fueron IPylera® e ICAM. Se encontró mayor eficacia a mayor duración de la prescripción ( $p < 0,001$ ). El uso de esomeprazol mostró mayor eficacia que omeprazol, aunque con  $p$ -valor no significativo ( $p = 0,154$ ). A nivel general, el tratamiento en los hombres fue más eficaz que en mujeres ( $p = 0,021$ ). Con la prescripción adecuada a las guías clínicas se obtuvo mayor eficacia que con la prescripción inadecuada ( $p = 0,015$ ).

A nivel general se apreció un incremento progresivo de la eficacia a lo largo de la década, como puede apreciarse en el gráfico de la **Figura 4** (detalle en tabla del **Anexo 6**, en página 180). Al inicio de la década la eficacia rondaba el 65% y al final de la década el 75-80%.



**Figura 4** Evolución de la eficacia del tratamiento de primera línea en pacientes no alérgicos a penicilina a lo largo de la década.

**Tabla 9** Eficacia por intención de tratar de los 1644 tratamientos de primera línea en pacientes no alérgicos a penicilina, según variables.

| Tratamientos            | Duración<br>n=1012      | IBP<br>n=446                | Sexo                    | Centro              | Edad                        | Indicación                 | Prescripción adecuada |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| <b>Total</b><br>70,7%   | <b>7 días</b><br>56,7%  | <b>Omeprazol</b><br>73,6%   | <b>Hombres</b><br>73,8% | <b>HOP</b><br>70,8% | <b>&lt;55 años</b><br>69,6% | <b>Úlcera</b><br>76,2%     | <b>Sí</b><br>72,2%    |
| <b>ICA</b><br>63,4%     | <b>10 días</b><br>72,9% | <b>Esomeprazol</b><br>82,2% | <b>Mujeres</b><br>68,5% | <b>HCU</b><br>70,5% | <b>≥55 años</b><br>72,1%    | <b>Dispepsia</b><br>68,5%  | <b>No</b><br>65,7%    |
| <b>ILA</b><br>69,1%     | <b>14 días</b><br>82,3% | <b>Otros</b><br>70,5%       |                         |                     |                             | <b>Anemia</b><br>66%       |                       |
| <b>ICAM</b><br>76,9%    |                         |                             |                         |                     |                             | <b>Alt. Vell.</b><br>76,2% |                       |
| <b>IPylera®</b><br>1,6% |                         |                             |                         |                     |                             | <b>Otros</b><br>72,1%      |                       |
| <b>Otros</b><br>36,4%   |                         |                             |                         |                     |                             |                            |                       |
| <b>p&lt;0,001**</b>     | <b>p&lt;0,001**</b>     | <b>p=0,154**</b>            | <b>p=0,021*</b>         | <b>p=0,914*</b>     | <b>p=0,296*</b>             | <b>p=0,058**</b>           | <b>p=0,015*</b>       |

Leyenda: ICA: triple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HOP: Hospital Obispo Polanco, Teruel. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa, Zaragoza. Alt.vell.: alteración vellositaria.

\* Test de Fisher. \*\* Test de Chi cuadrado. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).

### EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se hizo comparativa en la eficacia entre los distintos tratamientos mediante Test de Fisher, que se muestran en la **Tabla 10**.

La eficacia de cada tratamiento se muestra en la **Tabla 11** y **Figura 5**.

**Tabla 10** Comparación de la eficacia entre los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina: p-valor en análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP) tras aplicar Test de Fisher.

|                 |    | ICA              | ILA          | ICAM             | IPylera®         | Otros            |
|-----------------|----|------------------|--------------|------------------|------------------|------------------|
|                 |    | ITT              |              |                  |                  |                  |
| <b>ICA</b>      | PP |                  | 0,222        | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> | 0,086            |
| <b>ILA</b>      |    | 0,177            |              | 0,070            | <b>0,040</b>     | <b>0,026</b>     |
| <b>ICAM</b>     |    | <b>&lt;0,001</b> | 0,059        |                  | 0,297            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>IPylera®</b> |    | <b>&lt;0,001</b> | 0,070        | 0,504            |                  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Otros</b>    |    | 0,132            | <b>0,032</b> | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> |                  |

Leyenda: ICA: triple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).

**Tabla 11** Eficacia de los tratamientos más prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina: valores absolutos y relativos.

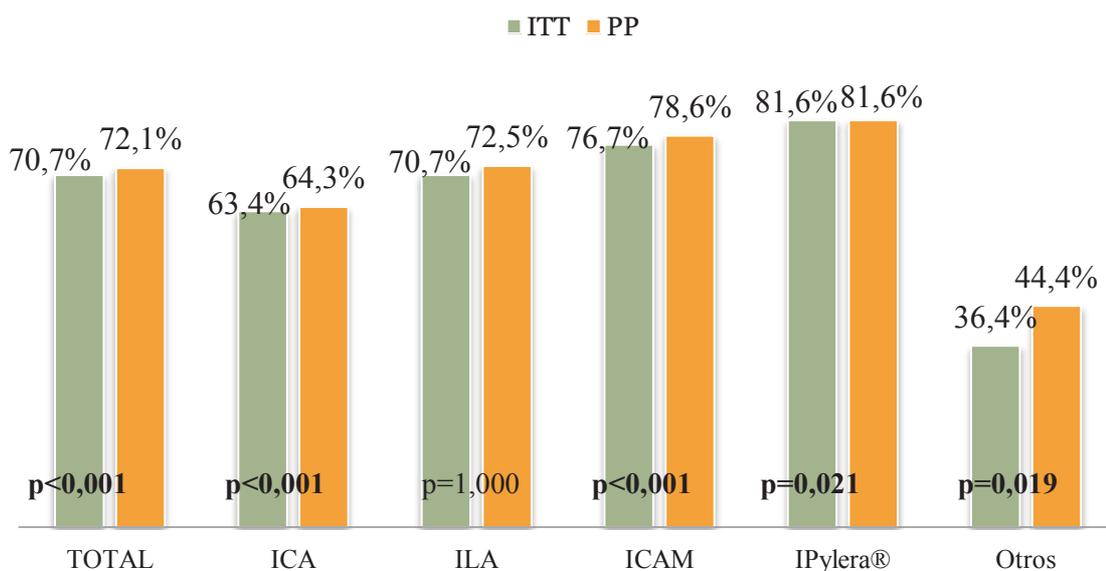
|                     | <b>TOTAL</b><br>n= 1644 | <b>ICA</b><br>n=686 | <b>ILA</b><br>n=123 | <b>ICAM</b><br>n=737 | <b>IPylera®</b><br>n=87 | <b>Otros</b><br>n=11 |
|---------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>Eficacia ITT</b> | 1162/1644<br>70,7%      | 435/686<br>63,4%    | 87/123<br>70,7%     | 565/737<br>76,7%     | 71/87<br>81,6%          | 4/11<br>36,4%        |
| <b>Eficacia PP</b>  | 1162/1611<br>72,1%      | 435/676<br>64,3%    | 87/120<br>72,5%     | 565/719<br>78,6 %    | 71/87<br>81,6%          | 4/9<br>44,4%         |
| <b>Fracasos</b>     | 449                     | 241                 | 35                  | 152                  | 16                      | 5                    |
| <b>No testados</b>  | 33                      | 10                  | 3                   | 18                   | 0                       | 2                    |
| <b>p-valor ITT</b>  | <b>&lt;0,001**</b>      | <b>&lt;0,001*</b>   | 1,000*              | <b>&lt;0,001*</b>    | <b>0,021*</b>           | <b>0,019*</b>        |
| <b>p-valor PP</b>   | <b>&lt;0,001**</b>      | <b>&lt;0,001*</b>   | 1,000*              | <b>&lt;0,001*</b>    | <b>0,049*</b>           | 0,127*               |
| <b>OR</b>           |                         | 0,551               | 0,922               | <b>1,749</b>         | <b>1,895</b>            | 0,234                |
| <b>IC 95%</b>       |                         | 0,444-0,682         | 0,619-1,373         | <b>1,404-2,178</b>   | <b>1,090-3,296</b>      | 0,068-0,804          |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\*Test Fisher. \*\* Test de Chi cuadrado. OR: *Odds ratio* y su intervalo de confianza (IC) 95% tras aplicar modelos de regresión logística binaria univariante (variable dependiente: eficacia).

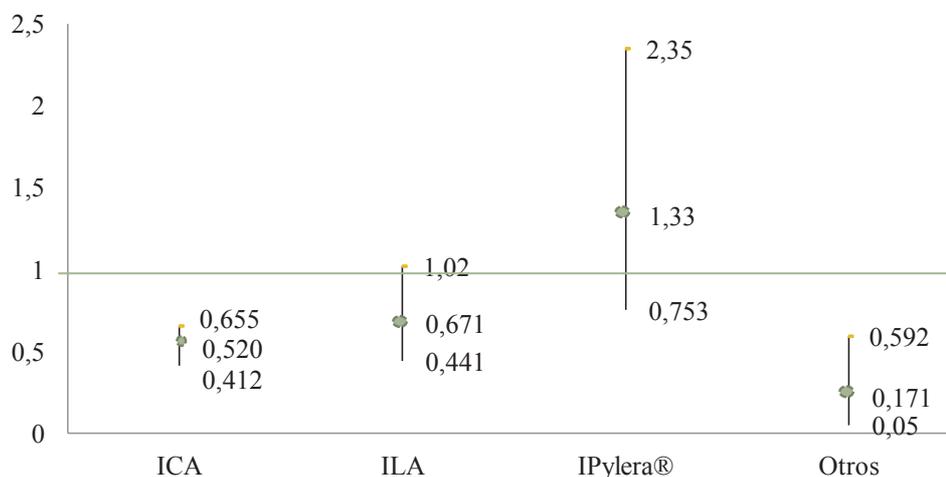
En negrita, *p*-valores estadísticamente significativos (<0,05)

### Eficacia de los tratamientos



**Figura 5** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina, por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).

Las terapias ICAM e IPylera® fueron las más eficaces, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Estas terapias cuádruples superaron en eficacia a las terapias triples y otras, aunque ICAM no mostró superioridad a ILA, tal y como se confirma en los modelos de regresión logística, como se aprecia en la **Figura 6**.



**Figura 6** Probabilidad de éxito terapéutico según tratamiento utilizado (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a la terapia ICAM. Odds ratio y su intervalo de confianza del 95%).

### *EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN DURACIÓN*

La duración del tratamiento fue especificada en la historia clínica en 1012 de los 1644 individuos no alérgicos a la penicilina (61,5%).

La eficacia de los tratamientos según su duración se reflejan en la **Tabla 12**. A nivel general, se observó mayor eficacia a mayor duración del tratamiento (ver **Figura 7**).

La eficacia de los tratamientos prescritos 7 días fue inferior al de los tratamientos de 10 días ( $p= 0,007$  ITT y  $p= 0,005$  PP). Así mismo, la eficacia global de los tratamientos de 10 días fue inferior a los tratamientos de 14 días ( $p=0,001$  ITT y  $p=0,002$  PP).

Estos hallazgos se confirman en el modelo de regresión logística univariante: con respecto a los tratamientos de 7 días, la probabilidad de éxito con el tratamiento de 10 días fue 2 veces mayor (OR 2,050, IC95% 1,225-3,432), y la probabilidad de éxito con el tratamiento de 14 días fue 3,5 veces mayor (OR 3,544, IC95% 2,026-6,200).

Aunque el tratamiento con ICAM 14 días fue más eficaz que ICAM 10 días, el análisis estratificado por tratamiento no logró confirmar la influencia de la duración en la eficacia (OR 1,498, IC95% 0,973-2,306,  $p=0,067$ ).

**Tabla 12** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina, según duración (valores absolutos y relativos sobre los 1012 pacientes con datos (61,5%).

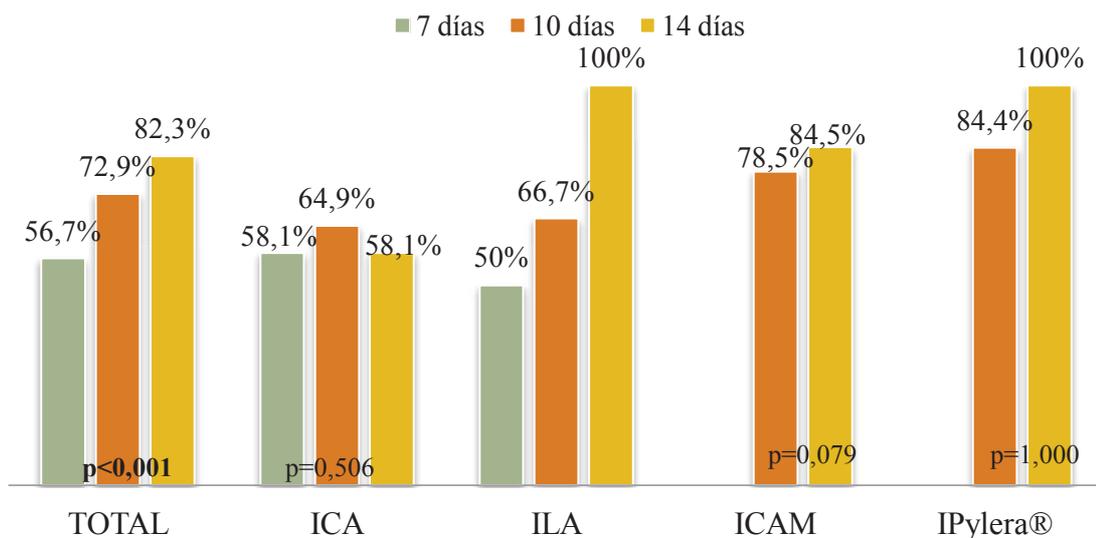
|                 |            | <b>TOTAL</b><br>n= 1012 | <b>ICA</b><br>n=341 | <b>ILA</b><br>n=44 | <b>ICAM</b><br>n=557 | <b>IPylera®</b><br>n=66 | <b>Otros</b><br>n=4 |
|-----------------|------------|-------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| <b>7 días</b>   | <b>ITT</b> | 38/67<br>56,7%          | 36/62<br>58,1%      | 2/4<br>50%         | -                    | -                       | 0/1<br>0%           |
|                 | <b>PP</b>  | 38/66<br>57,6%          | 36/61<br>59%        | 2/4<br>50%         | -                    | -                       | 0/1<br>0%           |
| <b>10 días</b>  | <b>ITT</b> | 446/612<br>72,9%        | 161/248<br>64,9%    | 26/39<br>66,7%     | 204/260<br>78,5%     | 54/64<br>84,4%          | 1/1<br>100%         |
|                 | <b>PP</b>  | 446/598<br>74,6%        | 161/247<br>65,2%    | 26/38<br>68,4%     | 204/248<br>82,3%     | 54/64<br>84,4%          | 1/1<br>100%         |
| <b>14 días</b>  | <b>ITT</b> | 274/333<br>82,3%        | 18/31<br>58,1%      | 1/1<br>100%        | 251/297<br>84,5%     | 2/2<br>100%             | 2/2<br>100%         |
|                 | <b>PP</b>  | 274/329<br>83,3%        | 18/30<br>60%        | 1/1<br>100%        | 251/294<br>85,4%     | 2/2<br>100%             | 2/2<br>100%         |
| <b>p- valor</b> | <b>ITT</b> | <b>&lt;0,001**</b>      | 0,506**             | #                  | 0,079*               | 1,000*                  | #                   |
| <b>p-valor</b>  | <b>PP</b>  | <b>&lt;0,001**</b>      | 0,610**             | #                  | 0,325*               | 1,000*                  | #                   |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\* Test de Fisher. \*\*Test Chi Cuadrado. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).

# No se cumplen condiciones de aplicación del test estadístico Chi cuadrado.

### Eficacia según duración



**Figura 7** Eficacia por intención de tratar de los tratamientos más prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina, según duración.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN IBP

Se usó omeprazol en 284 pacientes (63,7%), esomeprazol en 101 (22,6%) y otros IBPs en 61 (13,7%). Los resultados de eficacia se muestran en la **Tabla 13**.

A pesar de que esomeprazol mostró mayor eficacia, en la muestra no se apreció diferencia significativa entre esomeprazol y omeprazol ( $p=0,114$  ITT y  $p=0,145$  PP).

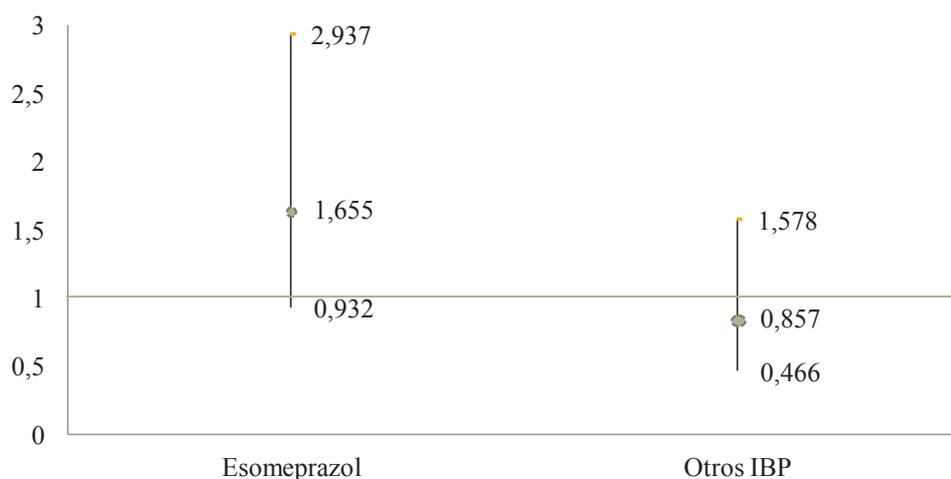
El modelo de regresión logística univariante tampoco logró confirmar influencia del tipo de IBP sobre la eficacia (**Figura 8**).

**Tabla 13** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según IBP (valores absolutos y relativos sobre los 446 pacientes con datos: 27,1%).

|                    | TOTAL<br>n=446 | ICA<br>n=249 | ILA<br>n=26 | ICAM<br>n=164 | IPylera®<br>n=5 | Otros<br>n=2 |
|--------------------|----------------|--------------|-------------|---------------|-----------------|--------------|
| <b>Omeprazol</b>   | 209/284        | 139/199      | 8/14        | 59/68         | 3/3             | -            |
| <b>ITT</b>         | 73,6%          | 69,8%        | 57,1%       | 86,8%         | 100%            | -            |
| <b>PP</b>          | 209/282        | 139/199      | 8/13        | 59/67         | 3/3             | -            |
|                    | 74,1%          | 69,8%        | 61,5%       | 88,1%         | 100%            | -            |
| <b>Esomeprazol</b> | 83/101         | 9/16         | 5/7         | 66/74         | 2/2             | 1/2          |
| <b>ITT y PP</b>    | 82,2%          | 56,3%        | 71,4%       | 89,2%         | 100%            | 50%          |
| <b>Otros</b>       | 43/61          | 21/34        | 4/5         | 18/22         | -               | -            |
| <b>ITT y PP</b>    | 70,5%          | 61,8%        | 80%         | 81,8%         | -               | -            |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,154*         | 0,381*       | #           | 0,656*        | #               | #            |
| <b>p-valor PP</b>  | 0,169*         | 0,381*       | #           | 0,648*        | #               | #            |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\* Test Chi Cuadrado. # No se cumplen condiciones de aplicación del test estadístico.



**Figura 8** Probabilidad de éxito terapéutico según IBP utilizado (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a Omeprazol. *Odds ratio* y su intervalo de confianza del 95%).

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN SEXO

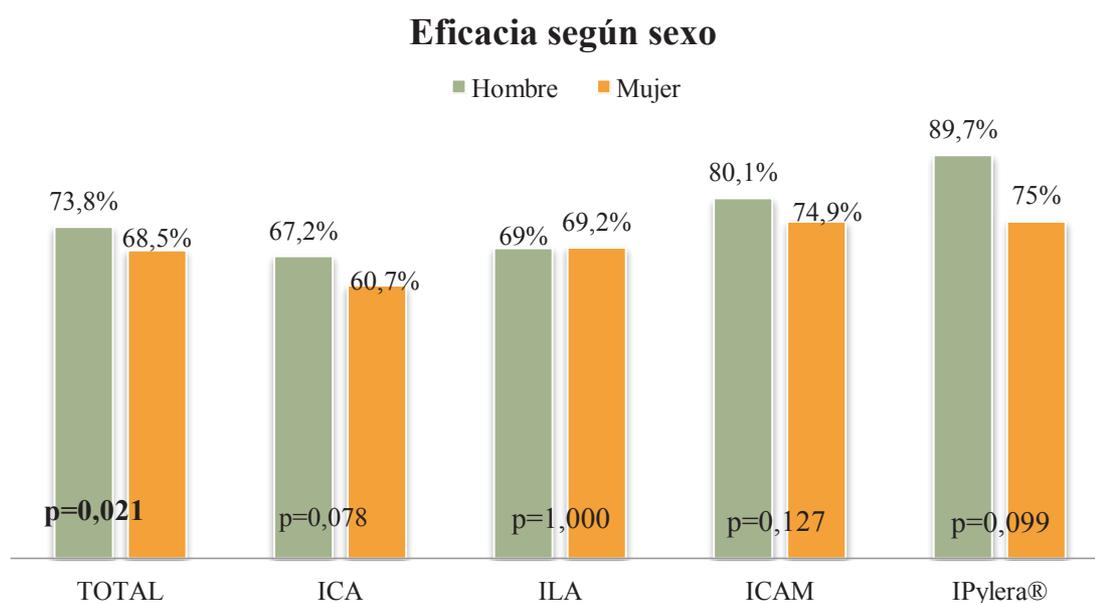
Se encontró asociación estadística entre las variables eficacia y sexo: la eficacia fue un 5,3 % ITT y un 6,2% PP mayor en hombres que en mujeres (ver **Tabla 14** y **Figura 9**). El análisis multivariante confirmó la influencia del sexo en la eficacia, obteniendo una probabilidad de éxito en hombres un 29,9% mayor que en mujeres (OR 1,299, IC95% 1,044-1,617).

**Tabla 14** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según Sexo: valores absolutos y relativos.

|                     | TOTAL<br>n=1644 | ICA<br>n=686  | ILA<br>n=123 | ICAM<br>n=737 | IPylera®<br>n=87 | Otros<br>n=11 |
|---------------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|------------------|---------------|
| <b>Hombres</b>      | 497/673         | 193/287       | 40/58        | 229/286       | 35/39            | 0/3           |
| <b>ITT</b>          | 73,8%           | 67,2%         | 69%          | 80,1%         | 89,7%            | 0%            |
| <b>PP</b>           | 497/656         | 193/280       | 40/55        | 229/279       | 35/39            | 0/3           |
|                     | 75,8%           | 68,9%         | 72,7%        | 82,1%         | 89,7%            | 0%            |
| <b>Mujeres</b>      | 665/971         | 242/399       | 45/65        | 338/451       | 36/48            | 4/8           |
| <b>ITT</b>          | 68,5%           | 60,7%         | 69,2%        | 74,9%         | 75%              | 50%           |
| <b>PP</b>           | 665/955         | 242/396       | 45/65        | 338/440       | 36/48            | 4/6           |
|                     | 69,6%           | 61,1%         | 69,2%        | 76,8%         | 75%              | 66,7%         |
| <b>p- valor ITT</b> | <b>0,021*</b>   | 0,078*        | 1,000*       | 0,127*        | 0,099*           | 0,236*        |
| <b>p-valor PP</b>   | <b>0,008*</b>   | <b>0,042*</b> | 0,693*       | 0,111*        | 0,099*           | 0,167*        |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\*Test de Fisher. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).



**Figura 9** Eficacia por intención de tratar tratamientos más prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según Sexo.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN CENTRO

No se encontró asociación entre eficacia y centro (ver **Tabla 15**). El análisis univariante tampoco mostró aumento del riesgo en Teruel con respecto a Zaragoza a nivel global (OR 1,017, IC95% 0,822-1,258).

**Tabla 15** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según Centro: valores absolutos y relativos.

|                    | TOTAL<br>n=1644 | ICA<br>n=686 | ILA<br>n=123 | ICAM<br>n=737 | IPylera®<br>n=87 | Otros<br>n=11 |
|--------------------|-----------------|--------------|--------------|---------------|------------------|---------------|
| <b>HOP</b>         | 622/878         | 281/428      | 25/35        | 271/356       | 43/56            | 2/3           |
| ITT                | 70,8%           | 65,7%        | 71,4%        | 76,1%         | 76,8%            | 66,7%         |
| PP                 | 71,7%           | 66%          | 73,5%        | 77,9%         | 76,8%            | 71,7%         |
| <b>HCU</b>         | 540/766         | 154/258      | 60/88        | 296/381       | 28/31            | 2/8           |
| ITT                | 70,5%           | 59,7%        | 68,2%        | 77,7%         | 90,3%            | 25%           |
| PP                 | 72,6%           | 61,6%        | 69,8%        | 79,8%         | 90,3%            | 33,3%         |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,914*          | 0,121*       | 0,830*       | 0,662*        | 0,154*           | 0,491*        |
| <b>p-valor PP</b>  | 0,738*          | 0,280*       | 0,824*       | 0,584*        | 0,154*           | 0,524*        |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HOP: Hospital Obispo Polanco, Teruel. HCU: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

\*Test de Fisher.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN EDAD

En la **Tabla 16** se muestran los resultados encontrados, representados en el gráfico de la **Figura 10**. Se encontró asociación estadística entre eficacia y grupo de edad con el uso de ICAM, cuya eficacia en los iguales o mayores de 55 años fue un 7,7% mayor que en los menores de 55 años ( $p=0,031$ ). También hubo asociación con el uso de ILA, que fue un 4,4% más eficaz en menores de 55 años ( $p=0,016$ ).

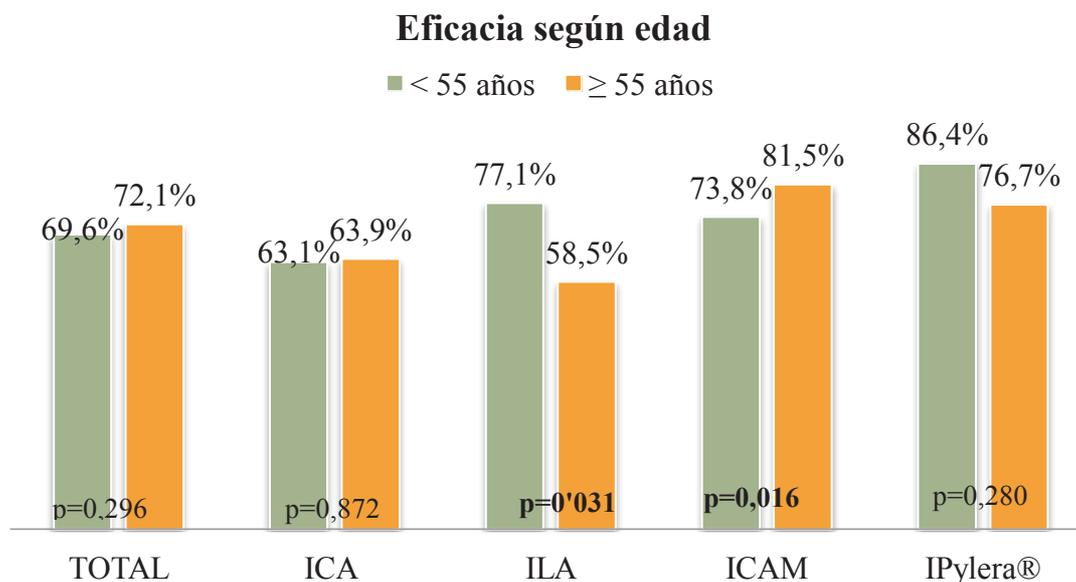
El análisis univariante no encontró aumento de la probabilidad de eficacia global en los menores de 55 años sobre los mayores o iguales (OR 1,129, IC95% 0,909-1,401), pero en el análisis multivariante estratificado por edad, ILA confirmó su mayor eficacia en menores de 55 años (ver en apartado de Análisis multivariante en página 70).

**Tabla 16** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según edad: valores absolutos y relativos.

|                     | <b>TOTAL</b><br>n=1644 | <b>ICA</b><br>n=686 | <b>ILA</b><br>n=123 | <b>ICAM</b><br>n=737 | <b>IPylera®</b><br>n=87 | <b>Otros</b><br>n=11 |
|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>&lt; 55 años</b> | 670/962                | 256/406             | 54/70               | 321/435              | 38/44                   | 1/7                  |
| <b>ITT</b>          | 69,6%                  | 63,1%               | 77,1%               | 73,8%                | 86,4%                   | 14,3%                |
| <b>PP</b>           | 71,4%                  | 64%                 | 79,4%               | 76,2%                | 86,4%                   | 20%                  |
| <b>≥55 años</b>     | 492/682                | 179/280             | 31/53               | 246/302              | 33/43                   | 3/4                  |
| <b>ITT</b>          | 72,1%                  | 63,9%               | 58,5%               | 81,5%                | 76,7%                   | 75%                  |
| <b>PP</b>           | 73,1%                  | 64,9%               | 59,6%               | 82,6%                | 76,7%                   | 75%                  |
| <b>p-valor ITT</b>  | 0,296*                 | 0,872*              | <b>0,031*</b>       | <b>0,016*</b>        | 0,280*                  | 0,088*               |
| <b>p-valor PP</b>   | 0,465*                 | 0,870*              | <b>0,025*</b>       | <b>0,042*</b>        | 0,280*                  | 0,206*               |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\*Test de Fisher. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).



**Figura 10** Eficacia por ITT de los tratamientos más prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según edad.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN INDICACIÓN

Se obtuvo asociación significativa entre motivo de tratamiento y la eficacia con los tratamientos ILA, ICAM y IPylera® (ver detalles en **Tabla 17**).

Se encontraron diferencias estadísticas en eficacia entre úlcera y dispepsia, y entre úlcera y anemia en análisis PP (ver **Tabla 18**).

**Tabla 17** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según indicaciones de tratamiento: valores absolutos y relativos.

|                    | <b>TOTAL</b><br><b>n=1644</b> | <b>ICA</b><br><b>n=686</b> | <b>ILA</b><br><b>n=123</b> | <b>ICAM</b><br><b>n=737</b> | <b>IPylera®</b><br><b>n=87</b> | <b>Otros</b><br><b>n=11</b> |
|--------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <b>Úlcera</b>      | 205/269                       | 75/108                     | 8/22                       | 105/121                     | 15/16                          | 1/1                         |
| <b>ITT</b>         | 76,2%                         | 69,4%                      | 36,4%                      | 86,9%                       | 93,8%                          | 100%                        |
| <b>PP</b>          | 78,5%                         | 71,4%                      | 42,1%                      | 88,3%                       | 93,8%                          | 100%                        |
| <b>Dispepsia</b>   | 649/947                       | 259/424                    | 48/65                      | 302/407                     | 38/45                          | 2/6                         |
| <b>ITT</b>         | 68,5%                         | 61,1%                      | 73,8%                      | 74,2%                       | 84,4%                          | 33,3%                       |
| <b>PP</b>          | 69,8%                         | 61,8%                      | 73,8%                      | 76,5%                       | 84,4%                          | 33,3%                       |
| <b>Anemia</b>      | 62/94                         | 29/42                      | 4/5                        | 27/39                       | 2/8                            | -                           |
| <b>ITT</b>         | 66%                           | 69%                        | 80%                        | 69,2%                       | 25%                            | -                           |
| <b>PP</b>          | 66%                           | 69%                        | 80%                        | 79,2%                       | 25%                            |                             |
| <b>Alt.vell.</b>   | 96/126                        | 24/36                      | 3/4                        | 60/74                       | 8/10                           | 0/1                         |
| <b>ITT</b>         | 76,2%                         | 66,7%                      | 75%                        | 81,3%                       | 80%                            | 0%                          |
| <b>PP</b>          | 78%                           | 68,6%                      | 75%                        | 82,4%                       | 80%                            |                             |
| <b>Otros</b>       | 150/208                       | 48/36                      | 22/27                      | 71/94                       | 8/8                            | 1/3                         |
| <b>ITT</b>         | 72,1%                         | 63,2%                      | 81,5%                      | 75,5%                       | 100%                           | 33,3%                       |
| <b>PP</b>          | 73,9%                         | 64%                        | 81,5%                      | 78%                         | 100%                           | 50%                         |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,058*                        | 0,489*                     | #                          | <b>0,030*</b>               | #                              | #                           |
| <b>p-valor PP</b>  | <b>0,016*</b>                 | 0,386*                     | #                          | <b>0,031*</b>               | #                              | #                           |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. Alt. Vell.: alteración vellositaria. Ant. Fam.: antecedentes familiares. Oftalmop.: oftalmopatía.

\* Test de Chi Cuadrado. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).

#No se cumplen condiciones de aplicación del test estadístico.

**Tabla 18** Comparación de la eficacia del tratamiento de primera línea en pacientes sin alergia a penicilina entre las distintas indicaciones terapéuticas: *p*-valor en análisis ITT y PP tras aplicar Test de Fisher.

|                |    | Úlcera       | Dispepsia    | Anemia | Alt.Vellosit. | Otros |
|----------------|----|--------------|--------------|--------|---------------|-------|
|                |    | ITT          |              |        |               |       |
| Úlcera         | PP |              | <b>0,016</b> | 0,058  | 1,000         | 0,341 |
| Dispepsia      |    | <b>0,005</b> |              | 0,642  | 0,081         | 0,321 |
| Anemia         |    | <b>0,018</b> | 0,481        |        | 0,099         | 0,281 |
| Alt. Vellosit. |    | 0,895        | 0,058        | 0,064  |               | 0,444 |
| Otros          |    | 0,270        | 0,270        | 0,169  | 0,428         |       |

ITT: análisis por intención de tratar. PP: análisis por protocolo.  
Alt.Vellosit: alteración vellositaria.

Con la regresión logística de cada categoría, obtuvieron significación estadística las indicaciones Úlcera (OR 1,399, IC 95% 1,033-1,895) y Dispepsia (OR 0,781, IC95% 0,629-0,971).

En el análisis multivariante, tomando como referencia la eficacia en casos de Úlcera, por ser la más alta, se observó que la probabilidad de eficacia a nivel global con Dispepsia era un 32% inferior a la eficacia por Úlcera (OR 0,680, IC95% 0,498-0,929). La probabilidad de eficacia de Otras indicaciones con respecto a úlcera no fue significativa (OR 0,801, IC 95% 0,564-1,138).

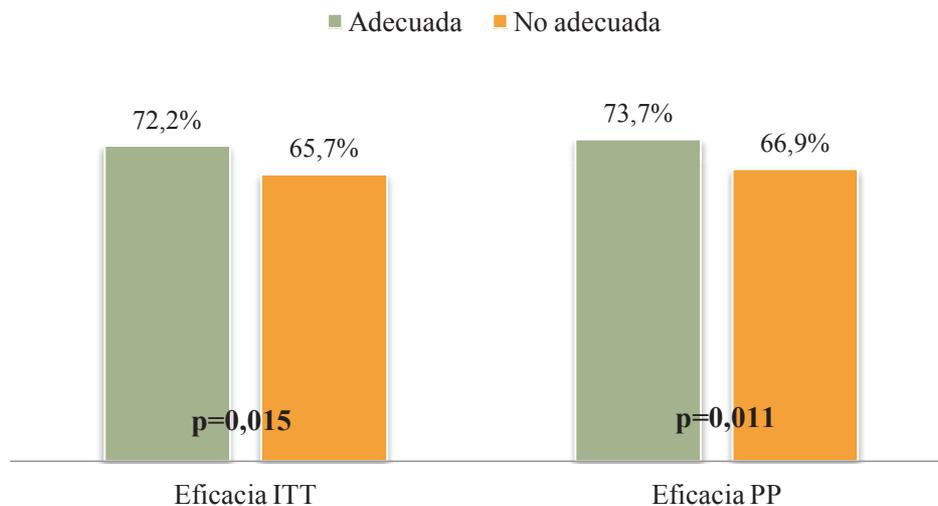
#### *EFICACIA SEGÚN ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO*

Se observó una prescripción de tratamiento adecuada en 1256 pacientes (76,4%) y una prescripción no adecuada en 388 (23,6%).

Se analizó la asociación estadística entre eficacia y adecuación de la prescripción con el Test de Fisher, observando un incremento del 6,5% de eficacia por ITT si se usa la pauta recomendada en el momento de la prescripción ( $p=0,015$ ) (ver **Figura 11**).

Tras realizar análisis univariante con regresión logística, se obtuvo una probabilidad de éxito un 35,5% superior para los tratamiento con prescripción adecuada respecto a los de prescripción no adecuada (OR 1,355, IC95% 1,063-1,729).

## Eficacia según adecuación de la prescripción



**Figura 11** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según indicaciones de tratamiento: valores absolutos y relativos.

### ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se muestra en la **Tabla 19** los resultados del análisis multivariante, que incluye las variables Tratamiento, Sexo, Indicación, Centro, Edad y Adecuación, No se incluyó en el ajuste la duración, por estar fuertemente relacionada con el tratamiento, ni el tipo de IBP, debido al alto número de casos perdidos. A nivel global variables sexo y tratamiento fueron las únicas que mantuvieron la significación estadística en el modelo multivariante.

En el análisis multivariante estratificado por tratamiento se obtuvieron las siguientes asociaciones significativas:

- ICA fue un 41,7% más eficaz en Teruel que en Zaragoza (OR 1,417, IC95% 1,014-1,981)
- la probabilidad de éxito de IPylera® fue menor en Teruel que en Zaragoza (OR 0,197, IC 0,042-0,936)
- la probabilidad de eficacia de ILA en los  $\geq$ de 55 años fue un 66% menor que en  $<$ 55 años (OR 0,340, IC 95% 0,143-0,812).
- la probabilidad de eficacia de ICAM en mayores de 55 años fue un 47,2% mayor en  $\geq$ 55 años que en  $<$ 55 años (OR 1,472, IC 1,020-2,126).
- La probabilidad de eficacia con ICAM en pacientes con úlcera fue mayor que en pacientes con Dispepsia u Otras indicaciones (OR Dispepsia 0,488, IC95% 0,273-0,872 y OR Otras indicaciones 0,533, IC95% 0,286-0,993).

**Tabla 19** Resultados del análisis de asociación a la eficacia global por ITT mediante regresión logística binaria univariante y multivariante.

|                                       | Univariante         |                  | Multivariante       |                  |
|---------------------------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
|                                       | OR (IC95%)          | p-valor          | OR (IC95%)          | p-valor          |
| <b>ICAM</b>                           | 1,749 (1,404-2,178) | <b>&lt;0,001</b> | 1                   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>ICA</b>                            | 0,551 (0,441-0,682) | <b>&lt;0,001</b> | 0,489 (0,376-0,636) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>ILA</b>                            | 0,922 (0,619-1,373) | 0,690            | 0,595 (0,305-1,014) | 0,056            |
| <b>IPylera®</b>                       | 1,895 (1,009-3,269) | <b>0,023</b>     | 1,266 (0,714-2,243) | 0,420            |
| <b>Otros tratamientos</b>             | 0,234 (0,068-0,804) | <b>0,021</b>     | 0,162 (0,05-0,587)  | <b>0,006</b>     |
| <b>10 días vs 7 días</b>              | 2,005 (1,225-3,432) | <b>0,006</b>     | -                   | -                |
| <b>14 días vs 7 días</b>              | 3,544 (2,026-6,200) | <b>&lt;0,001</b> | -                   | -                |
| <b>Esomeprazol vs omeprazol</b>       | 1,655 (0,932-2,937) | 0,085            | -                   | -                |
| <b>Otros IBP vs omeprazol</b>         | 0,857 (0,466-1,578) | 0,621            | -                   | -                |
| <b>Hombre vs Mujer</b>                | 1,299 (1,044-1,617) | <b>0,021</b>     | 1,270 (1,013-1,592) | <b>0,038</b>     |
| <b>Teruel vs Zaragoza</b>             | 1,017 (0,822-1,258) | 0,878            | 1,132 (0,902-1,419) | 0,284            |
| <b>Mayores vs menores de 55 años</b>  | 1,129 (0,090-1,401) | 0,274            | 1,106 (0,885-1,383) | 0,374            |
| <b>Úlcera</b>                         | 1,399 (1,033-1,895) | <b>0,030</b>     | 1                   | 0,177            |
| <b>Dispepsia</b>                      | 0,781 (0,629-0,971) | <b>0,026</b>     | 0,741 (0,536-1,097) | 0,071            |
| <b>Otras indicaciones</b>             | 1,090 (0,852-1,392) | 0,498            | 0,835 (0,583-1,197) | 0,327            |
| <b>Prescripción adecuada Sí vs No</b> | 1,355 (1,063-1,729) | <b>0,014</b>     | 0,893 (0,645-1,236) | 0,493            |

Leyenda: ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

OR: *Odds ratio* y su intervalo de confianza (IC) 95% tras aplicar modelos de regresión logística binaria univariante (variable dependiente: eficacia).

