

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
FACULTAT DE MEDICINA,  
BARCELONA 2002

---

MANEJO DE LA INFECCIÓN  
POR *Helicobacter pylori*  
EN ATENCIÓN PRIMARIA

---

TESIS DOCTORAL  
Emilio Gené Tous

DIRIGIDA POR:  
Dr Rafael Azagra Ledesma  
Dr Xavier Calvet Calvo

"Pensa lluitant, viu estimant, no afluixis mai"

Biel Majoral

A Na Cristina,  
A les meves ties,  
Als meus pares.

## Dedicatorias

A mis padres César y María (E.P.D.), que pusieron las bases de este proyecto con esfuerzo, sacrificio y dedicación.

A mis tías, en especial María y Concha, con quien me crié. Ellas han trabajado para que continuara mi formación como persona y como médico siendo capaces de adaptarse a los sucesivos cambios y comprender el salto generacional existente.

A mi mujer, Cristina, por la paciencia y dedicación durante estos años de preparación de la tesis y por creer siempre en mi capacidad de trabajo siendo el punto de apoyo en innumerables momentos de dudas.

## Agradecimientos:

Al Dr. Rafael Azagra por tutorizar mi periodo formativo como médico de familia con quien aprendí la importancia de la medicina de atención primaria y despertó mi interés científico al introducirme en esta línea de investigación.

Al Dr. Xavier Calvet por ofrecerme la oportunidad de desarrollar esta tesis doctoral continuando la línea de investigación iniciada años atrás. Admiro su capacidad de trabajo y de diálogo.

A Nuria Altimira por su disponibilidad y por su estímulo constante e incondicional. Por su participación y colaboración técnica tanto en la primera edición del curso de doctorado como en la preparación de las diferentes comunicaciones realizadas. Por hacer fácil lo más difícil.

A todos los profesores –Isabel Sanfeliu; Eva Musulen; Rafael Campo; Gerard Martínez; Neus García; Montserrat Forné; Jaume Benavent; Mercè Barenys; Gerard Urrutia; Mercè Vergara- que con su participación han hecho posible las dos ediciones del curso de doctorado y formación continuada sobre la “Dispèpsia i infecció per *Helicobacter pylori* a l’Atenció primària”.

A los médicos que han participado en la elaboración de los diferentes artículos que componen esta tesis – Xavier Calvet; Rafael Azagra; Teresa López; M<sup>a</sup> Jesús Cubells; Thais López; Josep Maria Bonet; Francesc Solé; J.P. Gisbert- agradecerles su colaboración tanto en la recogida de datos como en la revisión final de los documentos y en los trámites burocráticos que han permitido realizar alguno de los trabajos.

A la Universitat Autònoma de Barcelona por haberme dado las facilidades necesarias para llevar adelante esta tesis y muy particularmente a Rosa M<sup>a</sup> Violeta por su ayuda y por hacer posible lo imposible.

A los laboratorios farmacéuticos que han participado y financiado el curso de formación continuada sin cuya ayuda no hubiera sido posible. A Carmina

Beltran por su profesionalidad, soporte moral y por hacer posible otra forma de visita médica.

Al Hospital de Sabadell -Corporació Parc Taulí- donde realicé mi formación hospitalaria de la residencia de Medicina Familiar y Comunitaria, a todos y cada uno de los servicios donde roté por su acogida y enseñanzas. En especial, a todos los integrantes de la Unidad de Cuidados Paliativos y en particular a Isidre Grimau con quien aprendí la importancia del trabajo en equipo. Su ejemplo, profesionalidad y dedicación tanto al paciente como al residente deberían servir de ejemplo a los médicos en formación.

Al CAP Badía del Vallés donde me formé como médico de familia. A todos mis compañeros de residencia con quien compartí inquietudes e ilusiones. A Xavier. Rodriguez Poblador quien me cedió mi primer libro sobre *Helicobacter pylori*. A Ana Pérez del Molino con la que realizamos las primeras comunicaciones sobre *Helicobacter pylori*. A Isabel Faura con la que me une una estrecha amistad y en la que aprecio sus consejos. A Montserrat Montasell compañera de residencia y amiga, por estar ahí en los momentos difíciles y cuya sencillez y profesionalidad sirva de ejemplo a todos los residentes de medicina de familia que se formen con ella.

A todos los residentes que han rotado por el dispositivo de urgencias de la Corporació Parc Taulí por todas las cosas que hemos aprendido juntos y por mantener vivo ese espíritu de aprendizaje continuo.

A todas las personas del dispositivo de urgencias de la Corporació Parc Taulí gracias por compartir estos cinco años de trabajo, mirando las cosas como podrían ser y preguntando: ¿por qué no?

A toda mi familia por el apoyo y cariño recibido, y por estar presentes en la lectura de la tesis, en especial a mi primo Martí Gené, que ha sido mi punto de referencia durante los años de mi formación médica y de mi formación como persona.

A todas mis amistades, simplemente por estar ahí y en especial a Daniel Elies, amigo y “casi hermano”, mi reconocimiento como profesional de la medicina, como persona fiel a sus ideas y mi agradecimiento por ser amigo de sus amigos.

Al colegio de Jesuitas de Palma (Montesión) donde estudié EGB, el bachillerato y el COU, agradecerles la formación recibida y la creencia en unos ideales basados en la ilusión, el estímulo y el esfuerzo constante, que han marcado buena parte de mi forma de ser.

Finalmente, quiero agradecer a todos los pacientes que he visitado como médico, toda la medicina y humanidad que me han enseñado, enseñanzas éstas, que no se aprenden en los libros ni en las facultades.

---

# **MANEJO DE LA INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori* EN ATENCIÓN PRIMARIA**

---

**Tesis presentada para optar al grado de doctor  
en Medicina por:  
EMILIO GENÉ TOUS.**

## A. INTRODUCCIÓN

---

1. Descubrimiento de <i>Helicobacter pylori</i> .....	6
2. Microbiología .....	7
3. Epidemiología .....	10
4. Métodos diagnósticos .....	11
5. Tratamiento .....	12
6. Manejo de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en atención primaria. ....	13
6.1. La avalancha de información. ....	13
6.2. Diferencias entre atención primaria y especializada en la aplicación del tratamiento erradicador. ....	18
6.3. La accesibilidad a las pruebas diagnósticas. ....	20
6.4. La atención integral del paciente por parte del médico de familia. ....	22
6.4.1. Tratamiento empírico en pacientes sintomáticos con diagnóstico previo de úlcera duodenal.....	23
6.4.2. ¿Es necesario comprobar la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> ? .....	24
6.4.3. Estudio del paciente con dispepsia en atención primaria. Estrategia inicial.....	26
6.5. El consumo de recursos sanitarios y la disminución de costes.....	29
6.6. ¿Cuál es el tratamiento de elección en atención primaria?.....	31
6.7. Medicina de familia y salud comunitaria .....	32
7. La relación entre niveles asistenciales.....	34

## B. OBJETIVO

---

Objetivo de la tesis .....	37
----------------------------	----

## C. ARTÍCULOS

---

C.1. Beneficios del tratamiento erradicador de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes ulcerosos en un centro de atención primaria. ....	40
C.2. Diagnosis of <i>Helicobacter pylori</i> after triple therapy in uncomplicated duodenal ulcers- a cost-effectiveness analysis. ....	47
C.3. What is the optimal length of proton pump inhibitor Based triple therapies for <i>Helicobacter pylori</i> ? A cost-Effectiveness analysis. ....	58
C.4. Manejo de la dispepsia, la enfermedad ulcerosa y la Infección por <i>Helicobacter pylori</i> en atención primaria. ....	69

## D. DISCUSIÓN

---

Discusión de los artículos. ....	94
----------------------------------	----

## E. CONCLUSIONES

---

Conclusiones de los artículos. ....	103
-------------------------------------	-----

## F. BIBLIOGRAFÍA

---

Bibliografía. ....	105
--------------------	-----

---

# Introducción

---

La visión del médico respecto a la enfermedad ulcerosa ha variado profundamente en las últimas décadas. Durante muchos años, el único tratamiento realmente útil para la úlcera péptica fue la cirugía. El tratamiento médico consistía en antiácidos, un seguimiento estricto de la dieta y el cambio del patrón de conducta. Se sugería incluso que el paciente no debía luchar contra la enfermedad sino aceptarla (1,2). Incluso tras la aparición de la cimetidina en la década de los 70', la enfermedad ulcerosa siguió siendo una enfermedad de curso crónico, con una tasa de recidiva anual del 70-80%. La relación entre factores endógenos, secreción ácida y úlcera péptica estaba profundamente arraigada en la cultura médica. Por ello, la comunicación de Barry Marshall en el Congreso Internacional de Bruselas en 1983, presentando la asociación entre *Helicobacter pylori* y gastritis crónica fue calificada como "la cosa más ridícula jamás oída" (3). Sin embargo, se trataba de uno de los descubrimientos médicos más importantes de los últimos 25 años.

Paralelamente al descubrimiento de *Helicobacter pylori*, en 1984 se inició la reforma de la atención primaria en España. Con esta reforma, se potenciaba la importancia de la medicina de la familia y la comunidad, la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad y la interrelación con otros profesionales sanitarios. El médico de familia –como consecuencia de dicha reforma sanitaria- es en la actualidad la principal puerta de entrada del paciente en el sistema sanitario público y ejerce la función de filtro para casi toda la asistencia especializada (4).

## 1. DESCUBRIMIENTO DE *Helicobacter pylori*

La existencia de bacterias helicoidales tanto en el estómago del hombre como en distintas especies animales, se conoce desde hace dos siglos (5). En 1981 en el Royal Perth Hospital, Barry Marshall se encontraba en su tercer año de residencia en Medicina Interna cuando al iniciar su rotación por gastroenterología, coincidió con Robin Warren –histopatólogo del mismo hospital. En ese mismo año los dos juntos, con la colaboración de un microbiólogo, Goodwin, inician un estudio prospectivo en 100 pacientes que acudían para someterse a una endoscopia oral. A estos pacientes se les tomó de forma rutinaria biopsias de antro gástrico. El resultado fue que en el 98% de los pacientes que presentaban histológicamente una gastritis crónica activa existían microorganismos espirales en la superficie mucosa, y que el 80% de los pacientes con una úlcera gástrica padecían también la infección (6).

En abril de 1982, cuando habían sido estudiados 30 pacientes, lograron aislar por primera vez la bacteria de forma fortuita tras varios intentos fallidos utilizando medios de crecimiento específicos para el aislamiento de *Campilobacter jejuni*. Fue con motivo de unas vacaciones de Semana Santa, cuando las placas de cultivo se quedaron accidentalmente cuatro días en la estufa. A la vuelta de las vacaciones, observaron la presencia en dichas placas de un microorganismo que hoy conocemos como *Helicobacter pylori*. Este hallazgo casual en el contexto de una investigación, abrió una nueva etapa en la historia de la medicina, y en especial de la enfermedad ulcerosa péptica.

En 1984, Marshall decide ingerir un inóculo bacteriano de una cepa procedente de un paciente con dispepsia no ulcerosa. Previamente se realizó una endoscopia con biopsia gástrica para demostrar que la mucosa gástrica era normal. Marshall desarrolló un cuadro histológico de gastritis aguda (7). Esta experiencia demostró tanto la posibilidad de que la bacteria identificada como *Campylobacter pylori* infectara una mucosa normal, como la relación causal entre la contaminación bacteriana y la gastritis.

## 2. MICROBIOLOGÍA

En 1983 , en el Second International Work-shop on Campylobacter Infections, Skirrow sugirió que las bacterias descritas por Warren y Marshall, debían recibir la denominación de *Campylobacter pyloridis* por su localización preferente en las proximidades del píloro (8). En 1984, Marshall y Goodwin proponen el nombre de *C. pyloridis* que en 1987 pasa a denominarse *Campylobacter pylori* por razones gramaticales para adaptarla a la gramática latina (9). El nombre actual de ***Helicobacter pylori*** es fruto de un conocimiento más exacto de las características de la bacteria, al ver que difería de las bacterias del género Campylobacter.

### **2.1. Características morfológicas:**

*Helicobacter pylori* es un bacilo gramnegativo, helicoidal, curvo, de bordes redondeados con un tamaño de 0,5 a 1 µm de ancho y 2,5 a 4,5 µm de

largo (10). Es catalasa y oxidasa positivo, caracterizándose por hidrolizar rápidamente la urea. La presencia de 1 a 8 flagelos polares envainados con una estructura terminal en forma de bulbo le confieren motilidad, constituyendo un factor de virulencia importante.

## **2.2. Factores de invasión, adhesión y citotoxicidad de *H. pylori*:**

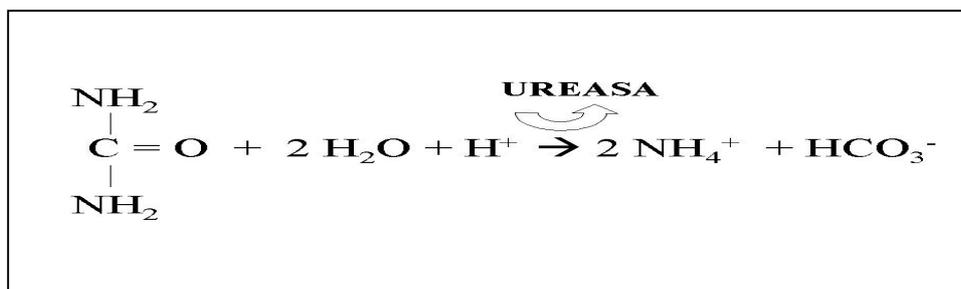
### **2.2.1. Invasión:**

2.2.1.1. MOVILIDAD. Esta característica le permite desplazarse por el moco viscoso que cubre las células epiteliales de la mucosa gástrica y penetrar en las células. Los flagelos polares le facilitan el desplazamiento.

2.2.1.2. MORFOLOGÍA ESPIRAL. Su forma espiral le confiere mayores ventajas para moverse en medios viscosos y colonizar la mucosa del estómago y del intestino.

2.2.1.3. ACTIVIDAD UREASA. Esta enzima le permite sobrevivir en un medio tan ácido y adverso como el estómago. A partir de la urea y gracias a la ureasa, se produce amonio y bicarbonato, con lo que el medio se alcaliniza y crea un microambiente alrededor de *Helicobacter pylori* que le protege de la acidez gástrica (11).

**Figura 1.** Reacción de hidrólisis de la urea catalizada por la ureasa.



### **2.2.2. Adhesión.**

2.2.2.1. ADHESINAS. *Helicobacter pylori* tiene un tropismo especial por la mucosa gástrica del antro. Aunque la mayoría de los *Helicobacter pylori* están libres en el moco, una proporción de ellos están adheridos a las células epiteliales del tejido gástrico. La adhesión es un requisito imprescindible para que la bacteria pueda colonizar la superficie de la mucosa y dar lugar a su actividad citotóxica (11).

### **2.2.3. Citotoxicidad.**

2.2.3.1. CATALASA. Protege al microorganismo del efecto tóxico de los radicales libres de oxígeno. *Helicobacter pylori* favorece la síntesis de estos radicales a través de la modificación del metabolismo celular, de la producción de citoquinas y factores del crecimiento o de la activación de neutrófilos o macrófagos, siendo otro factor importante en la patogénesis de la enfermedad.

2.2.3.2. FOSFOLIPASA. *Helicobacter pylori* tiene actividad fosfolipasa A2 que genera lisolecitinas, que es un agente mucolítico, con lo que el moco pierde viscosidad y su poder de retrasar la difusión de H<sup>+</sup>, facilitando el movimiento de *Helicobacter pylori* a través de la mucosa gástrica.

2.2.3.3. CITOTOXINA VACUOLIZANTE. Aproximadamente la mitad de las cepas de *Helicobacter pylori* producen una citotoxina extracelular que causa vacuolización en el citoplasma de las células eucariotas (VacA). El gen VacA es el que va a dar lugar a esta citotoxina vacuolizante y aunque parece estar presente en todas las cepas de *Helicobacter pylori* sólo la mitad expresan la citotoxina y, por tanto, la actividad citotóxica (12).

El gen VacA tiene dos familias de alelos de la región media (m1, m2) y tres familias de alelos de la secuencia señal (s1a,s1b,s2) que parecen estar relacionadas con distintos grados de virulencia entre las cepas.

2.2.3.4. CagA. Es una toxina proteica que modifica la membrana celular favoreciendo la adhesión de *Helicobacter pylori* a la célula. Además, CagA, induce la síntesis de citoquinas, en particular Interleuquina-8 (IL-8). Aunque la relación entre CagA y patología gastroduodenal no es constante, los individuos infectados por *Helicobacter pylori* en los que está presente funcionalmente CagA, presentan una mayor densidad bacteriana a nivel antral, mayor intensidad de fenómenos inflamatorios, mayor concentración mucosa de IL-8 y, por tanto, un riesgo más elevado de ulcera péptica.

### **3. EPIDEMIOLOGÍA**

La infección por *Helicobacter pylori* está distribuida por todo el mundo, pero es mucho más común en los países en vías de desarrollo, donde más de la mitad de la población está infectada a los 10 años y la incidencia de la infección se eleva a más del 80% en los adultos jóvenes. En los países desarrollados hay un aumento gradual de la prevalencia durante la vida, hasta llegar al 70% en la séptima década (13).

La infección se adquiere durante la infancia, es crónica y es probable que persista durante toda la vida del individuo a menos que se erradique inadvertidamente con antibióticos administrados por otro motivo (14). En los países desarrollados es muy infrecuente -inferior al 1% anual- la reinfección

después de la erradicación con éxito (15), si bien se han descrito tasas de reinfección cercanas al 15% en países en vías de desarrollo (16).

Se desconoce el modo de transmisión de *Helicobacter pylori*, pero los datos epidemiológicos apoyan las vías fecal-oral u oral-oral (vómitos, diarrea, ...) (17). La infección por *Helicobacter pylori* carece de reservorios naturales o animales conocidos.

El factor de riesgo más importante implicado en la transmisión de *Helicobacter pylori* además de la edad es la precariedad socioeconómica. Se han investigado numerosos factores a este respecto, pero todos tienen el nivel económico bajo como denominador común. Así, se han identificado como factores implicados en la transmisión, el hacinamiento (18), el agua contaminada (19), compartir una misma cama y el hecho de ser una familia numerosa. También se han descrito como factores de riesgo, vivir en comunidades cerradas, como hogares para las personas con discapacidades de aprendizaje o los hospitales para enfermos crónicos. En estas circunstancias el contacto entre los individuos es más estrecho de lo normal y las condiciones higiénicas pueden ser peores.

#### **4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

Los métodos diagnósticos de la infección por *Helicobacter pylori* se dividen en directos e indirectos, en función de la demostración directa de *Helicobacter pylori* mediante el estudio de muestras obtenidas por endoscopia

y biopsia gástrica (métodos directos o invasivos) o la utilización de las características del germen y la respuesta inmunológica del huésped para establecer el diagnóstico (métodos indirectos o no invasivos).

Los *métodos directos* incluyen la histología, el cultivo bacteriano o la prueba rápida de la ureasa (CLO test). Los *métodos indirectos* son el test de la urea marcada con C<sup>13</sup> (test aliento, TAUC13), la serología, o la detección de antígeno de *Helicobacter pylori* en heces.

## **5. TRATAMIENTO**

Hoy sabemos que más del 90% de las úlceras se relacionan con la infección por *Helicobacter pylori* (20). Por ello, en la actualidad se considera totalmente incorrecto realizar únicamente tratamiento antisecretor en los pacientes con úlcera péptica. El tratamiento de elección de la úlcera péptica asociada a infección por *Helicobacter pylori* es la erradicación de la infección. La erradicación efectiva, no solamente cicatriza la úlcera de manera tanto o más eficaz que el tratamiento antisecretor, sino que, además, reduce prácticamente a cero el riesgo de recidiva.

*Las indicaciones* del tratamiento erradicador son en la actualidad: los pacientes con úlcera péptica, duodenitis erosiva o linfoma MALT de bajo grado (21-24).

*El tratamiento de erradicación* mayoritariamente recomendado por las diferentes sociedades científicas y reuniones de consenso, consiste en la asociación de un inhibidor de la bomba de protones a dosis estándar cada 12 horas, claritromicina 500 mg cada 12 horas y amoxicilina 1 g cada 12 horas durante 7 días (21-24). Las tasas de curación obtenidas en nuestro medio con esta pauta son de alrededor del 85% (25).

## **6. MANEJO DE LA INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori* EN ATENCIÓN PRIMARIA.**

### **6.1. La avalancha de información y la respuesta en el ámbito de la atención primaria.**

Han pasado solamente 18 años, desde que Robin Warren y Barry Marshall describieran la infección por *Helicobacter pylori* y su relación con la gastritis crónica (6). En este corto periodo se ha acumulado una amplísima evidencia científica que demuestra el papel patogénico de dicha bacteria en enfermedades del aparato digestivo (26-29). Se han publicado más de 11.000 artículos científicos y el ritmo de publicación no ha parado de crecer. Como ejemplo, actualmente se publican más de 150 artículos mensuales sobre el tema.

La avalancha de conocimientos sobre la infección por *Helicobacter pylori* y su tratamiento en un periodo de tiempo tan corto, ha hecho que la divulgación y la asimilación de los mismos no siempre hayan sido una realidad. Estudios comparando la actitud de gastroenterólogos y médicos de familia ponen de

manifiesto que las revistas médicas son la principal fuente de información sobre *Helicobacter pylori* para ambos colectivos. Dado que el abanico de áreas de interés es más amplio en contenidos, es lógico que el volumen de información que recibe el médico de familia sea más limitado. Por ello, la asistencia a congresos o la influencia de la industria farmacéutica tienen también una importancia específica en los médicos de atención primaria (30). El acceso a la información médica se ha visto favorecido por el auge de las telecomunicaciones y la puesta en marcha de Internet en la década de los 90, sin embargo, muchos Centros de Atención Primaria han tenido un acceso limitado a estas nuevas tecnologías.

A pesar de las dificultades, el médico de atención primaria no ha sido un mero espectador de estos acontecimientos, sino que también ha contribuido a la investigación sobre patologías prevalentes y específicamente sobre *Helicobacter pylori* (31-34). En atención primaria se ha fomentado la elaboración de normas de actuación conjuntas entre los diferentes niveles asistenciales de atención sanitaria tanto en nuestro país (35) como en el ámbito europeo (21,22).

#### **6.1.1. Reuniones de consenso. Un intento por unificar criterios y difundir la información.**

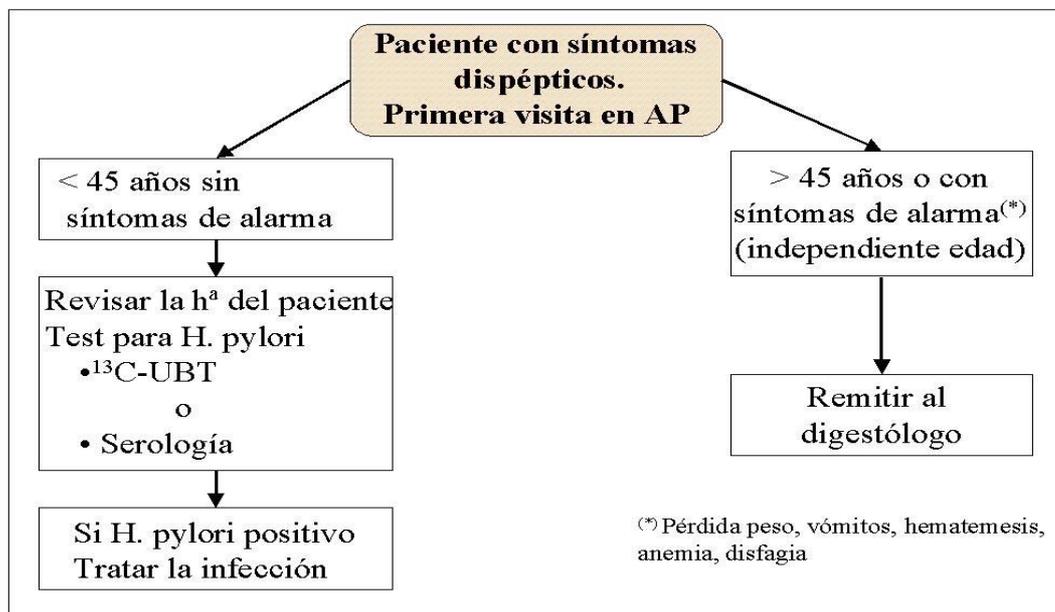
Las reuniones de consenso se iniciaron a mediados de los años 90 para unificar criterios y crear líneas comunes que permitieran marcar las directrices

a seguir, pero sobre todo para divulgar el conocimiento científico sobre la infección por *Helicobacter pylori* y su tratamiento (21-24,36,37).

Después de 10 años de investigación, el primer intento para consensuar el tratamiento erradicador como la mejor alternativa terapéutica para la enfermedad ulcerosa (38) lo realizó el *National Institutes of Health* (NIH) en *EEUU* en 1994. En la primera conferencia de consenso, “*Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease” , se analizó la relación causal entre *Helicobacter pylori* y las enfermedades gastrointestinales, cómo diagnosticar y tratar la infección por *Helicobacter pylori*, qué beneficios aporta el tratamiento erradicador, cuáles serían las indicaciones del tratamiento, a la vez que se definieron las líneas de futuras investigaciones (23).

Dos años más tarde, la aplicación de las recomendaciones del NIH de 1994 seguía siendo muy limitada (39,40). En 1996, el grupo europeo para el estudio del *Helicobacter pylori* (EHPSG) convocó la *reunión de Consenso de Maastrich* (21). El objetivo de esta reunión, fue marcar unas guías europeas que pudieran ser aplicadas en la práctica clínica tanto en la atención primaria como en centros especializados. Aquí surge el concepto de “test and treat” como estrategia de abordaje de la dispepsia en atención primaria (figura 2).

**Figura 2.** “test and treat”. Recomendación del Consenso de Maastrich para la aproximación diagnóstica al paciente con dispepsia en atención primaria.



El primer intento específico de reunión de consenso en atención primaria lo lleva a cabo la *Sociedad Europea de Gastroenterología en Asistencia Primaria* (ESPCG), que en 1998 celebró en *Zurich* una conferencia de consenso (22) con el objetivo de identificar los temas claves en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* y desarrollar una serie de recomendaciones, que pudieran ser aplicadas al amplio espectro de pacientes que son atendidos en atención primaria (figura 3).

**Figura 3.** El manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. Orientaciones para el médico europeo de asistencia primaria. Sociedad Europea de Gastroenterología en Asistencia Primaria (ESGPC). Zurich 1998.