### 6.3.2. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

De los 1644 tratamientos aplicados en primera línea a pacientes sin alergia a penicilina, no se consiguió erradicación eficaz en 449 (27,3%). Se aplicó una segunda línea de tratamiento a 392 de estos pacientes.

#### 6.3.2.1. Prescripción

Las principales características de los pacientes incluidos se muestran en la **Tabla 20**, y la tendencia en la prescripción según centro en la **Figura 12**. Los tratamientos más frecuentemente utilizados se describen a continuación (de mayor a menor frecuencia de prescripción). En el 86,2% de las ocasiones el tratamiento fue prescrito durante 10 días.

✓ **ILA** – Triple terapia de levofloxacino (IBP+ levofloxacino+ amoxicilina). Fue la terapia más utilizada durante todos los años en ambos centros: se apreció su uso como segunda línea en 251 ocasiones (64%). Su uso alcanzó cifras del 85,5% en 2014 pero decae en 2016 y se acentúa 2018. De los 155 casos en los que constó duración de la prescripción, el 91% se recomendó tomar durante 10 días. En la mayoría de los casos fue recomendada tras fracaso de terapia previa basada en claritromicina (ICA (68,1%) o con ICAM (29,5%).

✓ **IBMT** – Cuádruple terapia clásica con bismuto (IBP+ subcitrate de bismuto +metronidazol +tetraciclina/doxiciclina) se utilizó en 34 ocasiones (8,7%), sobre todo al inicio de la década (uso del 43,2% de las segundas líneas durante el año 2010). El último año que se prescribió fue en 2014.

✓ **ICAM** – Cuádruple terapia sin bismuto administrada de forma concomitante (IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol). Su uso global como segunda línea en la última década fue de un 6,1% (24 veces). El 41,7% de las ocasiones fue prescrito tras fracaso de primera línea con terapia ILA.

✓ **IPylera®** – Cuádruple terapia con bismuto administrada con el fármaco unicápsula Pylera® (IBP+Pylera®). Su uso comienza en 2016 a raíz de su comercialización, llegando a ser utilizada en el 57,1% de las ocasiones en 2018 en el HOP como segunda línea. Se utilizó en 50 casos, el 98% tras fracaso de terapia ICAM.

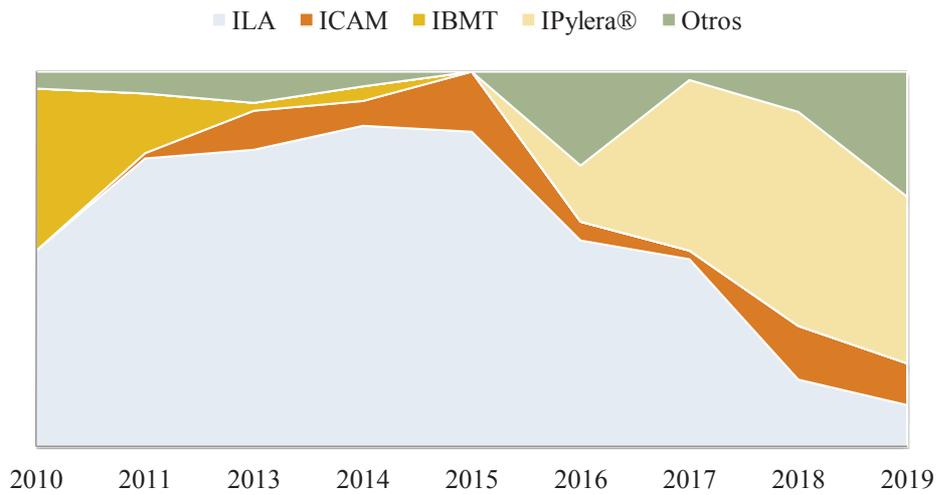
✓ **Otros tratamientos** - los 33 pacientes restantes fueron tratados con otras pautas menos frecuentes (ICA, ILAB, IML, otras).

**Tabla 20** Características generales de los pacientes no alérgicos a penicilina tratados en segunda línea de tratamiento, valores absolutos y relativos: n(%), % de columna.

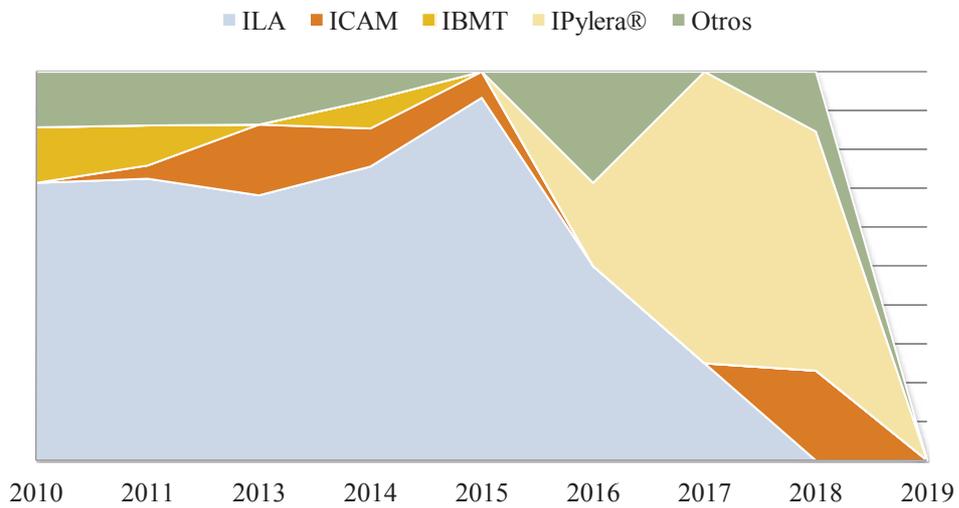
|                           | <b>TOTAL</b><br>n=392 | <b>ILA</b><br>251(64) | <b>IBMT</b><br>34(8,7) | <b>IPylera®</b><br>50(12,8) | <b>ICAM</b><br>24(6,1) | <b>Otros</b><br>33(8,4) |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>Sexo</b>               |                       |                       |                        |                             |                        |                         |
| Mujer                     | 247(63)               | 161(64,1)             | 21(61,8)               | 27(54)                      | 13(54,2)               | 25(75,8)                |
| <b>Centro</b>             |                       |                       |                        |                             |                        |                         |
| HCU                       | 165(42,1)             | 99(39,4)              | 7(20,6)                | 29(58)                      | 13(54,2)               | 17(51,1)                |
| HOP                       | 227(57,9)             | 152(60,6)             | 27(79,4)               | 21(42)                      | 11(45,8)               | 16(48,5)                |
| <b>Edad (años)</b>        |                       |                       |                        |                             |                        |                         |
| (media±DE)                | 49,45±15              | 48,36                 | 45,03                  | 51,70                       | 58,42                  | 52,42                   |
| <55 años                  | 242(61,7)             | 160(63,7)             | 27(79,4)               | 33(66)                      | 7(29,2)                | 15(45,5)                |
| <b>Indicación</b>         |                       |                       |                        |                             |                        |                         |
| Úlcera                    | 50(12,8)              | 30(12)                | 6(17,6)                | 5(10)                       | 6(25)                  | 11(13,1)                |
| Dispepsia                 | 250(63,8)             | 161(64,1)             | 22(64,7)               | 30(60)                      | 16(66,7)               | 21(63,6)                |
| Anemia                    | 26(6,6)               | 14(5,6)               | 2(5,9)                 | 3(6)                        | 2(8,3)                 | 5(15,2)                 |
| Alt.vellositaria          | 23(5,9)               | 17(6,8)               | 0(0)                   | 5(10)                       | 0(0)                   | 1(3)                    |
| Otros                     | 43(11)                | 29(11,6)              | 4(11,8)                | 7(14)                       | 0(0)                   | 3(9,1)                  |
| <b>Duración</b><br>n=225  | n=225                 | n=155                 | n=1                    | n=38                        | n=18                   | n=13                    |
| 7 días                    | 10(4,4)               | 9(5,8)                | 0(0)                   | 0(0)                        | 0(0)                   | 1(7,7)                  |
| 10 días                   | 194(86,2)             | 141(91)               | 1(100)                 | 38(100)                     | 8(44,4)                | 6(46,2)                 |
| 14 días                   | 21(9,3)               | 5(3,2)                | 0(0)                   | 0(0)                        | 10(55,6)               | 6(46,2)                 |
| <b>Tratamiento previo</b> |                       |                       |                        |                             |                        |                         |
| ICA                       | 213(54,3)             | 171(68,1)             | 28(82,4)               | 0(0)                        | 7(29,2)                | 7(21,2)                 |
| ILA                       | 24(6,1)               | 5(2)                  | 4(11,8)                | 1(2)                        | 10(41,7)               | 4(12,1)                 |
| ICAM                      | 139(35,5)             | 74(29,5)              | 1(2,9)                 | 49(98)                      | 2(8,3)                 | 13(39,4)                |
| IPylera®                  | 12(3,1)               | 1(0,4)                | 0(0)                   | 0(0)                        | 5(20,8)                | 6(18,2)                 |
| Otros                     | 4(1)                  | 0(0)                  | 1(2,9)                 | 0(0)                        | 0(0)                   | 3(9,1)                  |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa de Zaragoza HOP: Hospital Obispo Polanco de Teruel. DE: desviación estándar.

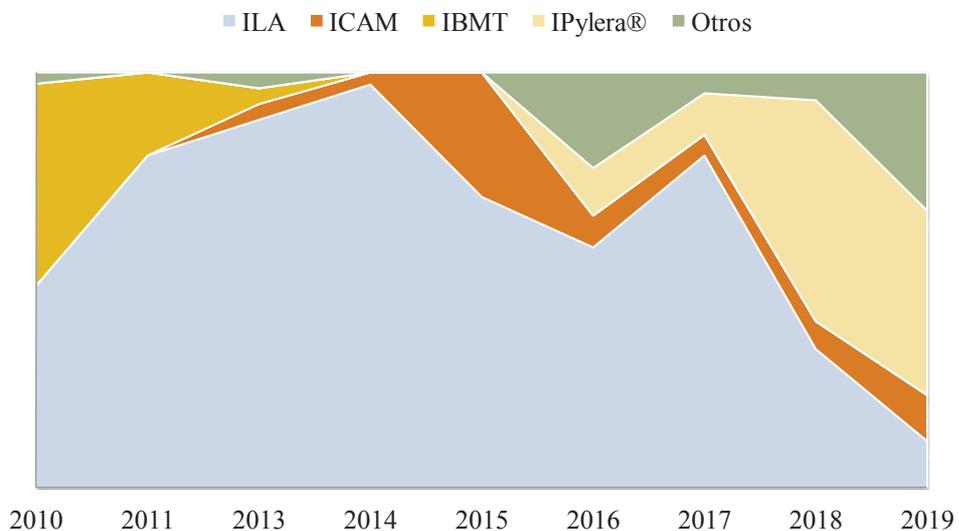
### A - Tendencia global



### B - Tendencia en HCU



### C - Tendencia en HOP



**Figura 12** Tendencia de prescripción de los tratamientos de segunda línea más comunes en pacientes no alérgicos a la penicilina. A: a nivel global; B: en Zaragoza; C: en Teruel. Se representan valores relativos por año

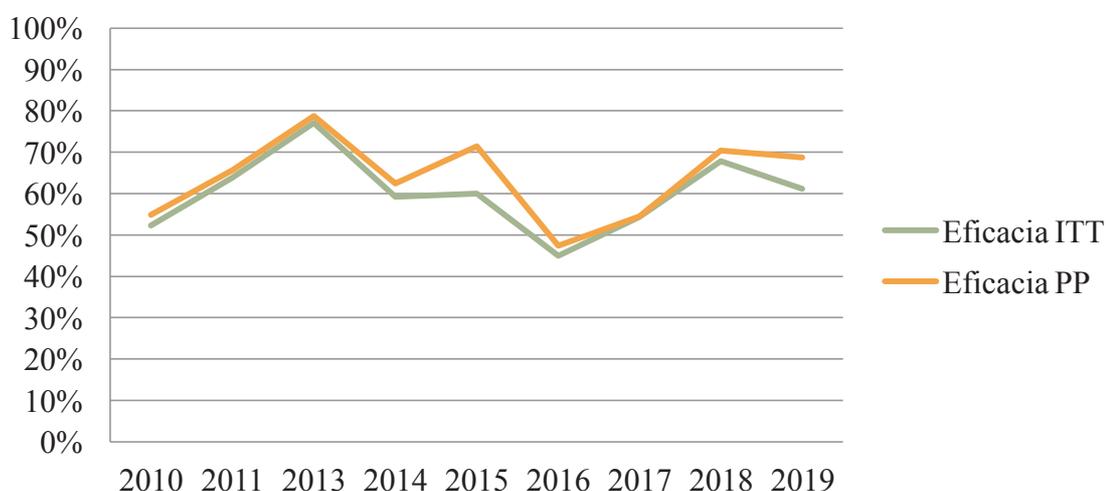
### 6.3.2.2. Eficacia

De los 392 pacientes no alérgicos a la penicilina tratados en segunda línea se obtuvo éxito erradicador en 236 (60,2% en análisis por intención de tratar, y fracaso terapéutico en 236 (35,2%). El éxito por protocolo alcanzó el 63,1%. No se realizaron test de confirmación 18 individuos (4,6%).

Por años, se encontraron cifras oscilantes en la eficacia, con máximo de 77,1% ITT y 78,7% PP en el año 2013 (n=48), y mínimo de 45% ITT y 47,4%PP en el año 2016 (n=40) (ver representación gráfica en **Figura 13**). Los datos anuales de cada tratamiento pueden consultarse en la tabla del **Anexo 8** (página 182).

En la **Tabla 21** se sintetizan los resultados de eficacia según variables, que se detallarán a continuación en las siguientes páginas. Sólo se encontró asociación estadística entre eficacia y las variable tratamiento y edad.

#### Tendencia en eficacia



**Figura 13** Eficacia de los tratamientos de segunda línea en pacientes no alérgicos a la penicilina según año de prescripción.

**Tabla 21** Eficacia por intención de tratar de los 392 tratamientos de segunda línea en pacientes no alérgicos a penicilina, según variables.

| Tratamientos           | Duración<br>n=225       | IBP<br>n=112                | Sexo                    | Centro              | Edad                        | Indicación                  |
|------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Total</b><br>60,2%  | <b>7 días</b><br>70%    | <b>Omeprazol</b><br>59,5%   | <b>Hombres</b><br>61,4% | <b>HOP</b><br>60,8% | <b>&lt;55 años</b><br>65,7% | <b>Úlcera</b><br>64%        |
| <b>ILA</b><br>61%      | <b>10 días</b><br>63,9% | <b>Esomeprazol</b><br>57,7% | <b>Mujeres</b><br>59,5% | <b>HCU</b><br>59,4% | <b>≥55 años</b><br>51,3%    | <b>Dispepsia</b><br>62%     |
| <b>ICAM</b><br>70,8%   | <b>14 días</b><br>57,1% | <b>Otros</b><br>75%         |                         |                     |                             | <b>Anemia</b><br>46,2%      |
| <b>IBMT</b><br>47,1%   |                         |                             |                         |                     |                             | <b>Alt. Vello.</b><br>73,9% |
| <b>IPylera®</b><br>72% |                         |                             |                         |                     |                             | <b>Otros</b><br>46,5%       |
| <b>Otros</b><br>42,4%  |                         |                             |                         |                     |                             |                             |
| <b>0,028*</b>          | 0,755*                  | 0,556*                      | 0,749**                 | 0,835**             | <b>0,006**</b>              | 0,093*                      |

Leyenda: protocolo ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HOP: Hospital Obispo Polanco de Teruel. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Alt.vell.: alteración vellositaria.

\*Chi Cuadrado. \*\* Test de Fisher. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05)

### *EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS*

La eficacia de cada línea de tratamiento se especifica en la **Tabla 22**. La mayor eficacia se obtuvo con la pauta IPylera®, llegando al 76,6% en análisis PP.

En el apartado Otras se incluyen 33 casos, que fueron inferiores al resto de tratamientos: 11 tratamientos con ILAB (cuádruple terapia con levofloxacino, amoxicilina y bismuto), 9 desconocidos y 13 con otras combinaciones triples como IML o ICM, en pacientes sin alergia a penicilina referida en historia clínica, o incluso con tratamiento en pauta previa con amoxicilina.

La eficacia en los casos tratados con IPylera® e ICAM superó el 70%, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellas. La eficacia de IBMT fue inferior a IPylera® (p=0,008 ITT y p=0,009 PP). La comparación de eficacia entre los distintos tratamientos en esta segunda línea se muestra en **Tabla 23**.

**Tabla 22** Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina: valores absolutos y relativos.

|                     | <b>TOTAL</b><br><b>n=392</b> | <b>ILA</b><br><b>n=251</b> | <b>ICAM</b><br><b>n= 24</b> | <b>IBMT</b><br><b>n=34</b> | <b>IPylera®</b><br><b>n=50</b> | <b>Otros</b><br><b>n=33</b> |
|---------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <b>Eficacia ITT</b> | 236/392<br>60,2%             | 153/251<br>61%             | 17/24<br>70,8%              | 16/34<br>47,1%             | 36/50<br>72%                   | 14/33<br>42,4%              |
| <b>Eficacia PP</b>  | 236/374<br>63,1%             | 153/239<br>64%             | 17/23<br>73,9%              | 16/34<br>47,1%             | 36/47<br>76,6%                 | 14/31<br>45,2%              |
| <b>Fracaso</b>      | 138                          | 86                         | 6                           | 18                         | 11                             | 17                          |
| <b>No testados</b>  | 18                           | 12                         | 1                           | 0                          | 3                              | 2                           |
| <b>p-valor ITT</b>  | <b>0,028**</b>               | 0,747*                     | 0,390*                      | 0,141*                     | 0,088*                         | <b>0,040*</b>               |
| <b>p- valor PP</b>  | <b>0,011**</b>               | 0,656*                     | 0,373*                      | 0,061*                     | 0,052*                         | <b>0,034*</b>               |
| <b>OR</b>           |                              | 1,091                      | 1,652                       | 0,558                      | 1,826                          | <b>0,455</b>                |
| <b>IC 95%</b>       |                              | 0,716-1,661                | 0,669-4,082                 | 0,275-1,130                | 0,950-3,510                    | <b>0,221-0,936</b>          |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\*\* Test Chi cuadrado. \*Test de Fisher. OR: *Odds ratio* y su intervalo de confianza (IC) 95% tras aplicar modelos de regresión logística binaria univariante (variable dependiente: eficacia).

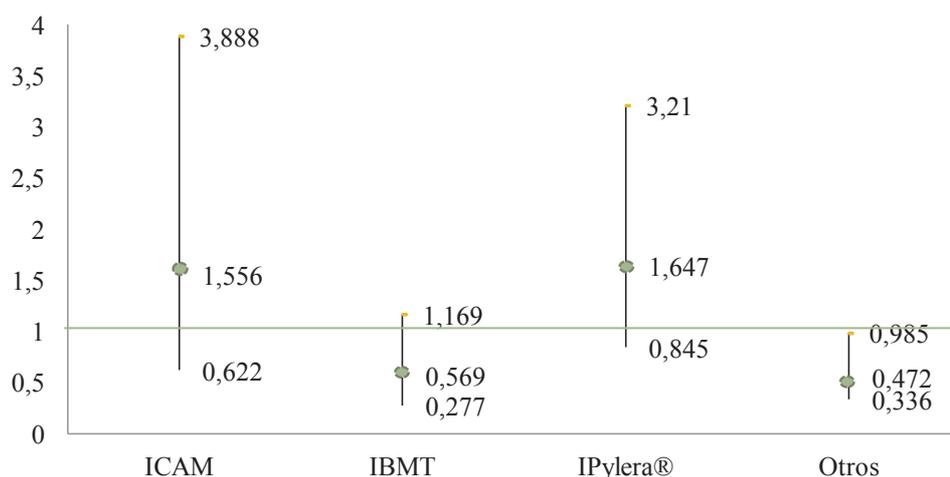
En negrita, *p*-valores estadísticamente significativos (<0,05)

**Tabla 23** Comparación de la eficacia entre los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina: *p*-valor en análisis ITT y PP tras aplicar Test de Fisher.

|                 |    | <b>ILA</b> | <b>ICAM</b> | <b>IBMT</b>  | <b>IPylera®</b> | <b>Otros</b> |
|-----------------|----|------------|-------------|--------------|-----------------|--------------|
|                 |    | ITT        |             |              |                 |              |
| <b>ILA</b>      | PP |            | 0,387       | 0,139        | 0,152           | 0,059        |
| <b>ICAM</b>     |    | 0,493      |             | 0,107        | 1,000           | 0,058        |
| <b>IBMT</b>     |    | 0,062      | 0,158       |              | <b>0,024</b>    | 0,807        |
| <b>IPylera®</b> |    | 0,129      | 1,000       | <b>0,009</b> |                 | <b>0,011</b> |
| <b>Otros</b>    |    | 0,050      | 0,052       | 1,000        | <b>0,008</b>    |              |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

Con el análisis univariante se apreció una probabilidad de eficacia de Otros tratamientos menor al de ILA, el más utilizado (OR 0,472, IC95% 0,336-0,985). No se apreciaron otros valores significativos con respecto a ILA (**Figura 14**).



**Figura 14** Probabilidad de éxito terapéutico según tratamiento utilizado (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a la terapia ILA. *Odds ratio* y su intervalo de confianza del 95%).

### *EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN TRATAMIENTO PREVIO*

En la **Tabla 24** se representan los datos de eficacia de cada tratamiento de segunda línea en función del tratamiento utilizado en primera línea.

#### Primera línea con ICA

Tras los fracasos de la primera línea de tratamiento con la terapia clásica triple ICA, la combinación más utilizada como segunda línea fue la triple con levofloxacino ILA (79,4% de los casos) seguido de las cuádruples con bismuto (IBMT en 13,7% de las ocasiones). La terapia ICAM u otras combinaciones sólo fueron utilizadas 11 veces.

La eficacia de la terapia ILA como segunda línea tras ICA fue del 64,9% ITT y 68,5% PP, mientras que la cuádruple con bismuto IBMT obtuvo resultados inferiores (eficacia 42,9% ITT y PP) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,008$  y  $p=0,006$  respectivamente).

#### Primera línea con ILA

Tras el fracaso de la primera línea de tratamiento con la terapia triple con levofloxacino ILA, se prescribieron 24 tratamientos. La combinación más utilizada fue la terapia cuádruple concomitante ICAM (41,6% de las ocasiones).

### Primera línea con ICAM

Tras los fracasos de la primera línea de tratamiento con la terapia cuádruple concomitante ICAM, la combinación más utilizada como segunda línea fue la triple con levofloxacino ILA (74 ocasiones, 53,2% de los casos) seguido de las cuádruples con bismuto (IBMT e IPylera® en el 35,3% de las ocasiones). IPylera® fue más eficaz que ILA (p=0,010).

### Primera línea con IPylera®

Un 18,4% de los tratados con IPylera® en primera línea fracasaron. 12 de los 16 pacientes no erradicados en primera línea fueron tratados con una segunda línea, 5 de ellos (41,6%) con ICAM.

**Tabla 24** Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según tratamiento previo como primera línea: valores absolutos y relativos.

| <b>2ª línea</b><br><b>1º línea</b> | <b>TOTAL</b> | <b>ILA</b> | <b>ICAM</b> | <b>IBMT</b> | <b>IPylera®</b> | <b>Otros</b> |
|------------------------------------|--------------|------------|-------------|-------------|-----------------|--------------|
| <b>ICA</b>                         | 134/213      | 111/171    | 7/7         | 12/28       | -               | 4/7          |
| ITT                                | 62,9%        | 64,9%      | 100%        | 42,9%       |                 | 57,1%        |
| PP                                 | 65,7%        | 68,5%      | 100%        | 42,9%       |                 | 57,1%        |
| <b>ILA</b>                         | 13/24        | 4/5        | 5/10        | 2/4         | 1/1             | 1/4          |
| ITT                                | 54,2%        | 80%        | 50%         | 50%         | 100%            | 25%          |
| PP                                 | 56,5%        | 80%        | 50%         | 50%         | 100%            | 33,1%        |
| <b>ICAM</b>                        | 78/139       | 37/74      | 1/2         | 1/1         | 35/49           | 4/13         |
| ITT                                | 56,1%        | 50%        | 50%         | 100%        | 71,4%           | 30,8%        |
| PP                                 | 59,5%        | 52,1%      | 100%        | 100%        | 76,1%           | 33,3%        |
| <b>IPylera®</b>                    | 8/12         | 1/1        | 4/5         | -           | -               | 3/6          |
| ITT                                | 66,7%        | 100%       | 80%         |             |                 | 50%          |
| PP                                 | 66,7%        | 100%       | 80%         |             |                 | 50%          |
| <b>Otros</b>                       | 3/4          | -          | -           | 1/1         | -               | 2/3          |
| ITT                                | 75%          |            |             | 100%        |                 | 66,7%        |
| PP                                 | 75%          |            |             | 100%        |                 | 66,7%        |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN DURACIÓN

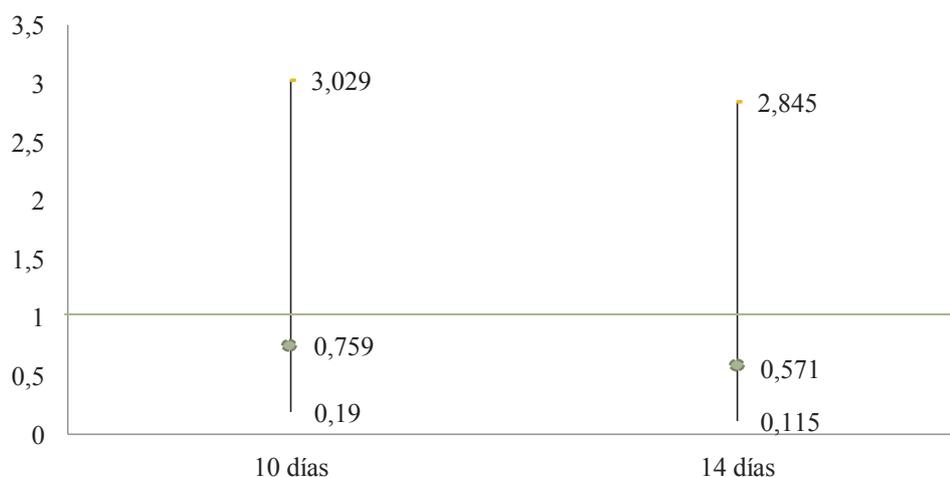
La duración del tratamiento fue especificada en la historia clínica en 225 de los 392 tratamientos de segunda línea a individuos no alérgicos a la penicilina. El 86,2% de las prescripciones fueron de 10 días de duración. En la **Tabla 25** se detalla la eficacia del tratamiento según duración. No hubo influencia de la duración en la eficacia (**Figura 15**).

**Tabla 25** Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según duración: valores absolutos y relativos de los 225 casos de los que se disponen datos.

|                    | TOTAL<br>n=225 | ILA<br>n=155 | IBMT<br>n=1 | ICAM<br>n=18 | IPylera®<br>n=38 | Otros<br>n=13 |
|--------------------|----------------|--------------|-------------|--------------|------------------|---------------|
| <b>7 días</b>      | 7/10           | 7/9          | -           | -            | -                | 0/1           |
| ITT                | 70%            | 77,8%        |             |              |                  | 0%            |
| PP                 | 77,8%          | 87,5%        |             |              |                  | 0%            |
| <b>10 días</b>     | 124/194        | 88/141       | 1/1         | 5/8          | 29/38            | 1/6           |
| ITT                | 63,9%          | 62,4%        | 100%        | 62,5%        | 76,3%            | 16,7%         |
| PP                 | 67,8%          | 66,2%        | 100%        | 62,5%        | 80,6%            | 20%           |
| <b>14 días</b>     | 12/21          | 2/5          | -           | 7/10         | -                | 3/6           |
| ITT                | 57,1%          | 40%          |             | 70%          |                  | 50%           |
| PP                 | 60%            | 40%          |             | 77,8%        |                  | 50%           |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,755**        | 0,372**      | #           | 1,000*       | #                | 0,359**       |
| <b>p-valor PP</b>  | 0,622**        | 0,206**      | #           | 0,620*       | #                | 0,438**       |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. . IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\*\* Test Chi cuadrado. \* Test de Fisher. #No se cumplen condiciones de aplicación del test estadístico.



**Figura 15** Probabilidad de éxito terapéutico según duración (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a la duración de 7 días. *Odds ratio* y su intervalo de confianza del 95%).

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN IBP

Sólo se especificó el IBP utilizado en cada pauta en 112 casos (el 28,6%). Se usó omeprazol en 74 pacientes (66,1%), esomeprazol en 26 (23,2%) y otros IBPs en 12 (10,7%). Entre estos otros se encuentran lansoprazol y pantoprazol mayoritariamente.

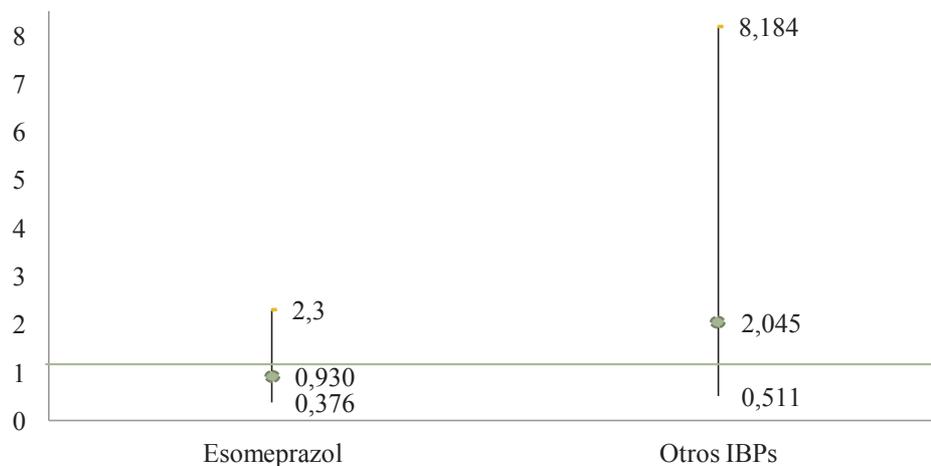
Las tasas de eficacia fueron similares entre omeprazol y esomeprazol, sin encontrar influencia del IBP en la eficacia (ver **Tabla 26** y **Figura 16**).

**Tabla 26** Prescripción de IBP en los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina, y eficacia según IBP; valores absolutos y relativos.

|                    | TOTAL<br>n=112 | ILA<br>n=87 | IBMT<br>n=14 | ICAM<br>n=7 | IPylera®<br>n=1 | Otros<br>n=3 |
|--------------------|----------------|-------------|--------------|-------------|-----------------|--------------|
| <b>Omeprazol</b>   | 44/74          | 36/52       | 6/14         | 1/4         | 1/1             | 0/3          |
| ITT                | 59,5%          | 69,2%       | 42,9%        | 25%         | 100%            | 0%           |
| PP                 | 63,8%          | 75%         | 42,9%        | 33,3%       | 100%            | 0%           |
| <b>Esomeprazol</b> | 15/26          | 13/23       | -            | 2/3         | -               | -            |
| ITT                | 57,7%          | 56,5%       |              | 66,7%       |                 |              |
| PP                 | 57,7%          | 56,5%       |              | 66,7%       |                 |              |
| <b>Otros</b>       | 9/12           | 9/12        | -            | -           | -               | -            |
| ITT                | 75%            | 75%         |              |             |                 |              |
| PP                 | 75%            | 75%         |              |             |                 |              |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,556**        | 0,451**     | #            | 0,486*      | #               | #            |
| <b>p-valor PP</b>  | 0,587**        | 0,260**     | #            | 1,000*      | #               | #            |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo ICA: triple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. . IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\*\* Test de Chi cuadrado. \* Test de Fisher. #No se cumplen condiciones de aplicación del test estadístico.



**Figura 16** Probabilidad de éxito terapéutico según IBP (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a Omeprazol. Odds ratio y su intervalo de confianza del 95%).

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN SEXO

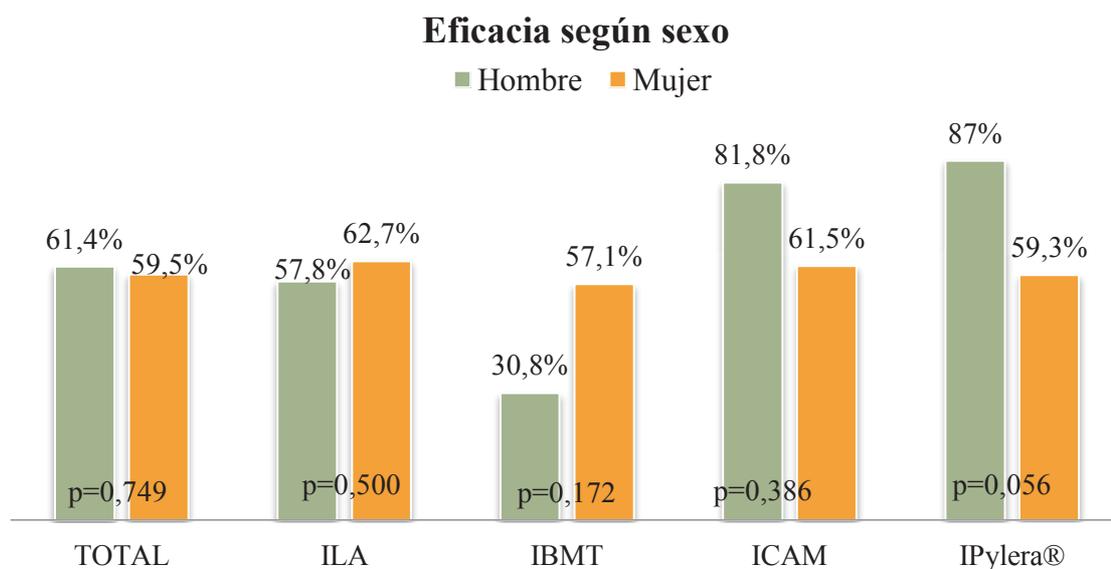
No se encontró asociación estadística entre eficacia y sexo (ver detalle en **Tabla 27** y **Figura 17**).

**Tabla 27** Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según Sexo; valores absolutos y relativos.

|                    | TOTAL<br>n=392 | ILA<br>n=251 | IBMT<br>n=34 | ICAM<br>n=24 | IPylera®<br>n=47 | Otros<br>n=31 |
|--------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|------------------|---------------|
| <b>Hombres</b>     | 89/145         | 52/90        | 4/13         | 9/11         | 20/23            | 4/8           |
| ITT                | 61,4%          | 57,8%        | 30,8%        | 81,8%        | 87%              | 50%           |
| PP                 | 65,9%          | 64,2%        | 30,8%        | 81,8%        | 87%              | 57,1%         |
| <b>Mujeres</b>     | 147/247        | 101/161      | 12/21        | 8/13         | 16/27            | 10/25         |
| ITT                | 59,5%          | 62,7%        | 57,1%        | 61,5%        | 59,3%            | 40%           |
| PP                 | 61,5%          | 63,9%        | 57,1%        | 66,7%        | 66,7%            | 41,7%         |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,749*         | 0,500*       | 0,172*       | 0,386*       | 0,056*           | 0,695*        |
| <b>p-valor PP</b>  | 0,435*         | 1,000*       | 0,172*       | 0,640*       | 0,168*           | 0,671*        |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\*Test de Fisher.



**Figura 17** Eficacia por intención de tratar de los tratamientos más utilizados en segunda línea en pacientes no alérgicos a penicilina, según sexo.

La regresión logística confirmó la ausencia de influencia del sexo en la eficacia (hombre vs mujer: OR 1,081, IC 95% 0,710-1,645).

### *EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN CENTRO*

Se apreció una eficacia global muy similar en ambos centros. No se encontraron diferencias en la eficacia de las distintas opciones terapéuticas entre los dos centros (ver **Tabla 28**).

La regresión logística confirmó la ausencia de influencia del centro en la eficacia (Teruel vs Zaragoza: OR 1,060, IC 95% 0,704-1,596).

**Tabla 28** Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según Centro; valores absolutos y relativos.

|                    | <b>TOTAL</b><br>n=392 | <b>ILA</b><br>n=251 | <b>IBMT</b><br>n=34 | <b>ICAM</b><br>n=24 | <b>IPylera®</b><br>n=47 | <b>Otros</b><br>n=31 |
|--------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>HOP</b>         | 138/227               | 98/152              | 11/27               | 7/11                | 16/21                   | 6/16                 |
| <b>ITT</b>         | 60,8%                 | 64,5%               | 40,7%               | 63,6%               | 76,2%                   | 37,5%                |
| <b>PP</b>          | 63,9%                 | 66,7%               | 49,7%               | 70%                 | 88,9%                   | 42,9%                |
| <b>HCU</b>         | 98/165                | 55/99               | 5/7                 | 10/13               | 20/29                   | 8/17                 |
| <b>ITT</b>         | 59,4%                 | 55,6%               | 71,4%               | 76,9%               | 69%                     | 47,1%                |
| <b>PP</b>          | 62%                   | 59,8%               | 71,4%               | 76,9%               | 69%                     | 47,1%                |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,835*                | 0,186*              | 0,214*              | 0,659*              | 0,752*                  | 0,728*               |
| <b>p-valor PP</b>  | 0,745*                | 0,332*              | 0,214*              | 1,000*              | 0,164*                  | 1,000*               |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HOP: Hospital Obispo Polanco. HCU: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

\* Test de Fisher.

### *EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN EDAD*

La distribución de eficacia de los tratamientos según el grupo de edad se muestra en la **Tabla 29** y **Figura 18**. La eficacia fue la más alta en los menores de 55 años: a nivel global (p=0,005 ITT), en los tratados con ILA (p=0,007 ITT) y en los tratados con otras pautas (p=0,033 PP).

La regresión logística confirmó la influencia de la edad en la eficacia, siendo el éxito un 81,6% más probable en los menores de 55 años que en los mayores (OR 1,816, IC 95% 1,198-2,753, p=0,005).

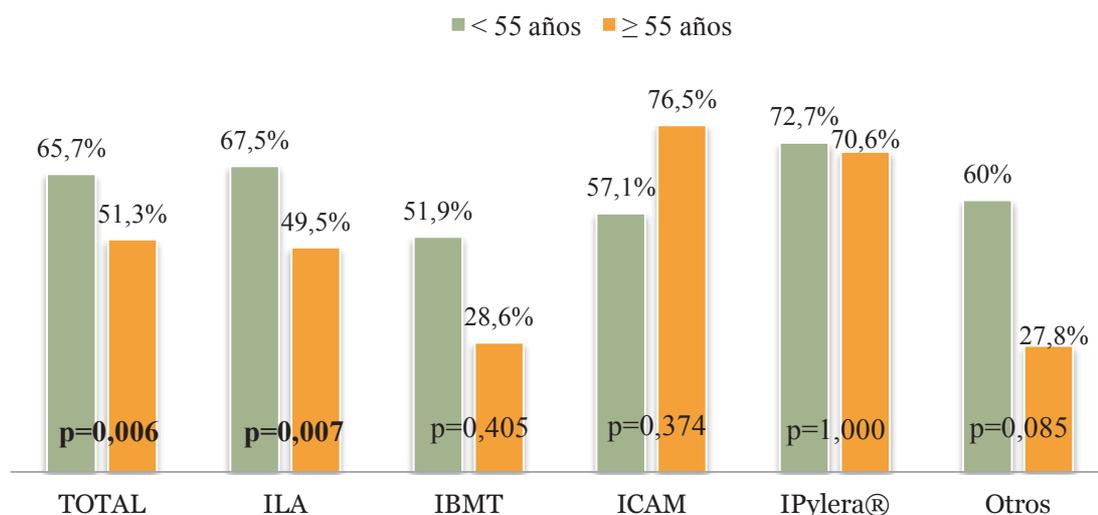
**Tabla 29** Distribución de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según grupo de edad y su eficacia; valores absolutos y relativos.

|                     | <b>TOTAL</b><br>n=392 | <b>ILA</b><br>n=251 | <b>IBMT</b><br>n=34 | <b>ICAM</b><br>n=24 | <b>IPylera®</b><br>n=47 | <b>Otros</b><br>n=31 |
|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>&lt; 55 años</b> | 159/242               | 108/160             | 14/27               | 4/7                 | 24/33                   | 9/15                 |
| <b>ITT</b>          | 65,7%                 | 67,5%               | 51,9%               | 57,1%               | 72,7%                   | 60%                  |
| <b>PP</b>           | 70%                   | 71,5%               | 51,9%               | 66,7%               | 80%                     | 69,2%                |
| <b>≥55 años</b>     | 77/150                | 45/91               | 2/7                 | 13/17               | 12/17                   | 5/18                 |
| <b>ITT</b>          | 51,3%                 | 49,5%               | 28,6%               | 76,5%               | 70,6%                   | 27,8%                |
| <b>PP</b>           | 52,4%                 | 51,1%               | 28,6%               | 76,5%               | 70,6%                   | 27,8%                |
| <b>p-valor ITT</b>  | <b>0,006*</b>         | <b>0,007*</b>       | 0,405*              | 0,374*              | 1,000*                  | 0,085*               |
| <b>p-valor PP</b>   | <b>0,001*</b>         | <b>0,002*</b>       | 0,405*              | 0,632*              | 0,493*                  | <b>0,033*</b>        |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\* Test de Fisher. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).

### Eficacia según edad



**Figura 18.** Eficacia por intención de tratar de los tratamientos de segunda línea en pacientes no alérgicos a penicilina, según grupo de edad.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN INDICACIÓN

No hubo asociación estadística entre eficacia e indicación, aunque destacó que la eficacia en los pacientes con anemia fue menor que en el resto de indicaciones (ver **Tabla 30**).

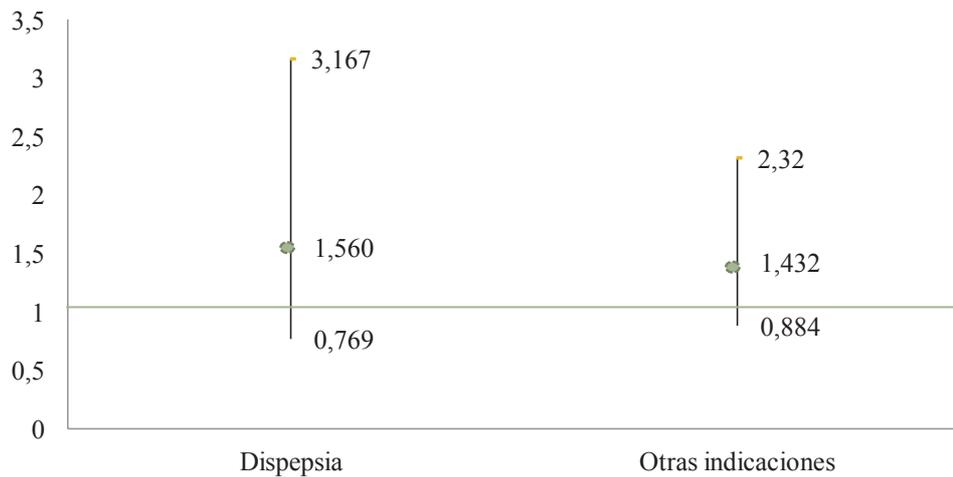
La regresión logística confirmó la ausencia de influencia de las distintas indicaciones en la eficacia (ver **Figura 19**).

**Tabla 30** Distribución de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según indicación y su eficacia: valores absolutos y relativos.

|                    | TOTAL<br>n=392 | ILA<br>n=251 | IBMT<br>n=34 | ICAM<br>n=23 | IPylera®<br>n=47 | Otros<br>n=31 |
|--------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|------------------|---------------|
| <b>Úlcera</b>      | 32/50          | 20/30        | 3/6          | 3/6          | 5/5              | 1/3           |
| ITT                | 64%            | 66,7%        | 50%          | 50%          | 100%             | 33,3%         |
| PP                 | 65,3%          | 69%          | 50%          | 50%          | 100%             | 33,3%         |
| <b>Dispepsia</b>   | 155/250        | 101/161      | 11/22        | 13/16        | 20/30            | 10/21         |
| ITT                | 62%            | 62,7%        | 50%          | 81,3%        | 66,7%            | 47,6%         |
| PP                 | 65,7%          | 66%          | 50%          | 86,7%        | 74,1%            | 52,6%         |
| <b>Anemia</b>      | 12/26          | 5/14         | 2/2          | ½            | 2/3              | 2/5           |
| ITT                | 46,2%          | 35,7%        | 100%         | 50%          | 66,7%            | 40%           |
| PP                 | 46,7%          | 35,7%        | 100%         | 50%          | 66,7%            | 40%           |
| <b>Alt.vell.</b>   | 17/23          | 12/17        | -            | -            | 5/5              | 0/1           |
| ITT                | 73,9%          | 70,6%        |              |              | 100%             | 0%            |
| PP                 | 77,3%          | 75%          |              |              | 100%             | 0%            |
| <b>Resto</b>       | 20/43          | 15/29        | 0/4          | -            | 4/7              | 1/3           |
| ITT                | 46,5%          | 51,7%        | 0%           |              | 57,1%            | 33,3%         |
| PP                 | 48,8%          | 55,6%        | 0%           |              | 57,1%            | 33,3%         |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,093*         | 0,194*       | #            | #            | #                | #             |
| <b>p- valor PP</b> | 0,050*         | 0,130*       | #            | #            | #                | #             |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. . IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. Alt. Vell.: alteración vellositaria.

\* Test de Chi cuadrado. # No se cumple condiciones de aplicación del Test Chi cuadrado.



**Figura 19** Probabilidad de éxito terapéutico según indicación (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a la indicación por Úlcera. *Odds ratio* y su intervalo de confianza del 95%).

#### *ANÁLISIS MULTIVARIANTE.*

En la **Tabla 31** se muestran los resultados del análisis multivariante, que incluye las variables Tratamiento, Sexo, Indicación, Centro y Edad. No se incluyó en el ajuste la duración, por estar fuertemente relacionada con el tratamiento, ni el tipo de IBP, debido al alto número de casos perdidos.

Tras ajustar por el resto de variables, el tratamiento y la edad se mantuvieron en el análisis multivariante como factores influyentes en la eficacia de segunda línea de no alérgicos a penicilina.

En el análisis multivariante estratificado por tratamiento se obtuvo la siguiente asociación significativa: ILA tuvo menor probabilidad de éxito entre los mayores de 55 años que entre los menores (OR 0,477, IC95% 0,277-0,822,  $p=0,008$ ).

**Tabla 31** Resultados del análisis de asociación a la eficacia por ITT mediante regresión logística binaria univariante y multivariante .

|                                     | Univariante         |                 | Multivariante       |                 |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
|                                     | OR (IC95%)          | <i>p</i> -valor | OR (IC95%)          | <i>p</i> -valor |
| <b>ILA</b>                          | 1,091 (0,716-1,661) | 0,685           |                     | <b>0,021</b>    |
| <b>ICAM</b>                         | 1,652 (0,669-4,082) | 0,277           | 1,856 (0,718-4,797) | 0,202           |
| <b>IBMT</b>                         | 0,558 (0,275-1,130) | 0,105           | 0,490 (0,243-1,023) | 0,058           |
| <b>IPylera®</b>                     | 1,826 (0,950-3,510) | 0,071           | 1,693 (0,855-3,354) | 0,131           |
| <b>Otros tratamientos</b>           | 0,455 (0,221-0,936) | <b>0,033</b>    | 0,528 (0,249-1,118) | 0,095           |
| <b>Hombre vs Mujer</b>              | 1,081 (0,710-1,645) | 0,716           | 0,957 (0,614-1,409) | 0,844           |
| <b>Teruel vs Zaragoza</b>           | 1,060 (0,704-1,596) | 0,780           | 0,996 (0,642-1,546) | 0,986           |
| <b>Menores vs mayores de 55años</b> | 1,816 (1,198-2,735) | <b>0,005</b>    | 1,951 (1,254-3,034) | <b>0,003</b>    |
| <b>Dispepsia vs Úlcera</b>          | 1,560 (0,769-3,167) | 0,218           | 0,882 (0,453-1,718) | 0,713           |

Leyenda: ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina.

IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

En negrita, *p*-valores estadísticamente significativos (<0,05).

## 6.4. Pacientes alérgicos a penicilina

### 6.4.1. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

#### 6.4.1.1. Prescripción

En la **Tabla 32** se muestran las principales características de los 86 pacientes alérgicos a penicilina.

La evolución temporal de la prescripción a nivel global y por centros se representa en la **Figura 20**.

Los tratamientos utilizados se describen a continuación (de mayor a menor frecuencia de prescripción):

✓ **ICM** - Triple terapia clásica estándar sustituyendo amoxicilina por metronidazol (IBP+claritromicina + metronidazol). Fue la pauta elegida como primera línea en el 61,3% de las ocasiones, la mayoría de ellas durante 10 días de duración. Se encontró una tendencia ascendente en su uso, si bien al final de la década prácticamente desapareció.

✓ **ILC** - Triple terapia con levofloxacino, sustituyendo amoxicilina por claritromicina (IBP+ levofloxacino + claritromicina): se utilizó hasta en un 30% de las ocasiones durante los primeros 5 años de la década a pesar de no estar indicada en las guías, decayendo posteriormente su uso.

✓ **ILM** - triple terapia con levofloxacino, sustituyendo amoxicilina por metronidazol (IBP+ levofloxacino + metronidazol): al igual que la pauta ILC, se utilizó hasta en un 50% de las ocasiones durante los primeros 5 años de la década a pesar de no estar indicada en las guías, decayendo después su uso.

✓ **IBMT/IPylera®** - Terapias cuádruples con bismuto, ya fuera cuádruple clásica (IBP+bismuto+metronidazol+tetraciclina/doxiciclina) o en formato unicápsula Pylera® (usando IBP+Pylera®): pauta a penas utilizada hasta finales de la década tras la comercialización de Pylera®, pasando a sustituir a la triple ICM.

Se encontró una prescripción de tratamiento adecuado en 61 pacientes (70,9%), y una prescripción no adecuada en 25 (29,1%) considerando adecuado el tratamiento de primera línea en pacientes alérgicos los siguientes:

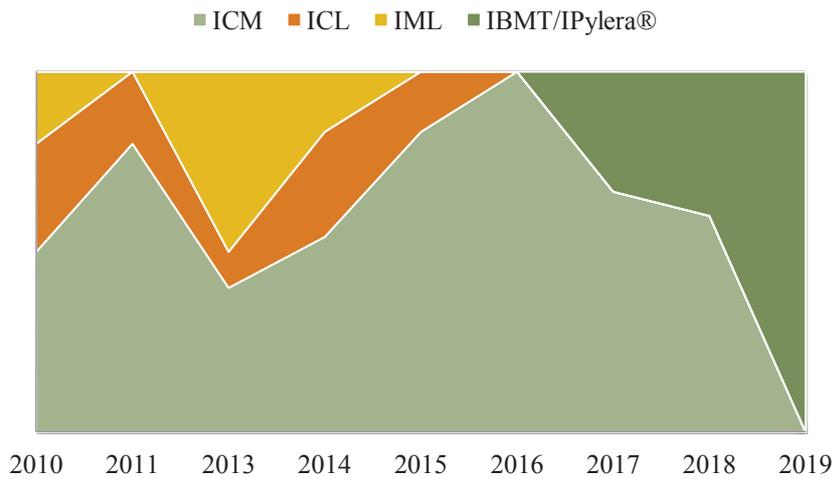
- ✓ Primer trienio: desde 2010 hasta agosto 2013 (6 meses tras publicación de III Conferencia): ICM.
- ✓ Segundo trienio: desde febrero 2013 hasta noviembre 2016 (6 meses tras publicación de IV conferencia). ICM o IBMT.
- ✓ Tercer trienio: Desde mayo 2016 hasta fin de 2019. ICM o IBMT.

**Tabla 32** Características generales de los 86 pacientes alérgicos a penicilina tratados en primera línea de tratamiento; valores absolutos y relativos: n(%), % de columna.

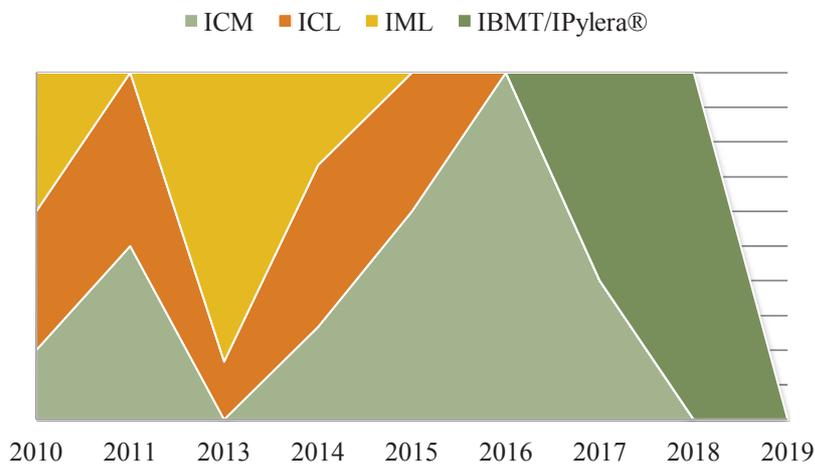
|                      | <b>TOTAL<br/>n=86</b> | <b>ICM<br/>53(61,3)</b> | <b>ILC<br/>14(16,3)</b> | <b>ILM<br/>11(12,8)</b> | <b>IBMT/<br/>IPylera®<br/>8 (9,3)</b> |
|----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| <b>Sexo</b><br>Mujer | 64(74,4)              | 42(79,2)                | 10(71,4)                | 8(72,7)                 | 4(50)                                 |
| <b>Centro</b>        |                       |                         |                         |                         |                                       |
| HCU                  | 44(51,2)              | 15(28,3)                | 13(92,9)                | 11(100)                 | 5(62,5)                               |
| HOP                  | 42(48,8)              | 38(71,7)                | 1(7,1)                  | 0(0)                    | 3(37,5)                               |
| <b>Edad (años)</b>   |                       |                         |                         |                         |                                       |
| (Media±DE)           | 55,1±16,4             | 54,6±15,9               | 58,1±16,5               | 58,5±18,7               | 47,6±16,8                             |
| <55años              | 41(47,7)              | 27(50,9)                | 4(28,6)                 | 5(45,4)                 | 5(62,5)                               |
| <b>Indicación</b>    |                       |                         |                         |                         |                                       |
| Úlcera               | 10(11,6)              | 4(7,5)                  | 3(21,4)                 | 2(18,2)                 | 1(12,5)                               |
| Dispepsia            | 56(65,1)              | 37(69,8)                | 6(42,9)                 | 6(54,5)                 | 7(87,5)                               |
| Anemia               | 6(7)                  | 5(9,4)                  | 0(0)                    | 1(9,1)                  | 0(0)                                  |
| Alt.vellositaria     | 5(9,4)                | 5(9,4)                  | 0(0)                    | 0(0)                    | 0(0)                                  |
| Otros                | 9(10,5)               | 2(3,8)                  | 5(35,7)                 | 2(18,5)                 | 0(0)                                  |
| <b>Duración</b>      | n=45(52%)             | n=31                    | n=7                     | n=3                     | n=4                                   |
| 7 días               | 8 (17,8)              | 7(22,6)                 | 1(14,3)                 | 0(0)                    | 0(0)                                  |
| 10 días              | 32 (71,1)             | 19(61,3)                | 6(85,7)                 | 3(100)                  | 4(100)                                |
| 14 días              | 5 (11,1)              | 5(16,1)                 | 0(0)                    | 0(0)                    | 0(0)                                  |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICM: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ metronidazol. ILC: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ claritromicina. ILM: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HOP: Hospital Obispo Polanco de Teruel. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa de Zaragoza. DE: desviación estándar. Alt.: alteración.

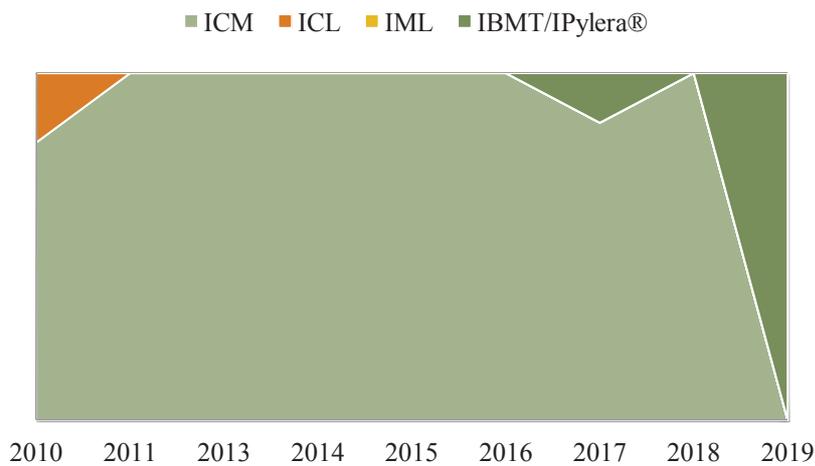
### A - Tendencia global



### B - Tendencia en HCU



### C - Tendencia en HOP

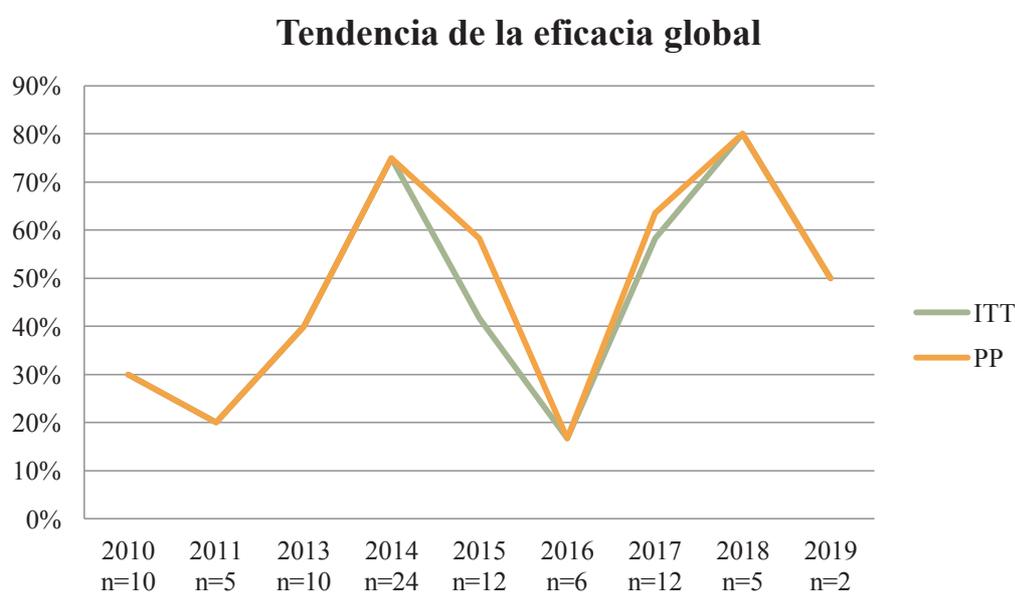


**Figura 20** Tendencia de prescripción de los tratamientos de primera línea en pacientes alérgicos a la penicilina. A: a nivel global. B: en HCU Zaragoza. C: en HOP Teruel. Se representan valores relativos por año.

### 6.4.1.2. Eficacia

De los 86 pacientes alérgicos a la penicilina se obtuvo éxito erradicador o eficacia en 46 (53,5% en análisis por intención de tratar), y fracaso en 39 (45,3%). La eficacia por protocolo fue del 54,1%. No se realizó test de confirmación en tan sólo 1 caso, tratado con la pauta ICM (1,2%). Es por ello que los resultados entre eficacia por intención de tratar y por protocolo fueron prácticamente los mismos y, por tanto, sólo se especificará la eficacia por ITT, salvo excepciones.

Se recogieron entre 2 y 24 pacientes tratados por cada año. No se apreciaron diferencias significativas en la eficacia según el año. No se apreció ninguna tendencia en la evolución de la eficacia (ver **Figura 21**).



**Figura 21** Evolución de la eficacia del tratamiento de primera línea en pacientes alérgicos a penicilina a lo largo de la década.

En la **Tabla 33** se sintetizan los resultados de eficacia según varias variables, que se detallarán a continuación en las siguientes páginas. No se encontró asociación estadística con ninguna de las variables analizadas. El análisis univariante tampoco encontró influencia de ninguna de las variables en la eficacia.

**Tabla 33** Eficacia por intención de tratar de los 86 tratamientos de primera línea en pacientes alérgicos a penicilina, según variables.

| Tratamientos                  | Duración              | Sexo                    | Centro              | Edad                        | Indicación                | Prescripción adecuada |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| <b>Total</b><br>53,5%         | <b>7 días</b><br>50%  | <b>Hombres</b><br>45,5% | <b>HOP</b><br>52,4% | <b>&lt;55 años</b><br>63,4% | <b>Úlcera</b><br>50%      | <b>Sí</b><br>50,8%    |
| <b>ICM</b><br>45,3%           | <b>10 días</b><br>75% | <b>Mujeres</b><br>56,3% | <b>HCU</b><br>54,4% | <b>≥55 años</b><br>44,4%    | <b>Dispepsia</b><br>57,1% | <b>No</b><br>60%      |
| <b>ICL</b><br>71,4%           | <b>14 días</b><br>60% |                         |                     |                             | <b>Anemia</b><br>50%      |                       |
| <b>ILM</b><br>45,5%           |                       |                         |                     |                             | <b>Alt. Vello.</b><br>80% |                       |
| <b>IBMT/IPylera®</b><br>87,5% |                       |                         |                     |                             | <b>Otros</b><br>22,2%     |                       |
| p=0,064**                     | p=0,355**             | p=0,460*                | p=1,000*            | p=0,088*                    | p=0,635**                 | p=0,438*              |

Legenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICM: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ metronidazol. ILC: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ claritromicina. ILM: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismnuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HOP: Hospital Obispo Polanco de Teruel. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Alt.vell.: alteración vellositaria.  
\*Test de Fisher. \*\*Test Chi cuadrado.

### EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

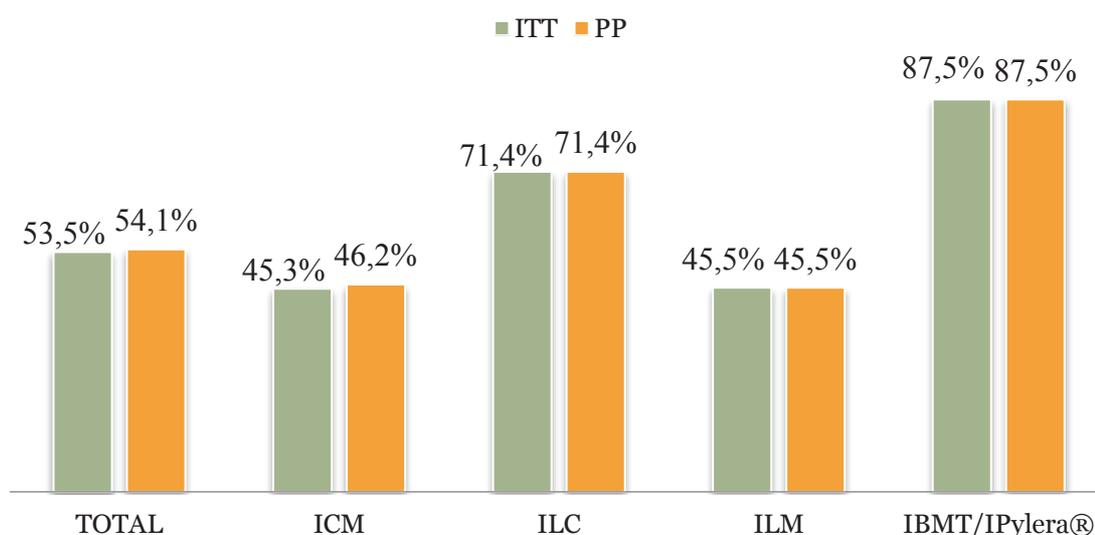
La eficacia de cada tratamiento se muestra en la **Tabla 34** y **Figura 22**. A pesar de apreciarse diferencias entre las distintas líneas de tratamiento, éstas no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 34** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina: valores absolutos y relativos.

|                     | <b>TOTAL</b><br><b>n=86</b> | <b>ICM</b><br><b>n=53</b> | <b>ILC</b><br><b>n=14</b> | <b>ILM</b><br><b>n=11</b> | <b>IBMT/ IPylera®</b><br><b>n=8</b> |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| <b>Eficacia ITT</b> | 46/86<br>53,5%              | 24/53<br>45,3%            | 10/14<br>71,4%            | 5/11<br>45,5%             | 7/8<br>87,5%                        |
| <b>Eficacia PP</b>  | 46/85<br>54,1%              | 24/52<br>46,2%            | 10/14<br>71,4%            | 5/11<br>45,5%             | 7/8<br>87,5%                        |
| <b>Fracaso</b>      | 39                          | 28                        | 4                         | 6                         | 1                                   |
| <b>No testados</b>  | 1                           | 1                         | 0                         | 0                         | 0                                   |
| <b>p-valor ITT</b>  | 0,064**                     | 0,075*                    | 0,158*                    | 0,748*                    | 0,063*                              |
| <b>p-valor PP</b>   | 0,074**                     | 0,077*                    | 0,241*                    | 0,747*                    | 0,065*                              |

Legenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICM: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ metronidazol. ILC: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ claritromicina. ILM: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismnuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. \*\* Test de Chi cuadrado. \*Test de Fisher.

## Eficacia según tratamiento



**Figura 22** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina, por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).

### EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN DURACIÓN

La duración del tratamiento fue especificada en la historia clínica en 45 de los 86 individuos alérgicos a la penicilina. No se encontró asociación estadística entre duración y eficacia (ver **Tabla 35**).

**Tabla 35** Eficacia de los tratamientos más prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina, según duración: número absoluto y relativo sobre los 45 casos en que se tienen datos.

|                 | TOTAL<br>n=45 | ICM<br>n=31 | ILC<br>n=7 | ILM<br>n=3 | IBMT/<br>IPylera® n=4 |
|-----------------|---------------|-------------|------------|------------|-----------------------|
| <b>7 días</b>   | 4/8           | 4 /7        | 0/1        | -          | -                     |
| <b>ITT y PP</b> | 50%           | 57,1%       | 0%         |            |                       |
| <b>10 días</b>  | 24 /32        | 12 /19      | 6 /6       | 2 /3       | 4 /4                  |
| <b>ITT y PP</b> | 75%           | 63,2%       | 100%       | 66,7%      | 100%                  |
| <b>14 días</b>  | 3 /5          | 3 /5        | -          | -          | -                     |
| <b>ITT y PP</b> | 60%           | 60%         |            |            |                       |
| <b>p-valor</b>  | #             | #           | 0,143*     | #          | #                     |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICM: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ metronidazol. ILC: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ claritromicina. ILM: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismnuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\* Test de Fisher. #No se cumplen condiciones de aplicación del test estadístico.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN IBP

Sólo se especificó el IBP utilizado en 27 casos. La eficacia con omeprazol fue del 57,1%, con esomeprazol del 75% y con otros IBP del 40% ( $p=0,446$ ), siendo la misma por ITT que PP.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN SEXO

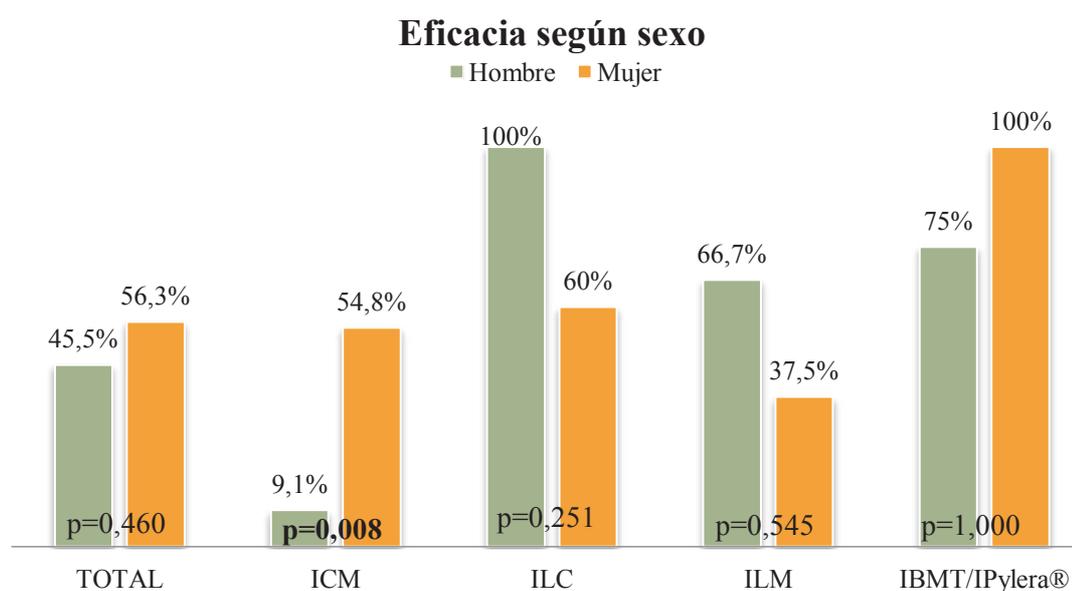
La eficacia global por ITT en mujeres fue del 56,3% y en hombres del 45,5%. En la **Tabla 36** y la **Figura 23** se muestran los resultados por tratamiento: se encontró mayor eficacia del tratamiento ICM en mujeres que en hombres ( $p=0,008$  ITT,  $p=0,014$  PP).

**Tabla 36** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina según sexo: número absoluto y relativo.

|                    | TOTAL<br>n=86 | ICM<br>n=53   | ILC<br>n=14 | ILM<br>n=11 | IBMT/ IPylera®<br>n=8 |
|--------------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-----------------------|
| <b>Hombres</b>     | 10 /22        | 1 /11         | 4/4         | 2/3         | 3/4                   |
| <b>ITT (PP)</b>    | 45,5%(47,6%)  | 9,1% (10%)    | 100%        | 66,7%       | 75%                   |
| <b>Mujeres</b>     | 36/64         | 23/42         | 6/10        | 3 /8        | 4 /4                  |
| <b>ITT</b>         | 56,3%         | 54,8%         | 60%         | 37,5%       | 100%                  |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,460*        | <b>0,008*</b> | 0,251*      | 0,545*      | 1,000*                |
| <b>p-valor PP</b>  | 0,615*        | <b>0,014*</b> | 0,251*      | 0,545*      | 1,000*                |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICM: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ metronidazol. ILC: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ claritromicina. ILM: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\* Test de Fisher. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).



**Figura 23** Eficacia ITT de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina, según sexo.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN CENTRO

Por centros, hubo una eficacia global del 54,5% en HCU y del 52,4% en HOP en ITT sin encontrar diferencias entre ambos (ver **Tabla 37**).

**Tabla 37** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina, según Centro: número absoluto y relativo.

|             | TOTAL<br>n=86 | ICM<br>n=53  | ILC<br>n=14 | ILM<br>n=11 | IBMT/PYLERA<br>n=8 |
|-------------|---------------|--------------|-------------|-------------|--------------------|
| HOP         | 22/42         | 20/38        | 0/1         | -           | 2/3                |
| ITT (PP)    | 52,4%(53,7%)  | 52,6%(54,1%) | 0%          |             | 66,7%              |
| HCU         | 24/44         | 4/15         | 10/13       | 5/11        | 5/5                |
| ITT         | 54,5%         | 26,7%        | 76,9%       | 45,5%       | 100%               |
| p-valor ITT | 1,000*        | 0,127*       | 0,286*      |             | 0,375*             |
| p-valor PP  | 1,000*        | 0,124*       | 0,286*      | #           | 0,375*             |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICM: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ metronidazol. ILC: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ claritromicina. ILM: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HOP: hospital Obispo Polanco de Teruel. HUC: Hospital Lozano Blesa de Zaragoza.

\*Test de Fisher. #No se cumplen condiciones de aplicación del test estadístico.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN EDAD

La eficacia global por intención de tratar en menores de 55 años fue del 63,4% y en pacientes con 55 años o mayores, del 44,4%. No se encontró asociación estadística entre eficacia y edad a nivel global ni por tratamientos (ver **Tabla 38** y **Figura 24**).

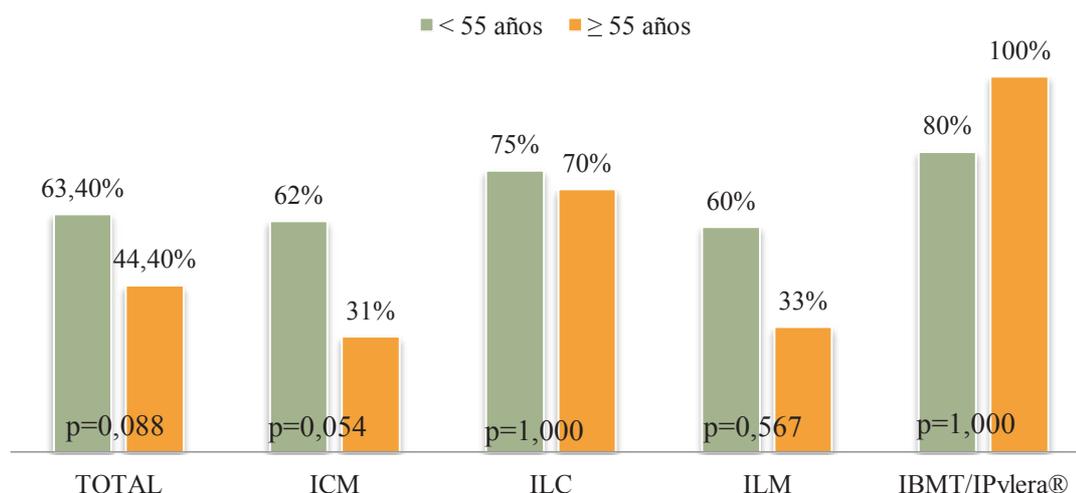
**Tabla 38** Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina según edad: número absoluto y relativo.

|             | TOTAL<br>n=86 | ICM<br>n=53  | ILC<br>n=14 | ILM<br>n=11 | IBMT/ IPylera®<br>n=8 |
|-------------|---------------|--------------|-------------|-------------|-----------------------|
| < 55 años   | 26/41         | 16/27        | 3/4         | 3/5         | 4/5                   |
| ITT (PP)    | 63,4% (65%)   | 59,3%(61,5%) | 75%         | 60%         | 80%                   |
| ≥ 55 años   | 20/45         | 8/26         | 7/10        | 2/6         | 3/3                   |
| ITT         | 44,4%         | 30,8%        | 70%         | 33,3%       | 100%                  |
| p-valor ITT | 0,088*        | 0,054*       | 1,000*      | 0,567*      | 1,000*                |
| p-valor PP  | 0,081*        | 0,050*       | 1,000*      | 0,567*      | 1,000*                |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICM: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ metronidazol. ILC: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ claritromicina. ILM: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\*Test de Fisher.

## Eficacia según edad



**Figura 24** Eficacia por ITT de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina según grupo de Edad.

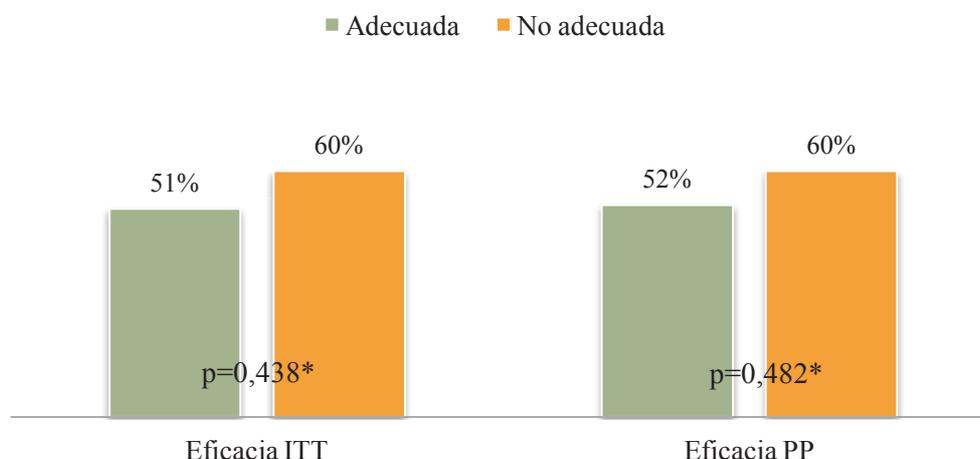
### EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN INDICACIÓN

La eficacia según la indicación se muestra en la tabla del **Anexo 7** (página 181). No se encontró asociación entre eficacia y motivo de tratamiento.

### EFICACIA SEGÚN ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se encontró una prescripción de tratamiento adecuado en 61 pacientes (70,9%), y una prescripción no adecuada en 25 (29,1%). La eficacia en ambas situaciones se refleja en la **Figura 25**).

## Eficacia según adecuación de la prescripción



**Figura 25** Eficacia del tratamiento de primera línea en pacientes alérgicos a penicilina, según adecuación de la prescripción. \*Test de Fisher.

Al contrario que en pacientes no alérgicos, y la eficacia con prescripción adecuada fue casi un 10% inferior a la eficacia con prescripción no adecuada, aunque no se observó relación significativa entre ambas variables.