❶ Considerar tratamiento erradicador en:

- \* Pacientes con **nuevo diagnóstico** de úlcera gástrica o duodenal
- \* Pacientes con **diagnóstico previo** de úlcera gástrica o duodenal, con **recidiva de síntomas** o que precisen de **terapia antisecretora a largo plazo**.
- \* Pacientes que **acuden nuevamente a la consulta** tras controlarse inicialmente sus síntomas dispépticos

❷ La **prueba del aliento con urea**, o en determinados países una endoscopia y biopsia, son las pruebas diagnósticas de referencia para la detección de la infección por *H. pylori*. La prueba del aliento es la prueba de mayor utilidad para confirmar la cura de la infección.

❸ Los tratamientos recomendados para la erradicación de *H. pylori* son:

**Tratamiento de primera elección:**  
**IBP (en dosis estándar) + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1g**  
Todos administrados dos veces al día durante una semana.

Régimen alternativo:  
En áreas geográficas con baja incidencia de resistencias al metronidazol una alternativa apropiada es  
**IBP + claritromicina + metronidazol**

❹ El conocimiento de las **tasas de resistencia** al metronidazol y a la claritromicina, tanto nacionales como locales, es esencial para la eficacia del tratamiento.



En nuestro país, se celebró en Madrid en 1999 la *Conferencia Española de Consenso sobre la infección por Helicobacter pylori* con la presencia, aunque limitada, de representantes de atención primaria (24,37).

En el ámbito de la atención primaria cabe destacar la iniciativa conjunta de la sociedad catalana de medicina familiar y comunitaria y la sociedad catalana de gastroenterología. Mediante reuniones de consenso conjuntas, se elaboró la *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia y las enfermedades relacionadas con la infección por Helicobacter pylori en Atención Primaria* cuya segunda edición revisada se ha publicado recientemente (35). Tanto la Conferencia Española como la Guía de práctica clínica realizada en Cataluña, presentan una línea más conservadora que los

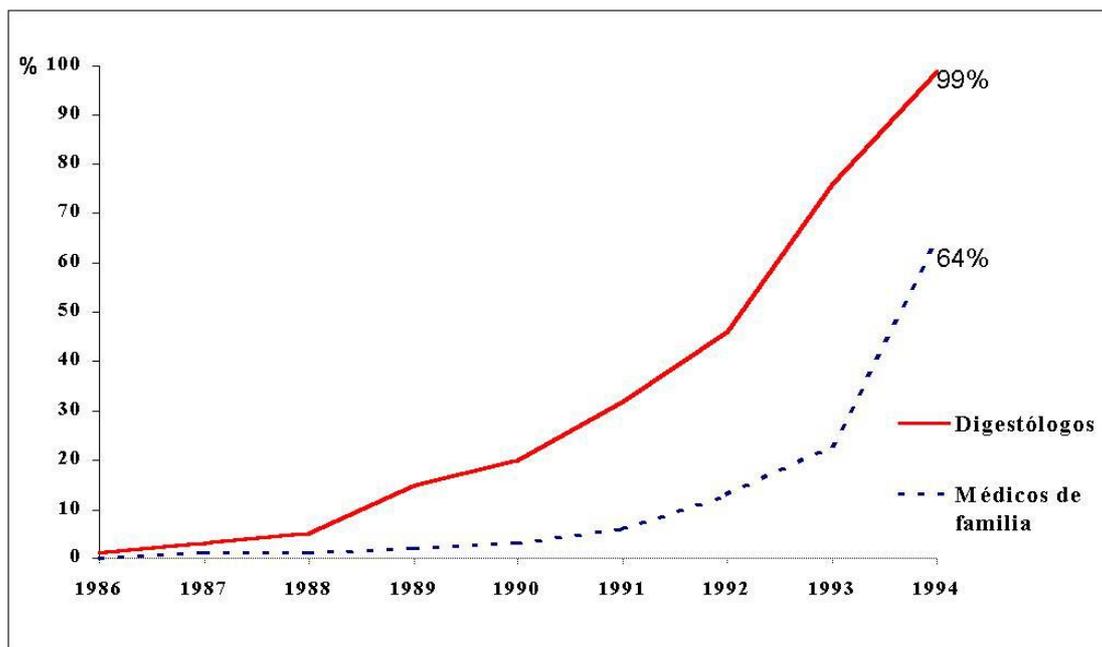
consensos europeos. Así frente al “test and treat” recomendado en Maastrich, aconsejan endoscopia inicial para el estudio de los pacientes con dispepsia no estudiada. La Conferencia española recomienda la comprobación sistemática de la erradicación de *Helicobacter pylori* después de realizar el tratamiento, a diferencia de otros consensos.

## **6.2. Diferencias entre atención primaria y especializada en la aplicación del tratamiento erradicador.**

Se han publicado múltiples estudios con el objetivo de examinar la aplicación de la evidencia científica sobre la enfermedad ulcerosa y su relación con la infección por *Helicobacter pylori*, así como las diferencias en cuanto a su aplicación entre médicos de familia, especialistas en medicina interna y gastroenterólogos (30,41-44). Todos ellos aparecen a partir de la primera reunión de consenso de 1994 (23). No hay discrepancia en los resultados de dichos trabajos. Aunque la adopción de tratamiento erradicador, se va generalizando con el paso del tiempo, han sido los digestólogos los primeros en incorporarlo. En 1994, un 99% de éstos lo había puesto en práctica en alguna ocasión, frente al 64% de los médicos de atención primaria (41,42). La demora media entre ambos grupos para incorporar el tratamiento erradicador como estrategia terapéutica, fue de 21 meses (Figura 4). Estudios previos en otras áreas de la medicina ya observaron la existencia de un retraso entre la demostración de la eficacia de un nuevo tratamiento y su incorporación en la práctica clínica (45-47).

Esta situación no ha sido diferente en el caso del tratamiento del *Helicobacter pylori*. Los principales factores que influyen en el retraso en la utilización del tratamiento de erradicación por los médicos de familia parecen ser tres: la mayor información de los gastroenterólogos sobre el tema, una actitud más conservadora por parte de los médicos de familia (30) y una limitación en la accesibilidad tanto a las pruebas diagnósticas como al conocimiento emergente.

**Figura 4.** Introducción del tratamiento erradicador por parte de los médicos de familia y digestólogos en atención primaria.



Estudios realizados en EEUU o Inglaterra indican que la prescripción de tratamiento erradicador en pacientes con úlcera es (o era hace muy pocos años) muy baja (3-10%) con respecto a otras alternativas terapéuticas como los inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores tipo 2 de la histamina (38-40). Este hecho resalta la necesidad de hacer llegar la evidencia científica especialmente a los médicos de atención primaria, dado

que la mayor parte de los pacientes con úlcera se controlan a este nivel (39). Así, y a pesar de esta mayor dificultad en el acceso a la información y de los retrasos en la aplicación del tratamiento erradicador, los estudios publicados muestran que los médicos de atención primaria son los que realizan un mayor porcentaje de las indicaciones de tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (65-73%) (40).

En cuanto a las pautas de tratamiento, hay que destacar que un porcentaje no desdeñable de médicos, tanto especialistas como médicos de familia utiliza pautas erradicadoras inefectivas, si bien los médicos de atención primaria lo hacen en un mayor número de ocasiones (22%) (30).

En referencia a las indicaciones de tratamiento, tanto los médicos de atención primaria (60-89%) como los gastroenterólogos (90-99%), reconocen la relación causal entre úlcera péptica y *Helicobacter pylori* (41). Por el contrario, la relación entre la dispepsia no ulcerosa o el cáncer gástrico y *Helicobacter pylori* no fue mayoritariamente aceptado por ninguno de los dos grupos (30,41,44). Además, el reconocimiento de las indicaciones adecuadas no siempre implica su aplicación. Así, Breuer et al. observaron que los médicos de familia tratan hasta en un 35% de los casos a todos los pacientes con test para *Helicobacter pylori* positivo independientemente de la patología de base (44).

### **6.3. La accesibilidad a las pruebas diagnósticas.**

Los métodos diagnósticos para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* descritos con anterioridad, son los recursos utilizables en

una situación ideal o teórica. El médico de familia no siempre dispone de dichas pruebas, o tiene una accesibilidad limitada por la lista de espera (métodos directos). Este es uno de los factores implicados en las diferencias entre atención especializada y atención primaria respecto al manejo de la infección por *Helicobacter pylori*.

Durante 1998 el grupo de estudio de la dispepsia y las enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*, formado por miembros de la Sociedad Catalana de Medicina de Familia y Comunitaria y la Sociedad Catalana de Digestología, llevaron a cabo un trabajo cuyo objetivo era evaluar la actitud seguida por los médicos de Atención Primaria de 38 centros reformados del área metropolitana de Barcelona, frente al diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (48). El estudio se realizó mediante un cuestionario autoadministrado.

Un 96,8% de los médicos tenían acceso a solicitar desde su consulta una endoscopia digestiva alta, pero tan sólo un 56% con una demora inferior a un mes. Un 30% no podía solicitar el test del aliento con urea marcada con C<sup>13</sup>, y más de un 50% tampoco podía solicitar una serología IgG para la detección de *Helicobacter pylori*.

Esta limitación de recursos, en un área geográfica probablemente bien dotada con respecto al entorno estatal, resalta las dificultades que habitualmente encuentra el médico de familia para cumplir su función y obliga a adaptar la práctica diaria para minimizar la repercusión de estos hechos en el

paciente. Esta afirmación es aplicable tanto a la práctica clínica en general como específicamente al tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*.

#### **6.4. La atención integral del paciente por parte del médico de familia.**

Una de las grandes ventajas en atención primaria es el conocimiento del entorno bio-psico-social del paciente y la continuidad del cuidado en el tiempo gracias a la facilidad que tiene el paciente para acceder a la consulta de su médico de familia. Estas características permiten ser menos agresivo a la hora de realizar pruebas diagnósticas y utilizar pautas terapéuticas de forma más empírica. Así, es frecuente que si el paciente se encuentra mal, o la respuesta al tratamiento es inadecuada, volverá a consultar a su médico de familia. Esta continuidad en la asistencia, hace que el médico de familia esté acostumbrado a trabajar con un cierto grado de incertidumbre y requiera un menor apoyo de técnicas diagnósticas. En patologías infecciosas es muy frecuente realizar tratamientos antibióticos empíricos sin realizar previamente ninguna prueba diagnóstica, por ejemplo en el paciente con broncopatía crónica que presenta clínica de sobreinfección respiratoria o en una paciente con infecciones de orina de repetición no complicadas. En estos casos, tampoco se realizan controles después del tratamiento antibiótico si el paciente está asintomático (49).

En el contexto de este mayor conocimiento del entorno del paciente, de la continuidad del cuidado y de la limitación de las pruebas diagnósticas es donde se justifican algunos aspectos controvertidos del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria.

#### **6.4.1. Tratamiento empírico en pacientes sintomáticos con diagnóstico previo de úlcera duodenal:**

Son muchos los pacientes en atención primaria, que fueron diagnosticados de enfermedad ulcerosa hace años, sin que se determinara la presencia de *Helicobacter pylori*. Aun en la actualidad no es inusual que, frente a la demora en el acceso a la endoscopia, muchos pacientes sean diagnosticados de úlcera duodenal por radiología con contraste baritado. ¿Se debe en estos pacientes realizar tratamiento erradicador sin demostrar la presencia de *Helicobacter pylori*?

Los factores que más frecuentemente se asocian con el diagnóstico de las úlceras duodenales *Helicobacter pylori* negativas son la ingesta de antiinflamatorios no esteroides (AINE) y el tratamiento previo con antibióticos o inhibidores de la bomba de protones. Si excluimos los pacientes con estos antecedentes, la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en las úlceras duodenales es prácticamente del 100%, por lo que en estos casos existe una base científica que justifica el tratamiento erradicador empírico sin realizar confirmación previa de la infección (20,50,51).

Así, un estudio de coste-efectividad en atención primaria realizado por Badia et al. comparó el tratamiento erradicador empírico frente a diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* pre y post-tratamiento y frente al diagnóstico de *Helicobacter pylori* solamente antes del tratamiento (52). El estudio concluyó que la estrategia más coste-efectiva en el paciente diagnosticado de úlcera duodenal es el tratamiento erradicador empírico. La justificación de estos

resultados es que las técnicas diagnósticas tienen un porcentaje no despreciable de falsos negativos.

Si se determina la presencia de infección, los resultados negativos del test -la gran mayoría falsos negativos dado que la prevalencia de infección en este grupo es prácticamente del 100%- privarían a los pacientes de beneficiarse del tratamiento erradicador. A conclusiones similares llega otro estudio de la “Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica” publicado en su guía de práctica clínica (53).

#### **6.4.2. ¿Es necesario comprobar la erradicación de *Helicobacter pylori*?**

La limitada accesibilidad a los métodos diagnósticos (test del aliento con Urea marcada con C<sup>13</sup>) junto con la continuidad temporal que permite en atención primaria hacer un seguimiento longitudinal del paciente, hace cuestionable la necesidad de comprobar sistemáticamente la curación de la infección por *Helicobacter pylori* tras el tratamiento. En nuestro medio, la mayor parte de los pacientes que reciben tratamiento erradicador en atención primaria, son menores de 65 años, presentan una úlcera duodenal no complicada y no tienen antecedentes de interés (32). En estos pacientes probablemente no resulta coste-efectivo realizar comprobación de la curación de la infección.

Los motivos para no hacerlo serían: 1) la eficacia del tratamiento erradicador con Omeprazol, Claritromicina y Amoxicilina (OCA) durante 7 días

es elevada (superior a 80%) 2) el coste del test del aliento es elevado y existe una limitación a su acceso 3) los falsos positivos del test del aliento nos llevarán a realizar un nuevo tratamiento innecesario a pacientes ya curados y 4) la tasa de complicaciones en caso de que el tratamiento no sea efectivo, es baja.

Además, la ausencia de síntomas dispépticos se ha propuesto como un excelente indicador de curación después de realizar tratamiento erradicador. Phull et al publicaron en 1996 un trabajo en pacientes con úlcera duodenal no complicada diagnosticados por endoscopia digestiva alta y que no hubieran tomado AINE. Buscaron la correlación entre la presencia de síntomas dispépticos y el test del aliento al mes y a los seis meses de realizar tratamiento erradicador. La conclusión del estudio fue que la ausencia de síntomas dispépticos después de realizar tratamiento erradicador es un buen test para valorar la erradicación, con una sensibilidad y especificidad del 97,5% y 90,6% respectivamente (54).

En el mismo sentido, hasta un 20% de pacientes que han realizado el tratamiento erradicador, no han vuelto a consultar con su médico de familia durante el año posterior al tratamiento por lo que ha sido imposible solicitar el test de comprobación (32). Habitualmente se trata de pacientes jóvenes, laboralmente activos y que están asintomáticos tras el tratamiento.

### **6.4.3. Estudio del paciente con dispepsia en atención primaria. Estrategia inicial.**

Al hilo de la evidencia científica actual, existe acuerdo en que debe investigarse la infección por *Helicobacter pylori* siempre que vayamos a tratarla en caso de demostrar su existencia, y... debe tratarse siempre que se pueda obtener un beneficio demostrado. El problema surge cuando no es posible el acceso a las pruebas diagnósticas de *Helicobacter pylori*, como ocurre con frecuencia en atención primaria.

La reunión de consenso de Maastrich recomendó el “test and treat” como estrategia inicial del paciente con dispepsia (21). La sociedad europea de gastroenterología en atención primaria diferenció en sus recomendaciones entre un primer episodio –recomendando realizar tratamiento sintomático y no realizar de forma rutinaria test para *Helicobacter pylori*- y un segundo episodio, donde recomienda “test and treat” o “test más endoscopia”. Asimismo, recomienda tratamiento empírico –sin test para *Helicobacter pylori*- en la úlcera duodenal de nuevo diagnóstico o en la diagnosticada previamente si el paciente presenta de nuevo síntomas (22).

La aplicación del “test and treat” propuesto en el Consenso de Maastrich en 1996 (figura 2) es una alternativa diagnóstico/terapéutica que sigue siendo controvertida en la comunidad científica, no aceptado por la mayoría de los gastroenterólogos ni puesto en práctica en atención primaria. El fondo de la cuestión, es el abordaje que debemos hacer del paciente que acude a nuestra consulta explicando síntomas dispépticos. Detrás de una dispepsia no

estudiada, podemos encontrar básicamente enfermedad ulcerosa, cáncer, dispepsia funcional y enfermedad por reflujo. Mientras que en el paciente que consulta por dispepsia y la endoscopia digestiva es normal, acostumbra a corresponder a trastornos de motilidad o reflujo gastroesofágico y solamente en raros casos se tratará de pacientes con enfermedad ulcerosa.

En este punto es cuando surge la duda de cómo afrontar el estudio del paciente que consulta en Atención Primaria por dispepsia. Cuatro son las estrategias más discutidas: a) tratamiento empírico inicial (inhibidores de la bomba de protones [IBP]), b) “test and treat”, c) “test y endoscopia” y d) endoscopia inicial. Numerosos ensayos clínicos (55-59) y estudios de coste-efectividad (60-64) han intentado aclarar cuál es la mejor estrategia. Recientemente se ha publicado una extensa revisión sobre este tema (65). Las conclusiones son que el “test and treat” parece mejorar la sintomatología más que “test y endoscopia” después de un año, en aquellos pacientes con dispepsia de tipo ulceroso (57). En el grupo “test and treat”, un año después, es menor el número de pacientes que necesitan tomar tratamiento de mantenimiento (anti-H2 o IBP). Otro estudio, no encontró diferencias en la reducción de síntomas –resultados preliminares- entre “test y endoscopia” y tratamiento empírico inicial, después de 18 meses de seguimiento (56). Finalmente el tratamiento empírico inicial parece ser menos efectivo que las otras dos opciones en el grado de satisfacción observada por el paciente durante los dos primeros meses de seguimiento (59).

La alternativa del “test and treat” parece ser coherente si tenemos en cuenta el acceso limitado y los retrasos para la endoscopia en nuestro medio (48). La ranitidina puede conseguir la cicatrización de la úlcera en el 80% de los casos al mes de tratamiento y en el 92% a los dos meses (66,67), con la posibilidad de “falsear” el resultado de la endoscopia en el momento en que ésta se realice. Además, la media de edad de los pacientes en los estudios de *Helicobacter pylori* acostumbra a ser inferior a 50 años. Se ha estimado que si se realiza “test and treat” en vez de “test y endoscopia” o endoscopia inicial, se conseguiría una reducción del 70%-80% de las endoscopias iniciales (57).

Uno de los temores de realizar “test and treat” es el riesgo de no diagnosticar un cáncer gástrico. Este riesgo se minimiza siendo estrictos en los criterios de inclusión (menores de 45 años y sin signos de alarma). La aparición de un cáncer gástrico por debajo de 55 años es infrecuente (los menores de 55 años representan únicamente el 7,8% de los pacientes con cáncer gástrico) y en este subgrupo de pacientes jóvenes con neoplasia gástrica, un 96% de los casos presentan algún signo o síntoma de alarma en el momento del diagnóstico (68).

Finalmente, se había afirmado que el hecho de realizar una endoscopia tranquilizaba al paciente. Una revisión sistemática sobre el tema, publicada por Ofmann et al en 1999 pone en tela de juicio dicha afirmación (69). Por tanto, “test and treat” podría ser una alternativa válida en atención primaria a la realización sistemática de una endoscopia como punto de partida del estudio del paciente joven con dispepsia y sin síntomas ni signos de alarma. No

obstante serán necesarios ensayos clínicos en atención primaria para poder evidenciar el beneficio de la aplicación del “test and treat” propuesto en el consenso de Maastrich.

#### **6.5. El consumo de recursos sanitarios y la disminución de costes.**

La rápida y cambiante evolución de las pautas erradicadoras ha originado un cierto grado de confusión entre los médicos de familia y gastroenterólogos (30).

La limitación de los costes, tanto de las exploraciones como de farmacia, es uno de los máximos objetivos de la gestión sanitaria en nuestro ámbito. En este contexto, la aproximación ideal es diseñar medidas que mejoren el bienestar del paciente a la vez que permitan reducir el gasto sanitario. Como es de suponer, esto resulta extremadamente difícil. Sin embargo, existen ejemplos y uno de ellos, es el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Los beneficios de realizar tratamiento erradicador en pacientes con úlcera péptica, se centran en la disminución de las recidivas ulcerosas y de las complicaciones, así como una disminución en el tiempo de cicatrización de la úlcera y la resolución de la gastritis acompañante (70-72). En atención primaria, hay dos beneficios que se derivan de los anteriores y que son de especial importancia. Estos son: a) una mejoría en la calidad de vida del paciente (73) y b) una disminución del consumo de recursos sanitarios (43,74).

En un estudio realizado por Sonnenberg et al en EEUU (74), se compararon tres estrategias terapéuticas en los pacientes con úlcera duodenal:

a) omeprazol más claritromicina durante 14 días seguido de omeprazol durante un mes frente a b) omeprazol un mes o c) ranitidina un mes. El ahorro económico obtenido con la primera estrategia es de 547 \$ respecto a b) y de 835 \$ respecto a c). El número de endoscopias, el número de visitas, el consumo de fármacos y la duración de la hospitalización por complicaciones, se redujo al realizar tratamiento erradicador en lugar de tratamiento antisecretor de mantenimiento.

La erradicación conduce a la disminución del consumo de fármacos antisecretores por parte del paciente con úlcera (omeprazol, ranitidina). En este aspecto hay que destacar que el coste de omeprazol y ranitidina representó un 6% (60.000 millones de pesetas) del importe total de la prestación farmacéutica a través de receta del Sistema Nacional de Salud (75). Sin embargo, el impacto global de la erradicación sobre el consumo de estos fármacos probablemente será limitado, dado que probablemente la mayoría de las prescripciones de fármacos antisecretores se realizan para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, de la dispepsia no ulcerosa y en la profilaxis de lesiones gastro-duodenales en pacientes de edad avanzada y polimedicados.

## **6.6. ¿Cuál es el tratamiento de elección en atención primaria?**

Se han utilizado múltiples pautas erradicadoras que han evolucionado con la evidencia científica. La rápida evolución del tratamiento ha originado un cierto grado de confusión (30). La Food and Drug Administration (FDA) publicó en 1997 (76) las pautas recomendadas para conseguir una erradicación entre 70% y 90%. Hoy en día, no parece que ninguna pauta de tratamiento ofrezca una tasa de erradicación por intención de tratar superior al 85% (77).

La selección del tratamiento debe basarse en la eficacia, seguridad, cumplimiento, tolerabilidad y finalmente el coste del mismo. Así los 4 puntos clave a tener presentes al elegir una pauta para conseguir la erradicación en Atención Primaria, son: 1. Elegir una pauta que haya demostrado una elevada tasa de erradicación en nuestro medio. 2. Evitar los antibióticos que se hayan utilizado en pautas anteriores en los casos que requieran un segundo tratamiento (especialmente metronidazol y claritromicina). 3. Emplear la pauta más simple posible y con una dosificación más cómoda para el paciente. 4. Concienciar al paciente de la importancia del cumplimiento, así como explicar los posibles efectos adversos que pueden presentarse durante el tratamiento.

La combinación de un IBP, Claritromicina y Amoxicilina durante 7 días dosificada cada 12 h, es la pauta que más se aproxima al ideal descrito y, como tal, es la pauta consensuada para realizar el tratamiento de erradicación (22,24,35,37). Esta pauta es la más empleada por los médicos de atención primaria en nuestro país (32,48,78,79). Un estudio realizado en atención primaria, refiere para la pauta de OCA durante 7 días una tasa de curación -por

intención de tratar- del 77,4%, algo por debajo de lo aceptable (34). Es posible que este resultado venga condicionado por la elevada utilización de claritromicina para el tratamiento de procesos respiratorios en el área en que se realizó el estudio. Cada vez más, parece imprescindible revisar periódicamente la efectividad de las pautas que utilizamos y conocer la resistencia de *Helicobacter pylori* a claritromicina y metronidazol en nuestro medio. Las resistencias a estos antibióticos condicionan la eficacia de la pauta que los contiene (80-82).

#### **6.7. Medicina de familia y salud comunitaria.**

Una de las preocupaciones desde el ámbito de la medicina de familia son los problemas de salud comunitaria. En 1994 la Asociación Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) reconoció al *Helicobacter pylori* como carcinógeno de tipo I –efecto carcinogénico indudablemente demostrado- para el cáncer gástrico (83). Así, no es de extrañar que el 49% de los médicos de atención primaria y el 61% de los digestólogos alemanes encuestados en el trabajo publicado por Breuer et al en 1998, indicaran tratamiento erradicador a los pacientes con historia familiar de cáncer gástrico (44). Sin embargo, este es un tema controvertido. Si bien la Conferencia de Consenso Española es muy clara, “*en caso de historia familiar de cáncer gástrico no está indicado tratar la infección a los familiares de un determinado paciente*” (31), evidencias recientes sugieren que los familiares de pacientes con cáncer gástrico que están infectados por *Helicobacter pylori* presentan con mayor frecuencia cambios preneoplásicos (84) por lo que este es un tema que deberá ser revisado.

Un paso más allá es realizar cribaje de la población y realizar tratamiento a las personas infectadas para prevenir el cáncer gástrico. Se ha sugerido que esta actitud podría ser coste-efectiva (85,86). Sin embargo, estudios muy recientes en el Reino Unido muestran que estas políticas de cribaje resultan complejas y pueden tener una efectividad limitada (87).

En relación con el problema de la prevención de patología en los familiares de los pacientes afectados, una de las cuestiones que con frecuencia se plantea en atención primaria fruto de la accesibilidad de los pacientes al médico de familia y de la influencia de los medios de comunicación, es la necesidad de tratar a los familiares (pareja y/o hijos) de los individuos que hayan realizado tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori*. Aunque se ha demostrado la presencia de transmisión intrafamiliar del germen y una mayor prevalencia de la infección en los familiares (pareja y/o hijos) de los pacientes que presentan la infección (18,88,89), el riesgo de transmisión es muy bajo tras el tratamiento de erradicación (90). En la actualidad, no se considera indicado diagnosticar ni tratar a los familiares infectados como mecanismo preventivo para evitar la reinfección o la transmisión a los hijos. Tampoco el deseo de un individuo asintomático de recibir tratamiento erradicador constituye una indicación aceptada de tratamiento.

## **7.- LA RELACIÓN ENTRE NIVELES ASISTENCIALES.**

Las indicaciones de realizar tratamiento erradicador, están bien descritas y consensuadas tanto en el ámbito nacional como internacional (figura 3) (21-24,36,37). El paso siguiente es hacer difusión de las mismas y establecer unos criterios con relación a qué asumir en atención primaria y qué derivar al especialista. La relación entre el médico de familia y el digestólogo es uno de los puntos más importantes para mejorar la práctica clínica diaria. Un factor a tener siempre en cuenta es la importante carga asistencial a la que nos vemos sometidos tanto médicos de familia como digestólogos en nuestro trabajo diario. Esto dificulta la formación médica continuada, imprescindible para estar al día en un tema tan complejo como el de la infección por *Helicobacter pylori*. La escasa disponibilidad de tiempo limita también la coordinación entre los dos niveles asistenciales.

En este contexto resultan especialmente útiles las iniciativas como la llevada a cabo entre la sociedad catalana de medicina familiar y comunitaria y la sociedad catalana de gastroenterología para la elaboración de una guía de práctica clínica (35). Las guías de práctica clínica favorecen la unificación de criterios a la vez que acercan la información al médico de familia.

Por otro lado, el médico de familia debe ser consciente de sus conocimientos y limitaciones, así como, conocedor de su área de referencia. Es imprescindible también que conozca los recursos sanitarios de que dispone, así como la accesibilidad que tiene a las pruebas diagnósticas.

Todos estos factores son los condicionantes que deben tenerse en cuenta a la hora de decidir qué asumir y qué derivar, por lo que las recomendaciones sobre este tema no pueden ser universales y dependen de la formación individual del médico de familia y de los recursos disponibles en cada área.

En general, la enfermedad ulcerosa no complicada, la enfermedad por reflujo gastroesofágico leve/moderado y la dispepsia funcional asociadas o no a infección por *Helicobacter pylori*, son patologías tributarias de tratamiento y control por el médico de familia. De igual modo, el tratamiento inicial de la infección por *Helicobacter pylori* en un paciente ulceroso, debe realizarlo el médico de familia. Si este primer tratamiento no consigue la erradicación, el segundo tratamiento debe ser una terapia cuádruple que es engorrosa para el paciente por el número de pastillas a tomar. Este nuevo tratamiento puede ser asumido por el médico de familia o bien remitir el paciente al especialista.

La actitud que debe tomar el médico de familia ante dos fracasos del tratamiento erradicador es más controvertida. Se ha sugerido la necesidad de remitir a estos pacientes al digestólogo con la finalidad de realizar una nueva endoscopia digestiva, cultivo de *Helicobacter pylori* con antibiograma y elegir los antibióticos para realizar un tercer tratamiento en función de los resultados del mismo (24,37). Sin embargo, estudios recientes demuestran que después de dos tratamientos sin conseguir la erradicación de *Helicobacter pylori*, realizar un tercer tratamiento basado en el antibiograma, conlleva una alta tasa de fracasos (91). En esta situación el médico de familia tiene dos alternativas:

a) remitir al paciente a un grupo especializado en el tratamiento de *Helicobacter pylori*, si éste existe en su área de referencia y el paciente consiente en que se le realice una nueva endoscopia digestiva, o bien b) evitar el encarnizamiento terapéutico y dar tratamiento antisecretores de mantenimiento -si el paciente lo precisa- en espera de nuevas pautas más efectivas (92).

---

# Objetivo

---

El objetivo principal de esta tesis, es el análisis del manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en el ámbito de Atención Primaria.

Para ello se han realizado los cuatro trabajos que conforman esta tesis con los siguientes objetivos:

1. Evaluar la evolución clínica y la utilización de recursos sanitarios en atención primaria un año después del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*.
2. Determinar el beneficio de comprobar sistemáticamente la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal.
3. Determinar la duración más coste efectiva de la triple terapia en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*.
4. Analizar el manejo de la dispepsia, la úlcera péptica y la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria valorando si se corresponde con las recomendaciones de las reuniones de Consenso.

---

# Artículos

---

**Beneficios del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes ulcerosos en un centro de atención primaria.**

R. Azagra; E. Gené; JM Bonet; F. Solé; X. Calvet.

Atención Primaria 2000;25:377-382.

ORIGINALES

# Beneficios del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes ulcerosos en un centro de atención primaria

R. Azagra Ledesma<sup>a</sup>, E. Gené Tous<sup>b</sup>, J.M. Bonet Simó<sup>b</sup>, F. Solé Sancho<sup>b</sup> y X. Calvet Calvo<sup>c</sup>

CAP Badia del Vallés (Barcelona) y Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell). Barcelona.

**Objetivo.** Evaluar la evolución clínica y la utilización de recursos sanitarios en atención primaria un año después del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* (Hp) en pacientes con úlcera péptica e infección por Hp.

**Diseño.** Estudio retrospectivo sobre el efecto de una intervención.

**Ámbito del estudio.** Centro de atención primaria urbano y reformado.

**Pacientes.** Ciento dos pacientes con enfermedad ulcerosa péptica e infección por Hp.

**Intervención.** Tratamiento erradicador de Hp.

**Mediciones y resultados principales.** a) número de visitas totales (VT); b) visitas por dispepsia (VD); c) número de brotes ulcerosos (BU), y d) fármacos consumidos para tratamiento de la dispepsia. De los pacientes tratados un 79,4% era varón. La edad media global fue de 47,8 ± 12,4 años. Después de la intervención, disminuyeron significativamente las VT (de 8,3 a 6,6; p < 0,001), las VD (3,1 a 1,1; p < 0,00001), y los BU (de 1,2 a 0,06; p < 0,00001). El número medio de fármacos prescritos para la dispepsia por paciente disminuyó de 1,24 a 0,43 (p < 0,0001). La prescripción de ranitidina pasó de 72,7 a 13,8 días (p < 0,001) y la de omeprazol disminuyó de 35,1 a 12,2 días (p < 0,03). El ahorro total estimado por paciente fue de 26.792 pts. con valores económicos de 1998.

**Conclusiones.** En nuestro medio el tratamiento erradicador en pacientes ulcerosos Hp (+) disminuye las necesidades de asistencia y la prescripción de medicamentos antiulcerosos. Ya durante el primer año esto supone un beneficio clínico para estos pacientes y un ahorro económico importante para la sanidad pública.

**Palabras clave:** Atención primaria; Estudio clínico; Estudio económico; *Helicobacter pylori*.

## BENEFITS OF TREATMENT TO ERADICATE *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN PATIENTS WITH ULCERS ATTENDING A PRIMARY CARE CENTRE

**Objectives.** To evaluate the clinical evolution and the use of Primary Care health resources one year after treatment to eradicate *Helicobacter pylori* (Hp) infection in patients with peptic ulcers and Hp infection.

**Design.** Retrospective study on the effect of an intervention.

**Setting.** Urban, reformed primary care centre.

**Patients.** 102 patients with peptic ulcers and Hp infection.

**Intervention.** Treatment to eradicate Hp.

**Measurements and main results.** a) Total medical attendance; b) attendance for dyspepsia; c) number of ulcerous outbreaks; d) medicines taken to treat dyspepsia. 79.4% of the patients treated were male. Overall mean age was 47.8 ± 12.4. After the intervention, total attendance (from 8.3 to 6.6, p < 0.001), attendance for dyspepsia (from 3.1 to 1.1, p < 0.00001), and ulcerous outbreaks (from 1.2 to 0.06, p < 0.00001) all dropped sharply. The mean number of medicines prescribed for dyspepsia per patient fell from 1.24 to 0.43, p < 0.0001. Ranitidine prescription fell from 72.7 to 13.8 days (p < 0.001); and omeprazol from 35.1 to 12.2 days (p < 0.03). Estimated total saving per patient was 26792 pesetas at 1998 values.

**Conclusions.** Treatment in primary care to eradicate Hp (+) in ulcerous patients reduced the needs of attendance and the prescription of drugs for ulcers. Just in the first year this supposed a clinical benefit for these patients and important economic savings for the public health service.

(Aten Primaria 2000; 25: 377-382)

<sup>a</sup>Médico de Familia y Farmacólogo Clínico. CAP Badia del Vallés. Barcelona.

<sup>b</sup>Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CAP Badia del Vallés. Barcelona.

<sup>c</sup>Unidad de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Correspondencia: Dr. R. Azagra.

CAP Badia del Vallés. C/ Bética, s/n. 08214 Badia del Vallés (Barcelona).

Correo electrónico: razagra@cconline.es

Manuscrito aceptado para su publicación el 29-IX-1999.

## Introducción

Desde que en 1984 Warren y Marshall describieran la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y su relación con la gastritis crónica<sup>1</sup>, se ha acumulado una amplia evidencia científica que demuestra su papel patogénico en la úlcera péptica<sup>2-5</sup>. Actualmente, resulta indudable que la curación de la infección por Hp<sup>6</sup> evita la recurrencia de la úlcera péptica<sup>7</sup>. Gracias al tratamiento de erradicación, pacientes que requerían tratamiento intermitente o continuado con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> para controlar la sintomatología dispeptica pueden beneficiarse de una curación definitiva<sup>8</sup>.

El reconocimiento del Hp como agente causal más importante de gastritis ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica.

Son tres las líneas de evidencia que sostienen la hipótesis de que el Hp es el principal factor causante de la enfermedad ulcerosa. Primero, más de un 95% de los pacientes con úlcera duodenal y más del 80% de los pacientes con úlcera gástrica están infectados por Hp<sup>9-11</sup>. Segundo, estudios con seguimiento a largo plazo demuestran que la úlcera duodenal se desarrolla con mucha más frecuencia en aquellos pacientes con infección por Hp que en aquellos que no están infectados<sup>12,13</sup>. Tercero, la erradicación de la infección por Hp evita la recurrencia de la úlcera duodenal y gástrica<sup>7,8,14-18</sup>.

En el aspecto económico, tanto estudios de coste-efectividad como estudios comparativos han demostrado que la erradicación implica un descenso de los costes en la atención del paciente con enfermedad ulcerosa<sup>19-22</sup>. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento erradicador con o sin detección previa de infección por

Hp es la terapéutica más coste-efectiva, frente al tratamiento empírico con antisecretorios<sup>23</sup>. Sin embargo, estos beneficios no se habían cuantificado en el ámbito de la atención primaria en nuestro país.

La mayoría de los pacientes con infección por Hp y enfermedad ulcerosa péptica son visitados en el marco de atención primaria<sup>24,25</sup>. Aunque inicialmente fueron los gastroenterólogos los pioneros en propugnar el tratamiento de erradicación, este tratamiento se está popularizando entre los médicos de atención primaria<sup>25-29</sup>. Hoy día se acepta que debe ser en el ámbito de la atención primaria, en la mayoría de los casos, donde se realice el tratamiento de la infección por Hp<sup>30</sup> asociada a patología ulcerosa.

Las pautas de tratamiento erradicador han cambiado con el paso del tiempo. Dejando a un lado las monoterapias<sup>31</sup> y los tratamientos con 2 fármacos, que no han obtenido tasas de erradicación razonables<sup>24,32</sup>, la pauta más aceptada actualmente está formada por la combinación de 2 antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones durante 7 días<sup>33-35</sup>.

En otros ámbitos sanitarios se ha demostrado que el tratamiento de erradicación reduce la recurrencia de la enfermedad ulcerosa péptica y que este fenómeno tiene implicaciones económicas, produciendo una contención del gasto farmacéutico y un beneficio al paciente al disminuir la morbimortalidad por esta enfermedad<sup>22,36</sup>. Sin embargo, el efecto del tratamiento de erradicación no ha sido analizado en el ámbito de la atención primaria en nuestro medio.

El objetivo del presente estudio fue, en consecuencia, evaluar el efecto del tratamiento de la infección por Hp sobre la evolución clínica, el consumo de medicamentos y el consumo de recursos sanitarios en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica.

## Material y métodos

El ámbito de estudio fue la población atendida en el centro de atención primaria (CAP) de Badia del Vallés (Barcelona). Las personas residentes en esta población (antes llamada Ciudad Badia) están atendidas en un solo CAP. Su población censada es de algo más de 18.000 personas, pero existe una notable población flotante no censada; además hay personas residentes en otras poblaciones cercanas que se siguen visitando en este CAP por propia iniciativa, de forma autorizada y siempre con

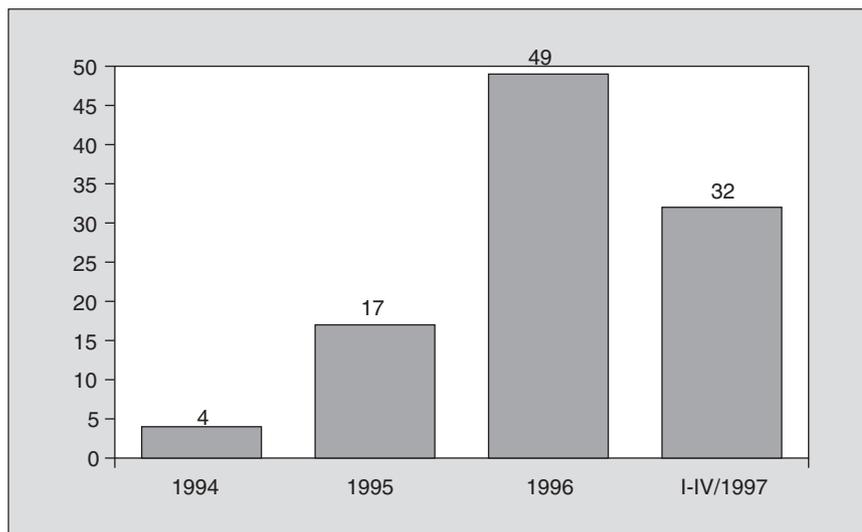


Figura 1. Evolución del número de tratamientos erradicadores, desde 1994 en el Centro de Asistencia Primaria de Badia del Vallés.

registros en sus correspondientes historias clínicas.

En este CAP, y en relación con el objeto de este estudio, existe desde 1995 el consenso de: a) investigar la presencia de infección por Hp en todo paciente afectado de dispepsia ulcerosa, y b) realizar tratamiento erradicador en caso positivo. La pauta de tratamiento erradicador se ha ido adaptando a lo largo de los años en función de las características de cada paciente y de la evidencia científica.

Para llevar a cabo esta evaluación, se analizaron todos los casos identificados e introducidos en una base de datos. Además, para detectar casos no registrados, se realizó una búsqueda exhaustiva de pacientes con úlcera péptica y tratamiento de erradicación a partir de las listas de tránsitos esofagogastroduodenales (TEGD), fibrogastroskopias (FGS), serología de Hp y test del aliento solicitados. Se seleccionaron los pacientes mayores de 14 años que en algún momento habían consultado por sintomatología dispéptica a la consulta de medicina general, y que presentaban una enfermedad ulcerosa péptica (duodenal o gástrica) demostrada por FGS o TEGD e infección por Hp comprobada por cualquiera de los métodos invasivos o no invasivos hasta el 30 de junio de 1997. Posteriormente, se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas, registrándose durante el año previo y posterior a realizar tratamiento erradicador de Hp las *variables generales* (edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco) y las *variables específicas* (visitas por cualquier motivo al CAP, visitas por dispepsia, antecedentes y número de brotes ulcerosos, consumo de fármacos para el control de la sintomatología dispéptica, días de baja laboral, toma de antiinflamatorios no esteroideos [AINE], diagnóstico de enfermedad ulcerosa, método diagnóstico de Hp y si se había realiza-

do la comprobación de la erradicación, así como el método utilizado y la pauta de tratamiento erradicador realizada). Los datos de los pacientes se introdujeron en una base de datos utilizando el programa Microsoft Access.

Para el análisis económico, el coste de la visita al CAP, se ha utilizado el precio de referencia expuesto en el *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*<sup>37</sup>. Los precios de los medicamentos se obtuvieron del *Vademécum Internacional* de 1998, utilizando como referencia la marca registrada más prescrita en dosis diarias definidas (DDD) en nuestro sector sanitario.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS para Windows 98. Se utilizó la t de Student para la comparación de medias para datos apareados y la prueba de McNemar para la comparación de proporciones para datos apareados. Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE).

## Resultados

Se seleccionaron un total de 102 pacientes que cumplían los criterios de inclusión (úlceras pépticas, infección por Hp y tratamiento erradicador) y en los que se disponía del seguimiento mínimo de un año anterior y posterior a realizar el tratamiento erradicador.

Se observó un acusado incremento en el número de tratamientos de erradicación a lo largo de los años, pasando de 4 tratamientos realizados en 1994 a 32 practicados en los 6 primeros meses de 1997 (fig. 1).

La media de edad fue 47,8 años, con una DE de  $\pm$  12,4 años. En la **tabla 1**

**TABLA 1. Características de los pacientes**

Sexo	
	79,4% varones
	20,5% mujeres
Fumadores	
	53,9% en activo (media, 17,4 cig./día)
	34,3% no fumadores
	11,7% ex fumadores
Alcohol	
	10,7% consumían (media, 63 g/día)
	89,2% no consumían
Antecedentes ulcerosos	
	75,5% antecedentes previos
	24,5% primer episodio

**TABLA 2. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en nuestro centro**

Patología tratada	
Úlcera duodenal	93,1
Úlcera gástrica	5,8%
Úlcera gástrica y duodenal	0,9%
Método de estudio enfermedad ulcerosa	
Fibrogastroscoopia	84,3%
Transito baritado	15,7%
Método diagnóstico de infección por Hp	
Histología	46%
Test ureasa	15,6%
Serología	31,3%
Test aliento	6,8%
Demora de tratamiento <sup>a</sup>	
Mediana	5 días
Pautas de tratamiento erradicador	
OCA7 <sup>b</sup>	58,8%
MAO14 <sup>c</sup>	15,6%
Comprobación de la erradicación	
Sí	53,9%
No	26,4%
Pendiente	19,6%
Método de comprobación de la erradicación	
Test aliento	92,8%
Histología	5,4%
Ureasa	1,8%

<sup>a</sup>Tiempo que va desde que se detecta la infección por *Helicobacter pylori* hasta que se realiza el tratamiento erradicador.

<sup>b</sup>Omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante 7 días.

<sup>c</sup>Metronidazol, amoxicilina y omeprazol durante 14 días.

se señalan las características de la muestra. La mayor parte de los pacientes tenía antecedentes de dispepsia ulcerosa antes del diagnóstico por Hp y tan sólo 2 pacientes habían tomado AINE durante el año anterior al tratamiento de la infección por Hp

y en un tiempo lejano (más de un mes) al momento del diagnóstico de la infección.

En la **tabla 2** se observa que la úlcera duodenal es la patología que más frecuentemente requirió tratamiento erradicador (93,1%). Un 28,4% de los

pacientes presentó reflujo gastroesofágico (RGE) como patología asociada a la enfermedad ulcerosa. El principal método diagnóstico utilizado para estudiar la sintomatología ulcerosa fue la FGS en un 84,3% de los pacientes (bien como única prueba o bien asociada al TEGD). Sólo 16 pacientes (15,7%) fueron diagnosticados mediante TEGD y en todos ellos el diagnóstico fue de úlcera duodenal. La presencia de hemorragia digestiva alta se detectó en 5 pacientes (4,9%). El método más utilizado para diagnosticar la infección por Hp fue la histología (46%) en el momento de la endoscopia, seguida de la serología (31,4%) en los casos en que ya existía diagnóstico previo de úlcera péptica. En 55 pacientes (54%) se comprobó la erradicación siendo el test del aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C el método más utilizado (92,8%). Fueron usados un total de 21 pautas erradicadoras diferentes a lo largo de los 3 años. La formada por claritromicina, 500 mg/12 h; amoxicilina, 1 g/12 h, y omeprazol, 20 mg/12 h durante 7 días, fue la más empleada (58,8%) y la predominante en el último año.

La mediana del plazo de demora del tratamiento, entendido como el tiempo transcurrido desde que se detecta la infección por Hp en el paciente ulceroso hasta que se realiza el tratamiento, erradicador fue de 5 días.

Al analizar los resultados de la intervención (tratamiento erradicador), durante el año siguiente al tratamiento y al compararlo con el año anterior, se aprecia una disminución estadísticamente significativa en: *a*) el número de *visitas totales* pasa de una media de 8,3 a 6,6 ( $p < 0,001$ ); *b*) las *visitas por síntomas dispépticos/año* disminuyen de una media de 3,1 a 1,1 visitas ( $p < 0,00001$ ), y *c*) el número de *brotos ulcerosos* desciende de 1,2 a 0,06 ( $p < 0,0001$ ). Las variaciones en cuanto al consumo de medicamentos son: *a*) el *consumo global de fármacos* para la dispepsia disminuyó de una media de 1,24 fármacos por paciente a 0,43 ( $p < 0,0001$ ); *b*) el *consumo de ranitidina* disminuyó de una media de 72,7 días por paciente en el período previo a 13,8 días en el posterior ( $p < 0,0001$ ), y *c*) el *consumo de omeprazol* también disminuyó de una media 35,1 días por paciente a 12,2 ( $p < 0,03$ ) (**tabla 3**).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número

TABLA 3. Valoración antes-después de la intervención

Variables	Antes	Después	Significación estadística
N.º visitas totales	8,3	6,6	p < 0,001
N.º visitas por dispepsia	3,1	1,1	p < 0,00001
N.º brotes ulcerosos	1,2	0,06	p < 0,0001
N.º de fármacos para control sintomático de la dispepsia	1,24	0,43	p < 0,0001
Consumo de ranitidina (días)	72,7	13,8	p < 0,0001
Consumo de omeprazol (días)	35,1	12,2	p < 0,03

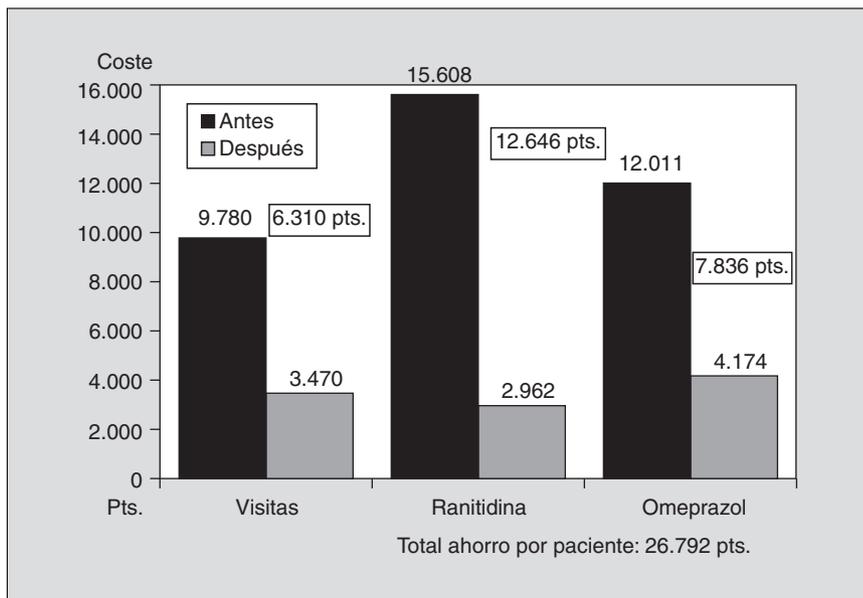


Figura 2. Estudio económico. Coste antes y después del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Ahorro total por paciente tratado.

ro de días de baja por dispepsia o por cualquier otro motivo, ni en el consumo de otros fármacos no antiseoretos para la dispepsia. La disminución en el consumo de recursos supone un ahorro económico estimado en 643.620 pts. al disminuir el número de visitas, de 1.289.892 pts. al reducirse el consumo de ranitidina y de 799.272 por la disminución del consumo de omeprazol. Es decir, un ahorro total de 2.732.784 pts. en el total de los 102 pacientes analizados. Por tanto, puede estimarse en 26.792 pts. por cada paciente que realizó tratamiento erradicador (fig. 2).

### Discusión

En nuestra opinión, las características de la población donde se realiza el estudio son las adecuadas para el estudio de la influencia real a medio y largo plazo de las consecuencias del

tratamiento erradicador del Hp en pacientes ulcerosos (población urbana, muy agrupada, básicamente formada por emigrantes de otras poblaciones españolas, de nivel sociocultural medio-bajo<sup>38</sup> y que utilizan muy escasamente otros recursos sanitarios diferentes a los que se canalizan a través del CAP). Por otro lado, las características del propio CAP que integra a un equipo de atención primaria en funcionamiento desde 1982, con historia clínica única desde 1983, centro docente de medicina familiar y comunitaria desde 1987, centro universitario asociado en el pregrado de medicina desde 1991, con acceso directo a las pruebas complementarias para estudios del aparato digestivo y para la detección de la infección por Hp y con demoras semejantes a las que tienen los médicos de atención primaria del área metropolitana de Barcelona<sup>25</sup>. Además, el EAP cuenta también con una

amplia tradición en el registro y estudio de la utilización de medicamentos<sup>39</sup>. Pensamos que estas características facilitan el seguimiento y dan cierta garantía de continuidad para seguir evaluando los mismos parámetros y otros en el futuro. En este estudio de tipo pragmático, el grueso de la investigación se centra en conocer su interés práctico en las condiciones habituales de la clínica. Es decir, averiguar qué ocurre realmente con pacientes como los incluidos en este estudio en su medio natural y en circunstancias habituales. «La intervención» es el tratamiento erradicador independiente de la pauta seguida, siempre que sea con un mínimo de 3 medicamentos, incluidos 2 antibióticos. En cuanto a la comprobación de la erradicación del Hp, en un 53,9% (55) consta como realizada la confirmación de la erradicación; en el 26,4% (27) no está solicitada la confirmación de la erradicación, y en un 19,6% (20) consta como pendiente. En nuestra opinión, cuando está solicitada y no realizada, a pesar de haber pasado bastante tiempo, es debido a que el paciente no acude a realizarla por estar asintomático y para evitarse desplazamientos y pérdidas de horas laborales. En la actualidad existen trabajos y guías que sugieren que no debería realizarse de forma sistemática la comprobación de la erradicación en las úlceras duodenales no complicadas<sup>33</sup>. En nuestro caso contamos con el inconveniente añadido de precisar un desplazamiento de más de 25 km para realizar el test del aliento, lo que representa a cada paciente dedicar más de 5 o 6 horas de su tiempo. Los resultados del análisis del primer año de seguimiento, una vez realizado el tratamiento erradicador de la infección por Hp, muestran de forma cuantificada que el tratamiento erradicador provoca en estos pacientes una notable disminución en el consumo de recursos sanitarios, medidos en forma de número de visitas (tiempos de personal sanitario y tiempo de los pacientes) y en el coste de los medicamentos consumidos para la dispepsia, si lo comparamos con el año anterior a la erradicación. La disminución del número de visitas se produce a expensas de las consultas por dispepsia. Así, la proporción de visitas por dispepsia respecto de las visitas totales pasa de ser de casi la tercera parte antes de practi-

car tratamiento de erradicación a ser la sexta parte después de éste. Estas visitas son especialmente importantes en una población con una edad media de 48 años y una vida productiva activa. La menor frecuentación por parte de estos pacientes origina una menor carga asistencial, y por tanto una mayor disponibilidad del médico de familia para atender otras patologías.

Destaca en el estudio la disminución de consumo de ranitidina y omeprazol, posiblemente a expensas de la reducción de los tratamientos de mantenimiento que se realizan en muchos pacientes antes de la generalización del tratamiento erradicador en la enfermedad ulcerosa péptica.