## 6.4.2. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

### 6.4.2.1. Prescripción

De los 86 pacientes con alergia a la penicilina, se obtuvo fracaso terapéutico en 39 (45,3%). De éstos, 36 pacientes fueron sometidos a una segunda línea de tratamiento: el 69,4% fueron mujeres y el 36,1% menores de 55 años. La indicación mayoritaria de prescripción fue la dispepsia, y predominó la duración de tratamiento de 10 días. Las características de los pacientes incluidos en cada línea de tratamiento se muestran en el **Anexo 9** (página 183).

Los tratamientos utilizados en este grupo se describen a continuación, en orden de mayor a menor frecuencia de uso. En la **Figura 26** se representa gráficamente la tendencia a la prescripción, sin estratificar por centros por la baja muestra.

✓ **ILC** - triple terapia con levofloxacino, sustituyendo amoxicilina por claritromicina (IBP+ levofloxacino + claritromicina): utilizada en 10 ocasiones (27,8%).

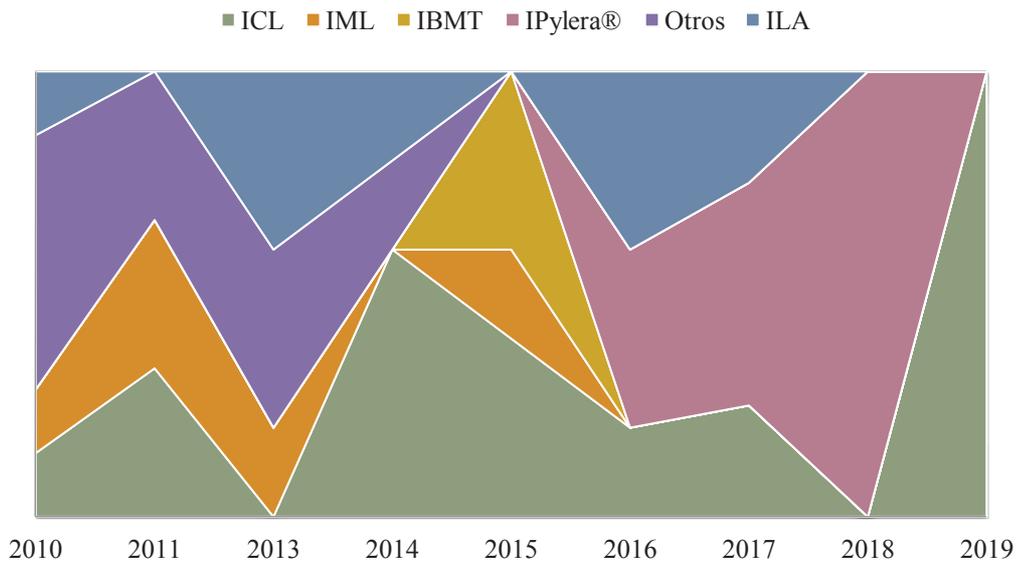
✓ **ILA** - triple terapia clásica con levofloxacino (IBP+levofloxacino + amoxicilina): usada en 7 ocasiones (19,4%), la última en 2017.

✓ **ILM** - triple terapia con levofloxacino, sustituyendo amoxicilina por metronidazol (IBP+ levofloxacino + metronidazol): usada en 4 ocasiones (11,1%).

✓ **IBMT/IPylera®** - terapias cuádruples con bismuto (cuádruple clásica o en unicápsula Pylera®): IBMT fue usada en 2 ocasiones, y la combinación Pylera® en 5.

✓ **Otros:** en 8 ocasiones no constaba la terapia de rescate aplicada.

## Tendencia en la prescripción



**Figura 26** Tendencia de prescripción de los 36 tratamientos de segunda línea en pacientes alérgicos a la penicilina. Se representan valores relativos por año.

### 4.4.2.2. Eficacia

De los 36 pacientes alérgicos a penicilina sometidos a una segunda línea de tratamiento, se obtuvo eficacia en 30 de ellos (83,3%). En ningún caso se perdió el seguimiento, por lo que la eficacia por ITT y PP fue la misma. La asociación entre eficacia y las distintas variables se resumen en la **Tabla 39**.

**Tabla 39** Eficacia de los 36 tratamientos de segunda línea en pacientes alérgicos a penicilina, según variables.

| Tratamientos          | Sexo                    | Centro              | Grupo edad                  | Indicación                 |
|-----------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <b>Total</b><br>83,3% | <b>Hombres</b><br>90,9% | <b>HOP</b><br>76,5% | <b>&lt;55 años</b><br>92,3% | <b>Úlcera</b><br>100%      |
| <b>ICL</b><br>90%     | <b>Mujeres</b><br>80%   | <b>HCU</b><br>89,5% | <b>≥55 años</b><br>78,3%    | <b>Dispepsia</b><br>70%    |
| <b>IML</b><br>50%     |                         |                     |                             | <b>Anemia</b><br>100%      |
| <b>IBMT</b><br>0%     |                         |                     |                             | <b>Alt. Vello.</b><br>100% |
| <b>Pylera</b><br>100% |                         |                     |                             | <b>Otros</b><br>100%       |
| <b>Otros</b><br>100%  |                         |                     |                             |                            |
| #                     | p=0,643*                | p=0,391*            | p=0,385*                    | #                          |

Leyenda: ICL: triple terapia con IBP+ claritromicina +levofloxacino. IML: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HOP: Hospital Obispo Polanco, Teruel. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa, Zaragoza. Alt.vell.: alteración vellositaria. \* Test de Fisher. # No se cumplen condiciones de aplicación del Test Chi cuadrado.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Las pautas de rescate utilizadas en los pacientes alérgicos a la penicilina, y su eficacia se muestran en la **Tabla 40**.

**Tabla 40** Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes con alergia a penicilina.

|                 | <b>TOTAL</b><br>n=36 | <b>ICL</b><br>n=10 | <b>IML</b><br>n=4 | <b>IBMT</b><br>n=2 | <b>ILA</b><br>n=7 | <b>IPylera®</b><br>n=5 | <b>Otros</b><br>n=8 |
|-----------------|----------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------------|---------------------|
| <b>Éxitos</b>   | 30                   | 9                  | 2                 | 0                  | 6                 | 5                      | 8                   |
| <b>Eficacia</b> | 83,3%                | 90%                | 50%               | 0%                 | 85,7%             | 100%                   | 100%                |
| <b>Fracasos</b> | 6                    | 1                  | 2                 | 2                  | 1                 | 0                      | 0                   |
| <b>No test</b>  | 0                    | 0                  | 0                 | 0                  | 0                 | 0                      | 0                   |
| <b>p-valor</b>  | #                    | 0,655*             | 0,121*            | <b>0,024*</b>      | 1,000*            | 0,564*                 | 0,302*              |

Leyenda. ICL: triple terapia con IBP+ claritromicina +levofloxacino. IML: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

# No se cumplen condiciones de aplicación del Test Chi cuadrado. \*Test de Fisher. En negrita, p-valor estadísticamente significativo (<0,05).

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN IBP

Sólo se especificó el IBP utilizado en 7 casos, por lo que no se analizó en detalle.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN DURACIÓN

Sólo se especificó la duración prescrita de cada pauta en 15 de los 36 casos, y de ellos 13 fueron prescritos 10 días, por lo que no pudo compararse con otras duraciones.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN SEXO

La eficacia en hombres fue del 90,9% y en mujeres del 80% (p=0,643). Tampoco hubo diferencias en el análisis estratificado.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN CENTRO

Por centros, hubo una eficacia global del 76,5% en HOP y del 89,5% en HCU, sin diferencia entre ellos (p=0,391).

### *EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN EDAD*

La eficacia en menores de 55 años fue del 92,3% y en pacientes con 55 años o mayores, del 78,3% ( $p=0,385$ ). No hubo tampoco diferencias en el análisis estratificado.

### *EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN INDICACIÓN*

La baja muestra y la presencia de varias categorías en la variable impidieron realizar test estadísticos para evaluar la asociación entre eficacia y motivo de solicitud.

## 6.5. Tercera línea de tratamiento y sucesivas

De los 1730 pacientes iniciales, 428 recibieron una segunda línea de tratamiento y de los 144 que fracasaron, recibieron una tercera línea de tratamiento 88 pacientes, un 61,1%. No se hizo análisis estratificado según alergia a penicilina dado que sólo 4 pacientes eran alérgicos a la misma.

### 6.5.1. PRESCRIPCIÓN EN TERCERA LÍNEA

En la **Tabla 41** se muestran las principales características de los pacientes incluidos en la tercera línea de tratamiento. En la **Figura 27** se representa gráficamente la tendencia en la prescripción.

Entre los tratamientos más frecuentemente utilizados en la última década como tercera línea de tratamiento se encontraron (de mayor a menor frecuencia de prescripción):

✓ **IBMT** - cuádruple terapia clásica con bismuto (IBP+subcitrato de bismuto+metronidazol+tetraciclina/doxiciclina): se utilizó en 35 ocasiones (39,3%), siendo la pauta más prescrita hasta 2017, cuando disminuye su uso y desaparece.

✓ **IPylera®** - cuádruple terapia con bismuto administrada con el fármaco unicápsula Pylera® (pauta IBP+Pylera®): fue utilizada como tercera línea de tratamiento en 22 ocasiones (24,7%), desde su comercialización en 2016.

✓ **ILA** - triple terapia de levofloxacino (IBP+ levofloxacino+ amoxicilina): se apreció un uso como tercera línea en un global del 18% en la década (16 ocasiones), sobre todo al inicio de la misma.

✓ **ICAM** – cuádruple terapia sin bismuto, administrada de forma concomitante (IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol): su uso global como tercera línea en la última década fue de un 7,9% (7 ocasiones).

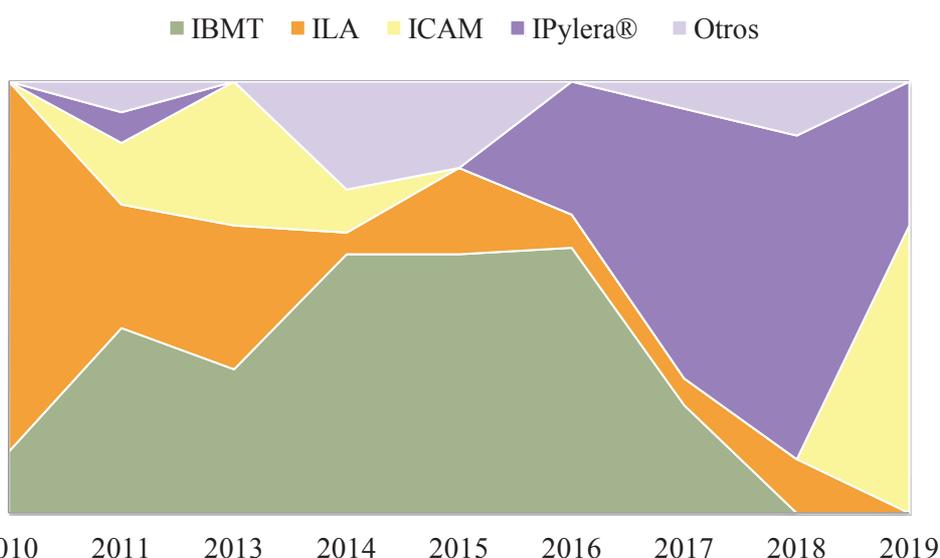
✓ **Otros** - el resto de pacientes se agruparon en esta categoría por ser tan sólo 9, distribuidos de la siguiente forma: 2 fueron tratados con ICA, 1 con ILAB (ILA + Bismuto), 4 con otras combinaciones triples (los 4 alérgicos) y 2 con pautas desconocidas.

**Tabla 41** Características generales de los pacientes tratados en tercera línea de tratamiento; valores absolutos y relativos.

|                    | <b>TOTAL</b><br>n=88 | <b>ILA</b><br>15(17) | <b>IBMT</b><br>35(39,3) | <b>ICAM</b><br>7(7,9) | <b>IPylera®</b><br>22(24,7) | <b>Otros</b><br>9(10,1) |
|--------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|
| <b>Sexo</b>        |                      |                      |                         |                       |                             |                         |
| Mujer              | 56(62,9)             | 7(43,8)              | 23(65,7)                | 6(85,7)               | 17(77,3)                    | 3(33,3)                 |
| <b>Alergia</b>     |                      |                      |                         |                       |                             |                         |
| Penicilina         | 4(4,5)               | 2(12,5)              | 2(5,7)                  | 0(0)                  | 0(0)                        | 0(0)                    |
| <b>Centro</b>      |                      |                      |                         |                       |                             |                         |
| HCU                | 37(41,6)             | 4(25)                | 15(42,9)                | 0(0)                  | 9(40,9)                     | 9(100)                  |
| HOP                | 52(58,4)             | 12(75)               | 20(57,1)                | 7(100)                | 13(59,1)                    | 0(0)                    |
| <b>Edad (años)</b> |                      |                      |                         |                       |                             |                         |
| (media±DE)         | 51,3 ±13             | 51,4±11,6            | 52,5±13,5               | 51,3±9,5              | 47,1±14,6                   | 56,7±10,8               |
| <55 años           | 47(52,8)             | 10(62,5)             | 16(45,7)                | 4(57,1)               | 15(68,2)                    | 2(22,2)                 |
| <b>Indicación</b>  |                      |                      |                         |                       |                             |                         |
| Úlcera             | 11(12,4)             | 2(12,5)              | 4(11,4)                 | 1(14,3)               | 2(9,1)                      | 2(22,2)                 |
| Dispepsia          | 52(58,4)             | 10(62,5)             | 23(65,7)                | 4(57,1)               | 12(54,5)                    | 3(33,3)                 |
| Anemia             | 11(12,4)             | 1(6,3)               | 3(8,6)                  | 2(28,6)               | 4(18,2)                     | 1(11,1)                 |
| Alt.vell.          | 3(3,4)               | 0(0)                 | 0(0)                    | 0(0)                  | 3(13,6)                     | 0(0)                    |
| Otros              | 12(13,5)             | 3(18,8)              | 5(14,3)                 | 0(0)                  | 1(4,5)                      | 3(33,3)                 |
| <b>Duración</b>    | n=54                 | n=10                 | n=25                    | n=6                   | n=9                         | n=4                     |
| 7 días             | 3(5,6)               | 1(10)                | 1(4)                    | 0(0)                  | 0(0)                        | 1(25)                   |
| 10 días            | 41(75,9)             | 8(80)                | 19(76)                  | 3(50)                 | 8(88,9)                     | 3(75)                   |
| 14 días            | 10(18,5)             | 1(10)                | 5(20)                   | 3(50)                 | 1(11,1)                     | 0(0)                    |

Leyenda: ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismnuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa, Zaragoza. HOP: Hospital Obispo Polanco, Teruel. DE: desviación estándar. Alt.vell.: alteración vellositaria.

## Tendencia global



**Figura 27** Tendencia de prescripción de los tratamientos de tercera línea. Se representa valor relativo por año.

### 6.5.2. EFICACIA EN TERCERA LÍNEA

Fueron eficaces 54 de los 88 tratamientos de tercera línea (61,4% en análisis por intención de tratar). Fracasaron el 38,6% de los casos (no eficaces el 85,3% y no testados el 14,7%). La eficacia por protocolo fue del 65,1%. No se encontró asociación estadística entre la eficacia y las variables analizadas (ver **Tabla 42**).

**Tabla 42** Proporción de eficacia por intención de tratar de los 88 tratamientos de tercera línea, según variables.

| Tratamientos             | Duración<br>n=54        | Sexo                    | Centro              | Grupo edad                  | Indicación                  |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Total</b><br>61,8%    | <b>7 días</b><br>33,3%  | <b>Hombres</b><br>53,1% | <b>HOP</b><br>67,6% | <b>&lt;55 años</b><br>58,7% | <b>Úlcera</b><br>90,9%      |
| <b>ILA</b><br>50%        | <b>10 días</b><br>58,5% | <b>Mujeres</b><br>66,1% | <b>HCU</b><br>57,7% | <b>≥55 años</b><br>64,3%    | <b>Dispepsia</b><br>59,6%   |
| <b>IBMT</b><br>57,1%     | <b>14 días</b><br>50%   |                         |                     |                             | <b>Anemia</b><br>45,5%      |
| <b>ICAM</b><br>57,1%     |                         |                         |                     |                             | <b>Alt. Vello.</b><br>66,7% |
| <b>IPylera®</b><br>77,3% |                         |                         |                     |                             | <b>Otros</b><br>54,5%       |
| <b>Otros</b><br>66,7%    |                         |                         |                     |                             |                             |
| #                        | #                       | p=0,261*                | p=0,505*            | p=0,664*                    | #                           |

Leyenda: ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. HOP: Hospital Obispo Polanco de Teruel. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Alt. vell.: alteración vellositaria. \* Test de Fisher. #No se cumplen condiciones para aplicación de test.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Las pautas de rescate utilizadas y su eficacia se reflejan en la **Tabla 43**. Las terapias más prescritas fueron las cuádruples con bismuto: la terapia IPylera® fue la más eficaz.

**Tabla 43** Eficacia de los tratamientos prescritos como tercera línea: valores absolutos y relativos.

|                     | <b>TOTAL</b><br><b>n=88</b> | <b>ILA</b><br><b>n=15</b> | <b>IBMT</b><br><b>n=35</b> | <b>ICAM</b><br><b>n=7</b> | <b>IPylera®</b><br><b>n=22</b> | <b>Otros</b><br><b>n=9</b> |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <b>Eficacia ITT</b> | 54/88<br>61,4%              | 7/15<br>46,7%             | 20/35<br>57,1%             | 4/7<br>57,1%              | 17/22<br>77,3%                 | 6/9<br>66,7%               |
| <b>Eficacia PP</b>  | 54/83<br>65,1%              | 7/14<br>50%               | 20/32<br>62,5%             | 4/7<br>57,1%              | 17/22<br>77,3%                 | 6/8<br>75%                 |
| <b>Fracasos</b>     | 29                          | 7                         | 12                         | 3                         | 5                              | 2                          |
| <b>No testados</b>  | 5                           | 1                         | 3                          | 0                         | 0                              | 1                          |
| <b>p-valor ITT</b>  | #                           | 0,248*                    | 0,655*                     | 1,000*                    | 0,085*                         | 1,000                      |
| <b>p-valor PP</b>   | #                           | 0,277*                    | 0,814*                     | 0,691*                    | 0,199*                         | 0,707*                     |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

\* Test de Fisher. #No se cumplen condiciones para aplicación de test Chi cuadrado.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN DURACIÓN

Sólo se especificó la duración prescrita de cada pauta en 54 de los 88 casos (ver detalle en **Tabla 44**). No se encontró asociación relevante entre duración del tratamiento y eficacia.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN IBP

Se especificó el IBP utilizado en 28 de los 88 casos. Se utilizó omeprazol 13 veces, esomeprazol 13 veces, y pantoprazol 2 veces. No se cumplen condiciones para aplicar el Test Chi cuadrado y analizar la asociación entre eficacia e IBP utilizado.

**Tabla 44.** Eficacia de los tratamientos de tercera línea según duración: valores absolutos y relativos.

|                    | <b>TOTAL</b><br><b>n=54</b> | <b>ILA</b><br><b>n=10</b> | <b>IBMT</b><br><b>n=25</b> | <b>ICAM</b><br><b>n=6</b> | <b>IPylera®</b><br><b>n=9</b> | <b>Otros</b><br><b>n=4</b> |
|--------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| <b>7 días</b>      | 1/3                         | 0/1                       | 1/1                        | -                         | -                             | 0/1                        |
| <b>ITT</b>         | 33,3%                       | 0%                        | 100%                       |                           |                               | 0%                         |
| <b>PP</b>          | 33,3%                       | 0%                        | 100%                       |                           |                               | 0%                         |
| <b>10 días</b>     | 24/41                       | 2/8                       | 11/19                      | 2/3                       | 7/8                           | 2/3                        |
| <b>ITT</b>         | 58,5%                       | 25%                       | 57,9%                      | 66,7%                     | 87,5%                         | 66,7%                      |
| <b>PP</b>          | 60%                         | 25%                       | 61,1%                      | 66,7%                     | 87,5%                         | 66,7%                      |
| <b>14 días</b>     | 5/10                        | 0/1                       | 2/5                        | 2/3                       | 1/1                           | -                          |
| <b>ITT</b>         | 50%                         | 0%                        | 40%                        | 66,7%                     | 100%                          |                            |
| <b>PP</b>          | 55,6%                       | -                         | 40%                        | 66,7%                     | 100%                          | -                          |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,728**                     | #                         | #                          | 1,000*                    | 1,000*                        | 1,000*                     |
| <b>p-valor PP</b>  | 1,000**                     | 1,000*                    | #                          | 1,000*                    | 1,000*                        | 1,000*                     |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones

\*\* Test Chi Cuadrado tras excluir los 3 casos de duración 7 días. \* Test de Fisher. #: No se cumplen condiciones para aplicación de test Chi Cuadrado.

### *EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN SEXO*

La eficacia en hombres fue del 53,1% y en mujeres del 66,1% (p=0,230). En la **Tabla 45** se muestran los resultados de eficacia por tratamiento.

**Tabla 45** Distribución de los tratamientos prescritos como tercera línea según Sexo, y su eficacia: valores absolutos y relativos.

|                    | <b>TOTAL</b><br><b>n=88</b> | <b>ILA</b><br><b>n=16</b> | <b>IBMT</b><br><b>n=35</b> | <b>ICAM</b><br><b>n=7</b> | <b>IPylera®</b><br><b>n=22</b> | <b>Otros</b><br><b>n=9</b> |
|--------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <b>Hombres</b>     | 17/32                       | 4/8                       | 4/12                       | 1/1                       | 4/5                            | 4/6                        |
| <b>ITT</b>         | 53,1%                       | 50%                       | 33,3%                      | 100%                      | 80%                            | 66,7%                      |
| <b>PP</b>          | 56,7%                       | 50%                       | 40%                        | 100%                      | 80%                            | 66,7%                      |
| <b>Mujeres</b>     | 37/56                       | 3/7                       | 16/23                      | 3/6                       | 13/17                          | 2/3                        |
| <b>ITT</b>         | 66,1%                       | 42,9%                     | 69,6%                      | 50%                       | 76,5%                          | 66,7%                      |
| <b>PP</b>          | 69,8%                       | 50%                       | 72,7%                      | 50%                       | 76,5%                          | 100%                       |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,261*                      | 1,000*                    | 0,071*                     | 1,000*                    | 1,000*                         | 1,000*                     |
| <b>p-valor PP</b>  | 0,242*                      | 1,000*                    | 0,119*                     | 1,000*                    | 1,000*                         | 1,000*                     |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones

\* Test de Fisher.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN CENTRO

Por centros, hubo una eficacia global ITT del 57,7% en HOP y del 67,6% en HCU (p=0,505 ITT). En la **Tabla 46** se muestran los resultados por tratamiento.

**Tabla 46** Distribución de los tratamientos prescritos como tercera línea según Centro, y su eficacia: valores absolutos y relativos.

|                    | TOTAL<br>n=88 | ILA<br>n=15 | IBMT<br>n=35 | ICAM<br>n=7 | IPylera®<br>n=22 | Otros<br>n=9 |
|--------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|------------------|--------------|
| <b>HCU</b>         | 24/36         | 3/3         | 8/15         | -           | 8/9              | 6/9          |
| <b>ITT</b>         | 66,7%         | 66,7%       | 53,3%        | -           | 88,9%            | 66,7%        |
| <b>PP</b>          | 75%           | 100%        | 61,5%        | -           | 88,9%            | 75%          |
| <b>HOP</b>         | 30/52         | 5/12        | 12/20        | 4/7         | 9/13             | -            |
| <b>ITT</b>         | 57,7%         | 41,7%       | 60%          | 57,1%       | 69,2%            | -            |
| <b>PP</b>          | 58,8%         | 41,7%       | 63,2%        | 57,1%       | 69,2%            | -            |
| <b>p-valor ITT</b> | 0,505*        | 0,569*      | 0,741*       | #           | 0,360*           | #            |
| <b>p-valor PP</b>  | 0,160*        | 0,462*      | 1,000*       | #           | 0,360*           | #            |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. HOP: hospital Obispo Polanco de Teruel. HCU: hospital clínico universitario Lozano Blesa de Zaragoza. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismnuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones

\* Test de Fisher. #No se cumplen condiciones para aplicación de test.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN EDAD

La eficacia por intención de tratar en menores de 55 años fue del 58,7% y en pacientes con 55 años o mayores, del 64,3% (p=0,591) (ver **Tabla 47**).

**Tabla 47** Distribución de los tratamientos prescritos como tercera línea según grupo de edad e indicación y su eficacia: valores absolutos y relativos.

|                     | TOTAL<br>n=88 | ILA<br>n=15 | IBMT<br>n=35 | ICAM<br>n=7 | IPylera®<br>n=22 | Otros<br>n=9 |
|---------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|------------------|--------------|
| <b>&lt; 55 años</b> | 27/46         | 5/9         | 8/16         | 2/4         | 12/15            | 0/2          |
| <b>ITT</b>          | 58,7%         | 55,6%       | 50%          | 50%         | 80%              | 0%           |
| <b>PP</b>           | 64,3%         | 62,5%       | 57,1%        | 50%         | 80%              | 0%           |
| <b>≥55 años</b>     | 27/42         | 2/6         | 12/19        | 2/3         | 5/7              | 6/7          |
| <b>ITT</b>          | 64,3%         | 33,3%       | 63,2%        | 66,7%       | 71,4%            | 85,7%        |
| <b>PP</b>           | 65,9%         | 33,3 %      | 66,7%        | 66,7%       | 71,4%            | 85,7%        |
| <b>p-valor ITT</b>  | 0,664*        | 0,608*      | 0,506*       | 1,000*      | 1,000*           | 0,083*       |
| <b>p-valor PP</b>   | 1,000*        | 0,592*      | 0,718*       | 1,000*      | 0,655            | 0,250*       |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismnuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones. \* Test de Fisher.

## EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN INDICACIÓN

La eficacia de los tratamientos según indicación se representa en el **Anexo 10** (página 184). No se cumplieron condiciones de aplicación del Test Chi cuadrado para analizar la asociación entre eficacia y la variable Indicación.

### 6.5.3. LÍNEAS SUCESIVAS

En la **Tabla 48** se agrupan los casos incluidos y los resultados de eficacia de todas las líneas erradicadoras.

De los 29 pacientes que no consiguieron erradicación tras una tercera línea, 12 recibieron una cuarta línea de tratamiento. De estos 12 pacientes, 7 pertenecían a Teruel y 5 a Zaragoza. 4 de ellos eran mayores de 55 años, y entre las indicaciones predominantes estaba, de nuevo, la Dispepsia. Recibieron hasta una quinta línea de tratamiento 2 pacientes.

**Tabla 48** Número de casos por línea de tratamiento y resultados de Eficacia.

| Línea          | n           | No test  | Éxito       | Fracaso    | Eficacia acumulada |
|----------------|-------------|----------|-------------|------------|--------------------|
| 1 <sup>a</sup> | 1730        | 34 (2)   | 1208 (69,8) | 488 (28,2) | 69,8%              |
| 2 <sup>a</sup> | 428         | 18 (4,2) | 266 (62,1)  | 144 (33,6) | 85,20%             |
| 3 <sup>a</sup> | 88          | 5 (5,7)  | 54 (61,4)   | 29 (32,9)  | 88,38%             |
| 4 <sup>a</sup> | 12          | 0(0)     | 3(25)       | 9(75)      | 88,55%             |
| 5 <sup>a</sup> | 2           | 0(0)     | 1(50)       | 1(50)      | <b>88,61%</b>      |
| <b>TOTAL</b>   | <b>2260</b> | 57(2,52) | 1532 (67,8) | 671 (29,7) | <b>88,61%</b>      |

n: número de pacientes tratados en cada línea. Éxito: eficacia por intención de tratar.

## 6.6. Tratamientos no testados

Tras una primera línea de tratamiento, un 2% de los pacientes abandonaron el seguimiento y no se hicieron el test de confirmación, proporción que se incrementó según se añadieron líneas terapéuticas, llegando al 5,6% de abandono del seguimiento tras la tercera línea. En la **Tabla 50** y gráficos de **Figura 28** se representan los datos obtenidos tras el análisis estadístico.

A nivel demográfico encontramos que los pacientes que abandonaron el seguimiento tenían una edad de entre 19 y 69 años, con una media de 42,5 años  $\pm$ 13,93.

Hubo más abandono en los hombres que en las mujeres ( $p=0,055$ ), más en los menores de 55 años que en los mayores ( $p=0,003$ ), más en los diagnosticados por test de aliento que en los diagnosticados mediante gastroscopia ( $p<0,001$ ), y más en los pacientes de Zaragoza que en los de Teruel ( $p=0,105$ ).

En la **Tabla 49** se muestran los resultados de los modelos univariantes y multivariante. Tras ajustar por el resto de variables, se comprobó que cada una de ellas influyó en el abandono del seguimiento (en concreto, el riesgo aumentó en los diagnosticados mediante test de aliento, en los menores de 55 años y en los hombres).

**Tabla 49** Análisis de regresión logística al abandono del seguimiento mediante regresión logística binaria univariante y multivariante.

|   | Univariante         |                 | Multivariante       |                 |
|---|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
|   | OR (IC95%)          | <i>p</i> -valor | OR (IC95%)          | <i>p</i> -valor |
| <b>Hombre vs Mujer</b>                        | 1,684 (0,992-2,859) | 0,053           | 1,798 (1,052-3,074) | 0,032           |
| <b>Test Aliento vs Histología</b>             | 3,661 (2,127-6,301) | <0,001          | 3,410 (1,966-5,913) | <0,001          |
| <b>&lt;55 años vs <math>\geq</math>55años</b> | 2,520 (1,347-4,714) | 0,004           | 2,072 (1,097-3,915) | 0,025           |

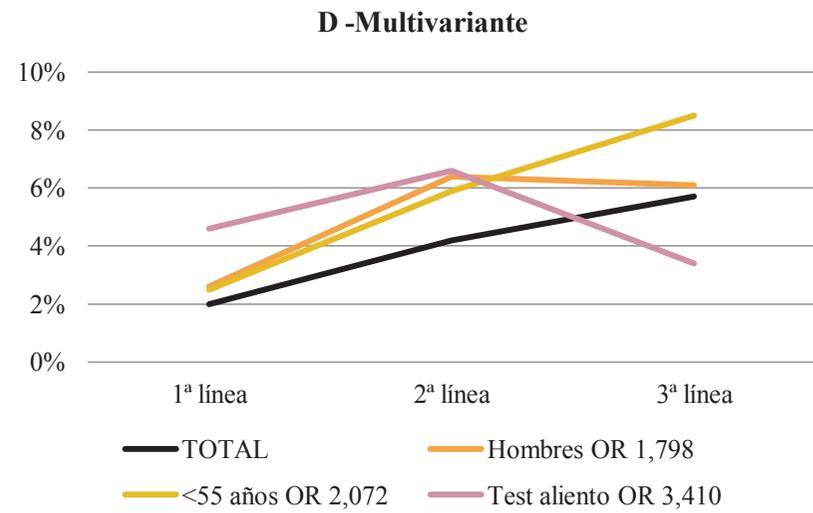
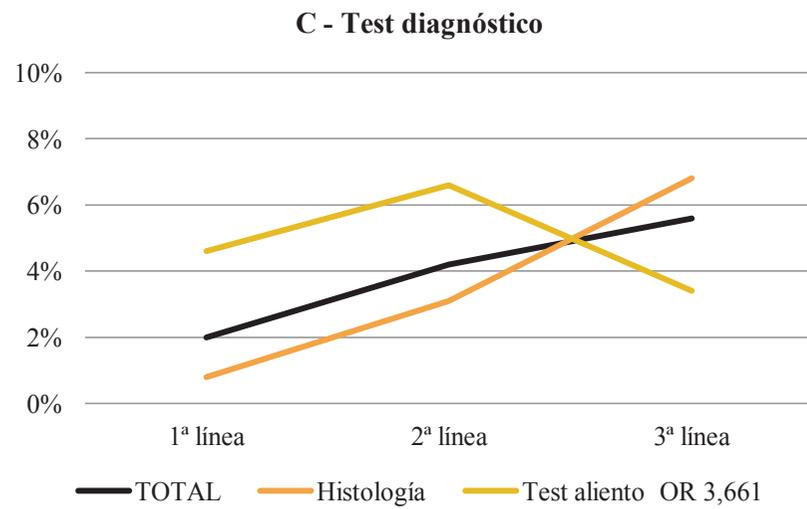
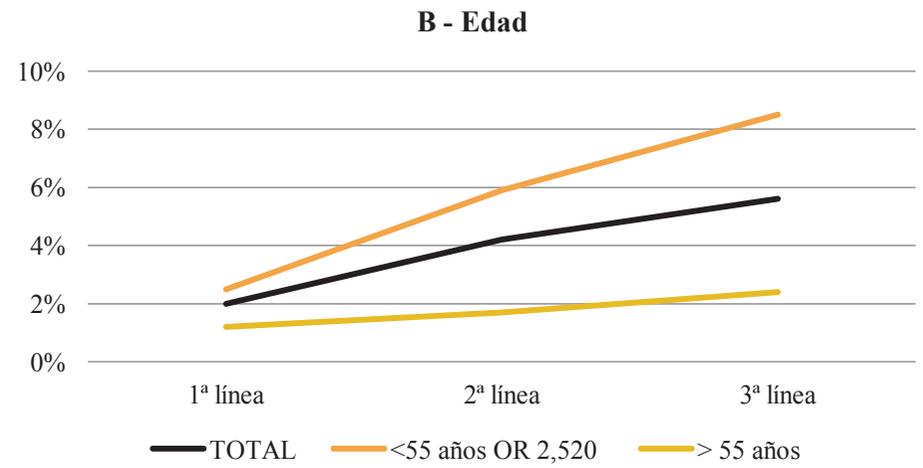
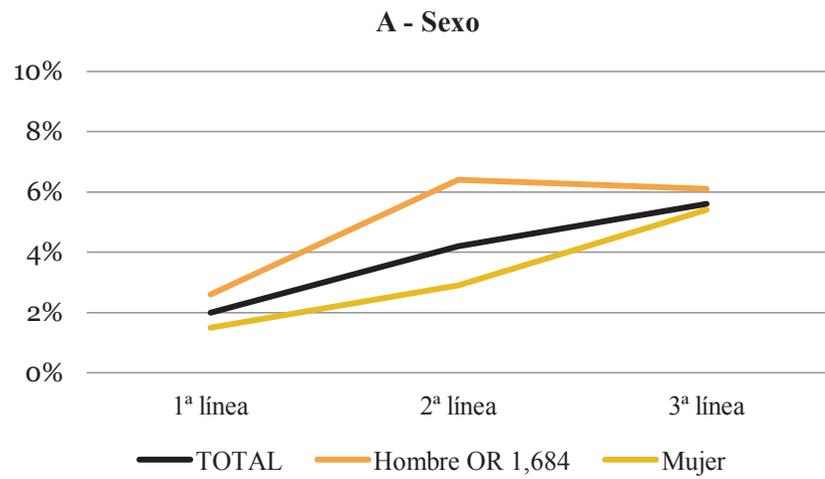
Leyenda: OR: *Odds ratio* y su intervalo de confianza (IC) 95% tras aplicar modelos de regresión logística binaria univariante (variable dependiente: eficacia).

**Tabla 50** Frecuencia de abandono del seguimiento a nivel global tras 2260 tratamientos incluidos y tras cada línea de tratamiento. Valores absolutos y relativos: **n(%)**.

|                               | <b>TOTAL<br/>n=2260</b> | <b>1ª línea<br/>n=1730</b> | <b>2ª línea<br/>n=428</b> | <b>3ª línea<br/>n=88</b> | <b>p-valor</b>    |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|
| <b>Frecuencia de abandono</b> | 57 (2,5)                | 34 (2)                     | 18 (4,2)                  | 5 (5,7)                  |                   |
| <b>Sexo</b>                   |                         |                            |                           |                          | 0,055*            |
| Mujer                         | 27 (2,6)                | 16 (1,5)                   | 8 (2,9)                   | 3 (5,4)                  |                   |
| Hombre                        | 30 (4,3)                | 18 (2,6)                   | 10 (6,4)                  | 2 (6,1)                  |                   |
| <b>Centro</b>                 |                         |                            |                           |                          | 0,105*            |
| HCU                           | 33 (4,1)                | 22 (2,7)                   | 7 (3,8)                   | 4 (10,8)                 |                   |
| HOP                           | 24 (2,6)                | 12 (1,3)                   | 11 (4,5)                  | 1 (1,9)                  |                   |
| <b>Edad (años)</b>            |                         |                            |                           |                          | <b>0,003*</b>     |
| Rango                         | 19-69                   | 24-69                      | 19-69                     | 39-67                    |                   |
| (media ±DE)                   | 42,5 ±13,9              | 43,09 ±13,6                | 40 ±15,2                  | 48 ±11,9                 |                   |
| ≥55 años                      | 13 (1,8)                | 9 (1,2)                    | 3 (1,7)                   | 1 (2,4)                  |                   |
| <55 años                      | 44 (4,4)                | 25 (2,5)                   | 15 (5,9)                  | 4 (8,5)                  |                   |
| <b>Indicación</b>             |                         |                            |                           |                          | 0,432**           |
| Úlcera                        | 9 (3,23)                | 8 (2,9)                    | 1 (1,8)                   | 0 (0)                    |                   |
| Dispepsia                     | 36 (3,58)               | 18 (1,8)                   | 14 (5,2)                  | 4 (7,7)                  |                   |
| Anemia                        | 0(0)                    | 0(0)                       | 0(0)                      | 0(0)                     |                   |
| AF Ca G                       | 3 (3,84)                | 2 (2,6)                    | 0(0)                      | 1 (11,1)                 |                   |
| Rosácea                       | 0(0)                    | 0(0)                       | 0(0)                      | 0(0)                     |                   |
| Otros                         | 4 (3,67)                | 2 (1,8)                    | 2 (10,5)                  | 0(0)                     |                   |
| Oftalmopatía                  | 1 (9,1)                 | 1 (9,1)                    | 0(0)                      | 0(0)                     |                   |
| Alt.vellositaria              | 4 (3,07)                | 3 (2,3)                    | 1 (4,2)                   | 0(0)                     |                   |
| <b>Test Diag.</b>             |                         |                            |                           |                          | <b>&lt;0,001*</b> |
| Histología                    | 23 (1,9)                | 10 (0,8)                   | 9 (3,1)                   | 4 (6,8)                  |                   |
| Test aliento                  | 33 (6,6)                | 23 (4,6)                   | 9 (6,6)                   | 1 (3,4)                  |                   |

Leyenda: HOP Hospital Obispo Polanco de Teruel. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa de Zaragoza. DE: desviación estándar. Alt.: alteración. AF Ca G: antecedentes familiares de cáncer gástrico. Diag.: diagnóstico.

\*Test de Fisher. \*\*Test Chi cuadrado agrupando las categorías Antecedentes familiares de cáncer gástrico, rosácea, oftalmopatía y otros, en una sola categoría. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).



**Figura 28** Frecuencia de abandono del seguimiento según las variables: A: sexo, B: edad, C: test diagnóstico, D: multivariante. OR (*Odds ratio*) de la categoría influyente en el abandono del seguimiento.

## **7. *RESULTADOS BLOQUE 2***



## 7.1. Descripción demográfica y clínica de la muestra

En el periodo descrito se pudieron reclutar a 69 pacientes: 43 fueron mujeres (62,3%). El 53,6% (37 casos) habían recibido un tratamiento erradicador previo (grupo A). Se pudieron recoger muestras de heces en el 89,9% (62 casos).

## 7.2. Concordancia de pruebas diagnósticas

Para analizar los datos y evaluar la concordancia entre las distintas pruebas diagnósticas, se consideró como *Gold Standard* diagnóstico el resultado histológico (motivo explicado en Métodos).