Es de resaltar que a pesar de ser significativas las diferencias entre ambos períodos respecto al consumo de omeprazol, no son tan acusadas como en el caso de la ranitidina. La razón de esta menor diferencia podría asociarse a los últimos descubrimientos que han sugerido que el tratamiento erradicador de Hp en pacientes con RGE puede favorecer la persistencia o la presentación de nuevos síntomas de reflujo en algunos pacientes<sup>40</sup>, e incluso que la no infección por Hp en pacientes con RGE puede favorecer el efecto rebote provocado tras la suspensión del tratamiento con omeprazol<sup>41</sup>, lo que implicaría un mayor consumo de este fármaco después del tratamiento erradicador, provocando que las diferencias entre los períodos analizados sean menos evidentes.

Finalmente, en nuestro estudio no se han cuantificado los costes indirectos. Éstos son muy difíciles de evaluar (el coste del desplazamiento del paciente desde su domicilio al centro de asistencia primaria, las horas de trabajo perdidas para acudir a las visitas, etc.). En este sentido, muy probablemente el presente estudio infravalore los beneficios totales del tratamiento de erradicación, ya que no evalúa dichos costes indirectos, ni la calidad de vida del paciente que queda asintomático y sin necesidad de tratamiento. No se ha incluido la valoración, pero se tiene en cuenta el coste económico del propio tratamiento erradicador. En 1997 la fórmula de tratamiento más prescrito en el CAP de Badia (OCA 7) supone una cifra de 8.500 pts. y en algunos pocos casos puede llegar a 11.500, según la marca del omeprazol empleado y con valores de 1998. Por tanto,

siguen siendo diferencias notables si tenemos en cuenta que el ahorro estimado en visitas y en medicamentos antiulcerosos se calcula en unas 26.700 pts. por paciente y año.

Será de interés prolongar el control evolutivo a largo plazo de los pacientes para comprobar si los beneficios observados durante el primer año tras el tratamiento erradicador se mantienen con el paso de los años. Con ello se podrá confirmar si realmente la úlcera péptica ha dejado de ser una enfermedad crónica para convertirse en una enfermedad infecciosa, para la que podemos ofrecer un tratamiento curativo. Asimismo, podría ser interesante evaluar si el tratamiento de erradicación se traduce en una mejora de su calidad de vida y si se produce una disminución del número de complicaciones. Si se confirman todos estos beneficios, es evidente que los pacientes ulcerosos y la sanidad pública saldrán beneficiados al conseguir un ahorro económico no despreciable, fruto de un correcto proceso diagnóstico y terapéutico por parte del médico de familia.

## Bibliografía

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1314.
2. Marshall BJ. The *Campylobacter pylori* story. *Scand J Gastroenterol* 1988; 146 (Supl): 58-66.
3. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pylori*, gastritis, and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986; 39: 353-365.
4. DeCross AJ, Marshall BJ. The role of *Helicobacter pylori* in acid-peptic disease [see comments]. *Am J Med Sci* 1993; 306: 381-392.
5. Marshall BJ. The 1995 Albert Lasker Medical Research Award. *Helicobacter pylori*. The etiologic agent for peptic ulcer. *JAMA* 1995; 274: 1064-1066.
6. Borody TJ, Cole P, Noonan S, Morgan A, Lenne J, Hyland L et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Aust* 1989; 151: 431-435.
7. Van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, Keller JJ, Bruno MJ, Tijssen JG et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1082-1086.
8. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ Jr, Saeed ZA et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-708.
9. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69.
10. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-1048.
11. Graham DY. *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 105-113.
12. Sipponen P, Seppala K, Aarynen M, Helske T, Kettunen P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989; 30: 922-929.
13. Cullen D, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J, Warren JR, Cullen KJ. Long term risk of peptic ulcer disease in people with *Helicobacter pylori* infection community based study. *Gastroenterology* 1993; 104: n.º 4 Part 2, A60.
14. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackburn SJ et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-1442.
15. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemeč H, Schutze K et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328: 308-312.
16. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-1235.
17. Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H, McKenna D, Dooley C, Sweeney E et al. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers—a 12-month follow-up study. *Lancet* 1987; 2: 1109-1111.
18. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 258-260.
19. Vakil N, Fennerty B. The economics of eradicating *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer disease. *Am J Med* 1996; 100: 60-63.
20. O'Brien B, Goeree R, Mohamed AH, Hunt R. Cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication for the long-term management of duodenal ulcer in Canada. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1958-1964.
21. O'Brien B, Goeree R, Hunt R, Wilkinson J, Levine M, William A. Cost effectiveness of alternative *Helicobacter pylori* eradication strategies in the management of duodenal ulcer. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 323-331.
22. Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF, Vakil N, Bloom BS. Cost savings in duo-

- denal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies: results of a randomized, double-blind, multicenter trial. Gastrointestinal Utilization Trial Study Group. Arch Intern Med 1998; 158: 852-860.
23. Ebell MH, Warbasse L, Brenner C. Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study. J Fam Pract 1997; 44: 545-555.
  24. Muñoz Gutiérrez J, Iglesias Franco H, Fidalgo García L. *Helicobacter pylori* y patología gastroduodenal: patogenia, diagnóstico y pautas terapéuticas. Aten Primaria 1997; 19: 377-382.
  25. Martínez-Sánchez G, Saperas E, Benavent J, Mearin F, Piñol J, Barenys M et al. Actitud de los médicos de atención primaria del área metropolitana de Barcelona frente al diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en enfermedades gastroduodenales. Gastroenterol Hepatol 1998; 21: 473-478.
  26. Hirth RA, Fendrick AM, Chernew ME. Specialist and generalist physicians' adoption of antibiotic therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection. Med Care 1996; 34: 1199-1204.
  27. Fendrick AM, Hirth RA, Chernew ME. Differences between generalist and specialist physicians regarding *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1544-1548.
  28. Breuer T, Goodman KJ, Malaty HM, Sudhop T, Graham DY. How do clinicians practicing in the U.S. manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases? A comparison of primary care and specialist physicians. Am J Gastroenterol 1998; 93: 553-561.
  29. Breuer T, Sudhop T, Goodman KJ, Graham DY, Malfertheiner P. How do practicing clinicians manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases in Germany? A survey of gastroenterologists and family practitioners. Helicobacter 1998; 3: 1-8.
  30. European Society of Primary Care Gastroenterology. The management of *Helicobacter pylori* infection. Guidance for the European Primary Care Physician. Bulletin 1998.
  31. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1716-1727.
  32. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C. Omeprazol y amoxicilina en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Rev Clin Esp 1995; 11: 787-791.
  33. Jovell A, Aymerich M, García-Altés A, Serra-Prat M. Guía de práctica clínica del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* asociada a úlcera duodenal en la atención primaria. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica Servei Català de la Salut Departament de Sanitat i Seguretat Social Generalitat de Catalunya, septiembre 1998.
  34. Comet R, Calvet X, Navarro M, García N, Sanfeliu I. Omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante 7 días para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol 1998; 21: 81-83.
  35. Calvet X. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol 1998; 21: 203-206.
  36. Inadomi J, Sonnenberg A. The impact of peptic ulcer disease and infection with *Helicobacter pylori* on life expectancy. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1286-1290.
  37. Ordre de 29 de setembre de 1997 per la qual s'aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l'Institut Català de la Salut. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya 1997; 2.504: 12149.
  38. Jané A, Caldès M. Ciutat Badia: barri, ciutat i sistema metropolità. Barcelona: Direcció General d'Arquitectura i Habitatge, Departament de Política Territorial i Obres Públiques, Generalitat de Catalunya, 1985.
  39. Azagra R, Bonet JM, Bravo ML, Freixas M, Campanera MT, Fuentes M. Seguimiento de la calidad de la prescripción de medicamentos: el CAP de Ciudad Badia (1986-1990). Aten Primaria 1992; 10: 707-710.
  40. Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? Gut 1997; 41: 277-280.
  41. Guillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl EL. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to ontreatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. Gastroenterology 1999; 116: 239-247.

**Diagnosis of *Helicobacter pylori* after triple therapy in uncomplicated duodenal ulcers- a cost-effectiveness analysis.**

E. Gené; X. Calvet; R. Azagra.

Aliment Pharmacol Ther 2000;14:433-442.

## Diagnosis of *Helicobacter pylori* after triple therapy in uncomplicated duodenal ulcers—a cost-effectiveness analysis

E. GENÉ\*, X. CALVET\* & R. AZAGRA†

\*Servei de Medicina, Corporació Sanitària del Parc Taulí, Sabadell, Spain; and †ABS Badia del Vallès, DAP Cerdanyola, Barcelona, Spain

Accepted for publication 6 January 2000

### SUMMARY

**Background:** The cost-effectiveness of determining *Helicobacter pylori* status after treatment remains to be established.

**Aim:** To determine the benefit of post-treatment assessment of *H. pylori* eradication in patients with uncomplicated duodenal ulcer.

**Materials and methods:** A decision analysis was performed in patients with uncomplicated duodenal ulcer who were *H. pylori*-positive and had received eradication therapy. A decision tree was devised to compare the costs per patient of two different strategies: (a) systematic performance of post-treatment urea breath test and new treatment if positive; and (b) clinical follow-up, <sup>13</sup>C-urea breath test if dyspeptic symptoms

recurred and eradication treatment if the test was positive.

**Results:** Post-eradication <sup>13</sup>C-urea breath test was notably more expensive than clinical follow-up, both in a low-cost per care setting (197 vs. 132 Euros) and in a high-cost per care (614 vs. 340 US \$) scenario. This conclusion remained stable for a wide range of variations of the variables included in the decision tree (e.g. cure rates of eradication treatment, cost of the urea breath test or sensitivity, and specificity of urea breath test to detect eradication).

**Conclusion:** In patients with uncomplicated duodenal ulcer, evaluation of eradication after *H. pylori* treatment markedly increases costs with no clear improvement in results and therefore should not be performed routinely.

### INTRODUCTION

The estimated lifelong prevalence of peptic ulcer disease in the general population is 10%; uncomplicated duodenal ulcer is its most frequent manifestation.<sup>1–3</sup> An accurate definition of the best-suited diagnostic and therapeutic approaches to uncomplicated duodenal ulcer would lead to notable improvements in quality of life and significant cost savings. Eradication therapy has demonstrated its effectiveness in reducing costs and in improving the quality of life of ulcer patients.<sup>4–7</sup>

Several aspects of *H. pylori* treatment for cure of duodenal ulcer remain to be determined. For instance, it is as yet unclear whether tests confirming *H. pylori* infection eradication after treatment are necessary. In a cost-effectiveness study aimed at comparing different treatments, Duggan *et al.* suggested that routine determination of *H. pylori* status after therapy is unnecessary.<sup>8</sup> It has also been suggested that clearance of dyspeptic symptoms after treatment is an excellent predictor of cure of *H. pylori* infection in patients with peptic ulcer disease.<sup>9, 10</sup>

Against this background, the present study aimed to determine the cost-effectiveness of monitoring the cure of *H. pylori* infection by <sup>13</sup>C-urea breath test in patients with uncomplicated duodenal ulcer.

Correspondence to: Dr X. Calvet, Servei de Medicina, Corporació Sanitària Parc Taulí, Parc Taulí, s/n, 08208 sabadell, Barcelona, Spain.  
E-mail: xcalvet@cspt.es

## METHODS

A decision analytic model was used to compare the monetary costs and health care benefits of each treatment strategy. Decision analysis is a quantitative method for determining the optimal management strategy in conditions of uncertainty, and integrates information from the published literature and other sources. A cost-focused decision analysis consists essentially of four steps: (i) creating a decision tree that identifies decision alternatives and their clinical outcomes; (ii) assigning probabilities to each outcome and costs to each treatment strategy; (iii) determining the best strategy under baseline assumptions of probability and cost (in this case the lowest cost for cure); and finally (iv) testing the stability of the baseline conclusions over a range of plausible probabilities and costs, a process known as sensitivity analysis.

### *Patient population*

The population comprised uncomplicated duodenal ulcer patients who had received 7-day triple therapy. Uncomplicated duodenal ulcer patients were defined as those with endoscopically or radiologically documented duodenal ulcer, under 65 years, and with no evidence of any of the following: (i) highly evolved, chronic cardiac, renal or lung disease leading to increased risk of death after ulcer complication and/or surgery; (ii) chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or steroids; (iii) perforation, severe anaemia or gastrointestinal bleeding; and (iv) unexplained weight loss.

All patients entering the model were assumed to have tested positive for *H. pylori* infection and had received eradication treatment with omeprazole 20 mg b.d., clarithromycin 500 mg b.d. and amoxicillin 1 g b.d. for 7–14 days: this regimen, known as OCA, is the most frequently used eradication therapy in our area.<sup>11</sup>

### *Design of the decision tree*

The additional costs (or savings) of a determination of *H. pylori* status after therapy by means of a <sup>13</sup>C-urea breath test in patients with uncomplicated duodenal ulcer were estimated by decision analysis. Two initial follow-up strategies were analysed: (i) <sup>13</sup>C-urea breath test; and (ii) clinical follow-up. The decision tree included the major choices to be made and the chance events that can occur during the post-treatment period, and also

included secondary strategies for evaluation and treatment of recurrences. Costs were calculated from a societal point of view and with a time horizon of 2 years—long enough, according to the literature, for most of the non-eradicated patients to present symptom relapse.<sup>9</sup>

In brief, if the <sup>13</sup>C-urea breath test was systematically performed post-treatment, a positive test was followed by a second antibiotic course. After this, a breath test was performed. In the very small proportion of patients in whom a second *H. pylori* treatment was unsuccessful, endoscopy with culture and testing for antibiotic sensitivity was indicated, associated with treatment according to resistance and further <sup>13</sup>C-urea breath test control. A third line therapy has been reported to cure roughly 70% of cases, thus giving a global eradication rate of 99–100% in this branch.<sup>12</sup> If the <sup>13</sup>C-urea breath test was negative after first line therapy, patients were clinically followed-up. If symptoms recurred, empirical 4-week proton pump inhibitor treatment was performed first, as gastro-oesophageal reflux or non-ulcer dyspepsia are the most likely causes of symptom relapse in apparently eradicated patients.<sup>13</sup> Endoscopy with biopsy for *H. pylori* determination was reserved for the group of patients with persisting or relapsing symptoms. Patients were subsequently treated according to the endoscopy and biopsy findings. If *H. pylori* was detected, second line *H. pylori* treatment was indicated; if not, maintenance proton pump inhibitor treatment was prescribed as symptomatic treatment.

In the case of clinical follow-up branch, patients were asked to return if symptoms recurred. No intervention was performed in patients who remained free of symptoms. In patients with symptom relapse, symptomatic treatment with an H<sub>2</sub>-blocker was initiated and a <sup>13</sup>C-urea breath test performed as a first line exploration to confirm cure of *H. pylori* infection. Patients testing positive underwent second line therapy, were tested again with the <sup>13</sup>C-urea breath test and treated according to the results; subjects who tested negative received symptomatic 4-week proton pump inhibitor therapy if symptoms recurred after discontinuation of the H<sub>2</sub>-blocker. Subsequently, patients who remained free of symptoms did not receive further follow-up or treatment, while for those with persistent or relapsing symptoms, endoscopy and *H. pylori* testing was recommended, and initiation of treatment in accordance with the endoscopic findings. The complete decision tree is available in Excel 97 format by e-mail on request (contact address <naltimira@cspt.es>).

### Probabilities and costs

Baseline probability values and ranges used in sensitivity analysis were derived from the medical literature (Table 1). OCA was selected as first line therapy, as it is the most widely used in our area; its per protocol and intention-to-treat cure rates are reported to be 85% and 81% (70–95%), respectively, with 7 days of therapy.<sup>14, 15</sup>

Second line treatment was omeprazole 20 mg b.d., metronidazole 500 mg t.d.s., oxytetracycline 500 mg q.d.s. and bismuth subcitrate 120 mg q.d.s. for 1 week. This 'classical' quadruple therapy is one of the most widely recommended—and has demonstrated a high efficacy—as second line treatment after failed proton pump inhibitor based triple therapy.<sup>11, 16</sup> Post-treatment follow-up was performed by a <sup>13</sup>C-urea breath test. This technique is non-invasive, highly reliable, and has been widely recommended for follow-up after therapy. The <sup>13</sup>C-urea breath test has a sensitivity of 94–100% and a specificity of 88–92% for confirming *H. pylori* eradication after treatment.<sup>17, 18</sup>

It was assumed that after cure of *H. pylori* infection, duodenal ulcer recurs in around 6% of patients, and in 90% of non-eradicated patients in the following 2 years.<sup>9, 19, 20</sup> The sensitivity value of the absence of dyspeptic symptoms for confirming eradication was estimated to range between 88 and 95%. The sensitivity of persistence of symptoms for detecting persistent *H. pylori* infection was reported to be lower, ranging from 50 to 90%;<sup>9, 20</sup> indeed, a recent paper by Fendrick *et al.* questions the utility of symptom evaluation for follow-up after eradication.<sup>21</sup> We tested the model with their findings that clinical symptoms relapse in 60–70% of patients regardless of post-treatment *H. pylori* status.<sup>21</sup>

Finally, we assumed that eradication totally prevents complication of peptic ulcer. Complications will appear at a rate between 1.2 and 7.9% per year in patients with persistent *H. pylori* infection.<sup>1, 22, 23</sup> In order to test the less favourable scenario for the clinical follow-up strategy, we accepted a notably high 2-year complication rate of 4.5% in patients with persistent *H. pylori* infection.<sup>11</sup> Mortality secondary to complications in the study's target population (duodenal ulcer, age under 65 years, no severe chronic disease) was not defined in the literature. We obtained the data from the database of a series of bleeding duodenal ulcer patients included in a previous study in our unit (see Results section).<sup>24</sup>

The cost of treatment was estimated for two different settings, a low-cost per care area and a high-cost per care area. For the low-cost area we obtained data from the Catalonian Public Health Service. Costs of treatment were obtained from the 1997 purchasing costs of the most prescribed drug brands in our area. The cost of office visits was obtained from those given by the Servei Català de la Salut for public assistance and published in the Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya.<sup>25</sup> The cost of explorations was also obtained from the rates of payment established by the Servei Català de la Salut for collaborative health care organizations. The cost of complications of duodenal ulcer was obtained by multiplying the established payment per day of a hospital stay by the mean length of stay for ulcer perforation or bleeding.<sup>25</sup> Sensitivity analysis for costs was performed by applying a very wide range of values for each cost in order to evaluate the stability of the model in the context of regional differences and possible market changes. Finally, we did not directly account for the indirect costs of therapy (days off work, costs of transport). These costs were extremely difficult to calculate but recent studies suggest that they may be lower than usually estimated.<sup>26</sup> As indirect costs increase in parallel with the number of clinical visits and procedures, we evaluated the incidence of indirect cost by increasing the costs of clinical visits in the sensitivity analysis. Costs were calculated in Euros and are shown in Table 2.

For the high-cost area, we used US costs reported by Breuer and Graham in a recent paper.<sup>27</sup> Additional costs were obtained from the cost-effectiveness analysis of Pasta *et al.*<sup>28</sup> Costs are given in US \$ and are shown in Table 2.

### Analysis

The cost per patient was calculated by designing a decision tree, assigning probabilities and cost values to each branch, and calculating the expected cost by using conventional software (Microsoft Excel 7.0). Costs along each branch of the decision tree were weighted by their probabilities and summed, resulting in the expected total direct cost for that particular branch. For the sake of simplicity, we took a sample of 100 patients. Figure 1 shows how the calculations were performed: in the branch in which patients were initially tested by a <sup>13</sup>C-urea breath test, assuming a cure rate of 86%, 86 patients would be cured. Assuming, also, a sensitivity of

Table 1. Assumptions (probabilities and ranges) and sensitivity analysis summary

Assumption	%	Incremental cost* per patient of <sup>13</sup> C-urea breath test (low-cost area) (Euros)	Incremental cost* per patient of <sup>13</sup> C-urea breath test (high-cost area) (US \$)
<b>OCA cure rate<sup>14</sup></b>			
Baseline	86	66	273
Highest	95	70	292
Lowest	70	58	240
<b>Quadruple therapy cure rate<sup>17</sup></b>			
Baseline	87	66	273
Highest	90	66	274
Lowest	65	61	266
<b>Specificity <sup>13</sup>C-urea breath test<sup>17</sup></b>			
Baseline	88	66	273
Highest	100	65	273
Lowest	70	66	274
<b>Sensitivity <sup>13</sup>C-urea breath test<sup>17, 18</sup></b>			
Baseline	94	66	273
Highest	98	61	266
Lowest	85	75	295
<b>Persistence of NUD/GERD symptoms after <i>H. pylori</i> cure<sup>45</sup></b>			
Baseline	20	66	273
Highest	65	60	294
Lowest	10	66	265
<b>Duodenal ulcer relapse in <i>H. pylori</i> eradicated<sup>19</sup></b>			
Baseline	6	66	273
Highest	9	64	269
Lowest	2	68	279
<b><i>H. pylori</i> re-infection at 2 years<sup>46</sup></b>			
Baseline	4	66	273
Highest	8	68	291
Lowest	1	64	260
<b>Symptoms relapse after failed <i>H. pylori</i> treatment<sup>9, 20, 21, 28</sup></b>			
Baseline	90	66	273
Highest	100	61	264
Lowest	50	82	302
<b>Complication rate after 2 years in non-eradicated patients<sup>1, 22, 23</sup></b>			
Baseline	4.5	66	273
Highest	8	65	269
Lowest	1.2	66	277
<b>Cure rate of third line treatment<sup>12</sup></b>			
Baseline	70	66	273
Highest	80	65	272
Lowest	50	66	276
<b>Relapse rate of GERD and NUD after PPI treatment<sup>13</sup></b>			
Baseline	30	66	273
Highest	80	56	244
Lowest	10	63	257

\*Cost per patient in <sup>13</sup>C-urea breath test minus cost per patient in the clinical follow-up branch.

OCA: omeprazole, clarithromycin, and amoxicillin b.d. for 7–14 days.

PPI: Proton pump inhibitor.

NUD: non-ulcer dyspepsia.

Table 2. Costs of diagnostic and therapeutic procedures and sensitivity analysis summary

Costs	Cost (Euros)	Incremental cost* per patient of <sup>13</sup> C-urea breath test (Euros)	Cost (US \$)	Incremental cost* per patient of <sup>13</sup> C-urea breath test (US \$)
Quadruple therapy 1-week				
Baseline	63	66	70	273
Highest	87	67	87	271
Lowest	39	64	40	279
4-week proton pump inhibitor				
Baseline	33	66	77	273
Highest	58	71	91	272
Lowest	10	61	30	279
<sup>13</sup> C-urea breath test				
Baseline	40	66	231	273
Highest	126	124	300	320
Lowest	20	51	50	150
Endoscopy + histology				
Baseline	42	66	595	273
Highest	150	72	1000	298
Lowest	30	65	250	252
Complications				
Baseline	902	66	10 035	273
Highest	1800	65	20 000	268
Lowest	400	66	2500	277
Office visit				
Baseline	30	66	44.7	273
Highest	60	92	65	291
Lowest	19	56	20	251
Endoscopy + culture				
Baseline	80	66	647	273
Highest	160	67	800	276
Lowest	30	65	300	267
4-week H <sub>2</sub> -blocker				
Baseline	20	66	25	273
Highest	40	59	38	269
Lowest	10	69	19	275
Cost of third treatment				
Baseline	65	66	100	273
Highest	125	66	200	274
Lowest	30	65	50	273
Cost of PPI maintenance				
Baseline	400	66	924	273
Highest	696	66	1092	275
Lowest	120	65	360	269

\*Cost per patient in <sup>13</sup>C-urea breath test minus cost per patient in the clinical follow-up branch.

94% of <sup>13</sup>C-urea breath test for detecting *H. pylori* cure, 81 patients would test negative.<sup>17</sup> No subsequent procedures would be needed, except for 25 patients with symptom relapse (four patients with an ulcer despite

successful eradication, four patients with *H. pylori* re-infection and 17 patients cured of the *H. pylori* infection presenting with non-ulcer dyspepsia or GERD symptoms). These patients would receive an empirical

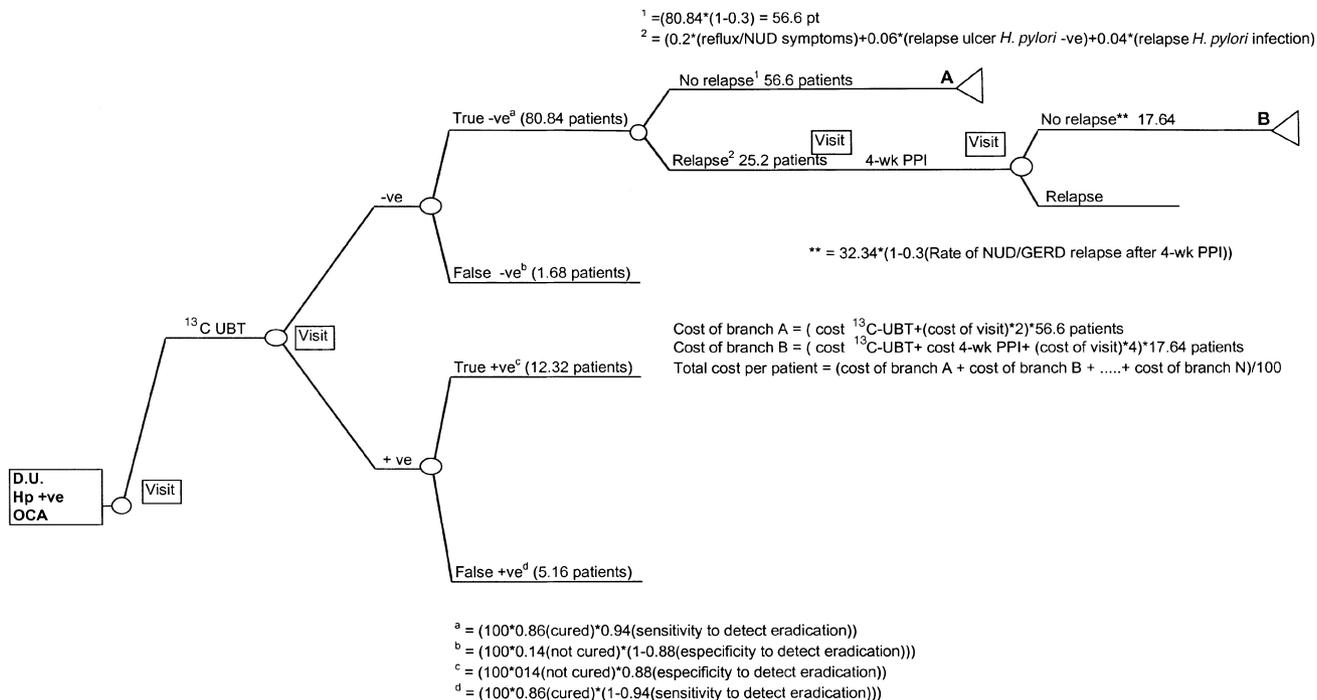


Figure 1. An example of how calculations were performed. NUD, nonulcer dyspepsia; <sup>13</sup>C-UBT, <sup>13</sup>C-urea breath test; Endosc, Gastroscopy; Histol, Histology; Cult, Culture; OCA, omeprazole, clarithromycin and amoxycillin triple therapy; QT, omeprazole, metronidazole, tetracycline and bismuth for 14 days; PPI, proton pump inhibitor; H<sub>2</sub>B, H<sub>2</sub>-blocker; PPI maint, maintenance treatment with a proton pump inhibitor; 4-wk PPI, 4 weeks of treatment with a proton pump inhibitor; NUD, non-ulcer dyspepsia.

4-week proton pump inhibitor trial (with post-eradication GERD or non-ulcer dyspepsia as the most probable diagnosis).<sup>13</sup> If symptoms persisted or recurred, a second endoscopy would be indicated, and treatment prescribed according to the results. By contrast, five patients would be false-positives on the <sup>13</sup>C-urea breath test, and would receive a second course of treatment and a second <sup>13</sup>C-urea breath test. Therefore the cost of each branch of the decision tree (to test or not to test) was the mean of costs weighted by the number of patients in each branch divided by the number of patients (Figure 1). To allow readers to perform calculations with their own costs and to review the estimates of the present paper, the calculation sheet is available on request by e-mail (address: <naltimira@cspt.es>).

**RESULTS**

Calculations are expressed over a hypothetical sample of 100 patients in each group for the sake of simplicity. The global cure rate of *H. pylori* infection was 99.2% in the <sup>13</sup>C-urea breath test branch and 98% in the clinical

follow-up group. For the Spanish scenario, total costs for 100 patients were 19 706 Euros in the group tested by <sup>13</sup>C-urea breath test. The cost of treatment per patient was 197 Euros. In contrast, the total cost of treatment in the non-tested group was 13 151 Euros (132 Euros per patient). In US \$, the total costs for 100 patients were 61 376 US \$ in the group tested by the <sup>13</sup>C-urea breath test. The cost of treatment per patient was 614 US \$. In contrast, the total cost of treatment in the non-tested group was 34 036 US \$ (340 US \$ per patient cured).

The differences were accounted for not only by the lower number of follow-up visits but also by a decrease in the use of health resources. The pooled costs of tests, second line treatments and hospitalizations per patient were 99 Euros in the <sup>13</sup>C-urea breath test group and 61 Euros in the non-tested group for the low-cost per care area, and 468 US \$ and 235 US \$, respectively, in the high-cost per care area.

Estimated complications were slightly more frequent in the non-testing group (1‰ vs. 0.2‰). None of the 61 patients (95% CI, 0.1–7%) younger than 65 years without chronic disease and with duodenal ulcer

haemorrhage died in our series despite their high-risk status; all of them were bleeding from a duodenal ulcer with visible vessel, which is known to carry an increased risk of severe haemorrhage and/or re-bleeding.<sup>24</sup> Therefore, mortality from complications in this group of patients was estimated to be extremely low (less than 1%). Calculated overall mortality rates secondary to peptic ulcer or treatment complications were less than 1 per 10 000 in both branches in the worst possible scenario.

### Sensitivity analysis

One way sensitivity analysis showed that none of the variables tested changed the main conclusions of the study when modified within a wide range of values. Tables 1 and 2 summarize one-way sensitivity analysis. The majority of assumptions or costs tested did not change the differences between branches. Efficacy of OCA, sensitivity of the <sup>13</sup>C-urea breath test to determine the cure of *H. pylori* infection, the cost of the <sup>13</sup>C-urea breath test and the rate of patients with symptom relapse after failed eradication were the variables that most influenced the results. However, neither increasing <sup>13</sup>C-urea breath test specificity to 100% nor decreasing the costs of <sup>13</sup>C-urea breath test to zero made the testing group more cost-effective; efficacy of OCA merits further comment. Maintaining baseline assumptions (breath test cost 39.6 Euros, specificity of <sup>13</sup>C-urea breath test 88%), testing after treatment did not become cost-effective even if the cure rate of the treatment falls to 0%. The role of the rate of patients that present with a symptom relapse after failure of eradication therapy merits special attention. In this case, if we assume that the relapse rate of symptoms in non-eradicated patients is low, the cost-effectiveness of the clinical follow-up branch not only does not decrease, but actually increases (Table 1). However, a significant percentage of patients will remain not cured in the clinical follow-up branch. For example if symptom relapse is only 30% at 2 years, 10% of patients will remain not cured. The risk of complications will be  $0.10 \times 0.0445 = 0.00445$  or 0.45% in the clinical follow-up branch. In this particular scenario, the extra costs of systematically performing a <sup>13</sup>C-urea breath test will be roughly 900 Euros or 3100 US \$ per extra patient cured and 20 000 Euros or 69 000 US \$ per complication prevented. This is seven to 20 times the cost of treating a complication.

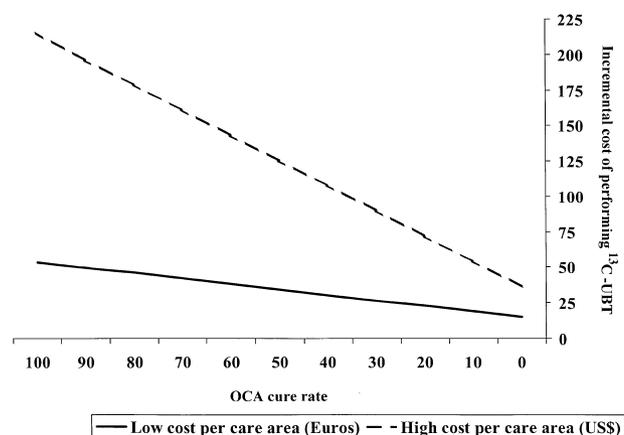


Figure 2. Sensitivity analysis. Incremental costs of performing a post-treatment <sup>13</sup>C-urea breath test per eradicated patient are plotted for different eradication rates of OCA therapies. Costs per patient are plotted for a cost of the <sup>13</sup>C-urea breath test of 50% of the baseline and for a 100% sensitivity of the <sup>13</sup>C-urea breath test. Even with these assumptions, testing with the <sup>13</sup>C-urea breath test was not cost-effective.

Finally, we tested the model with the data provided by Fendrick *et al.* in a recent report.<sup>21</sup> Those authors reported that symptoms totally resolve in 38% of patients cured of *H. pylori* infection after treatment and in 28% of those who were not cured. In this scenario, the costs per patient were 263 Euros (<sup>13</sup>C-urea breath test) vs. 194 Euros (clinical follow-up) in the low-cost per care area and 699 Euros (<sup>13</sup>C-urea breath test) vs. 498 US \$ (clinical follow-up) in the high-cost area. Even in this case, the results of the cost-effectiveness analysis remain unchanged, favouring the 'not to test' attitude.

Two-way and three-way sensitivity analyses did not modify the results. Searching for the worst scenario for the baseline conclusion, sensitivity analysis was performed with the assumptions of <sup>13</sup>C-urea breath test cost reduced by 50% and <sup>13</sup>C-urea breath test sensitivity and specificity of 100%. Under these conditions, determining *H. pylori* status after treatment did not become cost-effective either, even if OCA cure rates decrease to 0% (Figure 2).

### DISCUSSION

Despite a clear consensus on the necessity to treat *H. pylori* infection in all peptic ulcer patients, many aspects of diagnosis, treatment and post-treatment follow-up remain to be defined.<sup>29-33</sup> There is no clear

evidence that post-treatment  $^{13}\text{C}$ -urea breath test improves the results of eradication therapy, particularly in otherwise healthy individuals with uncomplicated ulcers who carry a very low risk of secondary complications.<sup>1, 8, 9, 22, 23</sup>

In addition, techniques to confirm eradication are expensive and present a percentage of false-positive and false-negative results. Given that current treatments have notably high cure rates, the percentage of patients at risk of recurrence and/or complications after therapy is notably low.<sup>19</sup> Moreover, symptom persistence will alert the clinician to the persistence of *H. pylori* infection, leading to tests to detect *H. pylori* and second line treatment.<sup>9</sup> Finally, as morbidity associated with peptic ulcers is very low in this group of patients and mortality is exceptional, it seems reasonable to wonder whether testing for *H. pylori* after therapy is justified.<sup>34</sup>

Our study suggests that in the setting of uncomplicated duodenal ulcers, systematic performance of the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test follow-up after treatment is considerably more expensive than re-assessment if symptoms recur, and not necessarily more useful. Total expenditures are probably underestimated, as the indirect costs of days off work because of visits are not included in the analysis. Increasing the costs of visits in the sensitivity analysis further improves the cost-effectiveness of the clinical follow-up branch.

Among the factors that most influence reliability of a cost-effectiveness analysis are the costs and the assumptions used for the model. As costs of techniques and treatments vary significantly from country to country we may wonder whether results can be justifiably extrapolated to other settings. Sensitivity analysis allows evaluation of the effect of the variations in costs and assumptions. In our study, the conclusions remain stable, despite wide variations in the most influential assumptions and costs calculated both for low-cost or high-cost per care areas (Tables 1 and 2). Therefore, the conclusions can probably be applied to most settings in western countries. In addition, important local factors may even increase the cost-effectiveness of the clinical follow-up. For example, the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test is not readily available in most primary care areas in Spain and in many areas in the US. This leaves endoscopy as the only validated test to assess *H. pylori* cure. As endoscopy is more expensive and far less well tolerated than the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test, the clinical follow-up option becomes increasingly attractive in these

settings. In addition, 2-week triple therapy—which is frequently used in the USA and seems to obtain somewhat better cure rates than 1-week therapy—will improve the cost-effectiveness of the clinical follow-up branch by reducing the number of failures of the first treatment.<sup>35, 36</sup>

In a recent report, Fendrick *et al.* advocates performing tests after eradication on the grounds that patients will wish to know the results of therapy.<sup>21</sup> In their study, patients were willing to pay more than 50 US \$ to know the result of the eradication therapy. However, it can be argued that the willingness of patients is most influenced by the information provided by their doctor. Furthermore, the cost of  $^{13}\text{C}$ -urea breath test in the USA is over 200 \$. If we add up the costs of additional visits, the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test cost and the indirect costs, the total is probably well above what patients would be willing to pay.

Some aspects of the study merit special comment. First, we chose to perform endoscopy, culture and antibiogram after a second treatment failure. Although this attitude has been recommended, there is no clear evidence that this approach will be better than an empirical third line therapy.<sup>37</sup> Second line failures are rare and distributed equally in the two branches of the study; therefore, it is unlikely that replacing endoscopy guided treatment by empirical third line therapy will affect the main results of the study.

Another important point is that in the clinical follow-up branch, between 1 and 10% of patients (in all likelihood between 2 and 5%) will probably remain not cured at the end of the process and will be at a limited risk of further complications. It is a usual medical attitude to claim that we should choose the most beneficial option for the patient, whatever the cost. However, we live in a world of limited resources and infinite necessities. This is especially true in National Health services, where funding is limited. However, in our opinion, there is no clear response to this dilemma. Whether or not the benefit of preventing a very small amount of complications justifies the increases in costs is a matter for the reader to decide.

The conclusions of the study should be limited to the group of low risk patients defined initially. Older patients and those with advanced chronic diseases, gastric ulcers or complicated peptic ulcer will have an increased risk of morbidity or mortality after complications: for example, risk of re-bleeding after an initial episode ranges between 12 and 35%.<sup>38, 39</sup> Therefore,

until new data become available, the risks in these patients seem to justify close follow-up after eradication therapy. Furthermore, the results of the study did not apply to other controversial aspects of the *H. pylori* treatment such as the test-and-treat approach in patients with dyspepsia. This different setting needs a decision analysis of its own in order to ascertain the need for eradication after treatment.<sup>40–42</sup>

Finally, although our results suggest that routine testing after therapy is not justified, there are a number of specific situations in which testing will remain necessary. Reported cure rates of 7-day triple therapies—the most widely accepted therapy in our environment—seem to be decreasing progressively.<sup>43</sup> Response rates to treatment and resistances present wide geographical variations and seem to vary with time.<sup>34, 44</sup> Therefore, surveillance of efficacy of treatment should be maintained, at least in subgroups of patients to ensure that the efficacy of therapies remains stable over time.

In conclusion, our studies suggest that routine testing after *H. pylori* therapy is not cost-effective. However, the <sup>13</sup>C-urea breath test may be justified in high risk patients and in those with complicated ulcers, for the surveillance of therapeutic efficacy or in the context of therapeutic trials.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Michael Maudsley for his help in writing the study and Nuria Altimira for her patient and efficient secretarial work.

#### REFERENCES

- Lindell G, Celebioglu F, von Stael Holstein C. On the natural history of peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 979–82.
- Kurata JH, Nogawa AN, Abbey DE, Petersen F. A prospective study of risk for peptic ulcer disease in Seventh-day Adventists. *Gastroenterology* 1992; 102: 902–9.
- Bonnevie O. The incidence of duodenal ulcer in Copenhagen county. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 385–93.
- Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF, Vakil N, Bloom BS. Cost savings in duodenal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies: results of a randomized, double-blind, multicenter trial. Gastrointestinal Utilization Trial Study Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 852–60.
- Sonnenberg A, Townsend WF. Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics. *Arch Intern Med* 1995; 155: 922–8.
- Taylor JL, Zagari M, Murphy K, Freston JW. Pharmacoeconomic comparison of treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1997; 157: 87–97.
- Prach AT, Malek M, Tavakoli M, Hopwood D, Senior BW, Murray FE. H<sub>2</sub>-antagonist maintenance therapy versus *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic duodenal ulcer disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 873–80.
- Duggan AE, Tolley K, Hawkey CJ, Logan RFA. Varying efficacy of *Helicobacter pylori* eradication regimens: cost effectiveness study using a decision analysis model. *Br Med J* 1998; 316: 1648–54.
- Phull PS, Halliday D, Price AB, Jacyna MR. Absence of dyspeptic symptoms as a test of *Helicobacter pylori* eradication. *Br Med J* 1996; 312: 349–50.
- McCull KE, El-Nujumi A, Murray LS, et al. Assessment of symptomatic response as predictor of *Helicobacter pylori* status following eradication therapy in patients with ulcer. *Gut* 1998; 42: 618–22.
- Calvet X. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 203–6.
- Worku ML, Sidebotham RL, Karim QN. Effects of ranitidine bismuth citrate on *Helicobacter pylori* motility, morphology and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 753–60.
- Bardhan KD. The role of proton pump inhibitors in the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl. 1): 15–25.
- Comet R, Calvet X, Navarro M, Garcia N, Sanfeliu I. Seven-day therapy with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 81–3.
- Nogués I, Carrillo R, Cerain MJ, et al. Tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* en el ulcus péptico activo: ¿Vamos hacia la pauta de seis días? *Aten Primaria* 1998; 20 (Suppl. 1): 331(Abstract).
- Huelin J, Jimenez M, Sanchez Galdon S, et al. Short-course treatment to eradicate *H. pylori* in 246 patients with peptic ulcer disease. *Gut* 1997; 41(Suppl 1): A105(Abstract).
- Slomianski A, Schubert T, Cutler AF. [<sup>13</sup>C] urea breath test to confirm eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 224–6.
- Rollan A, Giancaspero R, Arrese M, et al. Accuracy of invasive and non-invasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection after antibiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1268–74.
- Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110: 1244–52.
- O'Connor HJ. Eradication of *Helicobacter pylori*: therapies and clinical implications. *Postgrad Med J* 1992; 68: 549–57.
- Fendrick AM, Chey WD, Margaret N, Palaniappan J, Fennerty MB. Symptom status and the desire for *Helicobacter pylori* confirmatory testing after eradication therapy in patients with peptic ulcer disease. *Am J Med* 1999; 107: 133–6.

- 22 Petersen H, Kristensen P, Johannesen T. The natural course of peptic ulcer disease and its predictors. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 17–24.
- 23 de Boer WA, Tytgat GN. 90% cure: which anti-*Helicobacter* therapy can achieve this treatment goal? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1381–2.
- 24 Brullet E, Calvet X, Campo R, Rue M, Catot L, Donoso L. Factors predicting failure of endoscopic injection therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 111–6.
- 25 Ordre de 27 de Setembre de 1997, per la qual s'aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l'Institut Català de la Salut. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya* 1997; 2505: 12 149.
- 26 Severens JL, Laheij RJF, Jansen JBMJ, Van der Lisdonk EH, Verbeek ALM. Estimating the cost of lost productivity in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 919–23.
- 27 Breuer T, Graham DY. Costs of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: when does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 725–9.
- 28 Pasta DJ, Taylor JL, Henning JM. Probabilistic sensitivity analysis incorporating the bootstrap: an example comparing treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Med Decis Making* 1999; 19: 353–63.
- 29 van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, *et al.* Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1082–6.
- 30 Chan FK, Sung JJ, Chung SC, *et al.* Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975–9.
- 31 Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of re-bleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 939–42.
- 32 Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 622–9.
- 33 The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8–13.
- 34 Rodriguez M, Lite J, Forne M, *et al.* Susceptibilidad antibiótica de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 93 (Abstract).
- 35 Paoluzi P, Rossi P, Consolazio A, *et al.* A single-blind, monocentric study of four treatments for *H. pylori* eradication: an interim report. *Gastroenterology* 1998; 114: A252–3 (Abstract).
- 36 Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. Metaanalysis sobre la comparación de 7 vs. 10 vs. 14 días de terapia triple para el tratamiento de la infección por *H. pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 554 (Abstract).
- 37 Sierra E, Sicilia B, Revillo MJ, *et al.* Alto índice de fracaso de un tercer intento de erradicación guiado por cultivo: resultados preliminares de un estudio prospectivo. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 552 (Abstract).
- 38 Labenz J, Borsch G. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 1994; 55: 19–23.
- 39 Santander C, Gravalos RG, Gomez Cedenilla A, Cantero J, Pajares JM. Antimicrobial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long-term maintenance antisecretion treatment in the prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: prospective nonrandomized trial on 125 patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1549–52.
- 40 Silverstein MD, Petterson T, Talley NJ. Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for *Helicobacter pylori* for dyspepsia: a decision analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 72–83.
- 41 Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS. Immediate endoscopy or initial *Helicobacter pylori* serological testing for suspected peptic ulcer disease: estimating cost-effectiveness using decision analysis. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 187–95.
- 42 Ofman JJ, Rabeneck L. The effectiveness of endoscopy in the management of dyspepsia: a qualitative systematic review. *Am J Med* 1999; 106: 335–46.
- 43 Pipkin GA, Williamson R, Wood JR. Review article: one-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 823–37.
- 44 Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollon F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 775–80.
- 45 Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442–7.
- 46 Gisbert JP, Pajares JM, Garcia-Valrberas R, *et al.* Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication: incidence and variables influencing it. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1144–51.

**What is the optimal length of proton pump inhibitor based triple therapies for *Helicobacter pylori*? A cost-effectiveness analysis.**

X. Calvet; E. Gené; T. López; J.P. Gisbert.

Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1067-1076

## What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for *H. pylori*? A cost-effectiveness analysis

X. CALVET\*, E. GENÉ\*, T. LÓPEZ\* & J. P. GISBERT†

\*Servei de Medicina, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell; and †Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

Accepted for publication 13 March 2001

### SUMMARY

**Background:** Triple therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin is widely used for *H. pylori* infection. The appropriate length of treatment remains controversial.

**Aim:** To determine whether length of treatment has an impact on the cost-effectiveness of triple therapy.

**Methods:** The study took the form of a cost-effectiveness analysis spanning 2 years. The perspective was societal and the setting, ambulatory care. Subjects were *Helicobacter pylori*-positive patients with a duodenal ulcer. The triple therapy trials spanned 7, 10 or 14 days and the main outcome measures were cost per patient and marginal cost for additional cured patient calculated for a low cost-of-care setting (Spain), for a high-cost setting

(USA), and for two follow-up strategies: (i) systematic <sup>13</sup>C-urea breath test after eradication; (ii) clinical follow-up, breath-test if symptoms recurred.

**Results:** Base-case analysis showed that for both the <sup>13</sup>C-UBT and the clinical follow-up branches, lowest costs were obtained with 7-day schedules both in Spain and the USA. Sensitivity analysis showed that in Spain, 10-day therapies would have to increase 7-day cure rates by 10–12% to become cost-effective. In contrast, in the USA only a 3–5% increase was needed. The corresponding figures for 14-day therapy were 25–35% and 8–11%, respectively.

**Conclusions:** Seven-day therapies seem the most cost-effective strategy. However, in high-cost areas the differences were less evident.

### INTRODUCTION

Although triple therapies with a proton pump inhibitor and two antibiotics are the most widely accepted treatment for *Helicobacter pylori* infection, there is no consensus on how long this treatment should be maintained. Seven-day schedules are preferred in many settings, but in the USA 10 and 14-day therapies are routinely employed.<sup>1–5</sup> Even in Europe, where 7-day therapies are widely used, a recent consensus report recommended 7–10 days treatment, possibly because of increasing evidence that the efficacy of 7-day schedules was less than 90%.<sup>6–10</sup>

Correspondence to: Dr X. Calvet, Servei de Medicina Interna, Corporació Sanitària Parc Taulí, Parc Taulí, s/n 08208 Sabadell, Barcelona, Spain.  
E-mail: xcalvet@cspt.es

Many studies have reported comparisons of short (7-day) and extended (10–14-day) schedules.<sup>11–22</sup> Most reported a non-significant increase in eradication rates with longer therapies.<sup>11, 13, 15–17, 19, 23–25</sup> The results of a recent meta-analysis on the efficacy of different lengths of triple therapy show a moderate increase in eradication rates with longer schedules, although the increase was only significant when comparing 7–14-day treatments.<sup>26</sup> However, the eradication rate of first-line therapy is not the only factor that should be taken into account when choosing between 7-day and 10- or 14-day therapies. Can we justify doubling the costs of drug therapy and increasing discomfort in all our patients to avoid a second treatment in 5–10% of subjects? Could first-line 7-day triple therapy in

association with a second-line quadruple therapy be a more cost-effective approach?

These questions remain unanswered, and their importance will increase if the appearance of resistance further reduces the efficacy of 7-day triple therapies.<sup>27, 28</sup> If this is the case, practitioners may well be tempted to prolong treatment in an attempt to improve results.

The aim of the present study was to determine the most cost-effective length of proton pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients using a decision analysis.

## MATERIALS AND METHODS

### *Decision analysis*

A decision analytic model was used to compare the monetary costs and health care benefits of each treatment strategy.<sup>29</sup> Decision analysis is a quantitative method for determining the optimal management strategy in conditions of uncertainty. It integrates information from the published literature and other sources. A cost-focused decision analysis consists essentially of four steps: creating a decision tree that identifies decision alternatives and their clinical outcomes; assigning probabilities to each outcome and costs to each treatment strategy; determining the best strategy under baseline assumptions of probability and cost (in this case the lowest cost for cure); and, finally, testing the stability of the baseline conclusions over a range of plausible probabilities and costs, a process known as sensitivity analysis.

The additional costs (or savings) of different lengths of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer were estimated using the decision analysis. Two initial follow-up strategies were analysed: (i) <sup>13</sup>C-urea breath test (<sup>13</sup>C-UBT); and (ii) clinical follow-up. The decision tree included the major choices to be made, the chance events that can occur during the post-treatment period, and secondary strategies for evaluation and treatment of recurrences. Costs were calculated from a societal point of view and with a time horizon of 2 years—long enough, according to the literature, for most of the non-cured patients to present symptom relapse.<sup>30</sup>

In brief, if <sup>13</sup>C-UBT was systematically performed post-treatment, a positive test was followed by a second antibiotic course. After this, a breath test was per-

formed. In the very small proportion of patients in whom a second *Helicobacter pylori* treatment was unsuccessful, endoscopy with culture and testing for antibiotic sensitivity was indicated, associated with treatment according to resistance and further <sup>13</sup>C-UBT control. A third line therapy has been reported to cure roughly 70% of cases, thus giving a global eradication rate of 99–100% in this branch.<sup>31</sup> If <sup>13</sup>C-UBT tested negative after first line therapy, patients were followed-up clinically. If symptoms recurred, empirical 4-week proton pump inhibitor treatment was performed first, because either gastro-oesophageal reflux or non-ulcer dyspepsia is the most likely cause of symptom relapse in apparently cured patients.<sup>32</sup> Endoscopy with biopsy for *Helicobacter pylori* determination was reserved for the group of patients with persistent or relapsing symptoms. Patients were subsequently treated according to the endoscopy and biopsy findings. If *Helicobacter pylori* was detected, second line treatment was indicated; if not, maintenance proton pump inhibitor was prescribed as symptomatic treatment.

In the case of the clinical follow-up branch, patients were asked to return if symptoms recurred. No intervention was performed in those who remained free of symptoms. In patients with symptom relapse, symptomatic treatment with an H<sub>2</sub>-blocker was initiated and a <sup>13</sup>C-UBT was performed as a first line exploration to confirm cure of *Helicobacter pylori* infection. Patients testing positive underwent second line therapy, were tested again with <sup>13</sup>C-UBT and treated according to the results. Subjects who tested negative received symptomatic 4-week proton pump inhibitor therapy if symptoms recurred after discontinuation of the H<sub>2</sub>-blocker. Subsequently, patients who remained free of symptoms did not receive further follow-up or treatment. For those with persistent or relapsing symptoms, endoscopy and *Helicobacter pylori* testing was recommended, as well as the initiation of treatment in accordance with the endoscopic findings. The complete decision tree was adapted from a recent cost-effectiveness analysis on the usefulness of determining post-eradication *Helicobacter pylori* status (Figure 1).<sup>33</sup>

### *Probabilities and costs*

Baseline probability values and ranges used in sensitivity analysis were derived from the medical literature. Tables showing baseline costs and probabilities, and sensitivity analysis were too large to be included in the



(20 mg omeprazole, 30 mg lansoprazole, 40 mg pantoprazole), clarithromycin 500 mg and amoxicillin 1 g, all twice-daily for between 6 and 14 days; (iii) control of eradication was performed by histology or  $^{13}\text{C}$ -urea breath test at least 4 weeks after therapy; (iv) authors reported enough data to calculate the per protocol eradication rate; and (v) the study was not designed to analyse PCA as second line treatment for previous eradication failures.

Abstracts of papers from Medline published between 1990 and March 1999 were reviewed. Searches were performed according to the following strategies: *Helicobacter* or *pylori* (all fields) and each of the following terms: 6, six, 7, seven, week, weeks, 10, ten, 12, twelve, 14, fourteen, clarithromycin, amoxicillin, amoxycillin, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, PPI and triple (titles). Abstracts of the articles selected in each of these multiple searches were reviewed for those fulfilling the inclusion criteria. References from the articles selected for the study were also considered. Abstracts on *H. pylori* treatment in the American Gastroenterological Association congresses between 1995 and 1998 and those of the European *H. pylori* Study Group congresses of 1996, 1997 and 1998 were consulted. Finally, abstracts from the 1997 and 1998 Spanish Gastroenterology congresses were examined, because they describe extensive experience in 6-day therapies.