De los 69 pacientes reclutados, 3 no tenían realizado el estudio anatomopatológico, y los 66 restantes sí. Para realizar el estudio de concordancia y la determinación del valor *kappa de Cohen* considerando inicialmente el estudio histológico como el *Gold Standard*, se incluyeron a los 66 pacientes de los que se disponía resultado anatomopatológico. De ellos, se dispuso de análisis de heces en 54, y de análisis con el test rápido de ureasa en 52.

Como se aprecia en la **Tabla 51**, el mayor porcentaje de concordancia con respecto a la histología se encontró con la PCR de tejido gástrico y la visión directa:

✓ Visión directa: concordancia en el 90,9% de los casos con *kappa* de 0,621 (concordancia sustancial). La sensibilidad que aportó fue del 90%.

✓ PCR biopsia: concordancia en el 93,9% de los casos con *kappa* de 0,569 (concordancia moderada). Con ella se obtuvo una sensibilidad muy alta (98%) y VPP del 95%.

✓ PCR heces: concordancia del 86,5% de los casos con *kappa* de 0,434 (moderada concordancia), con sensibilidad del 87% y VPP 98%.

✓ Cultivo: cuando se consiguió un cultivo exitoso sin sobrecrecimiento bacteriano que impidiera una adecuada interpretación, se obtuvieron valores de concordancia en el 91,8% de los casos, con *kappa* de 0,668. Sin embargo, en 18 casos (26,1%) se produjo sobrecrecimiento bacteriano; teniendo en cuenta todos los cultivos realizados, la técnica arrojó sensibilidad de solo el 66%.

**Tabla 51** Comparación de resultados de los test diagnósticos tomando como *Gold Standard* la Histología: valores absolutos y relativos de verdaderos positivos, verdaderos negativos, concordancia total con coeficiente *kappa* y su *p*-valor, y Características de las pruebas testadas.

| Método                     | VP          | VN         | Concordancia | Kappa | p-valor | S              | E            | VPP            | VPN           |
|----------------------------|-------------|------------|--------------|-------|---------|----------------|--------------|----------------|---------------|
| Visión directa<br>n=66     | 54<br>81,8% | 6<br>9,1%  | 60<br>90,9%  | 0,621 | <0,001  | 54/60<br>90%   | 6/6<br>100%  | 54/54<br>100%  | 6/12<br>50%   |
| IC biopsia<br>n=66         | 20<br>30,3% | 6<br>9,1%  | 26<br>39,4%  | 0,083 | 0,090   | 20/60<br>33,3% | 6/6<br>100%  | 20/20<br>100%  | 6/46<br>13%   |
| PCR biopsia<br>n=66        | 59<br>89,4% | 3<br>4,5%  | 62<br>93,9%  | 0,569 | <0,001  | 59/60<br>98%   | 3/6<br>50%   | 59/62<br>95,1% | 3/4<br>75%    |
| IC heces<br>n=59           | 42<br>71,2% | 4<br>6,8%  | 46<br>78%    | 0,289 | 0,005   | 42/54<br>77,7% | 4/5<br>80%   | 42/43<br>97,6% | 4/16<br>25%   |
| PCR heces<br>n=59          | 47<br>79,7% | 4<br>6,8%  | 51<br>86,4%  | 0,434 | <0,001  | 47/54<br>87%   | 4/5<br>80%   | 47/48<br>98%   | 4/11<br>36,3% |
| Test rápido ureasa<br>n=57 | 40<br>70,2% | 4<br>7%    | 44<br>77,2%  | 0,285 | 0,007   | 40/52<br>76,9% | 4/5<br>80%   | 40/41<br>97,5% | 4/16<br>25%   |
| Cultivo<br>n=66            | 40<br>60,6% | 5<br>7,6%  | 45<br>68,2%  | 0,206 | 0,016   | 40/60<br>66,6% | 5/6<br>83,3% | 40/41<br>97,5% | 5/8<br>62,5%  |
| Cultivo exitoso*<br>n=49   | 40<br>81,6% | 5<br>10,2% | 45<br>91,8%  | 0,668 | <0,001  | 40/43<br>93%   | 5/6<br>83,3% | 40/41<br>97,5% | 5/8<br>62,5%  |

Leyenda: VP: verdadero positivo. VN: verdadero negativo. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. PCR: reacción en cadena de la polimerasa. IC: inmunocromatografía.

\*Cultivo exitoso: excluyendo los casos con sobrecrecimiento bacteriano.

Una vez analizados los anteriores datos, dada la elevada concordancia encontrada con la técnica PCR y su alta sensibilidad conocida, y dado que dicha prueba era la que también se postulaba como posible *gold estándar* (52), se analizaron de nuevo los datos tomando como referencia la PCR de tejido gástrico (**Tabla 52**).

**Tabla 52** Comparación de resultados de los test diagnósticos tomando como Gold Standard la PCR de tejido gástrico: n y % de verdaderos positivos, verdaderos negativos, concordancia total con coeficiente *kappa* y su *p*-valor, y Características de las pruebas testadas.

| Método                   | VP          | VN        | Concordancia | Kappa | p-valor | S               | E           | VPP            | VPN           |
|--------------------------|-------------|-----------|--------------|-------|---------|-----------------|-------------|----------------|---------------|
| Visión directa<br>n=69   | 54<br>78,3% | 4<br>5,8% | 58<br>84,1%  | 0,363 | <0,001  | 54/65<br>83%    | 4/4<br>100% | 54/54<br>100%  | 4/15<br>26,6% |
| IC biopsia<br>n=69       | 23<br>33,3% | 4<br>5,8% | 27<br>39,1%  | 0,060 | 0,145   | 23/65<br>35,4%  | 4/4<br>100% | 23/23<br>100%  | 4/46<br>8,7%  |
| Histología<br>n=66       | 59<br>89,4% | 3<br>4,5% | 62<br>93,9%  | 0,569 | <0,001  | 59/62<br>91,2%  | 3/4<br>75%  | 59/60<br>98,3% | 3/6<br>50%    |
| IC heces<br>n=62         | 45<br>72,6% | 4<br>6,5% | 49<br>79,1%  | 0,309 | 0,001   | 45/58<br>77,6%  | 4/4<br>100% | 45/45<br>100%  | 4/17<br>23,5% |
| PCR heces<br>n=62        | 50<br>80,6% | 4<br>6,5% | 54<br>87,1%  | 0,446 | <0,001  | 50/58<br>86,2%  | 4/4<br>100% | 50/50<br>100%  | 4/12<br>33,3% |
| Test rápido<br>n=57      | 41<br>71,9% | 4<br>7%   | 45<br>78,9%  | 0,324 | 0,001   | 41/53<br>77,3%  | 4/4<br>100% | 41/41<br>100%  | 4/16<br>25%   |
| Cultivo<br>n=69          | 41<br>59,4% | 4<br>5,8% | 45<br>65,2%  | 0,165 | 0,013   | 41/65<br>63,1%  | 4/4<br>100% | 41/41<br>100%  | 4/28<br>14,3% |
| Cultivo exitoso*<br>n=51 | 41<br>80,4% | 4<br>7,8% | 45<br>88,2%  | 0,517 | <0,001  | 41/47<br>87,23% | 4/4<br>100% | 41/41<br>100%  | 4/10<br>40%   |

Legenda: VP: verdadero positivo. VN: verdadero negativo. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. PCR: reacción en cadena de la polimerasa. IC: inmunocromatografía.

\*Cultivo exitoso: excluyendo los casos con sobrecrecimiento bacteriano.

Como se aprecia en la **Tabla 52**, el mayor porcentaje de concordancia con respecto a la PCR se encontró con las siguientes pruebas:

✓ Histología: concordancia en el 93,9% de los casos y *kappa* de 0,569. Sensibilidad del 91,2%.

✓ Visión directa: concordancia en el 84,1% de los casos con *kappa* de 0,363. La sensibilidad que aportó fue del 83%.

✓ PCR heces: concordancia del 87,1% de los casos con *kappa* de 0,446 (moderada concordancia), con sensibilidad del 86,2%.

✓ Cultivo: cuando se consiguió un cultivo exitoso sin sobrecrecimiento bacteriano que impidiera una adecuada interpretación, se obtuvieron valores de concordancia en el 88,2% de los casos, con *kappa* de 0,517. Sin embargo, en 18 casos (26,1%) se produjo sobrecrecimiento bacteriano; teniendo en cuenta todos los cultivos realizados, la técnica arrojó sensibilidad de solo el 63,1%.

Procedimos a analizar en detalle los únicos 4 casos en que la PCR de tejido era negativa: encontramos que en 3 casos todos los demás test eran también negativos, incluido los de heces y los cultivos, pero en el otro caso la histología era positiva.

### **7.3. Resistencia antibiótica**

Como ya se ha comentado en el apartado de concordancia, destacó la baja sensibilidad de la técnica del cultivo (63-66%), asociado al sobrecrecimiento bacteriano en 18 de los casos. Se observó mayor sobrecrecimiento bacteriano en los pacientes del grupo B (los no tratados previamente) ( $p=0,045$ ).

De los 51 casos con cultivo exitoso, 41 fueron positivos (detectaron crecimiento de *H. pylori*) y se pudo realizar antibiograma encontrando las resistencias que se muestran en la **Tabla 53**. Las tasas de resistencia más altas fueron a Metronidazol y a Claritromicina, seguido de Levofloxacino, si bien el 31,7% de los casos mostraron sensibilidad a todos los antibióticos testados.

La resistencia antibiótica fue mayor en los casos tratados previamente que en los no tratados, si bien sólo se obtuvo asociación estadística en el caso de resistencia a Claritromicina ( $p=0,012$ ). No se encontró asociación estadística entre resistencia antibiótica y sexo ( $p=0,820$ ).

Se encontraron 13 casos (31,7%) sin resistencia a los antibióticos testados, 9 casos (21,9%) con resistencia a sólo una familia antibiótica, 10 casos (24,4%) con resistencia a 2 familias, 6 casos (14,6%) a 3 familias, y hasta 3 casos (7,3%) a 4 familias (ver detalle en **Tabla 54**).

**Tabla 53** Resultados de los cultivos realizados, total y según estatus terapéutico: n(%).

|                         | <b>Total<br/>n=69</b> | <b>Grupo A<br/>Tratados<br/>previamente n=37</b> | <b>Grupo B<br/>Naïve n=32</b> | <b>p-valor*</b> |
|-------------------------|-----------------------|--|-------------------------------|-----------------|
| <b>Sobrecrecimiento</b> | 18 (26,1)             | 6 (16,2)   | 12 (37,5)                     | <b>0,045</b>    |
| <b>Cultivo negativo</b> | 10 (14,5)             | 8 (21,6)   | 2 (6,3)                       | 0,165           |
| <b>Cultivo positivo</b> | 41 (59,4)             | 23 (62,2)  | 18 (56,2)                     | 0,165           |
| R Metronidazol          | 25 (61)               | 17 (73,9)  | 8 (44,4)                      | 0,055           |
| R Claritromicina        | 13 (31,7)             | 11 (47,8)  | 2 (11,1)                      | <b>0,012</b>    |
| R Levofloxacino         | 12 (29,3)             | 9 (24,3)   | 3 (16,7)                      | 0,117           |
| R Amoxicilina           | 4 (9,8)               | 3 (13)   | 1 (5,6)                       | 0,423           |
| R Rifampicina           | 4 (9,8)               | 2 (8,7)  | 2 (11,1)                      | 0,796           |
| R Tetraciclina          | 2 (4,9)               | 2 (8,7)  | 0                             | 0,200           |
| Sensible a todos        | 13 (31,7)             | 5 (21,7)   | 8 (44,4)                      | 0,121           |

Leyenda: R: resistencia. \*Test Chi Cuadrado. En negrita, p-valores estadísticamente significativos (<0,05).

**Tabla 54** Combinaciones de resistencias antibióticas encontradas con los cultivos (número absoluto de casos).

| RESISTENCIA | n° de casos | RESISTENCIA | n° de casos |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Ninguna     | <b>13</b>   | M           | 7           |
| R           | 2           | M+T         | 1           |
| A+M         | 1           | M+L         | 3           |
| A+C+M       | 1           | M+L+T       | 1           |
| A+C+M+L     | 2           | M+C         | 3           |
| R+C+M       | 1           | M+C+L       | 3           |
| R+C+M+L     | 1           | C+L         | 2           |

Leyenda: R: rifampicina, A: amoxicilina, M: metronidazol, C: claritromicina, L: levofloxacino, T: tetraciclina.



## **8. *DISCUSIÓN BLOQUE 1***



La infección por *Helicobacter pylori* es la más frecuente en el humano, presente en alrededor del 50% de la población mundial, en ocasiones con clínica y consecuencias trascendentes. En el presente trabajo se incluyeron a 1730 pacientes de dos áreas geográficas próximas con casos desde 2010 hasta 2019 inclusive, nunca descrito en Aragón. Se hará un comentario sobre datos demográficos y clínicos, además de detallar los aspectos destacables sobre el uso y la eficacia de las pautas más comúnmente descritas.

### **Observación demográfica**

Destaca que en todos los análisis y líneas de tratamiento, más de la mitad de los pacientes fueron mujeres, lo cual contrasta con la mayor prevalencia general de la infección en hombres que en mujeres (43,2% vs 37,6% (53)). Esto es debido a que el motivo de consulta y la indicación de tratamiento más frecuente fue la dispepsia, patología que es más usual en mujeres (54).

Comparando nuestros datos con los recientemente publicados del registro europeo HP-EuReg(46), encontramos que la proporción de mujeres en nuestra muestra fue similar, del 59,8%. También compartimos cifras similares de edad media (en torno a los 50 años) e indicación por Úlcera gástrica y/o duodenal (16% vs 17%). Sin embargo, en nuestro caso las tasas de dispepsia como indicación fueron menores (58% vs 83%). Estas diferencias pueden deberse a que en el estudio europeo han descartado motivos de indicación residuales y han agrupado los datos en las dos indicaciones principales (dispepsia y úlcera péptica, sin tener en cuenta las demás). Aunque también podría deberse a que en Aragón se instaure tratamiento en casos dudosamente indicados, y que en otros centros no se haga: destaca que en nuestro área se trataron (aunque en pocas ocasiones) a pacientes con rosácea o corioretinopatía, patologías que con anterioridad u controversia fueron relacionadas con la infección, pero cuya indicación no se recoge en las guías de práctica clínica ni españolas ni europeas (36,55); por tanto, se prescribieron tratamientos no indicados (estos pacientes fueron derivados a Consultas de Digestivo desde Oftalmología y Dermatología para estudiar la presencia de la bacteria y tratarla).

Los métodos diagnósticos más utilizados fueron la histología y el test de aliento. Ambas pruebas son los test de elección recomendados en la práctica clínica a la hora de diagnosticar la infección y realizar el estudio de la dispepsia no investigada, por su accesibilidad y precio. Cabe destacar que el uso de la histología (que requiere gastroscopia, recomendada en la dispepsia en mayores de 55 años, por el riesgo

incrementado de cáncer gástrico) fue ampliamente utilizada en población menor de 55 años, sobretudo en Teruel, sobreutilizando de esta manera los test diagnósticos invasivos en este grupo de pacientes (56).

Destaca la diferencia en el manejo diagnóstico de los pacientes entre los dos centros de nuestra región: en Teruel se diagnosticó a pacientes más jóvenes y se sobreutilizaron las técnicas diagnósticas invasivas, sobretudo en este grupo de edad, mientras que en Zaragoza se prescribieron la mayoría de tratamientos dudosamente indicados.

## **Generalidades del tratamiento**

A los 1730 pacientes se les realizaron 2260 tratamientos. Tras una primera línea erradicadora ineficaz, un 12,1% no fue retratado. Pero tras una segunda y tercera línea ineficaz, la frecuencia de no retratamiento fue del 38,2% y del 58,6% respectivamente. El motivo de este ascenso en la ausencia de retratamiento podría deberse a la mejoría clínica de los pacientes tras los tratamientos, a la negativa de éstos a nuevo tratamiento (por miedo a efectos adversos por ejemplo) o por reevaluación de la necesidad de indicación por el médico facultativo tratante.

## **Pacientes no alérgicos a penicilina**

### TRIPLE TERAPIA CLÁSICA - ICA

#### Prescripción como primera línea

La triple terapia estándar o clásica formada por un IBP, claritromicina y amoxicilina está actualmente en desuso, y ya no es recomendada en la última Conferencia de Consenso (37). Sin embargo, fue la terapia más recomendada desde los comienzos del tratamiento erradicador en los años 90, y por tanto ha sido ampliamente utilizada.

En nuestra muestra fue la terapia más prescrita al principio de la década, comenzando a decrecer su uso en 2014, posiblemente tras la publicación de la III Conferencia de Consenso el año previo, cuando ya se propusieron otras alternativas más eficaces (36). En 2015 y 2016 fueron pocas las ocasiones en las que se prescribió, desapareciendo su uso casi por completo en 2017. Esta evolución fue en consonancia con las recomendaciones emitidas por las Conferencias de consenso española y europea (22,37).

Observando los cambios de prescripción en ambos centros, se apreció una desaparición progresiva de la prescripción de la terapia ICA en Zaragoza, con inicio de

su sucesora ICAM en 2013, con progresivo descenso en 2014, más acusado en 2015. En Teruel, en cambio, no fue hasta finales de 2014 cuando apareció la terapia sucesora, observando en 2015 un drástico desuso de terapia ICA. Por tanto, en Teruel los cambios de tratamiento se hicieron más tarde pero más rápidamente; en cambio en Zaragoza se iniciaron precozmente pero tardaron unos años en afianzarse. Esto posiblemente se justifique porque las recomendaciones tardan más en establecerse y penetrar en los profesionales en centros grandes, donde hay más facultativos prescribiendo tratamientos, algunos de ellos en formación y otros en cambio muy veteranos y menos flexibles a realizar cambios en su práctica clínica habitual.

### Eficacia como primera línea

En este trabajo los resultados mostraron eficacia global de ICA del 63,4% por ITT, con cifras oscilantes entre 59,8% en 2010 (n=127) y 68,8% en 2013 (n=160).

Si bien los resultados de otros trabajos publicados con anterioridad confirman la baja eficacia de esta terapia, los resultados en nuestro centro fueron inferiores. Así por ejemplo, un metaanálisis que recogía 32 estudios españoles realizados entre 1997 y 2008 publicó una erradicación media del 80% por ITT, con oscilaciones según el año (eficacia del 71% en 2004), muchos de ellos inferiores a 80% (57). El estudio randomizado de Calvet et al. de 1999 obtuvo eficacia en sólo el 71% de los casos (58), y en otros estudios posteriores, también españoles, no se superó la eficacia del 75% (59).

Los estudios publicados hasta ahora a nivel de Aragón son anteriores al año 2000. La eficacia en Aragón a finales de siglo con la terapia clásica era de entre 77,4% y 89,2% (estos últimos en pacientes con úlcera gástrica y/o duodenal) (60,61).

En otros países se publicó además la tendencia y evolución de las tasas de eficacia con el paso de los años, recogida de forma retrospectiva, formato similar al presente trabajo; de esta forma, en Turquía la eficacia rondaba el 69%, objetivando descenso de la misma a partir del año 2000 (62). En Corea sin embargo, con erradicación media del 77%, no observaron tendencia al descenso (63).

Por tanto, en nuestra muestra la utilización de ICA influyó negativamente en la eficacia y fue claramente inferior a otras terapias como ICAM e IPylera®.

En cuanto a variables que puedan influir en la eficacia del tratamiento, múltiples estudios han demostrado que el cumplimiento del tratamiento prescrito y la resistencia antibiótica de la bacteria juegan un papel fundamental. En el presente trabajo las tasas de cumplimiento no se pudieron recoger, pero los resultados de los cultivos mostraron tasas

de resistencia a la claritromicina relativamente altas, lo cual podría explicar la baja eficacia de esta terapia.

La duración del tratamiento con ICA condicionó la eficacia del mismo, como ya se concluía en estudios previos(64). Influyó aumentando en 7 puntos porcentuales la eficacia al aumentar la duración de 7 a 10 días, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas. La eficacia de la terapia triple de 14 días no es valorable dado que ha sido prescrita en pocas ocasiones.

Por otro lado, el tipo de IBP y la dosis del mismo también influye en la eficacia de las terapias, como publicó el meta-análisis de Villoria et al. (65), encontrando mayor eficacia con dosis dobles de IBP. En nuestro caso, no se pudieron demostrar diferencias según la dosis de IBP por el bajo número de ocasiones en que se especifica claramente en historia clínica (27,1%), pero sí se apreció mayor eficacia a nivel global con el tratamiento con IBPs de nueva generación (esomeprazol) que con omeprazol u otros.

Hay estudios en los que concluyen que el sexo femenino influye negativamente en la eficacia de terapias basadas en claritromicina, posiblemente por el uso previo de antibióticos ante la mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario y su consecuente resistencia a la claritromicina, con eficacia menor que en hombres (66,67), aspecto también observado en la presente muestra. El tratamiento con ICA fue casi 7 puntos porcentuales más eficaz en hombres que en mujeres. Aunque el análisis multivariante confirmó la influencia del sexo en la eficacia global, no se obtuvieron valores significativos al estratificar por tratamiento.

### Segunda línea

No hay casos en que se usase la terapia ICA como segunda línea de tratamiento, posiblemente porque las recomendaciones en los consensos siempre la han propuesto como primera línea de tratamiento ya sea en formato triple o con su versión cuádruple ICAM, por lo que carecería de sentido volver a prescribir una pauta similar.

## TRIPLE TERAPIA CON LEVOFLOXACINO – ILA

### Prescripción como primera línea

La triple terapia con levofloxacino es una terapia que nunca ha sido recomendada como primera línea de tratamiento en las guías de práctica clínica, debido

fundamentalmente al miedo de crear resistencias bacterianas a las quinolonas y a la baja eficacia previsible en pacientes broncópatas (que suelen requerir tratamientos con esta familia antibiótica). No obstante, sus tasas de erradicación y su eficacia frente al *Helicobacter pylori* son bien conocidas, y por ello es una terapia recomendada como rescate tras fracaso de otras previas, fundamentalmente tras fracaso de terapias que contienen claritromicina.

A pesar de no ser una terapia recomendada como primera línea de tratamiento, en nuestra muestra se hizo un uso no despreciable de la misma como primera elección terapéutica, sobre todo al inicio de la década. Se utilizó como primera línea en un global del 8,8% en la década, siendo sobretodo utilizada a principios de la misma en el HCU de Zaragoza (hasta en el 41,3% de las ocasiones en el año 2010 en HCU, mientras que en el HOP de Teruel su uso no superó el 11,3% anual). Conviene destacar que, en ambos centros, la mayoría de las ocasiones fue prescrita por los mismos facultativos, en ambos casos veteranos y con mucha actividad clínica en Consultas de Digestivo y por tanto, con alta oportunidad de prescribirlo.

#### Eficacia como primera línea

Son pocos los estudios que han evaluado la eficacia de esta terapia como primera línea de tratamiento. En 2007 Gisbert et al. publicaron tasas de respuesta del 84-88% (68). Otros autores publicaron tasas también bastante altas, de entre 86% y 93% (69–71). Sin embargo, dos revisiones sistemáticas chinas obtuvieron eficacias medias en torno al 80%, y menores del 75% en estudios a partir de 2012 (72,73).

En la muestra de nuestra región se obtuvo una eficacia de 70,7% en análisis por intención de tratar y del 72,5% en análisis por protocolo, mayor que su competidor a inicios de década, la terapia ICA, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

La mayoría de las ocasiones fue prescrita durante 10 días, por lo que no se pudo analizar la influencia de la duración del tratamiento en la eficacia. No obstante, la baja tasa de especificación en historia clínica nos impidió analizar la influencia del IBP utilizado, en este y en los demás casos.

ILA tuvo similar eficacia en hombres que en mujeres, y difirió en sólo 3 puntos porcentuales entre los dos centros.

En cuanto a la edad, destacó que el tratamiento con ILA fue más eficaz en el grupo joven que en el mayor de 55 años ( $p=0,031$  ITT), hallazgo confirmado en el análisis

multivariante estratificado, que podría deberse al mayor uso previo de quinolonas en pacientes mayores de 55 años, en contexto sobre todo de infecciones respiratorias o urinarias.

#### Prescripción como segunda línea

La triple terapia con levofloxacino ILA aparece por primera vez en la II conferencia española de consenso en 2005, donde se propone su uso como tercera línea de tratamiento(36) . En la III conferencia es recomendada como tratamiento de rescate principal (35), pero a partir de 2016 con la IV conferencia deja de aconsejarse, pasando a ser sustituida por su versión optimizada con bismuto (ILAB) o por otras pautas (37) .

ILA fue la terapia que más se utilizó durante la última década como rescate, llegando a ser usada en el 85,5% de las ocasiones en 2014, con descenso posterior progresivo, posiblemente tras los cambios realizados en la última Conferencia, ya mencionados, y tras la comercialización de Pylera®. La mayoría de las ocasiones fue prescrita tras terapia basada en claritromicina (ICA sobretodo en la primera mitad de la década, e ICAM en la segunda mitad).

#### Eficacia como segunda línea

La eficacia fue del 61% por intención de tratar, inferior a lo publicado por otros autores, que obtuvieron eficacias de entre 73 y 80% (72,74).

Destaca que la eficacia con ILA fue del 64,9% tras administración de primera línea con ICA, y del 50% tras primera línea con ICAM, con diferencias estadísticamente significativas. Estas diferencias podrían justificarse por el aumento progresivo de resistencias a quinolonas, dado que el tratamiento con ICAM se usó más, como ya se ha mencionado, en la segunda mitad de la década. De hecho, en la secuencia temporal se aprecia un descenso progresivo de la eficacia de ILA como segunda línea a lo largo de toda la década.

En el análisis multivariante se apreció, al igual que en primera línea, que ILA tiene menor probabilidad de éxito en el grupo de mayores de 55 años (OR 0,477). No se pudo evaluar la eficacia de ILA+Bismuto por haber sido prescrita en contadas ocasiones, si bien también se vería afectada por las resistencias a levofloxacino y convendría evitarla también en este grupo.

## CUÁDRUPLE TERAPIA SIN BISMUTO - ICAM

### Prescripción como primera línea

La cuádruple terapia sin bismuto (terapia cuádruple concomitante), formada por un IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol (ICAM) está actualmente vigente y recomendada como primera línea de tratamiento, según la última Conferencia española de Consenso (37). Tras la publicación de la III Conferencia de Consenso(36) su uso fue aumentando, y a partir de 2015 se estableció como pauta más prescrita en nuestra región. Su uso lleva unos años de descenso, debido a la aparición a partir de 2016 de Pylera®. Como ya se ha comentado en la discusión de la terapia ICA, recordamos que la terapia cuádruple ICAM apareció en Zaragoza en 2013, con aumento progresivo hasta alcanzar su máximo en 2015 y 2016. En Teruel en cambio su uso comenzó a finales de 2014 y de forma drástica sustituyó a la terapia ICA en 2015.

Fue significativamente más elegida en los pacientes con Alteración vellositaria, probablemente porque dicho motivo de prescripción cobró más relevancia a finales de la década, que es cuando la prescripción de ICAM estaba recomendada.

### Eficacia como primera línea

En este trabajo los resultados mostraron eficacia por intención de tratar del 76,7% en la última década, observando además una oscilación de eficacia a lo largo de los años, con resultados entre 84% en 2015 y 71% en 2016 o 2019.

En nuestra muestra ICAM mostró mayor eficacia que la terapia triple ICA, ampliamente descrita con anterioridad, por ejemplo en varios estudios de Molina-Infante et al. u otros autores, aunque éstos con eficacias mayores de 89% (75–78). Sin embargo en Turquía o Corea encontramos eficacias rondando el 75-79% (79,80). No obstante, en nuestra muestra no se obtuvieron diferencias significativas con la terapia ILA. Tampoco se apreció superioridad ni inferioridad respecto a las terapias cuádruples con bismuto (IPylera®), al igual que en estudios recientes (81,82).

La mayoría de las veces, la pauta ICAM fue prescrita durante 10 días, si bien en los últimos años se encontró un aumento en la prescripción de 14 días. La duración del tratamiento también influyó en la eficacia en la muestra, aumentando en 6 puntos porcentuales la eficacia al aumentar la duración de 10 a 14 días (de 78,5% a 84,5% por intención de tratar), aunque sin alcanzar la significación estadística. La mejora de la eficacia con el alargamiento de los tratamientos son hallazgos esperables, teniendo en

cuenta publicaciones previas sobre tratamientos optimizados (75,78,83,84), al igual que ocurre con las demás pautas terapéuticas.

En nuestro caso no se encontraron diferencias significativas según el tipo de IBP, pero ICAM con esomeprazol fue el único que alcanzó tasa de eficacia del 89,2%, la más alta de la muestra.

Al igual que en la terapia con ICA, con ICAM volvemos a apreciar mayor eficacia en hombres que en mujeres (80,1% vs 74,9% ITT), esperable teniendo en cuenta otros datos publicados(66,67), pero sin significación estadística.

Comparando los dos grupos de edad, se encontró mayor eficacia en el grupo de mayores de 55 años ( $p=0,016$ ), mientras que con ICA era similar. Estas diferencias, confirmadas en análisis multivariante estratificado por tratamiento, podrían justificarse por el menor cumplimiento terapéutico de los pacientes jóvenes o quizá por la mejoría clínica. Sin embargo hay estudios que no han podido asociar la adherencia con aspectos demográficos (85), y otros han encontrado que precisamente son los jóvenes, menores de 30 años, los más cumplidores (86).

Destacó que la eficacia de ICAM fue mayor en pacientes con úlcera que en pacientes con dispepsia u otras indicaciones, hallazgo que podría deberse al azar, no descrito en otros estudios consultados.

#### Prescripción como segunda línea

La terapia cuádruple sin bismuto ICAM es recomendada como primera línea de tratamiento desde 2013, sin considerarse una opción de segunda línea hasta la IV conferencia, donde se propone este uso en caso de elegir terapia cuádruple con bismuto o IPylera® como primera opción.

En nuestra muestra fue solamente prescrita en 24 ocasiones como segunda línea, 5 tras fracaso de IPylera®, como recomiendan las guías, 10 tras tratamiento con ILA, y 7 tras tratamiento de ICA. Este último resultado es llamativo, dado que un primer fracaso con tratamiento basado en claritromicina debería de seguirse de una línea basada en levofloxacino, tal y como recomienda el IV consenso(37). Estos errores de repetición de claritromicina en 2 líneas sucesivas ocurrieron en el 8% de los españoles registrados en el HP-EuReg (84).

### Eficacia como segunda línea

La eficacia por ITT fue del 70,8% y 1 73,9% en análisis PP. No hay suficientes datos publicados por otros grupos para poder comparar con nuestros resultados (debido a que el uso de esta pauta como segunda línea se recomienda tras primera línea con IPylera®, y al ser ésta tan eficaz, son pocos los casos que necesitan de esta prescripción). Además, el escaso número de casos nos impidió obtener conclusiones sobre la influencia de las distintas variables en la eficacia (la probabilidad de éxito con respecto a ILA fue mayor, aunque no alcanzó significación estadística: OR 1,856, IC 95% 0,718-4,797).

### CUÁDRUPLE TERAPIA CON BISMUTO – IBMT e IPylera®

#### Prescripción como primera línea

La terapia cuádruple con bismuto fue tradicionalmente recomendada como terapia de rescate en pacientes no alérgicos a penicilina, o de primera línea para pacientes alérgicos a penicilina. Pero en la IV Conferencia española de consenso se propuso su uso como terapia de primera línea de tratamiento en pacientes no alérgicos, como alternativa a la pauta cuádruple concomitante ICAM (37), a falta de confirmar su eficacia en nuestro medio en el momento de la publicación. En el consenso europeo Maastricht V se recomienda su uso en caso de resistencia local dual a claritromicina y metronidazol (87).

El uso de Pylera® comenzó tras su comercialización en 2016 y su posterior recomendación en el IV Consenso, encontrando un aumento progresivo de uso, llegando a ser utilizada en el 48% de las ocasiones en 2019 en Teruel. No disponemos de datos de Zaragoza de 2019 pero ya en 2018 se prescribió en el 27% de las ocasiones, por lo que previsiblemente su uso se habrá incrementado, al igual que en Teruel. A lo largo de la década fue utilizada en 87 ocasiones (5,3% de los casos totales), la mayoría de ellos durante 10 días (debido principalmente a que la presentación comercial está diseñada para 10 días).

#### Eficacia como primera línea

En nuestro estudio, la terapia con IBP+Pylera® obtuvo la misma eficacia por ITT y PP, del 81,6%, sin encontrar diferencias con la terapia ICAM, como ya se ha comentado. Ambas arrojaron las mayores probabilidades de eficacia en nuestra muestra,

por lo que podríamos afirmar que se confirma la eficacia de esta pauta en nuestro medio. Su eficacia no difiere demasiado de un estudio español publicado en 2018 (descriptivo de vida real en Móstoles, Madrid) que refiere eficacias del 78,15% ITT (88), pero es inferior al de otros estudios que hallaron cifras mayores, como el recientemente publicado por gastroenterólogos de otro centro de Zaragoza (82), con cifras de 85,9% ITT y otros españoles con eficacia del 90% o superior (89,90).

De los casos en los que consta la duración del tratamiento, la eficacia de la prescripción durante 10 días fue del 84,4%, cifra similar a la eficacia que ha alcanzado ICAM 14 días. Sólo hay 2 casos con IPylera® 14 días, por lo que no podemos valorar la posible superioridad de esta opción.

IPylera® fue más eficaz en hombres que en mujeres (aunque con *p*-valor que no alcanza significación estadística). Fue más eficaz en Zaragoza que en Teruel (OR 1,417, *p*=0,041), hallazgo llamativo que probablemente se deba al azar y esté en relación con muestra insuficiente. En cuanto a la influencia de la edad, parece que la eficacia en jóvenes fue 10% mayor que en mayores de 55 años, pero son resultados poco valorables por poca muestra.

#### Prescripción como segunda línea

IBMT fue la pauta tradicionalmente recomendada como segunda línea hasta que apareció la recomendación de terapia ILA en 2013 con la III conferencia (36). En nuestra muestra se utilizó sobre todo a principios de la década, la mayoría tras tratamiento de primera línea con ICA, con última prescripción en 2014.

Por otro lado, el uso de Pylera® comenzó en 2016, llegando a ser elegida como segunda línea en más de la mitad de los casos a finales de la década, casi todos tras fracaso de terapia con ICAM, en consonancia con las recomendaciones de la IV conferencia de consenso (37).

#### Eficacia como segunda línea

La eficacia de IBMT como tratamiento de rescate fue del 47,1% y de IPylera® del 72% por ITT (*p*=0,024 ITT y *p*=0,009 PP), resultado llamativo dado que ambos tienen los mismos antibióticos, si bien podría explicarse porque en los últimos años la tendencia ha sido optimizar tratamientos con mayor duración, usar IBPs de nueva generación y con más dosis, además de que Pylera®, al ser un fármaco 3 en 1, mejora la adherencia al tratamiento, y por tanto, la eficacia.

Las eficacia de IPylera® también fue mejor que su competidor ILA en segunda línea, aunque en el estudio univariante no se alcanzó significación estadística.

Además destaca que IBMT fue más eficaz en mujeres e IPylera® fue más eficaz en hombres, si bien en ningún análisis se alcanzan valores estadísticos significativos.

## **Pacientes alérgicos a la penicilina**

### Prescripción como primera línea

En nuestra muestra se trató a 86 pacientes con alergia a penicilina, lo que corresponde a un 5% del total de la muestra. Es una tasa de pacientes alérgicos discretamente más baja que otras poblaciones mundiales (91,92).

Al igual que para los no alérgicos, las pautas de primera línea se han basado tradicionalmente en terapias con claritromicina. En nuestra muestra, la pauta más prescrita a lo largo de la década fue la triple terapia con claritromicina ICM durante 10 días. Al comparar entre centros, destaca que fue prácticamente la única pauta utilizada en Teruel hasta finales de la década, cuando comenzó a prescribirse la pauta Pylera®. Por el contrario, en Zaragoza se apreció una heterogeneidad en las prescripciones hasta 2016, con uso de otras combinaciones como ICL (recomendada en las guías como segunda línea) o IML, pauta que ni siquiera aparece en ninguna guía. Posteriormente aumentó de forma significativa la prescripción de IPylera®.

La tendencia a la prescripción heterogénea en Zaragoza ya se apreció en los tratamientos de primera línea de pacientes no alérgicos, y la justificación probablemente sea la misma. En Teruel la prescripción a pacientes alérgicos se ajustó bastante a las recomendaciones en cada momento.

### Eficacia como primera línea

La eficacia tras una primera línea de tratamiento en pacientes alérgicos fue del 53,5%, cifra muy baja si comparamos, por ejemplo, con los resultados publicados recientemente del registro europeo, en la que se describe eficacia de ICM del 69%, mientras que en nuestra muestra fue tan sólo del 45,3%. (47). Por otro lado, la eficacia descrita de IBMT/ IPylera® es del 91%; en nuestro caso fue del 87,5% (si bien los casos tratados con estas pautas han sido sólo 8). Se apreciaron diferencias en cuanto a eficacia, siendo la terapia triple con claritromicina ICM la más prescrita y la mitad de eficaz que

las terapias cuádruples con bismuto. A pesar de esta inferioridad, y al igual que en otros lugares de Europa, se ha seguido prescribiendo con frecuencia la terapia ICM (84).

Se observaron diferencias significativas al comparar la eficacia de ICM entre hombres y mujeres, si bien este resultado lo atribuimos al azar: el bajo número de casos hombres impide sacar conclusiones fiables.

#### Prescripción como segunda línea

En nuestra muestra, con sólo 36 casos, se apreció una gran heterogeneidad en la prescripción. La terapia más prescrita fue ICL, tal y como recomiendan las últimas guías, si bien se prescribieron hasta 5 opciones más.

#### Eficacia como segunda línea

En el registro europeo (47) las eficacias descritas en segunda línea son del 78% a nivel global; las más altas del 92% con IBMT y del 81% con IPylera®. En nuestro caso, la eficacia global de segunda línea fue del 83,3%, bastante alta en casi todas las prescripciones, pero teniendo en cuenta que la pauta más prescrita lo ha sido en 10 ocasiones, los resultados obtenidos en este grupo son poco valorables.

### **Abandono del seguimiento**

Un aspecto ampliamente conocido que influye en la eficacia del tratamiento erradicador es el adecuado cumplimiento terapéutico. Sin embargo apenas hay publicaciones donde se hable directamente del cumplimiento de la adherencia a la realización posterior del test de confirmación post-erradicación.

Los motivos fundamentales que podrían motivar dicho abandono podrían ser: mejoría clínica tras el tratamiento, lo que hace que los pacientes no se testen ni acudan a la consulta para revisión, o mala tolerancia y abandono del tratamiento, con síntomas poco importantes o molestos para volver a consultar.

El 3% de los casos incluidos en el registro HP-EuReg (84) no se realizó test de confirmación de erradicación. En nuestro estudio, se apreció un abandono del seguimiento global del 2,5%, con aumento progresivo conforme aumentaba el número de líneas erradicadoras administradas: esto podría estar relacionado con una mejoría clínica del paciente tras varias terapias erradicadoras.

Por otro lado, se confirmó ( $p < 0,005$  tras análisis multivariante) que el riesgo de abandono es mayor en hombres (OR 1,798), en menores de 55 años (OR 2,072) y en diagnosticados mediante test de aliento (OR 3,410). Con estos datos obtenemos un perfil de paciente que podría requerir una concienciación intensiva sobre la importancia de la adherencia tanto al tratamiento como al seguimiento, por su bienestar y para evitar pérdidas económicas secundarias.