Pooled data analysis compiled more than 5000 ulcer patients treated world-wide with different lengths of PCA. The pooled eradication rates were 85% (95% CI: 83–86%) for 7-day therapies, 86% (95% CI: 83–88%) for 10-day therapies and 90% (95% CI: 87–92%) for 14-day therapies. Results of the study referring to the Spanish data have been published as an abstract.<sup>34</sup> We also obtained the incremental cure rates of 10-day and 14-day therapies compared with 7-day therapies from a recent meta-analysis. In this case, the results are slightly more favourable to longer therapies: 14-day and 10-day therapies will improve the cure rates of 7-day therapy by 7–9% and 3–6%, respectively.<sup>26</sup> Second line treatment was a proton pump inhibitor twice daily, metronidazole 500 mg t.d.s., tetracycline 500 mg q.d.s. and bismuth subcitrate 120 mg q.d.s. for 1 week. This 'classical' quadruple therapy is one of the most widely recommended—and has proved highly effective—as second line treatment after failed proton pump inhibitor based triple therapy.<sup>35–37</sup>

Post-treatment follow-up was performed by  $^{13}\text{C}$ -UBT. This technique is non-invasive, highly reliable, and has been widely recommended for follow-up after therapy. The  $^{13}\text{C}$ -UBT has a sensitivity of 94–100% and a specificity of 88–92% for confirming *H. pylori* eradication after treatment.<sup>38, 39</sup>

We assumed that after cure of *Helicobacter pylori* infection, ulcer recurs in around 6% of patients, and in 90% of non-cured patients in the following 2 years.<sup>30, 40, 41</sup> The sensitivity value of the absence of dyspeptic symptoms for confirming eradication was estimated to range between 88% and 95%. The sensitivity of persistence of symptoms for detecting persistent *Helicobacter pylori* infection was reported to be lower, ranging from 50% to 90%.<sup>30, 41</sup>

Finally, we assumed that eradication totally prevents complication of peptic ulcer. Complications will appear at a rate between 1.2% and 7.9% per year in patients with persistent *Helicobacter pylori* infection.<sup>42–44</sup> We accepted a relatively high 2-year complication rate of 4.5% in patients with persistent *Helicobacter pylori* infection.<sup>36</sup> Mortality secondary to complications in the study's target population was not defined in the literature. We estimated the data from the database of a series of bleeding duodenal ulcer patients included in a previous study in our unit.<sup>45</sup>

The cost of treatment was estimated for two different settings; a low-cost-for-care area and a high-cost area. For the low cost area we obtained data from the Catalonian Public Health Service. Costs of treatment were obtained from the 1997 purchasing costs of the most frequently prescribed drug brands in our area. The cost of office visits was obtained from those given by the Servei Català de la Salut (SCS) for public assistance and published in the Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya.<sup>46</sup> The cost of explorations was also obtained from the rates of payment established by the SCS for collaborative health care organizations. The cost of complications of duodenal ulcer was obtained by multiplying the established payment per day of hospital stay by the mean stay for ulcer perforation or bleeding.<sup>46</sup> Sensitivity analysis for costs was performed by applying a very wide range of values for each cost in order to evaluate the stability of the model in the context of regional differences and possible market changes. Finally, we did not directly account for the indirect costs of therapy (days off work, costs of transport). These costs are extremely difficult to calcu-

late, but recent studies suggest that they may be lower than usually estimated.<sup>47</sup> Because indirect costs increase in parallel with the number of clinical visits and procedures, we evaluated the incidence of indirect cost by increasing the costs of clinical visits in the sensitivity analysis. Costs were calculated in Euros.

For the high-cost area, we used USA costs reported by Breuer and Graham in a recent paper.<sup>48</sup> Additional costs were obtained from the cost-effectiveness analysis of Pasta *et al.*<sup>49</sup> Costs are given in US \$ (approximately 1.1 Euros). As stated above, tables including costs and sensitivity analysis are available by e-mail request.

### Analysis

The cost per patient was calculated by designing a decision tree, assigning probabilities and cost values to each branch, and calculating the expected cost by using conventional software (Microsoft Excel 7.0). Costs along each branch of the decision tree were weighted by their probabilities and summed, resulting in the expected total direct cost for that particular branch. For the sake of simplicity, we took a sample of 100 patients. Figure 2 shows how the calculations were performed: in the branch in which patients were

initially tested by <sup>13</sup>C-UBT, assuming a cure rate of 85%, 85 would be cured. Additionally, assuming a sensitivity of 94% of <sup>13</sup>C-UBT for detecting *H. pylori* cure, 80 would test negative.<sup>38</sup> No subsequent procedures would be needed, except for 24 patients with symptom relapse: five patients with an ulcer despite successful eradication; three patients with *H. pylori* re-infection; and 16 patients cured of the *H. pylori* infection presenting with non-ulcer dyspepsia or gastro-oesophageal reflux disease (GERD) symptoms. These patients would receive an empirical 4-week proton pump inhibitor trial with post-eradication GERD or non-ulcer dyspepsia as the most probable diagnosis.<sup>32</sup> If symptoms persisted or recurred, a second endoscopy would be indicated, and treatment prescribed according to the results. In contrast, five patients would be false positives on the <sup>13</sup>C-UBT test, and would receive a second course of treatment and a second <sup>13</sup>C-UBT test. Therefore, the cost of each branch of the decision tree was the total costs in each branch divided by the number of patients (Figure 2). In order to allow readers to perform calculations with their own costs and to review the estimates of the paper, the calculation sheet is available on request (e-mail address: xcalvet@cspt.es).

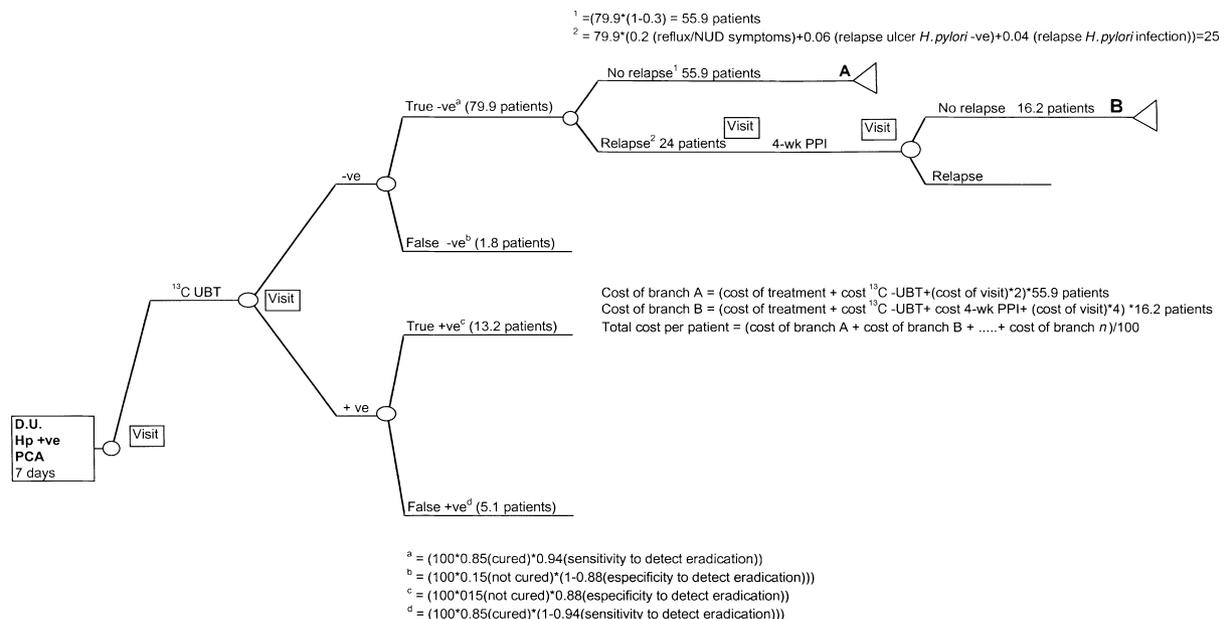


Figure 2. An example of how calculations were performed. NUD: non-ulcer dyspepsia; <sup>13</sup>C-UBT: <sup>13</sup>C-urea breath test; *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; endosc: gastroscopy; histol: histology; cult: culture; OCA: omeprazole, clarithromycin and amoxicillin triple therapy; Q.T.: omeprazole, metronidazole, tetracycline and bismuth for 14 days; PPI: proton pump inhibitor; H2B: H<sub>2</sub>-blocker; PPI maint: maintenance treatment with a proton pump inhibitor; 4-wk PPI: 4 weeks of treatment with a proton pump inhibitor.

## RESULTS

*Cost-effectiveness analysis*

Table 1 shows the results of the analysis when calculations are performed under baseline conditions. As we have reported, clinical follow-up is more cost-effective than systematic post-treatment  $^{13}\text{C}$ -UBT.<sup>33</sup> Seven-day therapies are clearly more cost-effective under baseline conditions in a low cost-per-care setting. Baseline savings of 7-day therapies are approximately 55 Euros per patient in respect of 14-day therapies and 25 Euros for 10-day therapies with similar cure rates. However, the cost savings of short therapy result in less pronounced benefits in high cost-per-care areas, where savings range between 20 and 30 US\$. At baseline, the marginal cost for an additional cured patient with a 10-day therapy ranged from 19 123 Euros in the case of clinical follow-up to 48 836 Euros if  $^{13}\text{C}$ -UBT was employed. Corresponding USA costs were 13 672 US \$ and 38 490 US \$, respectively. The corresponding values for 14-day therapies were 7476 and 19 580 Euros and 2939 and 11 315 US \$.

Sensitivity analysis showed that the conclusions of the analysis remained stable when the values of most of the variables included in the calculation for both Spanish and USA costs were changed. Neither halving nor doubling the cost of a day of therapy changed the overall results, with only one exception: by halving the cost of a day of triple therapy by 50%, 14-day therapy becomes cost-effective in the USA setting if patients are not tested after treatment. In addition, modifying eradication rates, costs of visits or costs of procedures did not significantly change the model. The variable that most significantly

affected the conclusions was the difference in eradication rates between different lengths of therapy. Depending on the setting of the analysis, 10-day schedules had to increase eradication rates by 3–5% (in high cost-per-care areas) or 10–12% (in low cost-for-care areas) in order to match the cost-effectiveness of 7-day therapies (see Figures 3 and 4). The corresponding rises for 2-week therapy were 8–11% and 25–30%, respectively.

## DISCUSSION

The present study gives support for accepting different eradication strategies, taking into account local costs and cure rates. In the cost-effectiveness analysis—as in clinical studies—the strategy combining 7-day triple therapy and second line ‘classical’ quadruple therapy achieves an excellent eradication rate at the lowest cost per patient.<sup>35, 37</sup>

Because the prevalence of *Helicobacter pylori* infection is high, and a large number of treatments are performed each year, economic considerations are important. The final budget may vary widely, depending on the cost-effectiveness of different therapies, without appreciable changes in results. The analysis shows that cost-effectiveness of different lengths of therapy is highly dependent on both cure rates and cost of treatment. It is therefore important to adapt the analysis to the changing scenarios of cost of treatment. For example, predictable changes in costs should be taken in account; omeprazole and clarithromycin, two of the most widely used drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* will soon be off patent. Sensitivity analysis shows that in low cost-of-care areas in which the costs of drugs are

Table 1. Cost per patient under baseline conditions and total number of cured patients for each strategy and length of treatment

PCA days	Cost per patient							
	Spain (Euros)				US (\$)			
	UBT	Cured (%)	Follow-up	Cured (%)	UBT	Cured (%)	Follow-up	Cured (%)
7	267.1	98.9	201.8	97.8	683.3	98.9	411.3	97.8
10	293.9	99.0	228.0	97.9	704.4	99.0	430.1	97.9
14	323.0	99.2	255.0	98.5	715.6	99.2	432.3	98.5
Incremental cost per patient								
7 vs. 14-day	55.8		53.2		32.2		20.9	
7 vs. 10-day	26.7		26.1		21.1		18.7	
Marginal cost for additional cured patient								
7 vs. 14-day	19 580		7467		11 315		2939	
7 vs. 10-day	48 836		19 123		38 490		13 672	

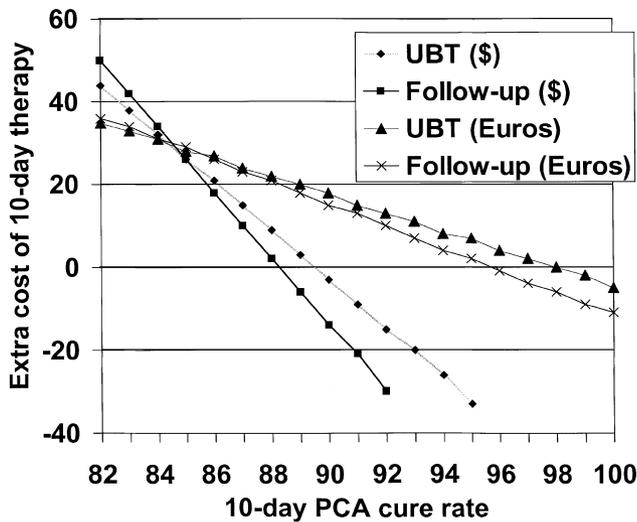


Figure 3. Sensitivity analysis for the variation in cure rates of 10-day therapies. The incremental cost of 10-day over 7-day therapies has been plotted by assuming that the 7-day therapy cure rate is 85%. The *y*-axis displays incremental cost and the *x*-axis possible cure rates for 10-day therapies. Lines show the incremental cost per patient for each strategy. Thus, for example, the dotted line with triangles shows the incremental cost of 10-day therapies in a low cost-of-care area when systematic  $^{13}\text{C}$ -UBT was performed. In this case, the incremental cost became 0 (that is, the cost-effectiveness of 7-day and 10-day therapies became equal) when 10-day therapy reached an eradication rate of 97–98%. Thus, in Spain, 10-day therapy became cost-effective when the eradication rate exceeded that of 7-day therapy by 10–12%. The corresponding figure is 5% for USA costs (dotted line with rhomboidal signs).

halved, 7-day schedules remain more cost-effective than longer therapies. In contrast, in the high cost-of-care areas, reductions in cost will create a scenario that is more favourable to longer triple therapy schedules.

Our data suggest that 14-day therapy is unlikely to be cost-effective in a low cost-of-care setting. The pooled data analysis revealed an improvement in eradication rates of 4% over the 7-day schedule and comparative studies show a mean improvement of 9% by intention-to-treat and 7% by per protocol analysis.<sup>26, 34</sup> These values are a long way from the 25–35% increase that makes 14-day therapy cost-effective. In contrast, in high cost-of-care settings, 14-day therapy had to improve cure rates by 8–11% to be cost-effective (Figure 3). This value is still higher than the 4% improvement observed in the pooled data analysis, but similar to the 7–9% increase shown in comparative studies.

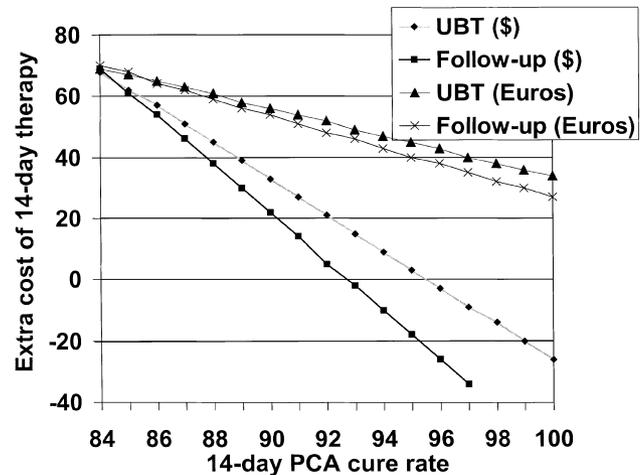


Figure 4. Sensitivity analysis for the variation in cure rates of 14-day therapies. The incremental cost of 14-day over 7-day therapies has been plotted by assuming that the 7-day therapy cure rate is 85%. The *y*-axis displays the incremental cost and the *x*-axis possible cure rates for 14-day therapies. Lines show the incremental cost per patient for each strategy. Thus, for example, the dotted line with triangles shows the incremental cost of 14-day therapies in a low cost-of-care area when systematic  $^{13}\text{C}$ -UBT was performed. In this case, the incremental cost did not become 0 (that is, the cost-effectiveness of 7-day and 14-day therapies did not become equal) regardless of the eradication rate of 14-day therapies. In Spain, 14-day therapy may become cost-effective when the eradication rate exceeds that of 7-day therapy by 25–35%. In contrast, the corresponding figure is approximately 10% for USA costs (dotted line with rhomboidal signs).

Although the pooled data analysis found a minimal 1% increase in eradication rates between 7- and 10-day therapies, comparative studies are slightly more optimistic, giving mean improvements of 3% by intention-to-treat and 6% by per protocol analysis.<sup>26</sup> Therefore, in Spain, this increase will again fall well short of the required figure of 11–13%. In contrast, in the USA, where only a 5% improvement in eradication rates is needed, the cost-effectiveness of 7- and 10-day therapies will be very similar, making the choice between them difficult. Because the number of comparative studies of 7- and 10-day PCA therapies is limited, the findings of the present paper emphasize the necessity for more comparative studies to establish relative cost-effectiveness.<sup>17–19</sup>

A number of points regarding the study's methodology and results merit comment. First, 7-day triple therapies have been almost uniformly reported to obtain intention-to-treat cure rates of over 90% in central

and northern Europe.<sup>50–53</sup> It is evident that, in populations where first-line 7-day therapy achieves cure rates of over 90%, prolonging therapies will not improve cost-effectiveness. However, the question should be more carefully considered when the results of 7-day triple therapy are sub-optimal, as is the case in southern Europe.<sup>7–9</sup> In this setting the duration of therapy should take into account costs and cure rates. However, in the context of European social security systems or national health services—where response rates to triple therapy are high, costs are low, or both—combining 7-day triple therapy as first-line schedule and quadruple therapy to treat failures will probably be the strategy of choice.

Second, the costs of side-effects or compliance with the treatment were not included in the analysis. The description of these variables differs widely from study to study and so pooling data is very difficult. Although a trend was observed towards lower compliance and higher complication rates with long therapies, severe complications are exceedingly rare, and influences on cost will be minimal.<sup>18</sup> In any case, if longer therapies involve more side-effects—thus increasing the cost of care—or suffer from reduced compliance rates, our conclusion in favour of shorter therapies would be strengthened.

In conclusion, the present study suggests that in low cost-of-care areas, although 14-day schedules present somewhat better results than 7-day PCA therapy, long schedules are not cost-effective because their discrete increase in effectiveness does not counterbalance the marked increase in the costs of drugs. In the USA, although 7 days was also the most cost-effective length for PCA therapy, the differences with regard to 14-day and especially to 10-day therapies were very small, making the choice between 7 and 10 days difficult.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Michael Maudsley for his help in writing the paper and Nuria Altimira for her efficiency and dedication.

The article was not funded. None of the authors have contractual relationships with pharmaceutical laboratories. Dr Xavier Calvet has occasionally written educational material for ABBOTT laboratories.

#### REFERENCES

1 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, *et al.* Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori*

infection—the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSTG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1–2.

- 2 Hunt R, Thomson AB. Canadian *Helicobacter pylori* consensus conference. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 31–41.
- 3 NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *J Am Med Assoc* 1994; 272: 65–9.
- 4 Fennerty MB, Kovacs TO, Krause R, *et al.* A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1651–6.
- 5 Laine L, Suchower L, Frantz J, Connors A, Neil G. Twice-daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2106–12.
- 6 Deltenre M, Geboes K, Ectors N, *et al.* The 1998 national Belgian consensus meeting on HP-related diseases: an extensive summary. The HP Belgian contact group organized in CHU Brugmann, Brussels. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 299–302.
- 7 Lamouliatte H, Cayla R. *Helicobacter* eradication with a one week triple therapy: meta-analysis of French studies. *Gut* 1998; 43(Suppl.): A84.
- 8 Pipkin GA, Williamson R, Wood JR. Review article: one-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 823–37.
- 9 Comet R, Calvet X, Navarro M, Garcia N, Sanfeliu I. Seven-day therapy with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 81–3.
- 10 Laine L, Frantz JE, Baker A, Neil GA. A United States multicentre trial of dual and proton pump inhibitor-based triple therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 913–7.
- 11 Burette A, Ramdani B, Deprez C, Glupczynski Y. Seven or twelve days triple therapies combining omeprazole with amoxicillin and clarithromycin to cure *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 1997; 112: A80(Abstract).
- 12 Chen P, Lian B, Wen SH. Triple therapy with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1996; 39(Suppl. 3): A145(Abstract).
- 13 Dammann HG, Folsch UR, Hahn EG, *et al.* 7 vs. 14 day treatment with pantoprazole, clarithromycin and metronidazole for cure of *H. pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Gut* 1997; 41(Suppl. 1): A95(Abstract).
- 14 Habu Y, Mizuno S, Hirano S, *et al.* Randomized comparison of 1 week and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for the cure of *Helicobacter pylori* infection in gastric and duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1997; 112: A136(Abstract).
- 15 Hermida C, Fernandez Munoz J, Perez Poveda JJ, Abad F, Pajares JM. Triple therapy omeprazole (O) + amoxicillin (A) + clarithromycin (C) for *Helicobacter pylori* (HP) infection.

- 6 vs 12 days. Results and cost analysis. *Gut* 1997; 41(Suppl. 1): A94(Abstract).
- 16 Iwasaki A, Nakajima N, Ushiyama K, *et al.* Study of the usefulness of measurement of serum pepsinogen in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 114: A159(Abstract).
  - 17 Katicic M, Presecki V, Marusic M, *et al.* Eradication of *H. pylori* infection in peptic ulcers with four different drug regimens. *Gut* 1996; 39(Suppl. 3): A144(Abstract).
  - 18 Laine L, Estrada R, Trujillo M, Fukanaga K, Neil G. Randomized comparison of differing periods of twice-a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 1029–33.
  - 19 Lamouliatte H, Forestier S, Perie F. Lansoprazole (Lanso) 30 mg or 60 mg combined with two antibiotics (AMOX) and clarithromycin (Clari) to eradicate *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *Gut* 1998; 43(Suppl. 2): A80–1(Abstract).
  - 20 Louw JA, Rensburg CJ, Hanslo D, Grundlings HD, Girdwood AH, Marks IN. Two-week course of pantoprazole combined with 1 week of amoxicillin and clarithromycin is effective in *Helicobacter pylori* eradication and duodenal ulcer healing. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 545–50.
  - 21 Moayyedi P, Langworthy H, Shanahan K, *et al.* Comparison of one or two weeks of lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1996; 1: 71–4.
  - 22 Mones J, Sainz S, Sola-Vera J, Ricart E, Sancho FJ, Balanzo J. Erradicación de *Helicobacter pylori* con omeprazol, amoxicilina y claritromicina: una vs dos semanas. *Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89(Suppl. I): 82.
  - 23 Pérez Mota A, Alberdi JM, Pita L, *et al.* *Helicobacter pylori*, efficacy of the new triple therapy in six and twelve-day schedules. *Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89: 879–84.
  - 24 Ching CK, Chan YK, Ng WC. The combination of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin eradicates *Helicobacter pylori* in 95% of cases—7-day equals 10-day therapy. *Gastroenterology* 1997; 112: A87(Abstract).
  - 25 Gancedo P, Rojas M, Ledro D, *et al.* Resultados de la triple terapia omeprazol–claritromicina–amoxicilina durante 10 días en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90(Suppl. 1): 149.
  - 26 Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. Seven-day versus 10- to 14-day therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 603–9.
  - 27 Megraud F. Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 1278–82.
  - 28 Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998; 115: 1272–7.
  - 29 Imperiale TF, Speroff T, Cebul RD, McCullough AJ. A cost analysis of alternative treatments for duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1995; 123: 665–72.
  - 30 Phull PS, Halliday D, Price AB, Jacyna MR. Absence of dyspeptic symptoms as a test of *Helicobacter pylori* eradication. *Br Med J* 1996; 312: 349–50.
  - 31 Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F, *et al.* Second (re-treatment) *H. pylori* therapy failure: Should a third eradication regimen be tried? *Gut* 1998; 43(Suppl. 2): A88(Abstract).
  - 32 Bardhan KD. The role of proton pump inhibitors in the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl. 1): 15–25.
  - 33 Gene E, Calvet X, Azagra R. Diagnosis of *Helicobacter pylori* after triple therapy in uncomplicated duodenal ulcers—a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 433–42.
  - 34 Gene E, Calvet X, Lopez Alba T. ¿Cual debe ser la duración del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* con omeprazol, claritromicina y amoxicilina? *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 47.
  - 35 Borda F, Martinez A, Echarri A, Jimenez J, Rodriguez C, Jara C. Clinical practice results of quadruple treatment in *Helicobacter pylori* eradication failure with OCA-7. *Gut* 1998; 43(Suppl. 2): A81.
  - 36 Calvet X. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 203–6.
  - 37 Huelin J, Jimenez M, Sanchez Galdon S, *et al.* Short-course treatment to eradicate *H. pylori* in 246 patients with peptic ulcer disease. *Gut* 1997; 41(Suppl. 1): A105 (Abstract).
  - 38 Slomianski A, Schubert T, Cutler AF. [<sup>13</sup>C]urea breath test to confirm eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 224–6.
  - 39 Rollan A, Giancaspero R, Arrese M, *et al.* Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection after antibiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1268–74.
  - 40 Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110: 1244–52.
  - 41 O'Connor HJ. Eradication of *Helicobacter pylori*: therapies and clinical implications. *Postgrad Med J* 1992; 68: 549–57.
  - 42 Lindell G, Celebioglu F, von Stael Holstein C. On the natural history of peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 979–82.
  - 43 de Boer WA, Tytgat GN. 90% cure: which anti-*Helicobacter* therapy can achieve this treatment goal? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1381–2.
  - 44 Petersen H, Kristensen P, Johannesen T. The natural course of peptic ulcer disease and its predictors. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 17–24.
  - 45 Brullet E, Calvet X, Campo R, Rue M, Catot Ll, Donoso Ll. Factors predicting failure of endoscopic injection therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 111–6.
  - 46 Ordre de 27 de Septembre de 1997, per la qual s'aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l'Institut Català de la Salut. *Diari Oficial de la Generalitat Catalunya* 1997; 2505: 12 149.
  - 47 Severens JL, Laheij RJF, Jansen JBMJ, Van der Lisdonk EH, Verbeek ALM. Estimating the cost of lost productivity in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 919–23.