## **Adecuación del tratamiento**

En nuestros centros se encontró una prescripción inadecuada en el 23,6 - 29,1% de los casos (no alérgicos y alérgicos respectivamente), dando un margen en nuestro análisis de 6 meses desde la publicación de las nuevas recomendaciones hasta la modificación de la prescripción para considerarla adecuada. Este hecho no es excepcional; ya en los años 90 los facultativos se resistían a instaurar tratamiento antibiótico a los pacientes con úlceras (93), y en dos trabajos distintos de Israel, el seguimiento de las guías de *H. pylori* tanto en población adulta como infantil fue bajo (94,95). No hay uniformidad en los estudios sobre el seguimiento de guías de práctica clínica a nivel general, lo cual impide emitir conclusiones definitivas, pero las revisiones sistemáticas existentes muestran una falta de seguimiento de las mismas a largo plazo (96). Datos publicados confirman la heterogeneidad a la hora de prescribir, encontrando, al igual que en nuestro trabajo y en el registro europeo HP-EuReg, múltiples pautas terapéuticas distintas (46,84,97).

Es conocido que el seguimiento de las guías y recomendaciones mejora la práctica clínica(98). En nuestra muestra se encontró asociación entre eficacia y adecuación de la prescripción en pacientes no alérgicos a penicilina, con una mejoría de la eficacia en un 7% al prescribir según dictaban guías clínicas. En el estudio de Laredo et al. de nuestro grupo de investigación de Zaragoza ya se comprobó que la eficacia del tratamiento erradicador en atención primaria mejoraba al dar consejo a los médicos prescriptores sobre el tratamiento adecuado (99).

En cambio, este aspecto no se confirma en la muestra de pacientes con alergia a penicilina, probablemente porque el número de casos es pequeño. Otro motivo podría deberse a que se prescriben fuera de recomendación pautas que son más eficaces, pero cuyo uso se desaconseja, por ejemplo, porque favorece las resistencias antibióticas (como es el caso de las terapias con levofloxacino).

En conclusión, hay un defecto de actualización en práctica clínica que hace aumentar el fracaso terapéutico, comprobando que la implementación de las guías y adherencia a las mismas aumenta la eficacia.

### **Limitaciones Bloque 1**

La principal limitación, al tratarse de un estudio retrospectivo, fue la ausencia de datos suficientes en historia clínica que nos permitiesen ampliar los análisis, como es la falta de datos en el tipo de IBP y duración del tratamiento. Al faltar estos datos, las dos variables fueron excluidas de los análisis multivariantes y, por tanto, no se pudo estudiar la influencia de ambas en la eficacia del tratamiento, cuando es conocido por estudios de otros autores que pueden influir en la misma.

Además, tampoco pudimos conocer con detalle datos del cumplimiento terapéutico, otro aspecto que también influye en la eficacia.

Por otro lado, hubiese sido interesante poder evaluar la eficacia de la terapia ILAB, pero no se pudo dado que fue prescrita en muy pocas ocasiones (a pesar de su aparición desde la publicación del último consenso).

## **9. *DISCUSIÓN BLOQUE 2***



## Concordancia de pruebas diagnósticas

De entre los test diagnósticos que se disponen elegimos la histología como *gold standard* para el análisis inicial. Una vez analizados los primeros datos, se realizó un segundo análisis tomando como referencia la PCR, tal y como se justifica en el apartado Métodos.

La mayor sensibilidad y concordancia con la histología la mostró el método PCR; por otro lado, la mayor sensibilidad y concordancia con la PCR la mostró el método histológico. Ya era conocido que ambos métodos son los que tienen mayor sensibilidad (52,100,101). La concordancia entre histología y PCR fue del 96%, similar o incluso mayor a otros estudios (102,103).

Hubo cuatro casos en que la PCR de tejido gástrico fue negativa, a pesar de tener todos test de aliento positivo, y uno de ellos también histología positiva. Es probable que los tres casos con PCR negativa y con histología también negativa se debieran a falsos positivos del test de aliento. El otro caso, con PCR negativa pero con histología y test de aliento positivos, podría deberse a falso negativo de la PCR, a pesar de su elevada sensibilidad (dado que, como sugerían Sáez et al. (104), el diagnóstico fiable de infección se haría con la positividad de dos test).

El método de visión directa también obtuvo elevada sensibilidad y concordancia, comparado con ambos métodos *gold standard*. Los métodos menos sensibles fueron las inmunocromatografías, cultivo y el test rápido de la ureasa, que pudo verse alterado por la toma de IBP durante la prueba, y aunque se recomendó a los pacientes no tomarlo, dicho aspecto no se pudo comprobar y recoger en la base de datos, por lo que ésta podría ser la causa de la baja sensibilidad de esta prueba (con sensibilidades según ficha técnica del 90%).

La sensibilidad del cultivo en nuestro caso fue del 63-66%, similar a cifras descritas en estudios previos (usualmente menores del 70%), justificado por ser un método complicado de llevar a cabo, dado que requiere de presencia de *Helicobacter* en la muestra de biopsia, que puede dejar de ser viable durante el transporte al laboratorio, requiere de medios de cultivo específicos, y la contaminación puede enmascarar su crecimiento. Por otro lado, un cultivo en óptimas condiciones tendrá una sensibilidad en torno al 90%, motivo por el que otros autores consideran un cultivo positivo como *gold standard* (52,104,105).

Por tanto, la histología y la PCR de tejido gástrico fueron las pruebas más sensibles para diagnosticar la infección, pero ambas son invasivas dado que precisan de la realización de una biopsia gástrica mediante gastroscopia. En este trabajo las pruebas con muestras de heces han mostrado una sensibilidad insuficiente. La sensibilidad del test de urea en aire espirado (test de aliento) no pudo evaluarse en nuestro estudio dado que todos los pacientes tenían un “test de aliento” positivo previo a la gastroscopia.

## **Resistencia antibiótica**

En nuestra muestra se encontró a nivel global resistencia a metronidazol del 61%, a la claritromicina del 31,7%, dual a ambos en el 21,5% y al levofloxacino del 29,3%. La resistencia fue mayor en los pacientes que habían sido tratados previamente que en los no tratados, aspecto deducible dado que la resistencia habría sido la causa del fracaso terapéutico.

Si se desglosa, los pacientes del grupo B, *naïve*, no tratados previamente, arrojaron resistencias primarias al metronidazol del 44,4%, 11,1% a claritromicina y del 16,7% a levofloxacino, cifras que difieren ligeramente a las encontradas por Fernández-Reyes et al. (43), que son del 24,2% a metronidazol y 12,1% a claritromicina, o a las encontradas por Navarro-Jarabo et al. (45), también en España, con resistencia a Claritromicina del 17,9%; pero nuestras cifras difieren sustancialmente con las descritas a finales de los años 90 por Gomollón et al. pertenecientes a centros de Aragón, con resistencia primaria a claritromicina del 8,7% y del 13,8% a metronidazol.

Con los actuales datos podemos deducir que las resistencias tanto a Claritromicina como a Metronidazol han aumentado en las últimas dos décadas, aunque hay que tener en cuenta que nuestra muestra es pequeña y no se alcanzó el tamaño muestral calculado. Estas tasas altas de resistencia podrían justificar la baja eficacia de las terapias triples con claritromicina en nuestro medio.

## **Limitaciones Bloque 2**

No fue posible disponer de muestra de heces y del Test rápido de la ureasa en todos los casos recogidos, y por tanto la fiabilidad de los datos obtenidos se vio mermada.

Además, la ausencia de controles negativos (personas no infectadas) impidió poder determinar la Especificidad y Valor predictivo negativo con mayor fiabilidad.

Al tener todos los pacientes un test de urea en aire espirado positivo, la sensibilidad de dicho test no pudo testarse ni compararse con otros métodos diagnósticos.

El tamaño muestral inicialmente calculado para poder determinar resistencias con potencia y confianza adecuados fue de 451 casos, muy superior al finalmente alcanzado. Por tanto, convendría aumentar el tamaño muestral para incrementar la fiabilidad de los resultados obtenidos en este bloque.



## ***10. CONCLUSIONES***



Las conclusiones a las que se llegaron fueron:

✓ Los pacientes de los centros incluidos tienen similares características sociodemográficas que los pacientes del resto de España, si bien en Aragón se han tratado algunos casos sin indicación de tratamiento en las guías clínicas.

✓ Con respecto a Zaragoza, en Teruel se han tratado a más pacientes menores de 55 años y se ha usado más la gastroscopia, también en el grupo joven, cuando la estrategia *Test and Treat* es la recomendada.

✓ La adherencia de los facultativos a las recomendaciones terapéuticas fue más precoz en Zaragoza pero con instauración progresiva. Sin embargo, en Teruel el cambio fue más tardío pero más rápido. Hubo casos en que se prescribieron pautas no recomendadas en las guías.

✓ La adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas debería de incrementarse, dado que la adecuación de los tratamientos a dichas guías mejoró la eficacia.

✓ El uso de pautas triples debe abandonarse, dado que son las pautas cuádruples las que mayor eficacia han obtenido, tanto en pacientes alérgicos como en no alérgicos a penicilina. La mayor eficacia se obtuvo con las pautas cuádruple concomitante ICAM y cuádruple con bismuto IPylera ®, ambas con eficacia equivalente.

✓ La tendencia a la optimización de tratamientos (uso de esomeprazol y aumento de duración) ha favorecido a la eficacia, si bien no se ha podido demostrar una superioridad de ICAM 14 días con respecto a su uso durante 10 días.

✓ El tratamiento con ILA tanto en primera línea como en segunda línea fue menos eficaz en el grupo de 55 años o mayores, por lo que en este grupo de pacientes debería plantearse una prescripción alternativa al levofloxacino.

✓ Un 2,5% de los pacientes abandonan el seguimiento en las Consultas, predominando sobretodo hombres, menores de 55 años y diagnosticados mediante test de aliento. La concienciación a los pacientes sobre la importancia de la adherencia al seguimiento debería centrarse en estos grupos de pacientes.

✓ Los test diagnósticos con mayor sensibilidad fueron la histología y la PCR en tejido gástrico, sin haber podido evaluar el test de urea en aire espirado. El cultivo y realización de antibiograma tiene sensibilidad de sólo 63-66%, debido al sobrecrecimiento bacteriano.

✓ En nuestro medio, la resistencia primaria al metronidazol es del 44,4% y a la claritromicina es del 11,1%, habiendo aumentado en los últimos 20 años. Sería necesario un aumento del tamaño muestral para confirmar dichas tasas.

## ***11. ANEXOS***



## Anexo 1

### Informe favorable del Comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario La Princesa de Madrid.



#### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa

#### Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor e investigador principal **Dr. Javier P. Gisbert (Servicio de Digestivo)** para que se realice el estudio observacional prospectivo, con código de protocolo **Hp-EuReg**, titulado: **Registro Europeo de manejo de la infección por *Helicobacter pylori*; versión 1: 04-12-12**), y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado del paciente como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio observacional prospectivo sea realizado por el **Dr. Javier P. Gisbert (Servicio de Digestivo)** como investigador principal en el Hospital Universitario de La Princesa.

Lo que firmo en **Madrid** a **20 de diciembre de 2012**

Fdo: **Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA DEL C.E.I.C.**

### COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

#### Certifica

Que el estudio observacional prospectivo, cuyo promotor e investigador principal es el **Dr. Javier P. Gisbert (Servicio de Digestivo)**, Hospital universitario de La Princesa, con código de protocolo **Hp-EuReg**, titulado: **Registro Europeo de manejo de la infección por *Helicobacter pylori*; versión 1: 04-12-12**;

Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente: Francisco Abad Santos (Servicio de Farmacología Clínica)  
Vicepresidente: Rosario Ortiz de Urbina Barba (no perteneciente a profesiones sanitarias, Directora de la Fundación para la Investigación Biomédica).  
Secretario: M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez (Especialista en Inmunología Clínica)  
Vocales: Dolores Ochoa Mazarro (Especialista en Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica)  
Carmen del Arco Galán (Servicio de Urgencias)  
Rafael Fernández Alonso (Fundación para la Investigación Biomédica)  
Jesús González Cajal (Servicio de Psiquiatría; miembro del Comité Asistencial de Ética)  
Andrés López Romero (Médico de Atención Primaria, Subdirector Médico de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2)  
Elena Martín Pérez (Servicio de Cirugía General y Digestiva)  
Concepción Martínez Nieto (Farmacéutica, especialista en Farmacia Hospitalaria)  
Raquel Nuñez Álvarez (no perteneciente a profesiones sanitarias)  
Igor Pinedo García (licenciado en Derecho, no perteneciente al Hospital)  
Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)  
Jesús Álvarez Duque (Farmacéutico, Atención Primaria, Área 2)  
Eduardo Sánchez Sánchez (Subdirector Médico)  
Tania Tineo Drove (Servicio de Enfermería)  
Licinio Medina Moreno (Jefe Servicio Económico-Financiero)  
Alberto Sebastián Palomino (Director de Continuidad Asistencial)  
Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)

Que durante la evaluación de este estudio existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este CEIC ha sido acreditado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (resolución de renovación de acreditación de fecha 19-07-10).

Lo que firmo en Madrid a 20 de diciembre de 2012

  
Hospital Universitario de La Princesa  
Comunidad de Madrid

Fdo: **Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA DEL C.E.I.C.**

## Anexo 2

### Informe favorable del Comité ético de investigación clínica de Aragón (CEICA), Bloque 2.



**Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI17/0402

11 de abril de 2018

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 11/04/2018, Acta Nº 07/2018 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Evaluación de diferentes métodos diagnósticos en la infección por Helicobacter pylori y determinación de resistencias en pacientes refractarios al tratamiento y pacientes naive**

**Investigadores Principales:**

Francisco Javier Castillo García (HCU Lozano Blesa)  
Cristina Seral García (HCU Lozano Blesa)

**Versión protocolo: Versión 1.3 - 09 de abril de 2018**

**Versión documento de información y consentimiento: Versión 1.3 - 09 de abril de 2018**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA - MARIA - DNI 03857456B  
DNI 03857456B  
Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2018.04.13  
14:46:21 +02'00'

María González Hínjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## Anexo 3

# Protocolo del Registro Europeo del manejo de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg).

Received: 16 May 2019 | Accepted: 26 May 2019

DOI: 10.1111/hel.12630



ORIGINAL ARTICLE

Helicobacter WILEY

## Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg)

Adrian G. McNicholl<sup>1</sup> | Colm A. O'Morain<sup>2</sup> | Francis Megraud<sup>3</sup> | Javier P. Gisbert<sup>1</sup> |  
As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National Coordinators\*

<sup>1</sup>Gastroenterology Unit, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

<sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

<sup>3</sup>Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

### Correspondence

Javier P. Gisbert, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, c/ Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain.  
Email: javier.p.gisbert@gmail.com

### Funding information

The current project has been funded by the European Helicobacter and Microbiota Study Group. It has received support by the Spanish Association of Gastroenterology, the Spanish Networked Centre for Biomedical Research (CIBER). The project received unrestricted grants from Allergan Inc that took no part in the design, selection of investigators, and will not take part in the management, coordination, analysis, interpretation nor publication of the results.

### Abstract

**Introduction:** *Helicobacter pylori* selectively infects the human stomach, being the most prevalent chronic infection in the world. *H. pylori* presence causes chronic gastritis in 100% of infected patients and is the major cause of relevant diseases such as atrophic gastritis, peptic ulcer disease, and gastric cancer; it is for this reason that from a public health standpoint, it is considered a high-impact pathogen, responsible of a significant morbidity and mortality. Nowadays, there are consensus and clinical guidelines regarding the infection management at a European level and in most of European countries, but no data have shown the level of implementation of these recommendations. The high costs that this infection carries both socially and to the health system require the continuous and systematic assessment of the diagnostic and treatment strategies, as well as the accessibility to diagnostic methods and most efficient drugs.

**Aim:** To register the diagnosis, management strategies, and treatment of *H. pylori*-infected adult patients in the Digestive Services outpatient clinics throughout Europe.

**Methods:** Noninterventionist prospective multicentre international Registry promoted by the European Helicobacter and Microbiota Study Group. National Coordinators will select recruiting gastroenterologists in their country that will register the *H. pylori*-related routine clinical practice consultations they receive in an electronic case report form (e-CRF) provided by AEG-REDCap. Variables retrieved will include clinical, diagnostic, treatment, eradication confirmation, and outcome data. The database will allow researchers to perform specific subanalyses after approval by the Scientific Committee of the study.

### KEYWORDS

antibiotics, clinical practice, *Helicobacter pylori*, implementation, recommendations, Registry

## 1 | INTRODUCTION

*Helicobacter pylori* presence causes chronic gastritis in 100% of infected patients and is the major cause of relevant diseases such as

atrophic gastritis, peptic ulcer disease, and gastric cancer.<sup>1,2</sup> *H. pylori* eradication prevents peptic ulcer recurrence and its complications and decreases the incidence of gastric cancer. Furthermore, *H. pylori* eradication in patients with peptic ulcer or even functional or noninvestigated dyspepsia is a cost-effective strategy.<sup>3-5</sup>

\*List of National Coordinators is included as Appendix S1.

The most common clinical manifestation of *H pylori* infection is dyspepsia, a major health problem, whose prevalence reaches more than 10% among adult populations with its attendant burden of morbidity and health system costs in diagnosis and treatment.<sup>6</sup> Approximately 20% to 30% of people in the community each year report chronic or recurrent dyspeptic symptoms, and consultations for dyspepsia account for up to 40% of referrals among gastroenterology outpatients, the *H pylori* "test-and-treat" strategy being the most cost-effective.<sup>7-10</sup> Moreover, *H pylori* is the major cause of peptic ulcer disease, causing over 90% of duodenal and 70% of gastric ulcers.<sup>11-14</sup> Considerable evidence supports that the nature of the chronic inflammatory process driven by *H pylori* is of critical importance in gastric carcinogenesis (adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue -MALT- lymphoma).<sup>2,15</sup> It is for that reason that the WHO's International Agency for Research on Cancer classified *H pylori* as a group 1 (definite) carcinogen.<sup>1,16</sup>

Scientific evidence demonstrates that diagnosis and eradication of *H pylori* are the most cost-effective strategy in the management of dyspepsia, peptic ulcer, and gastric cancer prevention.<sup>3</sup> The treatment regimens are very diverse and have changed overtime. Monotherapies and treatments with two drugs did not achieve acceptable eradication rates. The commonly recommended regimen in most consensus conferences is the standard triple regimen, combining two antibiotics (clarithromycin with amoxicillin or metronidazole) and a proton-pump inhibitor (PPI) for 7 to 14 days. Another recommended alternative is bismuth-containing quadruple therapy (PPI, tetracycline, metronidazole, and bismuth salts). In the last years, results with new and efficient rescue regimens including levofloxacin have been published. Lately, new treatments have been proposed, including nonbismuth quadruple regimens, with two main variants: the "sequential" treatment (an induction phase with PPI and amoxicillin and a second phase with PPI, clarithromycin, and metronidazole) and the "concomitant" treatment (same four drugs taken altogether).<sup>3,4,17-21</sup>

The great diversity of regimens and treatment lines, the different efficacy of these, mostly due to the increase in bacterial antibiotic resistance and regional differences, requires a continuous critical analysis of clinical practice, evaluating systematically the efficacy and safety of the different regimens and the cost-effectiveness of the different diagnostic-therapeutic strategies.<sup>22,23</sup> This will help in the design of an efficient and optimized treatment that will reduce number of re-treatments, diagnostic tests, and the appearance of associated pathologies such as peptic ulcers and, probably, gastric cancers. Therefore, the evaluation of real clinical practice using noninterventionist registries will help to improve the design and organization of European Consensus on the management of *H pylori* infection, which is the best way to establish healthcare efficiency.<sup>22,24-26</sup>

It is hard to decide which treatment will provide good results ( $\geq 90\%$  cure rates) aligned with current recommendations and standards.<sup>27</sup> Evidence from clinical trials may be equivocal because it is impossible to perform a single randomized trial to evaluate all these treatments. Network meta-analyses, however, may provide an acceptable pooled approach enabling combinations of data from

several treatment trials to be analyzed.<sup>28-30</sup> However, evidence derived from clinical trials may not be extrapolated to clinical practice, in which there are no restrictive inclusion criteria, and where available care time per patient, and patient follow-up is more limited.<sup>29</sup>

Finally, there generally exists a delay from publication of recommendations to implementation of them in routine clinical practice,<sup>31,32</sup> sometimes reaching full penetration after being outdated.<sup>33</sup> Implementation scientists recommend therefore long-term studies evaluating practice and outcome trends, and tools able to provide real-time data from real practice (local, regional, and global).<sup>34</sup>

Therefore, the primary aim of the present Registry is to obtain a database registering systematically a large and representative sample of routine clinical practice of European gastroenterologists in order to produce descriptive studies of the management of *H pylori* infection. As secondary objectives, we aim to (a) evaluate *H pylori* infection consensus and clinical guidelines implementation in different countries; (b) perform studies focused on epidemiology, efficacy, and safety of the commonly used treatments to eradicate *H pylori*; (c) evaluate accessibility to healthcare technologies and drugs used in the management of *H pylori* infection; and (d) allow the development of partial and specific analyses by the participating researchers after approval by the Registry's Scientific Committee.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Design

International multicenter prospective noninterventionist Registry promoted by the *European Helicobacter and Microbiota Study Group* (EHMSG; [www.helicobacter.org](http://www.helicobacter.org)).

### 2.2 | Research team

The Registry's research team is formed by the Scientific Committee, the Central Management Office, the National Coordinators, and the recruiting investigators.

The Scientific Committee is a collegiate interdisciplinary board of *H pylori* clinical research experts elected by the EHMSG in charge of the strategic decisions and the approval of the investigators, analyses, and manuscripts. The members of this board are Javier P. Gisbert acting as Principal Investigator, Francis Megraud, Colm A. O'Morain, and Adrian G. McNicholl acting as Scientific Secretary of the Committee and coordinator of the Central Management Office. The Scientific Committee conceived the project's idea and aims, approved the project protocol, and selected the Central Management Office.

The Central Management Office is comprised by scientific and management hired staff and is in charge of the coordination, monitoring, and analysis of the project at Hospital Universitario de La Princesa (Madrid, Spain). The office designed the study methodology and drafted the protocol for Ethic's approval.

In each country, a National Coordinator was invited based on its clinical and research activity. The National Coordinators constitute

the monitoring and drafting advisory board of the Registry. The National Coordinators are in charge of selecting recruiting investigators in each country and are responsible for the follow-up and quality of the recruiting, and the national and local legal compliances; they are the link between promoters and recruiting investigators. National Coordinators may analyze and publish their national data after approval by the Scientific Committee. The list of National Coordinators is included as Appendix S1: National Coordinators. Countries with compromised viability or lack of response/participation were excluded. Final included countries are shown in Figure 1: Map of participant countries.

The recruiting investigators must be gastroenterologists attending an adult population with a gastroenterology outpatient clinic that assists *H pylori*-infected patients. Clinicians regardless of their scientific background were asked to perform a feasibility selection process. This process included a questionnaire regarding, affiliation, contact details, outpatient clinic requisites, and potential conflict of interest. Before acceptance, the outpatient clinic must attend, in a clinical routine basis, patients in which *H pylori* diagnosis or treatment is indicated. Diagnosis and eradication confirmation tests have to be available. Recruiting investigators include patients and register them as cases in the project's database through an electronic case report form (e-CRF).

### 2.3 | Electronic case report form (e-CRF)

Study data are collected and managed using REDCap Electronic Data Capture tools hosted at "Asociación Española de Gastroenterología" (AEG; www.aegastro.es;<sup>35,36</sup> AEG is a nonprofit scientific and medical society focused on gastroenterology, and it provided this service free of charge, with the sole aim of promoting independent investigator-driven research. REDCap (Research Electronic Data Capture) is a secure, web-based application designed to support data capture for research studies, providing (a) an intuitive interface for validated data entry; (b) audit trails for tracking data manipulation and export procedures; (c) automated



FIGURE 1 Map of participant countries

export procedures for seamless data downloads to common statistical packages; and (d) procedures for importing data from external sources. A printout version of this e-CRF is included as Appendix S2: Printout e-CRF.

### 2.4 | Variables and outcomes

The e-CRF registers 290 variables including demographics, history and comorbidity, data on infection and diagnosis, previous eradication attempts, current treatment, compliance, adverse events, and efficacy. All personal data were anonymized. The main outcome is eradication of *H pylori* confirmed at least 4 weeks after treatment using locally accepted/validated diagnostic methods. Compliance is defined as having taken at least 90% of the prescribed drugs. Adverse events and compliance will be evaluated through patient interrogation with both open-end questions and a predefined questionnaire. Structure of the database and protocol flowchart is shown in Figure 2: Project Structure.

The intention-to-treat (ITT) analysis includes all registered patients up to 12 months before data extraction to allow for patients to finish procedures; lost to follow-up cases will be considered treatment failures. Per-protocol analysis includes all cases that finish follow-up and take at least 90% of the treatment drugs. A modified ITT will be used aiming to reach the closest result to those obtained in clinical practice. This modified ITT will include for analyses all cases with complete follow-up, not assuming any result after a 6-month follow-up on those without confirmatory test.

### 2.5 | Statistical analyses

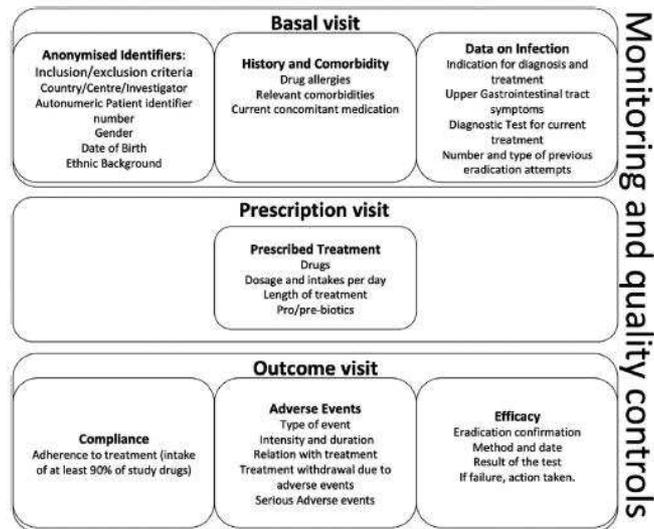
Continuous variables will be presented as the arithmetic mean and respective standard deviation. Qualitative variables will be presented as percentages and 95% confidence intervals (95% CI).

Significance will be considered at  $P < 0.05$ . Multivariate analyses will be performed using a logistic regression model using the stepwise forward likelihood method with *H pylori*-modified ITT eradication as dependent variable and including age, gender, penicillin allergy, treatment duration, prior treatments, type and dose of PPI, compliance, center/region, and the currently prescribed regimen as independent factors.

A cluster analysis will be performed to establish coherent regions for analysis and comparison based on geographic centroid distances of countries; boundaries between regions will be set based on internal gross product (IGP) per capita per year. Regions will be used to subanalyze results. A time trend analysis based on the year treatment was prescribed to the patient will be used to evaluate prescription use and efficacy trends.

### 2.6 | Ethics

The Hp-EuReg protocol was approved by the Ethics Committee of La Princesa University Hospital (Madrid, Spain) that acted as reference Institutional Review Board, was classified by the Spanish Drug



**FIGURE 2** Project Structure

and Health Product Agency, and was prospectively registered at ClinicalTrials.gov under the code NCT02328131. An addendum for a ten-year extension of the project was also approved. Protocol approvals are included as Appendix S3: Ethics Approval.

### 3 | EXPECTED IMPACT OF RESULTS

The current project will allow constant real-time evaluation of *H pylori* management in clinical practice in a representative set of participant centers throughout Europe, the level of implementation of new recommendations derived from the published evidence and consensus conferences, the speed these improved practices are incorporated, and the effect on clinical outcomes.

After the publication of the IV European Consensus Conference on *H pylori* infection,<sup>18</sup> the EHMSG organized "The European Registry on the Management of *H pylori* infection" (Hp-EuReg) aiming to evaluate the real clinical practice of European gastroenterologists regarding the decision-making process (diagnosis, treatment, and follow-up) of *H pylori* infection. This project is allowing the medical-scientific community to improve future recommendations based not only on the evidence obtained from controlled clinical trials but also on the singularities of real day-to-day clinical practice in Europe.<sup>26,29,37</sup>

Across the different medical fields, there are very few studies evaluating the implementation of recommendations derived from consensus conferences and guidelines.<sup>34</sup> Moreover, the published studies tend to be local evaluations that cannot be extrapolated to large geographic areas with, not only differences on population

characteristics, but also differential accesses to diagnostic methods, treatment regimens, and with a wide variety of legislations and approaches regarding health care.<sup>32,37-39</sup> In this context, the utility of evidence-based recommendations is sometimes reduced as they become locally inapplicable and in some cases just purely theoretical.<sup>31,34</sup>

The EHMSG realizes that *H pylori* infection is a burden of paramount importance for the healthcare systems throughout Europe and the world as it affects over half of the world's population, and it is the leading cause of peptic ulcer and gastric cancer. However, there is an immense variety of strategies regarding the management of this chronic infection, affecting the indication, diagnosis, treatment, and follow-up.<sup>25,40</sup> Although the Maastricht IV and V Consensus provide clear recommendations, their implementation is not certain and, therefore, their effect for society is unknown.

The EHMSG acknowledges the value and utility of consensus conferences and evidence-based medicine and believes that *H pylori* infection can be successfully treated and eradicated if these recommendations are correctly followed.<sup>41-44</sup> However, the EHMSG also recognizes that the applicability of these recommendations needs to be continuously evaluated and that they should try to address the reality of clinical practice. In order to promote this new "applicability approach" and to measure the state of *H pylori* management in Europe, the main *H pylori* experts from Europe have been involved and will be coordinating the approximately 300 physicians (gastroenterologists) who have confirmed their participation in the Registry. Participants in the Hp-EuReg will be registering over 10 years all their clinical practice regarding the diagnosis, treatment, and follow-up of this infection. The

EHMSG expects to obtain the largest clinical database ever done on *H. pylori*.

The analyses of this study will cover from rates of implementation of Consensus to outcomes analysis including number, type, manner and result of diagnosis, treatments, and management strategies. Global and local analyses will be performed trying to evaluate the data from all perspectives: medical, scientific, economic, and social. The Registry is more than just the procedure described in the protocol; it is a new approach to evidence-based medicine combining inductive and deductive rationalities. The Registry is the first step toward the elaboration of locally applicable recommendations from the overlap of trial evidence and practitioner experience.

The results from the Hp-EuReg will mean valuable data for future consensus conferences and guidelines, and information to health authorities and medical societies useful in the preparation of policies and actions to benefit the health assistance to their populations.

#### DISCLOSURES OF INTERESTS

Dr McNicholl has received honoraria from Allergan for formative actions and from Mayoly Spindler for advisory services. Dr O'Morain declares no conflict of interest. Dr Megraud has received institutional grants from Allergan, bioMérieux, Mobidiag, and speaker for Mayoly Spindler and Biocodex. Dr Gisbert has served as speaker, consultant, and advisory member for or has received research funding from Casen Recordati, Mayoly, Allergan, Advia, Diasorin.

#### ORCID

Adrian G. McNicholl  <https://orcid.org/0000-0002-1503-9085>

Francis Megraud  <https://orcid.org/0000-0002-2481-1612>

Javier P. Gisbert  <https://orcid.org/0000-0003-2090-3445>

#### REFERENCES

- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735-6740.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* Infection Maastricht V/Florence consensus report. *Gut.* 2017;66(1):6-30.
- Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology.* 2016;151(1):51-69 e14.
- Chey WD, Wong BC. American college of gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1808-1825.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD002096 Review. 2006.
- Marshall JK, Armstrong D, O'Brien BJ. Test and treat strategies for *Helicobacter pylori* in uninvestigated dyspepsia: a Canadian economic analysis. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(5):379-388.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ.* 2000;321(7262):659-664.
- Veldhuyzen van Zanten SJ, Flook N, Chiba N, et al. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. Canadian dyspepsia working group. *CMAJ.* 2000;162(Suppl 12):S3-23.
- Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2013;28(4):e32.
- Gisbert JP, Calvet X, Feu F, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic ulcer rebleeding. *Helicobacter.* 2007;12(4):279-286.
- Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(8):791-815.
- Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D, et al. Pylori prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):398-405.
- Vaira D. Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer among dyspeptic patients. *Intern Emerg Med.* 2015;10(7):763-764.
- Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg.* 2006;95(4):218-224.
- Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med.* 2000;248(3):171-183.
- Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, et al. Consensus conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; 39(10):697-721.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut.* 2012;61(5):646-664.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut.* 2007;56(6):772-781.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(2):167-180.
- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. European *Helicobacter pylori* study group. *Gut.* 1997;41(1):8-13.
- Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(2):145-148.
- Fairman KA, Motheral BR. Do decision-analytic models identify cost-effective treatments? A retrospective look at *Helicobacter pylori* eradication. *J Manag Care Pharm.* 2003;9(5):430-440.
- Graham DY. *Helicobacter pylori* eradication therapy research: ethical issues and description of results. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(12):1032-1036.
- Oderda G, Shcherbakov P, Bontems P, et al. Results from the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter.* 2007;12(2):150-156.
- McDonnell R, O'Morain C, Boland M, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy: getting research into practice. *Ir Med J.* 2003;96(1):13-16.
- Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter.* 2007;12(4):275-278.
- Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2016;67(1):20-27.
- Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2015;351:h4052.

30. Xin Y, Manson J, Harbour RT, Wu O. Pharmacological regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: an overview of systematic reviews and network meta-analysis. *Value Health*. 2014;17(7):A749.
31. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993;342(8883):1317-1322.
32. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci*. 2009;4:50.
33. Thamer M, Ray NF, Henderson SC, Rinehart CS, Sherman CR, Ferguson JH. Influence of the NIH consensus conference on *Helicobacter pylori* on physician prescribing among a medicaid population. *Med Care*. 1998;36(5):646-660.
34. Grimshaw JM, Russell IT. Achieving health gain through clinical guidelines II: ensuring guidelines change medical practice. *Qual Health Care*. 1994;3(1):45-52.
35. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-381.
36. McNicholl AG, Gisbert JP. Research to the N-Power: the strengths of networked clinical collaboration in Spain. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(12):1761-1764.
37. Malfertheiner P. Healthy stomach initiative: the stomach in health and disease. *Dig Dis*. 2014;32(3):185.
38. Wilcox N, McNeil JJ. Clinical quality registries have the potential to drive improvements in the appropriateness of care. *Med J Aust*. 2016;205(10):S27-S29.
39. Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer - the IARC working group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):1107-1114.
40. McNicholl AG, Amador J, Ricote M, et al. Spanish primary care survey on the management of *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia: information, attitudes and decisions. *Helicobacter*. 2019;e12593. <https://doi.org/10.1111/hel.12593>. [Epub ahead of print]
41. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D, Cumulative H. Pylori eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):21-25.
42. Nash C, Fischbach L, Veldhuyzen van Zanten S. What are the global response rates to *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Can J Gastroenterol*. 2003;17(Suppl B):25B-29B.
43. Qasim A, O'Morain CA. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(Suppl 1):24-30.
44. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Jimenez-Alonso I, Moreno-Otero R, Pajares JM. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(4):346-354.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP: As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National Coordinators. Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2019;24:e12630. <https://doi.org/10.1111/hel.12630>

## **Anexo 4**

**Protocolo de evaluación de resistencia antibióticas.**

**Evaluación de diferentes métodos diagnósticos en  
la infección por *Helicobacter pylori* y determinación  
de resistencias en pacientes refractarios al  
tratamiento y pacientes naive - MODIFICACIÓN**

## MOTIVO DE MODIFICACIÓN

Se procede a la modificación de este documento en respuesta a las Aclaraciones solicitadas por el CEICA tras su reunión.



Informe solicitud aclaraciones

PI17/0402

17 de enero de 2018

CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### HACE CONSTAR QUE:

**1º.** El CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 17/01/2018, acta Nº 01/2018 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Evaluación de diferentes métodos diagnósticos en la infección por Helicobacter pylori y determinación de resistencias en pacientes refractarios al tratamiento y pacientes naïve.**

**Investigadores Principales: Francisco Javier Castillo García y Cristina Seral García**

**2º.** En los documentos de información modificados hay algunos aspectos que no se han reflejado bien y que deben ser revisados de nuevo:

- No se puede decir al participante que los resultados van a beneficiarle en el tratamiento porque no es así. Se trata de un proyecto de investigación y no debe afectar a la asistencia del paciente, que debe estar basada en métodos contrastados.
- Se deben reflejar los posibles riesgos o molestias del estudio.
- También se debe eliminar la frase que dice que el Comité ético no autoriza la revisión de historias clínicas, esta frase fue una apreciación del comité a los investigadores y no procede trasladarla al documento de información.
- En el documento de consentimiento informado se ha suprimido el consentimiento para el acceso a la historia clínica, esto supone que los investigadores no podrán revisarla.

Lo que firmo en Zaragoza, a 17 de enero de 2018

GONZALEZ HINJOS Firmado digitalmente por:  
GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI:  
33857456B Fecha: 2018.01.17 12:28:42  
+01'00'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Página 1 de 1

Tel: 976 71 44 51 Fax: 976 71 55 54 Correo electrónico: info@ceic-aragon.es

Todo lo modificado en este documento con respecto al anterior aparece sombreado en gris o tachado (ejemplo).

### 1. **TITULO DEL PROYECTO:**

Evaluación de diferentes métodos diagnósticos en la infección por *Helicobacter pylori* y determinación de resistencias en pacientes refractarios al tratamiento y pacientes naive.

### 2. **EQUIPO INVESTIGADOR**

El Equipo Investigador que va a participar en el presente el proyecto estará integrado por los siguientes participantes:

**Investigador Principal:** Francisco Javier Castillo García<sup>1,2,3,4</sup>(fcastillo@salud.aragon.es), Cristina Seral García<sup>1,2,3,4</sup> (cseral@salud.aragon.es).

#### **Investigadores Colaboradores:**

María Martínez<sup>4</sup> (maria.msjn@gmail.com), Carlos Sostres Homedes<sup>5,7</sup> (carlossostres@gmail.com), Ángel Lanás Arbeloa<sup>5,6,7</sup>(angel.lanas@gmail.com).

#### **Afiliaciones:**

1. Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.
2. Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.
3. Grupo Consolidado B24 "Ecología de la resistencia bacteriana". Diputación General de Aragón.
4. Grupo de investigación GIIS-067 Ecología de la resistencia bacteriana, adscrito al IIS Aragón.
5. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.
6. Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.
7. Grupo de Investigación en Patología Digestiva (GIIS-027), IIS Aragón.  
Se contratará a un Investigador Clínico para la realización del proyecto.

#### **Coordinador empresa colaboradora:**

Los interlocutores por parte de la Empresa Colaboradora son M<sup>a</sup> Concepción Gil-Rodríguez (Coordinador Técnico. Responsable Post-Desarrollo y Control, Área MDx, CerTest Biotec S.L.; cgil2@certest.es) y Laura Esteban (Innovación, CerTest; lesteban@certest.es).

Durante el transcurso de la evaluación y tras su consecución habrá una comunicación permanente y fluida entre el investigador y el coordinador de la evaluación en CerTest.

### 3. **ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

La infección por *Helicobacter pylori* está presente en casi la mitad de la población, y es la causa principal de la gastritis crónica, úlcera péptica y los tumores gástricos (adenocarcinoma y linfoma). El tratamiento erradicador de *H. pylori* ha supuesto una auténtica revolución en la gastroenterología al permitir la cicatrización completa de la úlcera péptica. Su erradicación evita la recurrencia de la úlcera gástrica y duodenal y mejora la dispepsia en un porcentaje reducido pero relevante de casos, por lo que se trata de una medida coste-efectiva.