- 48 Breuer T, Graham DY. Costs of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: when does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 725–9.
- 49 Pasta DJ, Taylor JL, Henning JM. Probabilistic sensitivity analysis incorporating the bootstrap: an example comparing treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Med Decision Making* 1999; 19: 353–63.
- 50 Lerang F, Moum B, Haug JB, *et al.* Highly effective twice-daily triple therapies for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease: does *in vitro* metronidazole resistance have any clinical relevance? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 248–53.
- 51 Lind T, van Veldhuyzen Zanten S, Unge P, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996; 1: 138–44.
- 52 Lind T, Megraud F, Unge P, *et al.* The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; 116: 248–53.
- 53 Zanten SJ, Bradette M, Farley A, *et al.* The DU-MACH study: eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 289–95.
- 54 Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442–7.
- 55 Gisbert JP, Pajares JM, Garcia-Valriberas R, *et al.* Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication: incidence and variables influencing it. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1144–51.
- 56 Fendrick AM, Chey WD, Margaret N, Palaniappan J, Fennerty MB. Symptom status and the desire for *Helicobacter pylori* confirmatory testing after eradication therapy in patients with peptic ulcer disease. *Am J Med* 1999; 107: 133–6.

**Manejo de la dispepsia, la enfermedad ulcerosa y la infección por  
*Helicobacter pylori* en atención primaria.**

E. Gené; X. Calvet; R. Azagra; T. López; MJ Cubells.

Atención Primaria 2002 (en prensa).

# Manejo de la dispepsia, la enfermedad ulcerosa y la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria

E. Gené<sup>a</sup>, X. Calvet<sup>a</sup>, R. Azagra<sup>b</sup>, T. López<sup>c</sup> y M.J. Cubells<sup>c</sup>

**Objetivo.** Analizar el manejo de la dispepsia, la úlcera péptica y la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en atención primaria.

**Diseño.** Estudio observacional, transversal, realizado mediante cuestionario anónimo entre enero y octubre de 2000.

**Emplazamiento.** Atención primaria.

**Participantes.** Médicos de 17 centros de atención primaria (CAP).

**Mediciones.** Encuesta de 19 preguntas remitida por correo.

**Resultados principales.** Respondieron un 64,8% de los médicos (107/165). El 94,3% había realizado uno o más tratamientos erradicadores en el último año. El 89,7% indica erradicación de forma habitual en la úlcera duodenal y el 70,1% en la úlcera gástrica. El 79,4% no ha indicado nunca tratamiento erradicador sin documentar la infección por Hp. La endoscopia asociada a histología y/o ureasa es la técnica más utilizada para el diagnóstico. La pauta terapéutica más utilizada (77,6%) es omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante 7 días, cada 12 h. El 44,9% comprueba siempre la erradicación después del tratamiento, mientras que el 36,4% sólo lo hace si recidiva la sintomatología. El test del aliento (72,7%) es la prueba más utilizada para comprobar la erradicación. No se observaron diferencias en las respuestas en función de la antigüedad ni la titularidad de la plaza. Por el contrario, los especialistas en medicina familiar y comunitaria (MFyC) remiten menos a menudo pacientes al digestólogo, utilizan menos el tránsito gastroesofágico, utilizan más el test del aliento y realizan más tratamientos en duodenitis erosiva en comparación con el resto de facultativos de atención primaria.

**Conclusiones.** Las actitudes observadas se adecuan razonablemente a lo establecido en las reuniones de consenso y varían entre los médicos MFyC y el resto de facultativos de atención primaria.

**Palabras clave:** *H. pylori*. Dispepsia. Atención primaria.

MANAGEMENT OF DYSPEPSIA, GASTRODUODENAL ULCER AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN PRIMARY CARE

**Objective.** To evaluate management of dyspepsia, gastroduodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection in the setting of family practice.

**Design.** An observational transversal study was performed. An anonymous questionnaire was sent by mail between January and October 2000.

**Setting.** Primary care.

**Participants.** Physicians of 17 Primary Care centers.

**Results.** Sixty-four per cent of the physicians returned the answered questionnaire (107/165). Primary care doctors reported they had indicated eradication therapy at least once during last year in 94.3%; 89.7% usually indicate *H. pylori* eradication for duodenal ulcer and 70.1% for gastric ulcer. The main method for the study of dyspepsia was endoscopy associated with antral histology or rapid urease test for determination of *H. pylori* status.

Omeprazole, clarithromycin and amoxicillin twice daily for seven days was the preferred eradication therapy (77.6%). Forty-five percent of physicians systematically tested patients to confirm cure of the infection; 36.4% tested patients only if symptoms relapsed. Breath test (72.7%) was the preferred method to confirm eradication. Physicians with postgraduate speciality in Family Care and Community Medicine (MFyC) demand less often gastroenterologist evaluation, indicate less frequently upper tract radiology, use more often C13 urea breath test for diagnosis and indicate more often eradication treatment for erosive duodenitis than unspecialised family doctors.

**Conclusions.** Management of dyspepsia and *H. pylori* infection in Primary Care in our area is reasonably adapted to current consensus recommendations. Many differences in management were observed between MFyC and non-specialised primary care physicians.

**Key words:** *Helicobacter pylori*. Dyspepsia. Primary Care.

<sup>a</sup>Corporació Parc Taulí.

<sup>b</sup>ABS Badia del Vallès (DAP Cerdanyola).

<sup>c</sup>ABS Lepanto (DAP Sabadell). Barcelona.

Correspondencia: E. Gené. Servei de Medicina. Corporació Parc Taulí. Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell (Barcelona). Correo electrónico: egene@cspt.es; med011605@saludalia.com

Beca de la Sociedad Catalana de Digestología para proyectos de investigación.

Presentación de resultados preliminares en las XX Jornadas Sanitarias del Vallés y en el X Congreso de la Sociedad Catalana de Digestología.

Manuscrito aceptado para su publicación el 22-X-2001.

## Introducción

En 1983 Warren y Marshall describieron la relación entre la gastritis crónica y una bacteria que hoy conocemos con el nombre de *Helicobacter pylori*<sup>1</sup>. Desde entonces, se ha acumulado una amplia evidencia científica que demuestra el papel patogénico de *H. pylori* en diversas enfermedades del aparato digestivo, en especial, la úlcera péptica, el cáncer gástrico y el linfoma MALT<sup>2,3</sup>. Estos descubrimientos han producido un importante cambio en el manejo tanto de la patología ulcerosa como en la aproximación diagnóstica y terapéutica al paciente con dispepsia.

Se ha producido una verdadera avalancha de información sobre la infección por *H. pylori* y su tratamiento. El gran volumen de información y el continuo progreso —a menudo difundidos a través de revistas no especializadas— han dificultado la divulgación del conocimiento disponible. Los problemas de transmisión de la información han sido especialmente importantes en atención primaria, donde las revistas médicas de carácter general, la asistencia a congresos o la influencia de la industria farmacéutica son las principales fuentes de información<sup>4</sup>. De este modo se ha observado un cierto retraso en la aplicación de las recomendaciones sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* en atención primaria con respecto a la especializada<sup>4-7</sup>.

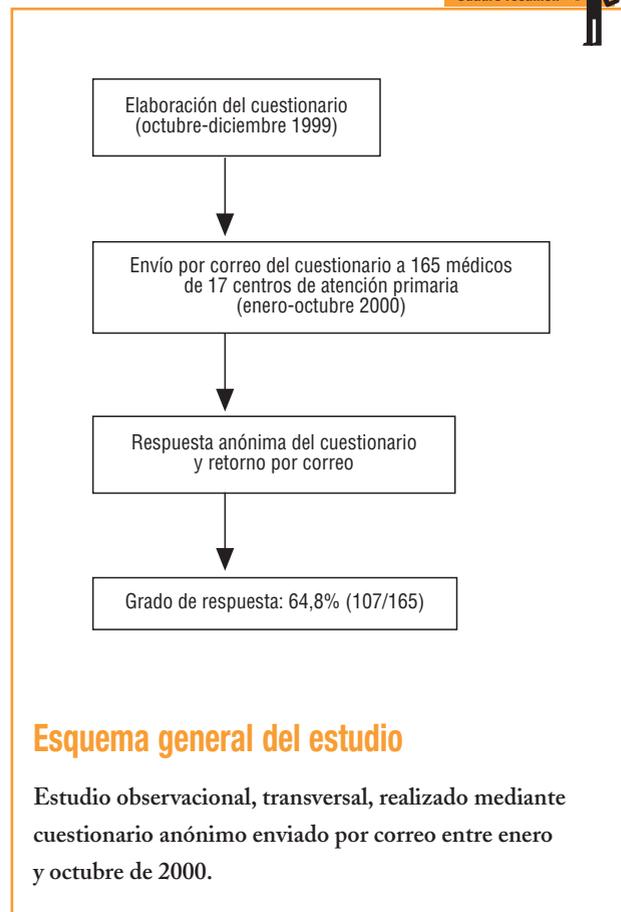
Se ha de tener en cuenta que la mayoría de los pacientes con dispepsia o con enfermedad ulcerosa se controlan en atención primaria<sup>8</sup> y que los médicos de atención primaria son los que realizan la mayoría de las indicaciones de tratamiento erradicador<sup>9</sup>. Por tanto, es fundamental facilitar el acceso a la información a los médicos de atención primaria, de manera que la asistencia a estos pacientes se realice de un modo estandarizado y coordinada con el resto de niveles asistenciales.

En este sentido, en la década de 1990 se iniciaron en EE.UU. las reuniones de consenso con el objetivo de divulgar el conocimiento científico acumulado sobre la infección por *H. pylori* y poder crear líneas comunes que permitan marcar las directrices a seguir<sup>10-12</sup>.

El primer intento de reunión de consenso en atención primaria lo llevó a cabo la Sociedad Europea de Gastroenterología en Atención Primaria, en 1998<sup>13</sup>. Su objetivo fue identificar los temas clave en el manejo de la infección por *H. pylori* y desarrollar una serie de recomendaciones que pudieran ser aplicadas al amplio espectro de pacientes que son atendidos en atención primaria.

En nuestro país hay que destacar la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia y las enfermedades relacionadas con la infección por *H. pylori* en atención primaria<sup>14</sup> elaborada conjuntamente por la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y

Material y métodos  
Cuadro resumen



Comunitaria y la Sociedad Catalana de Gastroenterología. Dicha guía ha representado un importante esfuerzo en la línea de estandarización del tratamiento y de coordinación entre atención primaria y especializada.

A pesar de todos los esfuerzos realizados para divulgar la información, la puesta en práctica de las recomendaciones de las reuniones de consenso es un proceso lento<sup>8,9</sup>. Se han publicado muchos trabajos con el objetivo de analizar su implantación<sup>4-7,15-17</sup>. Únicamente uno de estos estudios, realizado hace tres años, analiza la situación de nuestro país<sup>17</sup>. En consecuencia, el grado de conocimiento sobre la actitud de los médicos de atención primaria ante la dispepsia y el tratamiento de la infección por *H. pylori* en nuestro medio es muy limitado. Tampoco disponemos de datos sobre el grado de cumplimiento de los estándares terapéuticos recomendados por las recientes guías de práctica clínica.

El objetivo del presente estudio fue, por tanto, analizar el manejo terapéutico de la dispepsia y la infección por *H. pylori* por parte de los médicos de atención primaria, y evaluar el grado de cumplimiento de las recomendaciones de las reuniones de consenso.

**TABLA 1** Características de los médicos que contestaron la encuesta

	Número (%)
<b>Formación</b>	
Especialistas en MFyC	48 (44,9)
Médicos generales	51 (47,7)
Otros	7 (6,5)
NS/NC	1 (0,9)
<b>Situación</b>	
Titular	73 (68,2)
Interino	32 (29,9)
NS/NC	2 (1,9)
<b>Antigüedad (años)</b>	
< 1	20 (18,7)
1-5	23 (21,5)
6-10	30 (28)
> 10	32 (29,9)
NS/NC	2 (1,9)

MFyC: medicina familiar y comunitaria; NS/NC: no sabe/no contesta.

## Material y métodos

### Diseño de la encuesta

Se elaboró una encuesta con 19 preguntas. Las tres primeras eran preguntas generales referentes a la situación personal del médico (formación, situación y antigüedad en la plaza). Las 16 siguientes eran preguntas específicas del manejo de la dispepsia en pacientes con infección por *H. pylori*.

La encuesta fue diseñada por un digestólogo y 4 médicos de familia basándose en las recomendaciones de diversas sociedades científicas<sup>14</sup>, en la última reunión de consenso celebrada en Madrid<sup>18</sup> y en los datos analizados en encuestas previas<sup>17</sup>. Se acompañaba de una carta de presentación explicativa del objetivo del estudio. El tiempo previsto para su cumplimentación fue de aproximadamente 10 min.

### Sujetos y método

Se seleccionaron los 17 centros de atención primaria (CAP) que tienen como hospital de referencia el Hospital de Sabadell y que están englobados en la Dirección de Atención Primaria (DAP) de Cerdanyola y de Sabadell.

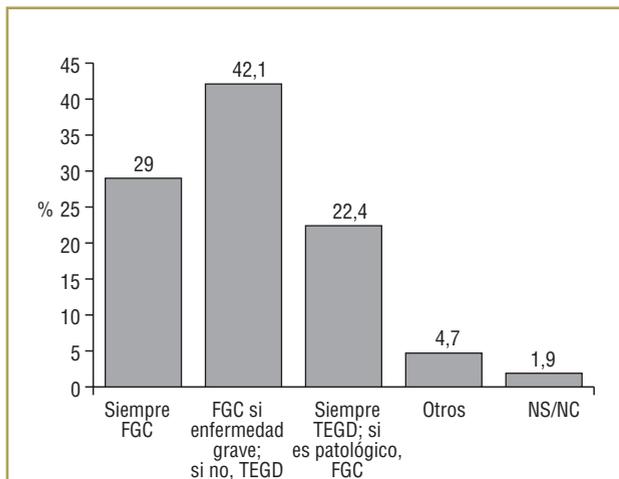
Se remitió la encuesta por correo dirigida al coordinador de cada CAP, para que la entregara a los médicos que en ese momento estuvieran trabajando en su CAP. La encuesta se contestó de forma anónima y fue devuelta igualmente por correo a través del coordinador de cada centro. Se consideró criterio de exclusión ser médico especialista en formación.

**TABLA 2** Respuestas a las principales preguntas referentes al manejo de la dispepsia

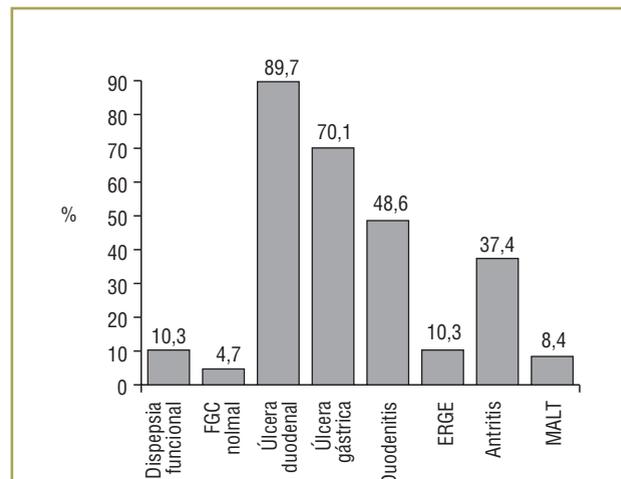
Respuesta	Total, n (%)	MG (%)	MFyC (%)	p*
<b>1. ¿Qué técnica diagnóstica utiliza en la dispepsia?</b>				
Siempre FGC	31 (29)	23,5	39,6	NS
FGC si sospecho patología grave. Si no, TEGD	45 (42,1)	41,2	41,7	NS
Siempre TEGD inicialmente y FGC si es patológico	24 (22,4)	29,4	12,5	0,04
Otras	5 (4,7)	5,9	4,2	NS
NS/NC	2 (1,9%)	0	2,1	NS
<b>2. En un paciente con FGC o TEGD y ecografía normales y dispepsia rebelde al tratamiento, ¿qué hace?</b>				
Lo envió al digestólogo	30 (28)	41,2	10,4	0,001
Estudio de <i>H. pylori</i> y tratamiento de erradicación	55 (51,4)	52,9	54,2	NS
Tratamiento sintomático	19 (17,8)	3,9	33,3	< 0,001
NS/NC	3 (2,8%)	2,0	2,1	NS
<b>3. ¿Cuántas veces ha aplicado en los últimos dos años las recomendaciones del consenso de Maastrich (<i>test and treat</i>) para el manejo de la dispepsia en el paciente joven sin signos de gravedad?</b>				
No lo veo correcto. No lo he hecho nunca	26 (24,3)	17,6	33,3	0,07
Me parece bien pero no lo he hecho nunca	34 (31,8)	37,3	31,3	NS
Entre 1 y 5 veces	24 (22,4)	21,6	20,8	NS
Entre 6 y 15	14 (13,1)	17,6	6,3	NS
Más de 15	7 (6,5)	2	8,3	NS
NS/NC	2 (1,9)	2	0	NS

\*Comparando MG y MFyC.

MFyC: medicina familiar y comunitaria; MG: medicina general; TEGD: tránsito esofagogastroduodenal; FGC: fibrogastroscopia; NS/NC: no sabe/no contesta; NS: no significativo.



**FIGURA 1** Técnica diagnóstica utilizada para el estudio de la dispepsia. FGC: fibrogastroscofia; TEGD: tránsito esofagogastrroduodenal.



**FIGURA 2** Indicación de tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* según patología. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofásico.

### Análisis estadístico

Los resultados de la encuesta han sido procesados mediante el paquete estadístico SPSS 9.0 para windows. Se ha utilizado el test estadístico de la  $\chi^2$  para la comparación de las frecuencias observadas entre las diferentes variables (formación, situación y antigüedad), considerándose los resultados estadísticamente significativos aquellos con un valor de  $p < 0,05$ .

En vista de las tasas de respuesta de encuestas previas<sup>4-7,16,17</sup>, se fijó empíricamente y *a priori* una tasa de respuesta mínima superior al 60% como límite para poder aceptar la validez de los resultados.

## Resultados

### Grado de respuesta al cuestionario

Los 17 CAP que participaron en la encuesta dan cobertura sanitaria a 12 municipios del Área del Vallés Occidental (Barcelona), con una población censada de aproximadamente 400.000 habitantes, con un nivel socioeconómico medio-bajo.

Respondieron la encuesta un total de 107 médicos de los 165 teóricos que componen la DAP de Cerdanyola y de Sabadell (64,8%). El 44,9% eran especialistas en medicina familiar y comunitaria (MFyC), el 68,2% tenían la plaza en titularidad y el 30% tenían más de 10 años de antigüedad en la plaza (tabla 1).

### Actitud ante la dispepsia

Los resultados de las preguntas referentes al manejo de la dispepsia se resumen en la tabla 2. Ante un paciente con dispepsia aguda y sin signos de gravedad, el 67,1% de los médicos indican tratamiento sintomático y control evolutivo en 1-2 semanas. Si la dispepsia se presenta de forma

recurrente, el 75,7% además del tratamiento sintomático, realiza un estudio mediante tránsito esofagogastrroduodenal (TEGD) y/o endoscopia digestiva alta (FGC).

En cuanto a la técnica diagnóstica utilizada en el estudio de la dispepsia, el 29% solicita siempre una FGC, mientras que el 42,1% solicita siempre TEGD, excepto en el caso de que sospechen patología grave, en que también utilizarían de entrada la FGC (fig. 1).

Un 56,1% de los médicos refirieron no haber puesto nunca en práctica la estrategia de *test and treat* (test para demostrar la infección por *H. pylori* y tratamiento si éste es positivo) recomendado en el consenso de Maastrich como primera aproximación al paciente joven con dispepsia y sin signos de alarma. Un 24,3% no considera correctas dichas recomendaciones.

### Tratamiento de la úlcera péptica y la infección por *H. pylori*

El 94,3% ha realizado en el último año uno o más tratamientos erradicadores de la infección por *H. pylori*, un 6,5% ha realizado más de 15 en el mismo período de tiempo.

En las indicaciones de tratamiento erradicador, el 89,7% lo indica en la úlcera duodenal y el 70,1% en la úlcera gástrica. Por el contrario, el 4,7% lo hace con endoscopia normal y el 10,3% en la dispepsia de tipo funcional (fig. 2).

El 79,4% no ha indicado nunca tratamiento erradicador sin un test diagnóstico de infección por *H. pylori*. La FGC con histología y/o ureasa es la prueba más utilizada para el diagnóstico de *H. pylori*.

En referencia al tratamiento de erradicación, el 90% utiliza una pauta correcta según las recomendaciones de los diversos consensos (dos antibióticos –claritromicina y amoxicilina o metronidazol si existe alergia a la penicilina– con un inhibidor de la bomba de protones durante 7 o más

**TABLA 3** Respuestas a las principales preguntas referentes al manejo de la enfermedad ulcerosa y la infección por *Helicobacter pylori*

Respuesta	Total, n (%)	MG (%)	MFyC (%)	p*
1. ¿Cuántos tratamientos erradicadores ha realizado durante el último año?				
Ninguno	6 (5,6)	7,8	2,1	NS
1-5	56 (52,3)	47,1	58,3	NS
6-15	38 (35,5)	37,3	37,5	NS
> 15	7 (6,5)	7,8	2,1	NS
2. ¿En cuál de estas patologías indica habitualmente tratamiento erradicador de <i>H. pylori</i> ?				
Dispepsia funcional	11 (10,3)	14,9	6,4	NS
Endoscopia normal	5 (4,7)	4,3	4,3	NS
Úlcera duodenal	96 (89,7)	95,7	95,7	NS
Úlcera gástrica	75 (70,1)	74,5	74,5	NS
Duodenitis erosiva	52 (48,6)	40,4	63	0,03
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11 (10,3)	17	2,1	0,03
Antritis	40 (37,4)	25,5	53,2	0,006
Linfoma MALT	9 (8,4)	8,5	10,6	NS
3. ¿Alguna vez ha realizado tratamiento erradicador sin un test diagnóstico de infección por <i>H. pylori</i> ?				
No	85 (79,4)	78,4	83	NS
En las úlceras duodenales	18 (16,8)	19,6	14,9	NS
En las úlceras gástricas	3 (2,8)	2	4,3	NS
En las dispepsias	2 (1,9)	3,9	0	NS
Otros	1 (0,9)	0	2,1	NS
NS/NC	2 (1,9%)	-	-	
4. ¿Qué técnica utiliza para diagnosticar infección por <i>H. pylori</i> antes de tratarla?				
TAU 13C	9 (8,4)	13,7	4,2	NS
FGC + histología y/o ureasa	67 (62,6)	54,9	75	0,03
Serología	24 (22,4)	23,5	16,7	NS
NS/NC	7 (6,5)	7,8	4,2	NS
5. Escriba la pauta erradicadora que realiza más frecuentemente				
OCA 7 días	83 (77,6)	72,5	87,5	NS
OCA 10 días	8 (7,5)	7,8	6,3	NS
Pauta correcta	96 (90)	88,2	93,8	NS
NS/NC	6 (5,6)	7,8	2,1	NS
6. ¿Realiza comprobación de la erradicación de <i>H. pylori</i> ?				
Siempre	48 (44,9)	50	40,4	NS
Si recidiva la sintomatología	39 (36,4)	38,3	42,6	NS
Nunca	9 (8,4)	10,4	6,4	NS
Solamente en las úlceras complicadas	6 (5,6)	2,1	10,6	NS
NS/NC	5 (4,7)	-	-	
7. ¿Qué técnica utiliza si comprueba la erradicación de <i>H. pylori</i> en una úlcera duodenal?				
TAU 13C	78 (72,9)	62,7	85,4	0,01
FGC + histología y/o ureasa	5 (4,7)	5,9	4,2	NS
Serología	13 (12,1)	15,7	6,3	NS
NS/NC	11 (10,3)	15,7	4,2	NS
8. ¿En las úlceras gástricas realiza control mediante FGC y biopsia?				
Siempre	78 (72,9)	68,6	79,2	NS
Nunca	4 (3,7)	3,9	4,2	NS

**TABLA 3** Respuestas a las principales preguntas referentes al manejo de la enfermedad ulcerosa y la infección por *Helicobacter pylori* (continuación)

Respuesta	Total, n (%)	MG (%)	MFyC (%)	p*
En función del TEGD y la evolución	21 (19,6)	23,5	14,6	NS
NS/NC	4 (3,7)	3,9	2,1	NS
9. En los pacientes bien controlados con tratamiento antisecretor de mantenimiento				
Mantengo el tratamiento antisecretor	16 (15)	23,5	6,3	0,01
Los busco y erradico <i>H. pylori</i>	38 (35,5)	29,4	35,4	NS
Los voy erradicando cuando vienen por síntomas	49 (45,8)	41,2	56,3	NS
NS/NC	4 (3,7)	5,9	2,1	NS

\*Comparando MG y MFyC.

MFyC: medicina familiar y comunitaria; MG: medicina general; TEGD: tránsito esofagogastroduodenal; FGC: fibrogastroscopia; NS/NC: no sabe/no contesta; NS: no significativo; TAU 13C: test del aliento; OCA: omeprazol, claritromicina, amoxicilina.

días), siendo la pauta de omeprazol, claritromicina y amoxicilina administrada cada 12 h durante 7 días la más empleada (77,6%).

La comprobación de la erradicación la realizan siempre el 44,9% de los médicos, mientras que el 36,4% sólo comprueba la erradicación si la sintomatología recidiva. El test del aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C (TAU <sup>13</sup>C) es la técnica más utilizada para realizar la comprobación (72,7%).

En las úlceras gástricas aproximadamente un 25% de los médicos no realizan control mediante FGC y biopsia.

Por último, existe un 15% de médicos que mantienen el tratamiento antisecretor a los pacientes ulcerosos en vez de realizar tratamiento erradicador de *H. pylori*. Las respuestas detalladas a las principales preguntas pueden verse en la tabla 3.

*Papel de la antigüedad, de la naturaleza del puesto de trabajo y de la titulación de base*

Al analizar la influencia de las variables personales recogidas, no encontramos diferencias para la antigüedad ni la situación (titular o interino). Sin embargo, al analizar la formación de los médicos del área, se observó que los especialistas en MFyC remiten menos al digestólogo a los pacientes con dispepsia rebelde al tratamiento, utilizan menos el TEGD como técnica inicial para el estudio del

paciente con dispepsia sin signos de alarma, utilizan más el TAU <sup>13</sup>C para comprobar la erradicación en el paciente con úlcera duodenal, realizan más tratamientos erradicadores en pacientes con antritis y duodenitis erosiva, llevan a cabo menos tratamientos erradicadores en pacientes con enfermedad por reflujo y prescriben con menor frecuencia tratamiento antisecretor de mantenimiento en los pacientes ulcerosos que los médicos generales (tabla 4).

## Discusión

El resultado de la presente encuesta demuestra que, en general, los médicos que respondieron a ella se adhieren razonablemente a lo establecido en las reuniones de consenso respecto de la infección por *H. pylori* y la enfermedad gastroduodenal. Así, más del 94% de los médicos encuestados realizaron uno o más tratamientos erradicadores durante el último año, la FGC con histología y/o ureasa es la prueba más utilizada para el diagnóstico de *H. pylori*, cerca del 90% efectúa tratamiento de erradicación con una pauta correcta y un 96% indica tratamiento erradicador en los pacientes con úlcera duodenal. Sin embargo, queda campo para la mejora, ya que únicamente un 75% realizan tratamiento en la úlcera gástrica, si bien este porcentaje

**TABLA 4** Diferencias entre médicos de familia (MFyC) y médicos generales (MG) en el manejo de la dispepsia, la enfermedad ulcerosa y la infección por *Helicobacter pylori*

Los MFyC en comparación con los MG

1. Remiten menos al digestólogo a los pacientes con dispepsia rebelde al tratamiento
2. Utilizan menos el TEGD como técnica inicial para el estudio del paciente con dispepsia sin signos de alarma
3. Utilizan más la FGC con histología y/o ureasa como técnica diagnóstica de la infección por *H. pylori* antes de tratarla
4. Utilizan más el TAU 13C para comprobar la erradicación en el paciente con úlcera duodenal
5. Realizan más tratamientos erradicadores en pacientes con antritis y duodenitis erosiva, y menos tratamientos en pacientes con enfermedad por reflujo
6. Realizan menos tratamientos antisecretores de mantenimiento en los pacientes ulcerosos

TEGD: tránsito esofagogastroduodenal; TAU 13C: test del aliento; FGC: fibrogastroscopia.



podría deberse a que los pacientes con úlcera gástrica podrían ser derivados para su tratamiento al digestólogo. Estas dos indicaciones junto con el linfoma gástrico tipo MALT son las indicaciones que recomiendan todas las reuniones de consenso<sup>10-14</sup>. Por el contrario, otras indicaciones como la dispepsia funcional o la enfermedad por reflujo gastroesofágico no están consensuadas hoy día. Así, cabe también destacar que un 25,3% indica tratamiento erradicador en situaciones no consensuadas y en especial casi un 5% en pacientes con endoscopia normal.

De manera más preocupante, casi un 25% no sigue las recomendaciones de realizar una gastroscopia de control y biopsias tras el tratamiento de una úlcera gástrica para comprobar su correcta cicatrización y confirmar la ausencia de neoplasia

La aplicación del *test and treat* propuesto en el consenso de Maastrich en 1996<sup>12</sup> sigue siendo controvertida, y no se aplica en la práctica en atención primaria. En este estudio un 56,1% de los médicos no la ha empleado nunca, y un 24,3% no la ve como una alternativa correcta.

Por el contrario, para el estudio inicial de la dispepsia, la endoscopia digestiva sigue siendo la prueba más utilizada. Un 29% la utiliza siempre, mientras que un 42,1% la emplea en el caso de que sospeche patología grave; en caso contrario utilizan el TEGD. Este hecho estaría en relación con el fácil y rápido acceso que en el área siempre se ha tenido al tránsito esofagogastroduodenal (en contraste con las esperas para endoscopia, que oscilan entre uno y tres meses), lo que permitía hacer una primera aproximación al paciente con dispepsia.

La prevalencia de *H. pylori* en la úlcera duodenal es casi del 100% si excluimos los pacientes que toman antiinflamatorios no esteroideos o aquéllos con tratamiento previo con antibióticos o inhibidores de la bomba de protones<sup>19,20</sup>. Por tanto, es en la úlcera duodenal donde existe evidencia científica para realizar el tratamiento erradicador de forma empírica sin necesidad de efectuar pruebas previas de detección de la infección por *H. pylori*<sup>21,22</sup>. A pesar de esta evidencia, el tratamiento erradicador de forma empírica es una práctica poco habitual en los médicos del área estudiada y no recomendada por las reuniones de consenso de nuestro país<sup>14,18</sup>. Un 80% no lo ha hecho nunca, mientras que un 16% lo ha realizado alguna vez en las úlceras duodenales. Son muchos los pacientes en atención primaria que han sido diagnosticados de enfermedad ulcerosa hace años, sin que por aquel entonces se determinara la presencia de *H. pylori* como agente causal. Tal como se ha apuntado en distintos estudios de coste efectividad<sup>21</sup>, el tratamiento erradicador empírico de la úlcera duodenal puede no solamente reducir el coste del tratamiento de la úlcera sino también –y más importante– aumentar su eficacia.

En cuanto al tratamiento erradicador, un 94,3% ha realizado uno o más en el último año. La pauta más utilizada es la recomendada por todas las reuniones de consenso y sociedades científicas, esto es, omeprazol, claritromicina

## Lo conocido sobre el tema

- Está demostrado el papel patogénico de *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico, el linfoma tipo MALT y la enfermedad ulcerosa.
- Las reuniones de consenso recomiendan detectar la infección por *H. pylori* y realizar tratamiento sistemático.
- La información sobre la actitud de los médicos de atención primaria ante la dispepsia y el tratamiento de la infección por *H. pylori* es limitada.

## Qué aporta este estudio

- Las actitudes observadas en los médicos de atención primaria que contestaron la encuesta se adecuan razonablemente a lo establecido en las reuniones de consenso.
- La formación en medicina familiar y comunitaria influye en las actitudes observadas, no así la antigüedad en la plaza o la situación de la misma (titular o interino).

y omeprazol (inhibidor de bomba de protones) durante 7 días administrada 2 veces al día. Si aceptamos como correcta cualquier pauta que contenga dos antibióticos (claritromicina y amoxicilina, cambiando amoxicilina por metronidazol en pacientes alérgicos a la penicilina) y un inhibidor de la bomba de protones durante 7 o más días, un 90% de las pautas entrarían dentro de las consideradas correctas.

La comprobación de la erradicación es un tema sobre el que no existe un claro consenso. Se ha demostrado que la ausencia de sintomatología dispéptica después del tratamiento erradicador es un buen parámetro para predecir la erradicación<sup>23</sup>. Estudios de coste-efectividad recientes indican que no es necesario comprobar la erradicación en los pacientes con úlcera duodenal no complicada, reservando los controles para aquellos pacientes que presentan una recidiva sintomática<sup>24</sup>. Por el contrario, sí se considera necesario realizar control en úlceras complicadas y en todos los casos de úlcera gástrica, en este caso mediante endoscopia y con biopsias múltiples para descartar neoplasia incipiente y comprobar la correcta cicatrización de la misma. Las reuniones de consenso hacen recomendaciones dispares respecto a este tema. El consenso de Maastrich, la Sociedad Europea de Gastroenterología en Atención Primaria y la guía de práctica clínica publicada en Barcelona por la Sociedad Catalana de Gastroenterología y la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria recomiendan

no comprobar la erradicación de forma sistemática, reservándola a la úlcera gástrica o a la duodenal complicada. Por el contrario, la Conferencia Española de Consenso adopta una actitud más conservadora y aconseja comprobar siempre la erradicación mediante TAU <sup>13</sup>C. La actitud de los médicos de cabecera en nuestra área refleja la falta de consenso en este campo. Así, el 45% de los médicos respondieron que siempre realizan comprobación de la erradicación después de efectuar tratamiento erradicador, un 8,4% no lo lleva a cabo nunca y un 36,4% lo realiza sólo si recidiva la sintomatología.

En cualquier caso, la técnica de elección para comprobar la erradicación debe ser el TAU <sup>13</sup>C. La serología no es una prueba generalmente aceptada, a pesar de que el 12,1% de los médicos de este trabajo contestaron que la utilizaban. La negativización de los anticuerpos contra *H. pylori* después de la curación de la infección es poco habitual y, por tanto la persistencia de una serología positiva no significa que exista infección activa. Por otro lado, varios estudios recientes han demostrado que el descenso de los títulos de anticuerpos es un método excelente para comprobar la erradicación<sup>25</sup>. Sin embargo, la determinación debe realizarse a los 6 meses de finalizado el tratamiento, requiere guardar congelada la muestra de la serología inicial y disponer de los títulos de anticuerpos pre y posterradicación, por lo que su implantación en nuestro medio puede resultar compleja. La endoscopia queda descartada (excepto en la úlcera gástrica) por su invasividad y las molestias que genera al paciente. Finalmente, el papel de nuevas técnicas no invasivas como la detección de antígeno en heces (HpSA) en el control posterradicación es aún controvertido<sup>26</sup> y no se utiliza de momento en atención primaria.

En nuestro medio, hasta un 15% de los médicos mantiene el tratamiento antisecretor a los pacientes ulcerosos con infección por *H. pylori* sin indicar tratamiento de erradicación. Esta actitud resulta en la actualidad claramente incorrecta. Los beneficios de la erradicación se centran en la práctica desaparición de las recidivas ulcerosas y, por tanto, del riesgo de complicaciones<sup>27-30</sup>. La mejoría en la calidad de vida del paciente<sup>31</sup> y la disminución del consumo de recursos sanitarios son consecuencias de las anteriores<sup>15,32-34</sup>. Finalmente, las variables antigüedad en la plaza y situación (titular o interino) no influyeron en los resultados. La variable formación médica (especialistas en MFyC) ejerció, por el contrario, un importante efecto sobre las actitudes terapéuticas. Así, entre otras, los especialistas en MFyC indican más tratamientos erradicadores en los pacientes con antritis y duodenitis erosiva. Esta actitud es del todo correcta, dado que las duodenitis erosivas se relacionan con la infección por *H. pylori* y responden de modo evidente a la erradicación<sup>35</sup>.

Los resultados obtenidos son similares a los del estudio previo realizado en los médicos de atención primaria del área metropolitana de Barcelona en el año 1997<sup>17</sup>. Comparando los resultados de los dos estudios (con una dife-

rencia de tres años) encontramos que la endoscopia sigue siendo la prueba más utilizada para el estudio del paciente con dispepsia y síntomas de alarma. La proporción de médicos que realizaría tratamiento en enfermedad por reflujo o con endoscopia normal ha disminuido en nuestro estudio. También ha disminuido el número de médicos que comprueba sistemáticamente la erradicación. Por el contrario, ha aumentado el control con endoscopia después del tratamiento erradicador en los pacientes con úlcera gástrica, y el uso del test del aliento como técnica para comprobar la erradicación también es ligeramente más elevado en nuestra área.

La única variable que ha influido en las diferentes respuestas en los dos estudios es la formación en MFyC.

La tasa de respuesta obtenida del 64,8% es superior a la obtenida en otros estudios (30-52%) realizados mediante el método de encuesta enviada por correo con el objetivo de valorar las diferencias entre gastroenterólogos y médicos de atención primaria en el manejo de la infección por *H. pylori*<sup>4-7</sup>, siendo las tasas de respuesta similares a las encuestas con mejores resultados, como la realizada en Barcelona<sup>17</sup> o la de los ulcerosos controlados con tratamiento antisecretor de mantenimiento. Al tratarse de un estudio realizado mediante cuestionario contestado de forma anónima no es posible conocer las características del 35,2% de los médicos que no contestaron. Este hecho podría limitar la generalización de los resultados, si bien, dado que se trata de facultativos del mismo ámbito integrados en equipos de atención primaria, es poco posible que existan diferencias respecto a los puntos evaluados en la encuesta.

La estandarización de determinados aspectos, como la necesidad de comprobar la presencia de infección antes de realizar tratamiento en los pacientes con úlcera duodenal o la necesidad de comprobar la erradicación en las úlceras duodenales no complicadas, tendrá que esperar a que la aparición de nueva evidencia científica dirima las divergencias entre los propios expertos que realizan las recomendaciones.

## Agradecimientos

Queremos agradecer a las DAP de Cerdanyola y Sabadell su colaboración en este trabajo, así como a los coordinadores de los diferentes CAP por su colaboración en la difusión de la encuesta y en la recogida de los cuestionarios.

También queremos agradecer a todos los médicos que han participado en el estudio el tiempo dedicado a contestar las preguntas del cuestionario.

## Bibliografía

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.

2. DeCross AJ, Marshall BJ. The role of *H. pylori* in acid-peptic disease. *Am J Med Sci* 1993;306:381-92.
3. Marshall BJ. The 1995 Albert Lasker Medical Research Award. *H. pylori*. The etiologic agent for peptic ulcer. *JAMA* 1995;274:1064-6.
4. Breuer T, Goodman KJ, Malaty HM, Sudhop T, Graham DY. How do clinicians practicing in the U.S. manage *H. pylori*-related gastrointestinal diseases? A comparison of primary care and specialist physicians. *Am J Gastroenterol* 1998;93:553-61.
5. Breuer T, Sudhop T, Goodman KJ, Graham DY, Malfertheiner P. How do practicing clinicians manage *H. pylori*-related gastrointestinal diseases in Germany? A survey of gastroenterologists and family practitioners. 1998;3:1-8.
6. Fendrick AM, Hirth RA, Chernew ME. Differences between generalist and specialist physicians regarding *H. pylori* and peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1544-8.
7. Hirth RA, Fendrick AM, Chernew ME. Specialist and generalist physicians adoption of antibiotic therapy to eradicate *H. pylori* infection. *Med Care* 1996;34:1199-204.
8. Thamer M, Ray NF, Henderson SC, Rinehart CS, Sherman CR, Ferguson JH. Influence of the NIH Consensus Conference on *H. pylori* on physician prescribing among a Medicaid population. *Med Care* 1998;36:646-60.
9. Lee JM, Deasy E, O'Morain CA. *H. pylori* eradication therapy: a discrepancy between current guidelines and clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:433-7.
10. NIH Consensus Conference. *H. pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *H. pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994;272:65-9.
11. Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA* 1996;275:622-9.
12. European *H. pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *H. pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.
13. Rubin G, Meineche-Schmidt V, Roberts AP, Childs SM, De Wit NJ. The management of *H. pylori* infection in primary care. Guidelines from The European Society of Primary Care Gastroenterology. *Eur J Gen Pract* 1999;1999:98-104.
14. Azagra R, Barenys M, Benavent J, Bordas JM, Forné M, Mascort JJ, et al. Guia de pràctica clínica per al diagnòstic i tractament de la dispepsia i les malalties relacionades amb la infecció per *H. pylori* a l'Atenció Primària. Barcelona: Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària i Societat Catalana de Digestologia, 2000.
15. Hobbs FD, Delaney BC, Rowsby M, Kenkre JE. Effect of *H. pylori* eradication therapy on dyspeptic symptoms in primary care. *Fam Pract* 1996;13:225-8.
16. Weijnen CF, De Wit NJ, Numans ME, Quartero AO, Verheij TJ. Dyspepsia management in primary care in the Netherlands, to what extent is *H. pylori* diagnosis and treatment incorporated? *Gut* 2000;47(Suppl 1):115.
17. Martínez-Sánchez G, Saperas E, Benavent J, Mearin F, Pinol JL, Barenys M, et al. Actitud de los médicos de atención primaria del área metropolitana de Barcelona frente al diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* en enfermedades gastroduodenales. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:473-8.
18. Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:777-84.
19. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernández-Salazar L, Fernández-Bermejo M, Cantero J, et al. *H. pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999;44:2295-302.
20. Rosengren H, Polson RJ. The role of screening for *H. pylori* in patients with duodenal ulceration in the primary health care setting. *Br J Gen Pract* 1996;46:177-9.
21. Badia X, Brosa M, Casado A, Segú L, Álvarez A. Análisis coste-efectividad de estrategias de diagnóstico-tratamiento del úlcus péptico asociados a *H. pylori* en atención primaria. *Aten Primaria* 1999;24:344-51.
22. García-Altes A, Jovell AJ, Serra-Prat M, Aymerich M. Management of *H. pylori* in duodenal ulcer: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1631-8.
23. Phull PS, Halliday D, Price AB, Jacyna MR. Absence of dyspeptic symptoms as a test of *H. pylori* eradication. *Br Med J* 1996;312:349-50.
24. Gené E, Calvet X, Azagra R. Diagnosis of *H. pylori* after triple therapy in uncomplicated duodenal ulcers—a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:433-42.
25. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Sanz JM, Canton R, Defarges V, et al. Concordance between noninvasive tests in detecting *H. pylori* and potential use of serology for monitoring eradication in gastric ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:137-41.
26. Forné M, Domínguez J, Fernández-Banares F, Lite J, Esteve M, Galí N, et al. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *H. pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check-up. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2200-5.
27. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Defarges V, Martín de Argila C, Sanz JM, et al. Efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la recurrencia de la úlcera gástrica a lo largo de 12 meses. *Med Clin (Barc)* 2000;115:201-4.
28. Badia X, Segú JL, Olle A, Brosa M, Mones J, García PL. Cost-effectiveness analysis of different strategies for treating duodenal ulcer. *H. pylori* eradication versus antisecretory treatment. *Pharmacoeconomics* 1997;11:367-76.
29. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ, et al. Duodenal ulcer treated with *H. pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994;343:258-60.
30. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *H. pylori*. *Lancet* 1990;335:1233-5.
31. Inadomi JM, Sonnenberg A. The impact of peptic ulcer disease and infection with *H. pylori* on life expectancy. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1286-90.
32. Sonnenberg A, Townsend WF. Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics. *Arch Intern Med* 1995;155:922-8.
33. Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF, Vakil N, Bloom BS. Cost savings in duodenal ulcer therapy through *H. pylori* eradication compared with conventional therapies: results of a randomized, double-blind, multicenter trial. *Gastrointestinal Utilization Trial Study Group. Arch Intern Med* 1998;158:852-60.
34. Azagra R, Gené E, Bonet JM, Sole F, Calvet X. Beneficios del tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori* en pacientes ulcerosos en un centro de atención primaria. *Aten Primaria* 2000;25:377-82.
35. Gisbert JP, Boixeda D, De Argila CM, Bermejo F, Redondo C, De Rafael L. Erosive duodenitis: prevalence of *H. pylori* infection and response to eradication therapy with omeprazole plus two antibiotics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:957-62.

## **RESUMEN**

---

**OBJETIVO.** Analizar el manejo de la dispepsia, la úlcera péptica y la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) en atención primaria.

**DISEÑO.** Estudio observacional, transversal realizado mediante cuestionario anónimo entre Enero y Octubre de 2000.

**EMPLAZAMIENTO.** Atención primaria

**PARTICIPANTES.** Médicos de 17 Centros de Atención Primaria (CAP)

**RESULTADOS PRINCIPALES.** Respondieron un 64,8% de los médicos (107/165). El 94,3% había realizado uno o más tratamientos erradicadores en el último año. El 89,7% indica erradicación de forma habitual en la úlcera duodenal y el 70,1% en la úlcera gástrica. El 79,4% no ha indicado nunca tratamiento erradicador sin documentar la infección por Hp. La endoscopia asociada a histología y/o ureasa es la técnica más utilizada para el diagnóstico. La pauta terapéutica más utilizada (77,6%) es Omeprazol, Claritromicina y Amoxicilina durante 7 días, cada 12 horas. El 44,9% comprueba siempre la erradicación después del tratamiento, mientras que el 36,4% sólo lo hace si recidiva la sintomatología. El test del aliento (72,7%) es la prueba más utilizada para comprobar erradicación. No se observaron diferencias en las respuestas en función de la antigüedad ni la titularidad de la plaza. Por el contrario, los especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria (MFyC) remiten menos a menudo pacientes al digestólogo, utilizan menos el tránsito gastroesofágico, utilizan más el test del aliento y realizan más tratamientos en duodenitis erosiva en comparación con el resto de facultativos de atención primaria.

**CONCLUSIONES.** Las actitudes observadas se adecuan razonablemente a lo establecido en las reuniones de consenso y varían entre los MFyC y el resto de facultativos de atención primaria.

**Palabras clave.** *Helicobacter pylori*, dispepsia, Atención primaria.

## **Management of dyspepsia, gastroduodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection in Primary Care.**

**Objective.** To evaluate management of dyspepsia, gastroduodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection in the setting of family practice.

**Design.** An observational transversal study was performed. An anonymous questionnaire was sent by mail between January and October 2000.

**Setting.** Primary care.

**Participants.** physicians of 17 Primary Care centers.

**Results.** Sixty-four percent of the physicians returned the answered questionnaire. (107/165). Primary care doctors reported they had indicated eradication therapy at least once during last year in 94,3%; 89,7% usually indicate *Helicobacter pylori* eradication for duodenal ulcer and 70,1% for gastric ulcer. The main method for the study of dyspepsia was endoscopy associated with antral histology or rapid urease test for determination of *Helicobacter pylori* status. Omeprazole, clarithromycin and amoxicillin twice daily for seven days was the preferred eradication therapy (77,6%). Forty-five percent of physicians systematically tested patients to confirm cure of the infection; 36,4% tested patients only if symptoms relapsed. Breath test (72,7%) was the preferred method to confirm eradication. Physicians with postgraduate speciality in Family Care and Community Medicine (MFyC) demand less often gastroenterologist evaluation, indicate less frequently upper tract radiology, use more often C13 Urea breath test for diagnosis and indicate more often eradication treatment for erosive duodenitis than unspecialised family doctors.

**Conclusions.** Management of dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in Primary Care in our area is reasonably adapted to current consensus recommendations. Many differences in management were observed between MFyC and non-specialised primary care physicians .

**Key words.** *Helicobacter pylori*, dyspepsia, Primary Care.

## INTRODUCCIÓN

---

En 1983 Robin Warren y Barry Marshall describieron la relación entre la gastritis crónica y una bacteria que hoy conocemos con el nombre de *Helicobacter pylori*<sup>1</sup>. Desde entonces, se ha acumulado una amplia evidencia científica que demuestra el papel patogénico de *Helicobacter pylori* en diversas enfermedades del aparato digestivo, en especial, la úlcera péptica, el cáncer gástrico y el linfoma MALT<sup>2-3</sup>. Estos descubrimientos han producido un importante cambio en el manejo tanto de la patología ulcerosa como en la aproximación diagnóstica y terapéutica al paciente con dispepsia.

Se ha producido una verdadera avalancha de información sobre la infección por *Helicobacter pylori* y su tratamiento. El gran volumen de información y el continuo progreso -a menudo difundidos a través de revistas no especializadas- ha dificultado la divulgación del conocimiento disponible. Los problemas de transmisión de la información han sido especialmente importantes en atención primaria donde las revistas médicas de carácter general, la asistencia a congresos o la influencia de la industria farmacéutica son las principales fuentes de información<sup>4</sup>. De este modo se ha observado un cierto retraso en la aplicación de las recomendaciones sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria con respecto a la atención especializada<sup>4-7</sup>.

Se ha de tener en cuenta que la mayoría de los pacientes con dispepsia o con enfermedad ulcerosa se controlan en atención primaria<sup>8</sup> y que los médicos de atención primaria son los que realizan la mayoría de las

indicaciones de tratamiento erradicador<sup>9</sup>. Por tanto, es fundamental facilitar el acceso a la información a los médicos de atención primaria, de modo que la asistencia a estos pacientes se realice de un modo estandarizado y coordinada con el resto de niveles asistenciales.

En este sentido, en la década de los años 90, se iniciaron en EEUU las reuniones de consenso con el objetivo de divulgar el conocimiento científico acumulado sobre la infección por *Helicobacter pylori*, y poder crear líneas comunes que permitan marcar las directrices a seguir<sup>10-12</sup>.

El primer intento de reunión de consenso en atención primaria lo llevó a cabo la Sociedad Europea de Gastroenterología en Atención Primaria en 1998<sup>13</sup>. El objetivo del mismo, fue identificar los temas clave en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* y desarrollar una serie de recomendaciones, que pudieran ser aplicadas al amplio espectro de pacientes que son atendidos en atención primaria.

En nuestro país hay que destacar la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia y las enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria<sup>14</sup> elaborada conjuntamente por la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria y la Sociedad Catalana de Gastroenterología. Dicha guía ha representado un importante esfuerzo en la línea de estandarización del tratamiento y de coordinación entre atención primaria y especializada.

A pesar de todos los esfuerzos realizados para divulgar la información, la puesta en práctica de las recomendaciones de las reuniones de consenso, es un proceso lento<sup>8-9</sup>. Se han publicado muchos trabajos con el objetivo de analizar su implantación<sup>4-7,15-17</sup>. Únicamente uno de estos estudios, realizado hace tres años, analiza la situación de nuestro país<sup>17</sup>. En consecuencia, el grado de conocimiento sobre la actitud de los médicos de atención primaria ante la dispepsia y el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en nuestro medio es muy limitado. Tampoco disponemos de datos sobre el grado de cumplimiento de los estándares terapéuticos recomendados por las recientes guías de práctica clínica.

El objetivo del presente estudio fue, por tanto, analizar el manejo terapéutico de la dispepsia y la infección por *Helicobacter pylori* por parte de los médicos de atención primaria, y de evaluar el grado de cumplimiento de las recomendaciones de las reuniones de consenso.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### **DISEÑO DE LA ENCUESTA.**

Se elaboró una encuesta con 19 preguntas. Las 3 primeras eran preguntas generales referentes a la situación personal del médico (formación, situación y antigüedad en la plaza). Las 16 siguientes eran preguntas específicas del manejo de la dispepsia en pacientes con infección por *Helicobacter pylori*.

La encuesta fue diseñada por 1 digestólogo y 4 médicos de familia basándose en las recomendaciones de diversas sociedades científicas<sup>14</sup>, en la última reunión de consenso celebrada en Madrid<sup>18</sup> y en los datos analizados en encuestas previas<sup>17</sup>. Se acompañaba de una carta de presentación explicativa del objetivo del estudio. El tiempo previsto para la cumplimentación de la misma fue aproximadamente de 10 minutos.

## **SUJETOS Y MÉTODO**

Se seleccionaron los 17 Centros de Atención Primaria (CAP) que tienen como hospital de referencia el Hospital de Sabadell y que están englobados en la Dirección de Atención Primaria (DAP) de Cerdanyola y de Sabadell.

Se remitió la encuesta por correo dirigida al coordinador de cada CAP, para que la entregara a los médicos que en ese momento estuvieran trabajando en su CAP. La encuesta se contestó de forma anónima y fue devuelta igualmente por correo a través del coordinador de cada centro. Se consideró como criterio de exclusión, ser médico especialista en formación.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y VALIDEZ DE LOS RESULTADOS.**

Los resultados de la encuesta han sido procesados mediante el paquete estadístico SPSS 9.0 para windows. Se ha utilizado el test estadístico de Chi-cuadrado para la comparación de las frecuencias observadas entre las

diferentes variables (formación, situación y antigüedad), considerándose los resultados estadísticamente significativos aquellos con una p inferior a 0,05.

En vista de las tasas de respuesta de encuestas previas<sup>4-7,16,17</sup> se fijó empíricamente y a priori, una tasa de respuesta mínima superior al 60% como límite para poder aceptar la validez de los resultados.

## **RESULTADOS.**

---

### **Grado de respuesta al cuestionario**

Los 17 Centros de Atención