Los **métodos diagnósticos** de la infección por *H. pylori* se clasifican en métodos directos o invasivos (detección de la bacteria, para lo que es necesario la obtención de una biopsia gástrica, ej. test rápido ureasa (TRU), histología, cultivo, técnicas moleculares) y métodos indirectos o no invasivos (estudio de ciertas características de la bacteria, como la capacidad de hidrolizar la urea, que se usa en la prueba del aliento; el estudio de la respuesta del sistema inmunitario, mediante la detección de anticuerpos específicos; o la detección del antígeno en heces). Sin embargo, pese a existir diferentes pruebas diagnósticas ninguno de ellos puede considerarse el *Gold standard* por sí solo.

El cultivo es un método directo que posee la ventaja de permitir la tipificación del microorganismo y determinar su sensibilidad frente a los agentes antibacterianos. Esto tiene una gran importancia desde el punto de vista clínico y epidemiológico, ya que permite conocer los patrones de resistencia frente a distintos regímenes terapéuticos. Sin embargo, se trata de un procedimiento invasivo relativamente complejo y de elevado coste, con una baja sensibilidad.

Las técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), usando biopsias gástricas y muestras fecales o de la cavidad oral, ha demostrado en algunos estudios una sensibilidad y especificidad diagnósticas superiores al TRU, a la histología y al cultivo. Además son capaces de detectar ambas formas de *H. pylori*, espiral y cocoide, incluso con bajas concentraciones del patógeno. Incluso permiten la posibilidad de detectar genes específicos tanto de virulencia como de resistencia a antibióticos.

El **tratamiento** recomendado actualmente para esta infección es la combinación de 2-3 antibióticos junto a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y, hasta el momento, no hay otro tratamiento disponible, ni el desarrollo de una vacuna ha sido eficaz (1). A pesar del tratamiento, las tasas de éxito no alcanzan el 80% y esto se debe principalmente al aumento de resistencias bacterianas a los antibióticos utilizados (fundamentalmente claritromicina, metronidazol y levofloxacin).

En Aragón las **tasas de resistencia** rondaban hace 10 años el 8.7% a claritromicina y 13.8% a metronidazol(2). En España, la tasa media de resistencia a claritromicina era del 6.7%, siendo menor en las regiones del norte. La erradicación se reducía de un 83-86% con cepas sensibles a un 20% si las cepas eran resistentes. En el caso del metronidazol, la tasa de resistencia media era del 26%, y el éxito erradicador del 78-92% con cepas sensibles y se reducía a 25-61% con cepas resistentes(3). En un estudio realizado en San Sebastián entre 2013 y 2015 observan unas tasas de resistencia de 17.6% a claritromicina, 5.5% a levofloxacino y 7.3% a metronidazol (4). En Europa encontramos una situación similar, con una resistencia media del 17% en adultos a claritromicina, principalmente debido a las tasas más altas encontradas en los países del oeste, sur y centro de Europa (>20%), mientras que son menores en los países del norte de Europa (<10%) (5).

En nuestro medio se ha observado una eficacia global tras una primera línea de tratamiento durante los años 2010 y 2011 de tan solo el 61%, utilizando combinaciones que incluyen claritromicina y levofloxacino fundamentalmente. En ocasiones es necesario administrar posteriores combinaciones antibióticas, a pesar de lo cual hay pacientes a los que no se les logra tratar con éxito. En estos casos, las guías de práctica clínica recomiendan realizar cultivos de muestras gástricas para determinar resistencias antibióticas, una vez han fracasado 2 pautas terapéuticas(1). Este procedimiento no estaba disponible en nuestro centro hasta ahora, por lo que el presente estudio permitirá la evaluación de su implementación. Sin embargo, dada la baja sensibilidad de esta técnica diagnóstica se evaluará simultáneamente diferentes técnicas de detección molecular, y las ventajas que podrían aportar en la práctica clínica convencional con respecto a otros métodos diagnósticos.

#### **4. OBJETIVO**

El objeto principal de este proyecto es el estudio de cepas de *Helicobacter pylori* obtenidas de muestras clínicas de pacientes a los que se les vaya a realizar gastroscopia. Este procedimiento está indicado tanto en pacientes refractarios a dos tandas de tratamiento antibiótico (grupo A) como en pacientes naive (sin tratamiento previo) (grupo B).

Los objetivos secundarios son:

1. Determinación de la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, empleando diferentes técnicas diagnósticas a partir de biopsias gástricas.
2. Determinación de la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, de

los test de detección de antígeno a partir de muestras fecales.

3. Determinación de la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, de los test moleculares a partir de muestras de mucosa gástrica y fecales.
4. Comparación de las diferentes técnicas diagnósticas anteriormente mencionadas.
5. Determinación de la resistencia a la terapia antibiótica convencional en las cepas *H. pylori* obtenidas de pacientes *naive* y de pacientes refractarios al tratamiento, mediante antibiograma y técnicas moleculares.
6. Caracterización molecular de los mecanismos de resistencia de *H. pylori* a los antibióticos claritorimicina y fluoroquinolonas.
7. Evaluar la adecuación de las instrucciones de los kit, su funcionamiento y facilidad de uso de los Test moleculares.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1. Población incluida en el estudio/ Pacientes**

Las muestras biológicas empleadas en el estudio (muestras fecales y biopsias gástricas) proceden de pacientes pertenecientes al Sector Sanitario de Zaragoza III, atendidos en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Todos los pacientes serán incluidos en el estudio por motivos asistenciales, de forma que la realización de una biopsia gástrica está indicada en estos pacientes, y solo se procederá a la extracción de alguna biopsia gástrica extra para el estudio en el caso de los pacientes perteneciente al grupo B. Los pacientes acudirán al Servicio de Endoscopias Digestivas el día y la hora a las que han sido citados previamente para la realización de gastroscopia con sedación intravenosa. Los pacientes seleccionados pertenecerán a uno de los siguientes grupos:

Pacientes del Grupo A: pacientes a los que se les va a realizar Gastroscopia, que tengan infección por *H. pylori* a pesar de 2 líneas de tratamientos previas, y que tienen indicación de erradicación (dispepsia, úlceras, metaplasia intestinal...). La infección ha sido demostrada previamente con test de urea en aire espirado (UBT Otsuka).

Pacientes del Grupo B: pacientes a los que se les va a realizar Gastroscopia diagnóstica, en los que por síntomas o hallazgos en la prueba precisen de biopsias gástricas y se sospeche la implicación de *H. pylori* en dicha patología. La infección ha sido demostrada previamente con test de urea en aire espirado (UBT Otsuka).

Se incluirán a todos los pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Tener demostrada la infección por *H. pylori* mediante el test de urea en aire espirado (UBT Otsuka).
- Grupo A: tener demostrada la persistencia de infección tras al menos dos tandas de tratamiento erradicador previos e indicación de realizar cultivo de *H. pylori*.
- Grupo B: no haber sido tratado previamente con antibiótico contra *H. pylori*.

Los criterios de exclusión son:

- Edad inferior a 18 años.
  - Enfermedad crónica avanzada que ni permita realizar con seguridad la toma de muestras.
  - Consumo de antibióticos o bismuto 4 semanas antes de las pruebas.
  - Ingestión de inhibidores de la bomba de protones (IBP) dos semanas antes de las pruebas.
- Los criterios para la retirada de sujetos son:

- Todos los participantes tienen derecho a retirarse del estudio en cualquier momento.
- Además, el investigador puede interrumpir la participación de un participante en el estudio en cualquier momento si lo considera necesario por cualquier motivo, incluyendo los siguientes:
- Inelegibilidad (producida durante el estudio o retrospectiva, pasada por alto en la selección).
- Desviación significativa con respecto al protocolo.

Se informará al paciente de la indicación de realizar biopsia gástrica para cultivo. Los pacientes serán avisados de que se les tomarán biopsias para realizar cultivo de *H. pylori*, dada su indicación. Además serán informados de la posibilidad de estudiar nuevas técnicas diagnósticas con sus muestras de tejido gástrico. También se les informará de la posibilidad de realizar estudios de sensibilidad para determinar la antibioterapia más adecuada. Los modelos de hoja informativa y consentimiento informado de ambos grupos están incluidos como Anexo I-IV.

En caso de participación en el estudio, se les pedirá si quieren participar aportando muestra de heces, que traerían al Servicio el día de la cita. Los pacientes deberán acudir con una muestra de heces frescas recogidas el mismo día o conservadas a 4°C.

## 5.2. Diseño experimental

Estudio prospectivo, observacional, longitudinal, monocéntrico, de análisis de muestras, que va a utilizar pacientes con infección tratados previamente (grupo A), y pacientes no tratados (grupo B). La inclusión de pacientes será progresiva, fijando como objetivo el estudio de 120 pacientes en total de los dos grupos.

El plazo previsto para el desarrollo del trabajo será de seis meses (prorrogables otros seis), de Enero 2018 a Junio 2018.

Las diferentes actividades serán desarrolladas en el laboratorio del Servicio de Microbiología y en el Servicio de Endoscopias, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión serán reclutados de forma consecutiva.

Como anteriormente hemos mencionado, al no existir un método considerado como *gold standard* para establecer que un paciente presenta infección por *H. pylori*,

para el análisis e interpretación de los resultados se realizará una valoración en conjunto. Se tendrá en cuenta que :

- Los pacientes serán seleccionados por presentar un test de aliento positivo por lo que, a no ser que se demuestre lo contrario, se considerará que todos los pacientes tienen una infección por *H. pylori*.
- El requisito para considerar una infección probada microbiológicamente por *H. pylori* sería la positividad de, al menos:
  - PCR en biopsia
  - PCR en heces
  - Cultivo
- Siempre que el cultivo sea positivo, se interpretará que hay una infección por *H. pylori*.
- Siempre que la PCR en biopsia sea positiva, se interpretará que hay una infección por *H. pylori*, excepto cuando el resto de pruebas (visión directa, cultivo, detección de antígeno, PCR en heces e histología) sean negativas. Se considerará un resultado falso positivo de la PCR en biopsia.
- Siempre que la PCR en heces sea positiva, se interpretará que hay una infección por *H. pylori*, excepto cuando el resto de pruebas (visión directa, cultivo, detección de antígeno, PCR en biopsia e histología) sean negativas. Se considerará un resultado falso positivo de la PCR en heces.
- Un resultado negativo en el cultivo y visión directa no descarta la infección por *H. pylori*.

### **5.3. Obtención, colección, procesamiento y conservación de muestras**

Se recogerán los siguientes tipos de muestras:

#### 1. Muestras de tejido gástrico:

Se recogerán dos muestras de antro y dos de fundus de cada paciente. Las muestras se recogerán en un medio específico de transporte para *H. pylori* PORTAGERM™ Pylori(bioMerieux) según las instrucciones del fabricante y se transportarán inmediatamente al Laboratorio de Microbiología.

Las muestras serán procesadas en el momento de llegada al laboratorio para proceder al cultivo. En el caso de otras técnicas, serán congeladas y almacenadas a -20°C o -80°C hasta su procesamiento. La muestra deberá descongelarse totalmente y alcanzar la temperatura ambiente para poder utilizarla en las diferentes pruebas. Ciclos de congelación y descongelación no son recomendables.

#### 2. Muestras de heces:

Las muestras se deben transportar en un recipiente limpio y seco de boca ancha preferiblemente de plástico, bien cerrado, y conservar en frío (2-8°C), máximo durante 1-2 días, hasta su procesamiento y uso posterior en las pruebas diagnósticas de detección de antígeno en heces, y análisis molecular. Si esto no fuera posible, para conservarse durante un tiempo prolongado deben mantenerse congeladas a -20°C ó -80°C. En estos casos, la muestra deberá descongelarse totalmente y alcanzar la temperatura ambiente para poder utilizarla en las diferentes pruebas. Ciclos de congelación y descongelación no son recomendables. El remanente de las muestras de heces se guardarán a -20°C hasta el término del proyecto, ya que debemos tener presente que pudiera resultar necesario repetir algunas pruebas diagnósticas por la

presencia de inhibidores o potenciadores que puedan alterar el resultado de las mismas.

### 3. Ácidos nucleicos:

Los ácidos nucleicos extraídos a partir de las muestras clínicas, se aislarán preferentemente a partir de muestras frescas y posteriormente serán almacenados a -20°C hasta su utilización, y/o a -80°C para su posterior conservación. Se recomienda evitar ciclos de congelación y descongelación, y llevar a cabo el análisis molecular mediante los test objeto del estudio y el test comercial de la competencia durante el mismo ciclo de descongelación, pudiendo almacenarse durante el transcurso de ambas reacciones a 4°C.

Tras el aislamiento de los ácidos nucleicos, en los registros pertinentes deberá indicarse cuántas extracciones se han llevado a cabo (orden: ej. primera, segunda etc.), y si la extracción de ácidos nucleicos se ha realizado a partir de las muestras frescas, refrigeradas o congeladas.

Todas las muestras permanecerán en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, donde se procesarán y se hará la validación de los test diagnósticos de la empresa Certest Biotec S.L. Las muestra serán conservadas en el laboratorio el tiempo necesario para llevar a cabo el proyecto. De ninguna forma se conservarán más de lo establecido.

## **5.4. Métodos**

### **5.4.1. Test de urea en aire espirado**

El test de urea en aire espirado o test de aliento es un método basado en la capacidad de la bacteria en producir ureasa. Para ello, se administra urea marcada con carbono 13 (<sup>13</sup>C-urea) por vía oral y, si hay presencia de *H. pylori* en el estómago, gracias a la acción de su ureasa se hidroliza y produce amonio y dióxido de carbono marcado (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>), el cual se detectará en el aire espirado.

Un resultado positivo en este test será exigido como criterio de inclusión de los pacientes.

### **5.4.2. Prueba rápida de ureasa**

Durante la endoscopia se obtendrán muestras de mucosa gástrica (antro y fundus). Se empleará el test de rápido de BiohitHealth Care UFT 300. La evaluación se llevará a cabo tras transcurrir 5/10 minutos de incubación tras la inmersión de la muestra. El resultado se considerará positivo si se produce el viraje hacia el color rosa.

### **5.4.3. Examen Histopatológico**

Durante la endoscopia, se obtendrá una muestra de mucosa gástrica que se remitirá al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa para evaluar la infección por *H. pylori* mediante examen histopatológico.

#### **5.4.4. Examen morfológico/Visión directa**

De unas de las muestras de biopsia recepcionadas en el Laboratorio de Microbiología se realizará una impronta en portaobjetos estériles y se teñirán mediante tinción de Gram para observar la morfología característica de *H. pylori*.

#### **5.4.5. Cultivo**

Dos de las muestras de biopsia obtenidas recepcionadas en el Laboratorio de Microbiología, se procesarán y se sembrarán en dos medios de cultivo, un medio específico, agar Pylori (Biomerieux®), y un medio no selectivo, agar sangre Columbia (Oxoid®). Los cultivos se incubarán a 35-37°C en condiciones de microaerofilia empleando jarras específicas con sobres generadores de gas y con humedad. Los cultivos se mantendrán hasta un máximo de 15 días.

#### **5.4.6. Estudios de sensibilidad**

Se realizarán estudios de sensibilidad frente a los antibióticos empleados en la terapia convencional (amoxicilina, claritromicina, levofloxacino, tetraciclina, metronidazol y rifampicina) mediante E-test, siguiendo las recomendaciones de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST).

#### **5.4.7. Detección de Antígeno en Heces**

Se realizará un test de inmunocromatografía para detectar la presencia de antígeno de *H. pylori*, en muestras de heces: CerTest *H. pylori* card test, siguiendo las recomendaciones del fabricante.

#### **5.4.8. Aislamiento de ácidos nucleicos**

La evaluación de las muestras clínicas mediante técnicas moleculares requiere un paso previo de extracción de ácidos nucleicos.

Biopsias gástricas, se recomienda transferir 1 -10 mg de tejido dentro de un tubo, y continuar con el protocolo de extracción según detallan las instrucciones del fabricante, en concreto, el Kit de extracción manual de DNA/RNA: "VIASURE RNA-DNA Extraction kit" (VIASURE), apéndice "Simultaneous isolation of nucleic acids from tissue biopsies" o el recomendado en conjunto con el extractor automático disponible en el momento de comenzar la evaluación.

Muestra fecales, se recomienda diluir la muestra antes de la extracción, para ello se recoge con la ayuda de un hisopo 100mg o se transfieren 100 µl si es líquida, a un tubo de 1.5 ml con 200 µl de H<sub>2</sub>O. Vorteamos y centrifugamos 1 min a 10000 rpm.

Posteriormente, recuperaremos 200 µl del sobrenadante y continuaremos con el protocolo de extracción según detallan las instrucciones del fabricante.

#### 5.4.9. Pruebas moleculares “VIASURE Real Time PCR Detection kit”

Con objeto de evaluar el rendimiento diagnóstico de las pruebas moleculares “VIASURE Real Time PCR Detection Kit” para la identificación *H. pylori* y la detección de su capacidad de resistencia a claritromicina y fluoroquinolonas, se llevarán a cabo diferentes reacciones con los test enumerados a continuación.

En las pruebas moleculares se empleará como DNA molde el extraído de las biopsias gástricas y muestras fecales, y se llevarán a cabo diferentes reacciones de amplificación siguiendo las instrucciones del fabricante. Pruebas y prototipos moleculares previstos:

Kit monoplex “VIASURE *Helicobacter pylori* Real Time PCR Detection Kit”, permite la detección del gen *ureB* de *H. pylori*.

Kit multiplex “VIASURE *H.pylori*+ *clarithromycinresistance* Real Time PCR Detection Kit”, todas las reacciones en un solo pocillo, permite la detección del gen *ureB* de

*H. pylori* en el canal ROX y la detección de las mutaciones puntuales A2142G y A2143G en el gen 23S rRNA, en el canal FAM.

Kit hyperplex “VIASURE *H.pylori*+ *clarithromycinresistance* Real Time PCR Detection Kit”, cada reacción en pocillos individuales. Permite la detección del gen *ureB* de

*H. pylori*, y la detección de las mutaciones puntuales A2142G y A2143G en el gen 23S rRNA. Valoración necesidad incluir mutación puntual: A2142C. Identificación de cada alelo en un pocillo diferente.

Kit multiplex “VIASURE *H.pylori*+ *fluoriquinolonesresistance* Real Time PCR Detection Kit”, todas las reacciones en un solo pocillo. Detección las 5 mutaciones puntuales que confieren resistencia descritas a continuación.

Kit hyperplex “VIASURE *H.pylori*+ *fluoriquinolonesresistance* Real Time PCR Detection Kit”, (VS-H-FLX1), cada reacción en pocillos individuales. Detección resistencia a Fluoroquinolonas, mediante la identificación de 8 alelos, cada uno en un pocillo diferente, codifican dos codones del gen *gyrA*.

| Fil<br>a | Sensibilidad<br>Antibiótico | Codón<br>(nº/secuencia)/Aa |
|----------|-----------------------------|----------------------------|
| A        | Sensible                    | 87 / AAC / Asn             |
| B        | Sensible                    | 87 / AAT / Asn             |
| C        | Resistente                  | 87 / AAG / Lys (N87K)      |
| D        | Resistente                  | 87 / AAA / Lys (N87K)      |
| E        | Sensible                    | 91 / GAT / Asp*            |
| F        | Resistente                  | 91 / GGT / Gly (D91G)*     |

|   |            |                       |
|---|------------|-----------------------|
| G | Resistente | 91 / AAT / Asn (D91N) |
| H | Resistente | 91 / TAT / Tyr (D91Y) |

Todas las amplificaciones se llevan a cabo en los termocicladores disponibles en las instalaciones (AriaMxRealtime PCR System (Agilenttechnologies) y/o Cobas Z480 (Roche Molecular Systems)).

#### 5.4.10. Pruebas moleculares test competidores

Amplificación con diferentes kit comerciales moleculares, siguiendo las recomendaciones del fabricante:

RIDA®GENE *Helicobacter pylori* real-time PCR (R-biopharm); basado en la tecnología PCR en Tiempo Real. Permite la detección de *H. pylori* y resistencia a claritromicina.

GenoTypeHelicoDR (HainLifescienceGmbH); basado en la tecnología “DNA•STRIP technology” que permite la detección del producto amplificado mediante su hibridación en una membrana y visualización tras la reacción con la fosfatasa alcalina. Este test permite la detección de *H. pylori* y resistencia a claritromicina y fluoroquinolonas.

Todas las amplificaciones se llevan a cabo en los termocicladores disponibles en las instalaciones (AriaMxRealtime PCR System (Agilenttechnologies) y/o Cobas Z480 (Roche Molecular Systems)).

#### 5.4.11. Caracterización molecular de la resistencia a claritromicina y levofloxacino

Se determinarán los alelos wild type y/o mutantes de las posiciones del gen 23S rRNA que confieren la sensibilidad o resistencia a claritromicina (A2142C, A2142G, A2143G) y del gen *gyrA* (posiciones 87 y 91) que se asocian a sensibilidad/resistencia a fluoroquinolonas. Para ello se llevará a cabo la amplificación de un fragmento de los citados genes mediante PCR convencional utilizando el kit comercial “VIASURE essentials DNA”, empleándose los *primers* descritos en la bibliografía.

Posteriormente se realizará una secuenciación Sanger bidireccional en colaboración con el Servicio de Secuenciación y Genómica Funcional (Universidad de Zaragoza).

#### 5.5. Recogida y análisis de datos

Todos los datos derivados de las diferentes técnicas diagnósticas serán recogidos en una tabla (Formato Excell o similar), donde además se incluyen observaciones, desviaciones y resultados inesperados.

En dicho documento es recomendable que se haga referencia entre otros a los siguientes resultados:

- Resultado de las técnicas empleadas para el diagnóstico de *H. pylori*.
- Técnicas moleculares: Valor Ct, Unidades de Fluorescencia relativa, Lote y Fecha caducidad del Ensayo, Número de referencia del experimento y Fecha de realización del ensayo, Termociclador empleado, entre otros.
- Resultado de PCR convencional y posterior secuenciación Sanger.
- Se dispondrá de acceso a los datos demográficos del paciente que pudieran resultar necesarios en el análisis de los resultados.

#### **5.6. Análisis estadísticos**

Se realizará un estudio descriptivo de la muestra, y se calcularán sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada prueba, expresados como porcentajes y con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

#### **5.7. Redacción de Informes y presentación de resultados**

Los resultados y toda la información relativa derivada de las diferentes evaluaciones serán recogidos en informes parciales a lo largo de la evaluación, y uno global tras la consideración de la conclusión de la misma por todas las partes.

En particular, dicho informes incluirán la valoración de las prestaciones de los kits moleculares VIASURE evaluadas (observaciones, desviaciones y resultados inesperados); así como la adecuación de las instrucciones, del funcionamiento del kit y facilidad de uso.

Las conclusiones del presente estudio serán difundidas en foros especializados, mediante comunicaciones en congresos y publicaciones en revistas científicas, tras alcanzar un mutuo acuerdo.

### **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL PROYECTO**

La realización de biopsia gástrica para cultivo está indicada en estos pacientes. El consentimiento y aprobación son necesarios para los demás usos de las muestras. Por ello, se confeccionarán un protocolo, un formulario de consentimiento informado, una hoja de información para el paciente y se enviarán al Comité de Ética y a la autoridad sanitaria correspondiente para solicitar su aprobación.

#### **• CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Es necesario que a todos los pacientes se les explique verbalmente con claridad el propósito del estudio y que firmen el consentimiento antes de su inclusión en el estudio. Además, se les proporcionará una hoja informativa con los datos más destacables del estudio.

Además del consentimiento para utilización de sus muestras, el paciente deberá firmar los consentimientos informados de gastroscopia, estándar en todo Aragón, y disponible como un impreso en el centro.

- **ACCESO A DATOS DEL PACIENTE Y MANEJO DE LOS REGISTROS**

Se pedirá autorización a la Dirección del Centro para poder acceder y, a su vez, recoger en un archivo, los diferentes datos clínicos del paciente que puedan resultar de interés para los objetivos del proyecto.

- **REMUNERACIÓN**

Los pacientes no recibirán beneficio económico por participar en el estudio, y así se les informaría.

## 7. PRESUPUESTO

### 7.1. Presupuesto material

Todo el material será comprado y/o proporcionado por Certest Biotec S.L.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. mayo de 2012;61(5):646-64..
2. Gomollón F, Santolaria S, Sicilia B, Ferrero M, Revillo MJ, Ducóns J, et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina: análisis descriptivo entre 1997 y 2000. Med. Clínica. 16 de octubre de 2004;123(13):481-5.
3. Gisbert JP, María Pajares J. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina en España. Una revisión sistemática. Med. Clínica. 27 de enero de 2001;116(3):111-
4. 6. 5. Infección por *Helicobacter pylori*. Manejo en la práctica clínica.
5. Tamayo E, Montes M, Fernández-reyes M, Lizasoain J, Ibarra B, Mendarte U, et al. Journal of Global Antimicrobial Resistance Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* and its molecular determinants in Northern Spain , 2013 – 2015. Integr Med Res [Internet]. 2017;9:43–6.
4. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. 2013;(April 2008):34–42.

## MODELO DE DOCUMENTO INFORMATIVO PARA EL PARTICIPANTE GRUPO A ANEXO I

### EVALUACIÓN DE DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y DETERMINACIÓN DE RESISTENCIAS EN PACIENTES REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO Y PACIENTES NAIVE

#### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre este estudio clínico de investigación en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que Usted reciba en el futuro.

#### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

##### Objetivo

Usted fue diagnosticado de infección por *Helicobacter pylori* y se le puso tratamiento en varias ocasiones sin éxito. Su médico decidió no continuar con tratamientos, ya sea por falta de indicación de tratar en ese momento (haber mejorado de sus síntomas) o por no saber cuál era el antibiótico idóneo para su bacteria, tras haber probado las pautas de antibiótico más comunes.

En casos de bacterias rebeldes al tratamiento habitual se recomienda la realización de cultivo de dicha bacteria en el laboratorio para encontrar el antibiótico que más efecto hace sobre ella.

Para realizar dicho cultivo es necesario la toma de muestras gástricas mediante biopsias por gastroscopia, prueba que se le va a realizar dados sus síntomas. No se realizará ninguna toma de biopsia gástrica extra para el estudio, solo se recogerán las

necesarias por motivos asistenciales. Para que el resultado sea más válido, deberá evitar el consumo de inhibidores de la bomba de protones (protectores de estómago como el omeprazol y derivados) durante los 15 días previos a la prueba. Así mismo deberá evitar el consumo de antibióticos durante el mes previo a la prueba.

Por otra parte le pedimos nos permita analizar sus heces para determinar el nivel de *Helicobacter pylori* mediante otra técnica.

**Este estudio tiene un objetivo comercial ya que servirá también para la validación de un kit diagnóstico elaborado por Certest Biotec S.L., siendo este estudio financiado económicamente, pero el equipo investigador no recibirá una compensación económica por ello. Todas las técnicas diagnósticas serán realizadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.**

Su participación es importante en el estudio ya que, además de tener un perfil compatible con el tipo de pacientes a los que se dirige el estudio, los resultados serán de utilidad para poder proporcionarle un tratamiento antibiótico individualizado para Usted. Además, una vez finalizado el estudio los resultados permitirán obtener unos conocimientos generales de la situación de la población en Aragón en cuanto a esta patología, de forma que en el futuro se puedan estimar los tratamientos más adecuados.

#### BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Aunque Usted participe en este estudio, no obtendrá un beneficio directo del mismo, dado que simplemente nos permite utilizar sus muestras para fines de investigación. En cualquier caso, ello contribuiría a mejorar el conocimiento científico.

Los riesgos son los generales que tiene la realización de una gastroscopia, la sedación para la misma y la toma de biopsias, como puede leer en el Consentimiento de la Gastroscopia y de Sedación en Endoscopia. La prueba siempre se realizará en las máximas condiciones de seguridad. Cualquier actuación médica tiene riesgos y, aunque la mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, a veces no es así. Por eso, es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en esta intervención. Pueden presentarse efectos indeseables como distensión abdominal, mareos, hemorragia, perforación, infección, dolor, hipotensión y/o excepcionales, como arritmias o complicaciones cardiorrespiratorias.

#### CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación,

oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico investigador del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

En ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. Los resultados del estudio serán publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a los pacientes que se han incluido en él. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

~~El Comité Ético no es quien autoriza la revisión de las historias clínicas, si no que esta función le corresponde a la Dirección del Centro Hospitalario.~~

#### COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Le informamos que no recibirá ninguna remuneración económica por la participación en el estudio.

#### CONTACTO

Para cualquier duda, sugerencia o comunicación, puede ponerse en contacto con nosotros:

- Dr. Sostres: Teléfono del Hospital: 976765700 , extensión (16)2454.

MODELO DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO GRUPO A

ANEXO II

EVALUACIÓN DE DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LA INFECCIÓN POR  
*HELICOBACTER PYLORI* Y DETERMINACIÓN DE RESISTENCIAS EN PACIENTES  
REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO Y PACIENTES NAIVE

Nombre del paciente .....

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características  
y el motivo del estudio de investigación, por el Dr.  
.....

Por favor marque las siguientes casillas si está de acuerdo o no con su  
contenido: SÍ NO

He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido.

Además, se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para  
tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi  
consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello  
repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos, que  
serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma  
anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

Consiento conocer los resultados obtenidos de mi participación en el estudio.

El Investigador:

El paciente:

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

MODELO DE DOCUMENTO INFORMATIVO PARA EL PARTICIPANTE GRUPO B  
ANEXO III

EVALUACIÓN DE DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LA INFECCIÓN POR  
*HELICOBACTER PYLORI* Y DETERMINACIÓN DE RESISTENCIAS EN PACIENTES  
REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO Y PACIENTES NAIVE

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio clínico de investigación en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que Usted reciba en el futuro.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Objetivo

A usted se le va a realizar una Gastroscofia, solicitada por su médico, dado que tiene unos síntomas.

Hay síntomas y signos, como las malas digestiones, ardores, úlceras... que pueden ser producidas por una bacteria que habita en el estómago del 50% de las personas, llamada *Helicobacter pylori*.

Es posible que en su caso, según los hallazgos en la gastroscofia, necesite la toma de biopsias gástricas para estudio.

Le informamos de la posibilidad de tomar alguna biopsia gástrica extra para realizar cultivo en busca de dicha bacteria. Para que el resultado sea más válido, conviene no haber tomado inhibidores de la bomba de protones (protectores de estómago como el

omeprazol y derivados) durante los 15 días previos a la prueba. Así mismo conviene no haber tomado antibióticos durante el mes previo a la prueba.

Por otra parte le pedimos nos permita analizar sus heces para determinar el nivel de

*Helicobacter pylori* mediante otra técnica, si así lo consiente.

Este estudio tiene un objetivo comercial ya que servirá también para la validación de un kit diagnóstico elaborado por Certest Biotec S.L., siendo este estudio financiado económicamente, pero el equipo investigador no recibirá una compensación económica por ello. Todas las técnicas diagnósticas serán realizadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Su participación es importante en el estudio ya que, además de tener un perfil compatible con el tipo de pacientes a los que se dirige el estudio, los resultados serán de utilidad para poder proporcionarle un tratamiento antibiótico individualizado para Usted. Además, una vez finalizado el estudio los resultados permitirán obtener unos conocimientos generales de la situación de la población en Aragón en cuanto a esta patología, de forma que en el futuro se puedan estimar los tratamientos más adecuados.

#### BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Aunque Usted participe en este estudio, no obtendrá un beneficio directo del mismo, dado que simplemente nos permite utilizar sus muestras para fines de investigación. En cualquier caso, ello contribuiría a mejorar el conocimiento científico.

Los riesgos son los generales que tiene la realización de una gastroscopia, la sedación para la misma y la toma de biopsias, como puede leer en el Consentimiento de la Gastroscopia y de Sedación en Endoscopia. La prueba siempre se realizará en las máximas condiciones de seguridad. Cualquier actuación médica tiene riesgos y, aunque la mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, a veces no es así. Por eso, es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en esta intervención. Pueden presentarse efectos indeseables como distensión abdominal, mareos, hemorragia, perforación, infección, dolor, hipotensión y/o excepcionales, como arritmias o complicaciones cardiorrespiratorias.

#### CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación,

oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico investigador del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

En ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. Los resultados del estudio serán publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a los pacientes que se han incluido en él. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

~~El Comité Ético no es quien autoriza la revisión de las historias clínicas, si no que esta función le corresponde a la Dirección del Centro Hospitalario.~~

#### COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Le informamos que no recibirá ninguna remuneración económica por la participación en el estudio.

#### CONTACTO

Para cualquier duda, sugerencia o comunicación, puede ponerse en contacto con nosotros:

- Dr. Sostres: Teléfono del Hospital: 976765700 , extensión (16)2454.

EVALUACIÓN DE DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LA INFECCIÓN POR  
*HELICOBACTER PYLORI* Y DETERMINACIÓN DE RESISTENCIAS EN PACIENTES  
REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO Y PACIENTES NAIVE

Nombre del paciente.....

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio de investigación, pored Dr.....

Por favor marque las siguientes casillas si está de acuerdo o no con su contenido: SÍ      NO

He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido.

Además, seme ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma

Consiento conocer los resultados obtenidos de mi participación en el estudio

El Investigador:

El paciente:

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

## Anexo 5

Características generales de todos los pacientes de la muestra, por año de tratamiento: n(%).

|                           | <b>GLOBAL</b> | <b>2010</b> | <b>2011</b> | <b>2013</b> | <b>2014</b> | <b>2015</b> | <b>2016</b> | <b>2017</b> | <b>2018</b> | <b>2019</b> |
|---------------------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Nº pacientes</b>       | <b>1730</b>   | 171(9,9)    | 252(14,6)   | 210(12,1)   | 288(16,6)   | 211(12,2)   | 164(9,5)    | 208(12)     | 149(8,6)    | 77(4,5)     |
| <b>Sexo Mujer</b>         | 1035(59,8)    | 95(55,6)    | 145(57,5)   | 124(59)     | 189(65,5)   | 128(60,7)   | 107(65,2)   | 127(61,1)   | 75(50,3)    | 45(58,4)    |
| <b>Alergia Penicilina</b> | 86(5)         | 10(5,8)     | 5(2)        | 10(4,8)     | 24(8,3)     | 12(5,8)     | 6(3,7)      | 12(5,8)     | 5(3,4)      | 2(2,6)      |
| <b>Centro</b>             |               |             |             |             |             |             |             |             |             |             |
| HCU                       | 810(46,8)     | 51(29,8)    | 131(52)     | 105(50)     | 165(57,3)   | 106(50,2)   | 76(46,3)    | 104(50)     | 72(48,3)    | 0           |
| HOP                       | 920(53,2)     | 120(70,2)   | 121(48)     | 105(50)     | 123(42,7)   | 105(49,8)   | 88(53,7)    | 104(50)     | 77(51,7)    | 77(100)     |
| <b>Edad (años)</b>        |               |             |             |             |             |             |             |             |             |             |
| Media                     | 50,5          | 52,5        | 49,6        | 50,3        | 51,9        | 48,1        | 50,7        | 50,7        | 49,2        | 51,7        |
| ±DE                       | ±15,8         | ±14,6       | ±14,8       | ±15,8       | ±16         | ±15,6       | ±17,4       | ±16         | ±16,8       | ±14,4       |
| <55 años                  | 1003(58)      | 99(57,9)    | 156(61,9)   | 123(58,6)   | 149(51,7)   | 134(63,5)   | 93(56,7)    | 119(57,2)   | 85(57)      | 45(58,4)    |
| <b>Indicación</b>         |               |             |             |             |             |             |             |             |             |             |
| Úlcera                    | 279(16,1)     | 25(14,6)    | 35(13,9)    | 31(14,8)    | 53(18,4)    | 45(21,3)    | 20(12,2)    | 38(18,3)    | 21(14,1)    | 11(14,3)    |
| Dispepsia                 | 1003(58)      | 111(64,9)   | 146(57,9)   | 129(61,4)   | 160(55,6)   | 117(55,5)   | 93(56,7)    | 113(54,3)   | 85(57)      | 49(63,6)    |

| <b>Continuación</b>                    | <b>GLOBAL</b>      | <b>2010</b>      | <b>2011</b>      | <b>2013</b>      | <b>2014</b>      | <b>2015</b>      | <b>2016</b>      | <b>2017</b>      | <b>2018</b>      | <b>2019</b>  |
|--|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------|
| Anemia                                 | 100(5,8)           | 8(4,7)           | 13(5,2)          | 15(7,1)          | 17(5,9)          | 14(6,6)          | 11(6,7)          | 9(4,3)           | 8(5,4)           | 5(6,5)       |
| Alt.vellositaria                       | 131(7,6)           | 1(0,6)           | 12(4,8)          | 10(4,8)          | 21(7,3)          | 19(9)            | 11(6,7)          | 26(12,5)         | 21(14,1)         | 10(13)       |
| <b>Indicación</b><br>Otras             | 217(12,5)          | 26(15,2)         | 46(18,3)         | 25(11,9)         | 37(12,8)         | 16(7,6)          | 29(17,7)         | 22(10,6)         | 14(9,4)          | 2(2,6)       |
| <b>Duración 1ª línea</b>               | n=1057             | n=53             | n=71             | n=108            | n=222            | n=181            | n=99             | n=148            | n=113            | n=62         |
| 7 días                                 | 75(7,1)            | 9(17)            | 21(29,6)         | 6(5,6)           | 29(13,1)         | 8(4,4)           | 2(2)             | 0(0)             | 0(0)             | 0(0)         |
| 10 días                                | 644(60,9)          | 44(83)           | 50(70,4)         | 69(63,9)         | 169(76,1)        | 156(86,2)        | 56(56,6)         | 32(21,6)         | 36(31,9)         | 32(51,6)     |
| 14 días                                | 338(32)            | 0(0)             | 0(0)             | 33(30,6)         | 24(10,8)         | 17(9,4)          | 41(41,4)         | 116(78,4)        | 77(68,1)         | 30(48,4)     |
| <b>Eficacia ITT 1ª línea</b><br>n=1730 | 1208/1730<br>69,8% | 105/171<br>61,4% | 157/252<br>62,3% | 144/210<br>68,6% | 196/288<br>68,1% | 168/211<br>79,6% | 114/164<br>69,5% | 152/208<br>73,1% | 115/149<br>77,2% | 57/77<br>74% |
| <b>Eficacia PP 1ª línea</b><br>n= 1696 | 1208/1696<br>71,2% | 105/167<br>62,9% | 157/244<br>64,3% | 144/208<br>69,2% | 196/285<br>68,8% | 168/202<br>83,2% | 114/161<br>70,8% | 152/204<br>74,5% | 115/148<br>77,7% | 57/77<br>74% |

Leyenda. HOP: Hospital Obispo Polanco de Teruel. HCU: Hospital clínico universitario Lozano Blesa de Zaragoza. DE: desviación estándar. Alt.: alteración. ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo.

## Anexo 6

**Eficacia según año de prescripción en pacientes no alérgicos a la penicilina, global y según tratamientos de primera línea.** Se refleja número de tratamientos eficaces en cada caso y su %.

| Eficacia anual  | TOTAL<br>n=1644  | ICA<br>n=686     | ILA<br>n=123    | ICAM<br>n=737    | IPylera®<br>n=87 | Otros<br>n=11 |
|-----------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|---------------|
| <b>2010 ITT</b> | 102/161<br>63,4% | 76 /127<br>59,8% | 25 /32<br>78,1% | 1 /1<br>100%     | -                | -             |
| <b>PP</b>       | 102/157<br>65%   | 76/125<br>60,8%  | 25/31<br>80,6%  | 1/1<br>100%      | -                | -             |
| <b>2011 ITT</b> | 156/247<br>63,2% | 124/203<br>61,1% | 31/40<br>77,5%  | -                | -                | 1/4<br>25%    |
| <b>PP</b>       | 156/239<br>65,3% | 124/198<br>62,6% | 31/38<br>81,6%  | -                | -                | 1/3<br>33,3%  |
| <b>2013 ITT</b> | 140/200<br>70%   | 110/160<br>68,8% | 12/20<br>60%    | 18/20<br>90%     | -                | -             |
| <b>PP</b>       | 140/198<br>70,7% | 110/159<br>69,2% | 12/20<br>60%    | 18/19<br>94,7%   | -                | -             |
| <b>2014 ITT</b> | 178/264<br>67,4% | 115/177<br>65%   | 5/13<br>38,5%   | 57/73<br>78,1%   | -                | 1/1<br>100%   |
| <b>PP</b>       | 178/261<br>68,2% | 115/176<br>65,3% | 5/13<br>38,5%   | 57/71<br>80,3%   | -                | -             |
| <b>2015 ITT</b> | 161/199<br>80,9% | 4/11<br>36,4%    | 6/9<br>66,7%    | 151/178<br>84,8% | -                | 0/1<br>0%     |
| <b>PP</b>       | 161/190<br>84,7% | 4/11<br>36,4%    | 6/9<br>66,7%    | 151/169<br>89,3% | -                | 0/1<br>0%     |
| <b>2016 ITT</b> | 113/158<br>71,5% | 6/7<br>85,7%     | 3/4<br>75%      | 100/141<br>70,9% | 4/4<br>100%      | 0/2<br>0%     |
| <b>PP</b>       | 113/155<br>72,9% | 6/7<br>85,7%     | 3/4<br>75%      | 100/138<br>72,5% | 4/4<br>100%      | 0/2<br>0%     |
| <b>2017 ITT</b> | 145/196<br>74%   | 0/1<br>0%        | 3/5<br>60%      | 125/170<br>73,5% | 15/18<br>83,3%   | 2/2<br>100%   |
| <b>PP</b>       | 145/193<br>75,1% | -                | 3/5<br>60%      | 125/168<br>74,4% | 15/18<br>83,3%   | 2/2<br>100%   |
| <b>2018 ITT</b> | 111/144<br>77,1% | -                | -               | 87/115<br>75,7%  | 24/29<br>82,8%   | -             |
| <b>PP</b>       | 111/143<br>77,6% | -                | -               | 87/114<br>76,3%  | 24/29<br>82,8%   | -             |
| <b>2019 ITT</b> | 56/75<br>74,7%   | -                | -               | 28/39<br>71,8%   | 28/36<br>77,8%   | -             |
| <b>PP</b>       | 56/75<br>74,7%   | -                | -               | 28/39<br>71,8%   | 28/36<br>77,8%   | -             |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. ICAM: cuádruple terapia sin bismuto con con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

## Anexo 7

Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina según indicación: valores absolutos y relativos.

|                         | <b>TOTAL</b><br><b>n=86</b> | <b>ICM</b><br><b>n=53</b> | <b>ILC</b><br><b>n=14</b> | <b>ILM</b><br><b>n=11</b> | <b>IBMT/<br/>IPylera® n=8</b> |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| <b>Úlcera</b>           | 5/10                        | 1/4                       | 3/3                       | 0/2                       | 1/1                           |
| <b>ITT</b>              | 50%                         | 25%                       | 100%                      | 0%                        | 100%                          |
| <b>Dispepsia</b>        | 32/56                       | 17/37                     | 5/6                       | 4/6                       | 6/7                           |
| <b>ITT (PP)</b>         | 57,1% (58,2%)               | 45,9% (47,2%)             | 83,3%                     | 66,7%                     | 85,7%                         |
| <b>Anemia</b>           | 3/6                         | 2/5                       | -                         | 1/1                       | -                             |
| <b>ITT</b>              | 50%                         | 40%                       |                           | 100%                      |                               |
| <b>Alt.vellositaria</b> | 4/5                         | 4/5                       | -                         | -                         | -                             |
| <b>ITT</b>              | 80%                         | 80%                       |                           | 0%                        |                               |
| <b>Resto</b>            | 2/9                         | 0/2                       | 2/5                       | 0/2                       | -                             |
| <b>ITT</b>              | 22,2%                       | 0%                        | 40%                       | 0%                        |                               |
| <b>p-valor ITT</b>      | #                           | #                         | #                         | #                         | 1,000*                        |
| <b>p-valor PP</b>       | #                           | #                         | #                         | #                         | 1,000*                        |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICM: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ metronidazol. ILC: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ claritromicina. ILM: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

#No se cumplen condiciones de aplicación del Test Chi cuadrado. \*Test Fisher.

## Anexo 8

**Eficacia según año de prescripción en pacientes no alérgicos a la penicilina, global y según tratamientos de segunda línea.** Se refleja número de tratamientos eficaces en cada caso y su %.

|                 | <b>TOTAL<br/>n=392</b> | <b>ILA<br/>n=251</b> | <b>IBMT<br/>n=34</b> | <b>ICAM<br/>n=24</b> | <b>IPylera®<br/>n=47</b> | <b>Otros<br/>n=31</b> |
|-----------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>2010 ITT</b> | 23/44<br>52,3%         | 14/23<br>60,9%       | 8/19<br>42,1%        | -                    | -                        | 1/2<br>50%            |
| <b>PP</b>       | 23/42<br>54,8%         | 14/21<br>66,7%       | 8/19<br>42,1%        | -                    | -                        | 1/2<br>50%            |
| <b>2011 ITT</b> | 44/69<br>63,8%         | 36/53<br>67,9%       | 6/11<br>54,5%        | 1/1<br>100%          | -                        | 1/4<br>25%            |
| <b>PP</b>       | 44/67<br>65,7%         | 36/51<br>70,6%       | 6/11<br>54,4%        | 1/1<br>100%          | -                        | 1/4<br>25%            |
| <b>2013 ITT</b> | 37/48<br>77,1%         | 30/38<br>78,9%       | 0/1<br>0%            | 4/5<br>80%           | -                        | 3/4<br>75%            |
| <b>PP</b>       | 37/47<br>78,7%         | 30/38<br>78,9%       | 0/1<br>0%            | 4/5<br>80%           | -                        | 3/3<br>100%           |
| <b>2014 ITT</b> | 45/76<br>59,2%         | 38/65<br>58,5%       | 2/3<br>66,7%         | 4/5<br>80%           | -                        | 1/3<br>33,3%          |
| <b>PP</b>       | 45/72<br>62,5%         | 38/61<br>62,3%       | 2/3<br>66,7%         | 4/5<br>80%           | -                        | 1/3<br>33,3%          |
| <b>2015 ITT</b> | 15/25<br>60%           | 12/21<br>57,1%       | -                    | 3/4<br>75%           | -                        | -                     |
| <b>PP</b>       | 15/21<br>71,4%         | 12/17<br>70,6%       | -                    | 3/4<br>75%           | -                        | -                     |
| <b>2016 ITT</b> | 18/40<br>45%           | 12/22<br>54,5%       | -                    | 1/2<br>50%           | 1/6<br>16,7%             | 4/10<br>40%           |
| <b>PP</b>       | 18/38<br>47,4%         | 12/22<br>54,5%       | -                    | 1/2<br>50%           | 1/5<br>20%               | 4/9<br>44,4%          |
| <b>2017 ITT</b> | 24/44<br>54,4%         | 9/22<br>40,9%        | -                    | 0/1<br>0%            | 14/20<br>70%             | 1/1<br>100%           |
| <b>PP</b>       | 24/44<br>54,5%         | 9/22<br>40,9%        | -                    | 0/1<br>0%            | 14/20<br>70%             | 1/1<br>100%           |
| <b>2018 ITT</b> | 19/28<br>67,9%         | 1/5<br>20%           | -                    | 2/4<br>50%           | 15/16<br>93,8%           | 1/3<br>33,3%          |
| <b>PP</b>       | 19/27<br>70,4%         | 1/5<br>20%           | -                    | 2/3<br>66,7%         | 15/16<br>93,8%           | 1/3<br>33,3%          |
| <b>2019 ITT</b> | 11/18<br>61,1%         | 1/2<br>50%           | -                    | 2/2<br>100%          | 6/8<br>75%               | 2/6<br>33,3%          |
| <b>PP</b>       | 11/16<br>68,8%         | 1/2<br>50%           | -                    | 2/2<br>100%          | 6/6<br>100%              | 2/6<br>33,3%          |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina. IBMT: cuádruple terapia con IBP+ bismuto+ metronidazol+ tetraciclina/doxiciclina. PYLERA: cuádruple terapia con IBP+Pylera®. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina+ metronidazol. IBP: inhibidor de la bomba de protones. ICA: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ amoxicilina.

## Anexo 9

### Características generales de los pacientes alérgicos a penicilina tratados en segunda línea de tratamiento. Valores absolutos y relativos.

|                    | <b>TOTAL</b><br>n=36 | <b>ICL</b><br>n=10<br>27,8% | <b>IML</b><br>n=4<br>11,1% | <b>IBMT</b><br>n=2<br>5,6% | <b>ILA</b><br>n=7<br>19,4% | <b>IPylera®</b><br>n=5<br>13,9% | <b>Otros</b><br>n=8<br>22,2% |
|--------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| <b>Sexo Mujer</b>  | 25(69,4)             | 5(50)                       | 2(50)                      | 2(100)                     | 7(100)                     | 3(60)                           | 6(75)                        |
| <b>Centro</b>      |                      |                             |                            |                            |                            |                                 |                              |
| <b>HCU</b>         | 19(52,8)             | 6(60)                       | 1(25)                      | 1(50)                      | 3(42,9)                    | 2(40)                           | 6(75)                        |
| <b>HOP</b>         | 17(47,2)             | 4(40)                       | 3(75)                      | 1(50)                      | 4(57,1)                    | 3(60)                           | 2(25)                        |
| <b>Edad (años)</b> |                      |                             |                            |                            |                            |                                 |                              |
| <b>Media±DE</b>    | 58,6±15,7            | 55,6                        | 71,7                       | 67,5                       | 60                         | 59                              | 52,1                         |
| <b>&lt;55años</b>  | 23(36,1)             | 5(50)                       | 0(0)                       | 0(0)                       | 3(42,9)                    | 1(20)                           | 4(50)                        |
| <b>Indicación</b>  |                      |                             |                            |                            |                            |                                 |                              |
| <b>Úlcera</b>      | 5 (13,9)             | 2(20)                       | 0(0)                       | 0(0)                       | 0(0)                       | 0(0)                            | 3(37,5)                      |
| <b>Dispepsia</b>   | 20(55,6)             | 7(70)                       | 2(50)                      | 2(100)                     | 6(85,7)                    | 2(40)                           | 1(12,5)                      |
| <b>Anemia</b>      | 3(8,3)               | 0(0)                        | 1(25)                      | 0(0)                       | 0(0)                       | 2(40)                           | 0(0)                         |
| <b>Alt.vell.</b>   | 1(2,8)               | 0(0)                        | 0(0)                       | 0(0)                       | 0(0)                       | 1(20)                           | 0(0)                         |
| <b>Otros</b>       | 7(19,4)              | 1(10)                       | 1(25)                      | 0(0)                       | 1(14,3)                    | 0(0)                            | 4(50)                        |
| <b>Duración</b>    | n=15                 | n=3                         | n=3                        | n=1                        | n=3                        | n=3                             | n=2                          |
| <b>7 días</b>      | 1(6,7)               | 0(0)                        | 0(0)                       | 0(0)                       | 0(0)                       | 0(0)                            | 1(50)                        |
| <b>10 días</b>     | 13(86,7)             | 3(100)                      | 2(66,7)                    | 1(100)                     | 3(100)                     | 3(100)                          | 1(50)                        |
| <b>14 días</b>     | 1 (6,7)              | 0(0)                        | 1(33,3)                    | 0(0)                       | 0(0)                       | 0(0)                            | 0(0)                         |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ICM: tripe terapia con IBP+ claritromicina+ metronidazol. ILC: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ claritromicina. ILM: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones... HOPT: Hospital Obispo Polanco de Teruel. HCUZ: Hospital clínico universitario Lozano Blesa de Zaragoza. DE: desviación estándar. Alt. Vell...: alteración vellositaria.

## Anexo 10

Distribución de los tratamientos prescritos como tercera línea según grupo de edad e indicación y su eficacia: valores absolutos y relativos.

|                         | <b>TOTAL</b><br><b>n=89</b> | <b>ILA</b><br><b>n=15</b> | <b>IBMT</b><br><b>n=35</b> | <b>ICAM</b><br><b>n=7</b> | <b>IPylera®</b><br><b>n=22</b> | <b>Otros</b><br><b>n=9</b> |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <b>Úlcera</b>           | 10/11                       | 1/2                       | 4/4                        | 1/1                       | 2/2                            | 2/2                        |
| <b>ITT</b>              | 90,9%                       | 50%                       | 100%                       | 100%                      | 100%                           | 100%                       |
| <b>PP</b>               | 90,9%                       | 50%                       | 100%                       | 100%                      | 100%                           | 100%                       |
| <b>Dispepsia</b>        | 31/52                       | 4/10                      | 13/23                      | 2/4                       | 11/12                          | 1/3                        |
| <b>ITT</b>              | 59,6%                       | 40%                       | 56,5%                      | 50%                       | 91,7%                          | 33,3%                      |
| <b>PP</b>               | 64,6%                       | 44,4%                     | 61,9%                      | 50%                       | 91,7%                          | 50%                        |
| <b>Anemia</b>           | 5/11                        | 0/1                       | 1/3                        | 1/2                       | 2/4                            | 1/1                        |
| <b>ITT</b>              | 45,5%                       | 0%                        | 33,3%                      | 50%                       | 50%                            | 100%                       |
| <b>PP</b>               | 45,5%                       | 0%                        | 33,3%                      | 50%                       | 50%                            | 100%                       |
| <b>Alt.vellositaria</b> | 2/3                         | -                         | -                          | -                         | 2/3                            | -                          |
| <b>ITT</b>              | 66,7%                       | -                         | -                          | -                         | 66,7%                          | -                          |
| <b>PP</b>               | 66,7%                       | -                         | -                          | -                         | 66,7%                          | -                          |
| <b>Resto</b>            | 7/12                        | 2/2                       | 2/5                        | -                         | 0/1                            | 2/3                        |
| <b>ITT</b>              | 58,3%                       | 100%                      | 40%                        | -                         | 0%                             | 0%                         |
| <b>PP</b>               | 63,6%                       | 100%                      | 50%                        | -                         | 0%                             | 66,7%                      |
| <b>p-valor ITT,PP</b>   | #                           | #                         | #                          | #                         | #                              | #                          |

Leyenda: ITT: eficacia por intención de tratar. PP: eficacia por protocolo. ILA: triple terapia con IBP+ levofloxacino+ amoxicilina IBMT: cuádruple terapia con IBP+bismuto+metronidazol + tetraciclina/doxicilina. ICAM: cuádruple terapia con IBP+ claritromicina+amoxicilina+ metronidazol. IPylera®: cuádruple terapia con IBP+ Pylera®. IBP: inhibidor de la bomba de protones con IBP+ levofloxacino+ metronidazol. Alt.: alteración.

#No se cumplen condiciones para aplicación de test Chi cuadrado.

## ***12. ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS***

## TABLAS

| <b>Tabla</b> | <b>Descripción</b>   | <b>Página</b> |
|--------------|--|---------------|
| 1            | Principales líneas de tratamiento recomendadas en las conferencias españolas de consenso de la última década.                                    | 27            |
| 2            | Tasas de resistencias a Claritromicina y Metronidazol publicadas.  | 30            |
| 3            | Características socio-demográficas según sexo, grupo de edad y centro.   | 49            |
| 4            | Distribución de los síntomas según sexo, grupo de edad y centro.   | 50            |
| 5            | Distribución de las indicaciones según sexo, grupo de edad y centro.   | 51            |
| 6            | Distribución de los métodos diagnósticos según sexo, grupo de edad y centro.   | 52            |
| 7            | Uso de los métodos diagnósticos más utilizados según Síntoma e Indicación de tratamiento..   | 53            |
| 8            | Características generales de los 1644 pacientes no alérgicos a penicilina tratados en primera línea, según tratamiento.                          | 56            |
| 9            | Eficacia por intención de tratar de los 1644 tratamientos de primera línea en pacientes no alérgicos a penicilina, según variables.              | 60            |
| 10           | Comparación de la eficacia entre los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina.                           | 60            |
| 11           | Eficacia de los tratamientos más prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina.  | 61            |
| 12           | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina, según duración.                                | 63            |
| 13           | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según IBP.                                      | 64            |
| 14           | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según Sexo.                                     | 65            |
| 15           | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según Centro.                                   | 66            |
| 16           | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según edad.                                     | 67            |
| 17           | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según indicaciones de tratamiento.              | 68            |
| 18           | Comparación de la eficacia del tratamiento de primera línea en pacientes sin alergia a penicilina entre las distintas indicaciones terapéuticas. | 69            |
| 19           | Resultados del análisis de asociación a la eficacia global por ITT mediante regresión logística binaria univariable y multivariable              | 71            |
| 20           | Características generales de los pacientes no alérgicos a penicilina tratados en segunda línea de tratamiento.                                   | 73            |
| 21           | Eficacia por intención de tratar de los 392 tratamientos de segunda línea en pacientes no alérgicos a penicilina, según variables.               | 76            |
| 22           | Comparación de la eficacia entre los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina.                           | 77            |
| 23           | Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina.  | 77            |
| 24           | Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según tratamiento previo como primera línea.    | 79            |
| 25           | Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según duración.                                 | 80            |
| 26           | Prescripción de IBP en los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina, y eficacia según IBP.               | 81            |
| 27           | Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según Sexo.                                     | 82            |
| 28           | Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según Centro.                                   | 83            |
| 29           | Distribución de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según grupo de edad y su eficacia.          | 84            |
| 30           | Distribución de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes sin alergia a penicilina según indicación y su eficacia.             | 85            |

---

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 31 | Resultados del análisis de asociación a la eficacia por ITT mediante regresión logística binaria univariable y multivariable.                 | 87  |
| 32 | Características generales de los 86 pacientes alérgicos a penicilina tratados en primera línea de tratamiento.                                | 89  |
| 33 | Eficacia por intención de tratar de los 86 tratamientos de primera línea en pacientes alérgicos a penicilina, según variables.                | 92  |
| 34 | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina.   | 92  |
| 35 | Eficacia de los tratamientos más prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina, según duración.                         | 93  |
| 36 | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina según sexo.                                  | 94  |
| 37 | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina, según Centro.                               | 95  |
| 38 | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina según edad.                                  | 95  |
| 39 | Eficacia de los 36 tratamientos de segunda línea en pacientes alérgicos a penicilina, según variables.  | 98  |
| 40 | Eficacia de los tratamientos prescritos como segunda línea en pacientes con alergia a penicilina.   | 99  |
| 41 | Características generales de los pacientes tratados en tercera línea de tratamiento.  | 102 |
| 42 | Proporción de eficacia por intención de tratar de los 88 tratamientos de tercera línea, según variables.                                      | 103 |
| 43 | Eficacia de los tratamientos prescritos como tercera línea.   | 104 |
| 44 | Eficacia de los tratamientos de tercera línea según duración.   | 105 |
| 45 | Distribución de los tratamientos prescritos como tercera línea según Sexo, y su eficacia.   | 105 |
| 46 | Distribución de los tratamientos prescritos como tercera línea según Centro, y su eficacia.   | 106 |
| 47 | Distribución de los tratamientos prescritos como tercera línea según grupo de edad e indicación y su eficacia: valores absolutos y relativos. | 106 |
| 48 | Número de casos por línea de tratamiento y resultados de Eficacia   | 107 |
| 49 | Análisis de regresión logística al abandono del seguimiento mediante regresión logística binaria univariante y multivariante.                 | 108 |
| 50 | Frecuencia de abandono del seguimiento a nivel global tras 2260 tratamientos incluidos y tras cada línea de tratamiento.                      | 109 |
| 51 | Comparación de resultados de los test diagnósticos tomando como <i>Gold Standard</i> la Histología.   | 114 |
| 52 | Comparación de resultados de los test diagnósticos tomando como <i>Gold Standard</i> la PCR de tejido gástrico.                               | 115 |
| 53 | Resultados de los cultivos realizados, total y según estatus terapéutico.   | 117 |
| 54 | Combinaciones de resistencias antibióticas encontradas con los cultivos.  | 117 |

---

## FIGURAS

| Figura | Descripción   | Página |
|--------|---|--------|
| 1      | Número de casos incluidos en el análisis de eficacia por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP) en cada línea de tratamiento, total y según estatus alérgico.   | 54     |
| 2      | Tendencia anual de la duración prescrita de los tratamientos de primera línea en pacientes no alérgicos a la penicilina   | 57     |
| 3      | Tendencia de prescripción de los tratamientos de primera línea en pacientes no alérgicos a la penicilina; A: a nivel global; B: en Zaragoza; C: en Teruel. Se representan valores relativos por año.            | 58     |
| 4      | Evolución de la eficacia del tratamiento de primera línea en pacientes no alérgicos a penicilina a lo largo de la década.   | 59     |
| 5      | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina, por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).   | 61     |
| 6      | Probabilidad de éxito terapéutico según tratamiento utilizado (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a la terapia ICAM. <i>Odds ratio</i> y su intervalo de confianza del 95%).     | 62     |
| 7      | Eficacia por intención de tratar de los tratamientos más prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina, según duración.   | 63     |
| 8      | Probabilidad de éxito terapéutico según IBP utilizado (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a Omeprazol. <i>Odds ratio</i> y su intervalo de confianza del 95%).                   | 64     |
| 9      | Eficacia por intención de tratar tratamientos más prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según Sexo.   | 65     |
| 10     | Eficacia por ITT de los tratamientos más prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según edad   | 67     |
| 11     | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes sin alergia a penicilina según indicaciones de tratamiento: valores absolutos y relativos.  | 70     |
| 12     | Tendencia de prescripción de los tratamientos de segunda línea más comunes en pacientes no alérgicos a la penicilina. A: a nivel global; B: en Zaragoza; C: en Teruel. Se representan valores relativos por año | 74     |
| 13     | Eficacia de los tratamientos de segunda línea en pacientes no alérgicos a la penicilina según año de prescripción.  | 75     |
| 14     | Probabilidad de éxito terapéutico según tratamiento utilizado (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a la terapia ILA. <i>Odds ratio</i> y su intervalo de confianza del 95%).      | 78     |
| 15     | Probabilidad de éxito terapéutico según duración (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a la duración de 7 días. <i>Odds ratio</i> y su intervalo de confianza del 95%).            | 80     |
| 16     | Probabilidad de éxito terapéutico según IBP (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a Omeprazol. <i>Odds ratio</i> y su intervalo de confianza del 95%).                             | 81     |
| 17     | Eficacia por intención de tratar de los tratamientos más utilizados en segunda línea en pacientes no alérgicos a penicilina, según sexo.  | 82     |
| 18     | Eficacia por intención de tratar de los tratamientos de segunda línea en pacientes no alérgicos a penicilina, según grupo de edad.  | 84     |
| 19     | Probabilidad de éxito terapéutico según indicación (regresión logística binaria, tomando como categoría de referencia a la indicación por Úlcera. <i>Odds ratio</i> y su intervalo de confianza del 95%).       | 86     |
| 20     | Tendencia de prescripción de los tratamientos de primera línea en pacientes alérgicos a la penicilina. A: a nivel global. B: en HCU Zaragoza. C: en HOP Teruel. Se representan valores relativos por año        | 90     |
| 21     | Evolución de la eficacia del tratamiento de primera línea en pacientes alérgicos a penicilina a lo largo de la década.  | 91     |
| 22     | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina, por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).   | 93     |

---

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| <b>23</b> | Eficacia ITT de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina, según sexo.   | <b>94</b>  |
| <b>24</b> | Eficacia por ITT de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina según grupo de Edad.   | <b>96</b>  |
| <b>25</b> | Eficacia del tratamiento de primera línea en pacientes alérgicos a penicilina, según adecuación de la prescripción. *Test de Fisher.  | <b>96</b>  |
| <b>26</b> | Tendencia de prescripción de los 36 tratamientos de segunda línea en pacientes alérgicos a la penicilina. Se representan valores relativos por año                                | <b>98</b>  |
| <b>27</b> | Tendencia de prescripción de los tratamientos de tercera línea. Se representa valor relativo por año.   | <b>103</b> |
| <b>28</b> | Frecuencia de abandono del seguimiento según las variables: A: sexo, B: edad, C: test diagnóstico, D: multivariante. OR de la categoría influyente en el abandono del seguimiento | <b>110</b> |

---

## ANEXOS

| Anexo | Descripción   | Página |
|-------|---|--------|
| 1     | Informe favorable del Comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario La Princesa de Madrid. Bloque 1.     | 147    |
| 2     | Informe favorable del Comité ético de investigación clínica de Aragón (CEICA), Bloque 2                                     | 149    |
| 3     | Protocolo del Registro Europeo del manejo de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> (Hp-EuReg). Bloque 1.              | 150    |
| 4     | Protocolo de evaluación de resistencia antibióticas. Bloque 2.  | 156    |
| 5     | Características generales de todos los pacientes de la muestra, por año de tratamiento.                                     | 178    |
| 6     | Eficacia según año de prescripción en pacientes no alérgicos a la penicilina, global y según tratamientos de primera línea. | 180    |
| 7     | Eficacia de los tratamientos prescritos como primera línea en pacientes con alergia a penicilina según indicación.          | 181    |
| 8     | Eficacia según año de prescripción en pacientes no alérgicos a la penicilina, global y según tratamientos de segunda línea. | 182    |
| 9     | Características generales de los pacientes alérgicos a penicilina tratados en segunda línea de tratamiento.                 | 183    |
| 10    | Distribución de los tratamientos prescritos como tercera línea según grupo de edad e indicación y su eficacia.              | 184    |

### ***13. BIBLIOGRAFÍA***



1. Freedburg AS BL. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am J Dig* 1940; 74:43-45.
2. Warren JR. Nobel lecture: Helicobacter - The ease and difficulty of a new discovery. [Consultado Sep 2015]. Disponible en: [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2005/warren-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/warren-lecture.html)
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311-5.
4. Marshall BJ. History of the discovery of *C. pylori*. In: *Campylobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*. Blaser MJ (Ed), Igaku-Shoin, New York 1989. p.7
5. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-90.
6. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh Navaei R, Shokri Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76.
7. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
8. Stefano K, Marco M, Federica G, Laura B, Barbara B, Gioacchino L, et al. Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2018;89(Suppl 8):72-6.
9. Lorenzo I, Fernández-de-Larrea N, Michel A, Romero B, Lope V, Bessa X, et al. Helicobacter pylori seroprevalence in Spain: influence of adult and childhood sociodemographic factors. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2019;28(4):294-303.
10. Mégraud F. Transmission of Helicobacter pylori: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:85-91.
11. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. *JAMA*. 1999;282(23):2240-5.
12. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2019;24 Suppl 1:e12635.
13. Wadström T, Hirno S, Borén T. Biochemical aspects of Helicobacter pylori colonization of the human gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10 Suppl 1:17-27.
14. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, Kobayashi M, Sakura K, Kasama S, et al. Natural Antibiotic Function of a Human Gastric Mucin Against Helicobacter pylori Infection. *Science*. 2004;305(5686):1003-6.
15. Mobley HL. The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10 Suppl 1:57-64.
16. Ihan A, Pinchuk IV, Beswick EJ. Inflammation, immunity, and vaccines for Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2012;17 Suppl 1:16-21.
17. A Walduck AK, Raghavan S. Immunity and Vaccine Development Against Helicobacter pylori. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1149:257-275.

18. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975;2(7924):58-60.
19. Shmueli H, Katicic M, Filipec Kanizaj T, Niv Y. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter*. 2012;17 Suppl 1:22-5.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
21. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10094):613-24.
22. 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(1):6-30.
23. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61.
24. Javier P, Gisbert, Xavier Calvet, Juan Ferrándiz, Juan Mascort, Pablo Alonso-Coello, Mercè Marzo. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. Actualización 2012. *Aten Primaria*. 2012;44(12):727.e1-727.e38
25. Ferrara P, Agüero F, Masuet-Aumatell C, Ramon-Torrell JM. Burden of cancer mortality attributable to carcinogenic infections in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2020 May 22;154(10):394-397.
26. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 7;24(29):3204-3221.
27. Franceschi F, Covino M, Baudron CR. Review: *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2019;24(S1):e12636.
28. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2012;17 Suppl 1:1-8.
29. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1001-17.
30. Chey W, Leontiadis G, Howden C, Moss S. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39.
31. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut*. 1997;41(1):8-13.
32. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(2):167-80.
33. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772-81.
34. Sáinz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 777-784.

35. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Mones J. Eradication treatment of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the II Spanish Consensus Conference. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:301-16.
36. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(5):340-74.
37. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(10):697-721.
38. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42.
39. Park JY, Dunbar KB, Mitui M, Arnold CA, Lam-Himlin DM, Valasek MA, et al. *Helicobacter pylori* Clarithromycin Resistance and Treatment Failure Are Common in the USA. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2373-80.
40. Gomollón F, Santolaria S, Sicilia B, Ferrero M, Revillo MJ, Ducóns J, et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina: análisis descriptivo entre 1997 y 2000. *Med Clínica*. 2004;123(13):481-5.
41. Gisbert JP, María Pajares J. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina en España. Una revisión sistemática. *Med Clínica*. 2001;116(3):111-6.
42. Cosme A, Torrente Iranzo S, Montes Ros M, Fernández-Reyes Silvestre M, Alonso Galán H, Lizasoain J, et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance during a 5-year period (2013-2017) in northern Spain and its relationship with the eradication therapies. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12557.
43. Fernández-Reyes M, Tamayo E, Rojas-Rengifo D, Fischer W, Carrasco-García E, Alonso M, et al. *Helicobacter pylori* pathogenicity and primary antimicrobial resistance in Northern Spain. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(8):e13150.
44. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-1382.e17.
45. Navarro-Jarabo JM, Fernández-Sánchez F, Fernández-Moreno N, Hervas-Molina AJ, Casado-Caballero F, Puente-Gutierrez JJ, et al. Prevalence of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain. *Digestion*. 2015;92(2):78-82.
46. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut* 2021;70:40-54.
47. Nyssen OP, PérezAisa Á, Tepes B, RodrigoSáez L, Romero PM, Lucendo A, et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: Experience from the European Registry on H pylori management (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2020;25(3):e12686.
48. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP, As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National Coordinators. Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2019;24(5):e12630.

49. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977;33(2):363-74.
50. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(1):55-66.
51. Wang Y-K, Kuo F-C, Liu C-J, Wu M-C, Shih H-Y, Wang SS, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol WJG*. 2015;21(40):11221-35.
52. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(36):12847-59.
53. Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015;20(S1):1-7.
54. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049-57.
55. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
56. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988-1013.
57. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1255-68.
58. Calvet X, López-Lorente M-T, Cubells M-J, Barè M, Gálvez E, Molina E. Two-week dual vs. one-week triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection in primary care: a multicentre, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(6):781-6.
59. Martos M, Bujanda L, Salicio Y, Sarasqueta C, Ibarra B, Mendarte U, et al. Clarithromycin for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after culture in high-resistance regions. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1380-4.
60. 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, según la duración y dosis. *Gastroenterol Hepatol*. 1998;21(9):432-6.
61. 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 1-week lansoprazole, amoxycillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(6):775-80.
62. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Savas MC, Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: An epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther*. 2006;28(11):1960-6.
63. Cho DK, Park SY, Kee WJ, Lee JH, Ki HS, Yoon KW, et al. The Trend of Eradication Rate of *Helicobacter pylori* Infection and Clinical Factors That Affect the Eradication of First-line Therapy. *Korean J Gastroenterol*. 2010;55(6):368-75.

64. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(6):581-9.
65. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(7):868-77.
66. Chang YW, Ko WJ, Oh CH, Park YM, Oh SJ, Moon JR, et al. Clarithromycin resistance and female gender affect *Helicobacter pylori* eradication failure in chronic gastritis. *Korean J Intern Med.* 2019;34(5):1022-9.
67. Cai W, Zhou L, Ren W, Deng L, Yu M. Variables Influencing Outcome of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in South China. *Helicobacter.* 2009;14(5):443-8.
68. Gisbert JP, Fernández-Bermejo M, Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo A-B, Mateos-Rodríguez J-M, et al. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(3):495-500.
69. Antos D, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Hänel C, Haferland C, Buchner M, et al. 7-Day Triple Therapy of *Helicobacter pylori* Infection with Levofloxacin, Amoxicillin, and High-Dose Esomeprazole in Patients with Known Antimicrobial Sensitivity. *Helicobacter.* 2006;11(1):39-45.
70. Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, Cuoco L, Pirozzi G, Gasbarrini A, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(10):1339-43.
71. Telaku S, Manxhuka-Kerliu S, Kraja B, Qirjako G, Prifti S, Fejza H. The efficacy of levofloxacin-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg.* 2013;67(5):348-50.
72. Chen P-Y, Wu M-S, Chen C-Y, Bair M-J, Chou C-K, Lin J-T, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(5):427-37.
73. Xiao S-P, Gu M, Zhang G-X. Is levofloxacin-based triple therapy an alternative for first-line eradication of *Helicobacter pylori*? A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 1 de mayo de 2014;49(5):528-38.
74. Gisbert JP, Pérez-Aisa Á, Bermejo F, Castro-Fernández M, Almela P, Barrio J, et al. Second-line Therapy With Levofloxacin After Failure of Treatment to Eradicate *Helicobacter pylori* Infection: Time Trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):130-5.
75. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(6):581-9.
76. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B, Dueñas-Sadornil C, Hernandez-Alonso M, et al. Nonbismuth Quadruple (Concomitant) Therapy: Empirical and Tailored Efficacy versus Standard Triple Therapy for Clarithromycin-Susceptible *Helicobacter pylori* and versus Sequential Therapy for Clarithromycin-Resistant Strains. *Helicobacter.* 2012;17(4):269-76.

77. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut*. 2014;63(2):244-9.
78. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(6):604-17.
79. Toros AB, İnce AT, Kesici B, Sağlam M, Polat Z, Uygun A. A New Modified Concomitant Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in Turkey. *Helicobacter*. 2011;16(3):225-8.
80. Heo J, Jeon SW, Jung JT, Kwon JG, Lee DW, Kim HS, et al. Concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: A randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(9):1361-6.
81. Macías-García F, Bastón-Rey I, de la Iglesia-García D, Calviño-Suárez C, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE. Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter Pylori* infection in an area of high resistance to clarithromycin: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12546.
82. Alcedo J, Gracia M, García-Cámara P, Palacín C, Gallego S, Jimeno-Ayllon C, et al. Prospective comparative study between two first-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication: Non-bismuth quadruple versus bismuth quadruple therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(6):301-9.
83. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. Optimized Nonbismuth Quadruple Therapies Cure Most Patients With *Helicobacter pylori* Infection in Populations With High Rates of Antibiotic Resistance. *Gastroenterology*. 2013;145(1):121-128.e1.
84. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, Kupcinkas L, Bordin D, Pérez-Aisa Á, et al. Room for Improvement in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection, *Journal of Clinical Gastroenterology*: January 05, 2021 - Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.1097/MCG.0000000000001482
85. Shakya Shrestha S, Bhandari M, Thapa SR, Shrestha R, Poudyal R, Purbey B, et al. Medication Adherence Pattern and Factors affecting Adherence in *Helicobacter Pylori* Eradication Therapy. *Kathmandu Univ Med J KUMJ*. 2016;14(53):58-64.
86. Abbasnazari M, Sahraee Z, Mirahmadi M. The Patients' Adherence and Adverse Drug Reactions (ADRs) which are Caused by *Helicobacter pylori* Eradication Regimens. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2013;7(3):462-6.
87. 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(1):6-30.
88. Agudo-Fernández S, González Blanco A. Retrospective analysis of the use of quadruple therapy with bismuth (Pylera®) in real-life clinical practice in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct;41(8):483-489.
89. Tursi A, Franceschi M, Allegretta L, Savarino E, De Bastiani R, Elisei W, et al. Effectiveness and Safety of Pylera® in Patients Infected by *Helicobacter Pylori*: A Multicenter, Retrospective, Real Life Study. *Dig Dis*. 2018;36:264-8.
90. Pérez-Arellano E, Rodríguez-García MI, Galera Rodenas AB, de la Morena-Madrigal E. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with a new bismuth-based quadruple therapy in

- clinical practice. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar;41(3):145-152. 91. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2338-51.
92. Macy E. Penicillin and Beta-Lactam Allergy: Epidemiology and Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(11):1-7.
  93. Thamer M, Ray NF, Henderson SC, Rinehart CS, Sherman CR, Ferguson JH. Influence of the NIH Consensus Conference on *Helicobacter pylori* on physician prescribing among a Medicaid population. *Med Care*. 1998;36(5):646-60.
  94. Na'amnih W, Ben Tov A, Bdair-Amsha A, Cohen S, Tsamir J, Chodick G, et al. Physicians' adherence to management guidelines for *H. pylori* infection and gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. *Isr J Health Policy Res*. 2020;9(1):28.
  95. Ben Tov A, Na'amnih W, Bdair-Amsha A, Cohen S, Tzamer J, Chodick G, et al. A survey of primary-care pediatricians regarding the management of *Helicobacter pylori* infection and celiac disease. *Isr J Health Policy Res*. 2019;8(1):88.
  96. Ament SMC, de Groot JJA, Maessen JMC, Dirksen CD, van der Weijden T, Kleijnen J. Sustainability of professionals' adherence to clinical practice guidelines in medical care: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008073.
  97. Lee JM, Deasy E, O'Morain CA. *Helicobacter pylori* eradication therapy: a discrepancy between current guidelines and clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(4):433-7.
  98. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet Lond Engl*. 1993;342(8883):1317-22.
  99. Laredo V, Sostres C, Alfaro E, Arroyo MT, Lanás Á. Management of *Helicobacter pylori* infection at the primary care level. The implementation of specific counseling improves eradication rates. *Helicobacter*. 2019 Jun;24(3):e12586.
  100. Makristathis A, Hirschl AM, Mégraud F, Bessède E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(S1):e12641.
  101. Pastukh N, Binyamin D, On A, Paritsky M, Peretz A. GenoType® HelicoDR test in comparison with histology and culture for *Helicobacter pylori* detection and identification of resistance mutations to clarithromycin and fluoroquinolones. *Helicobacter*. 2017;22(6):e12447.
  102. Güven B, Gülerman F, Kaçmaz B. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in a pediatric population in Turkey: A cross-sectional study. *Helicobacter*. 2019;24(3):e12581.
  103. Pokhrel N, Khanal B, Rai K, Subedi M, Bhattarai NR. Application of PCR and Microscopy to Detect *Helicobacter pylori* in Gastric Biopsy Specimen among Acid Peptic Disorders at Tertiary Care Centre in Eastern Nepal. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019;2019:3695307.
  104. Saez J, Belda S, Santibáñez M, Rodríguez JC, Sola-Vera J, Galiana A, et al. Real-Time PCR for Diagnosing *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding: Comparison with Other Classical Diagnostic Methods. *J Clin Microbiol*. 2012;50(10):3233-7.
  105. Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4629-60.



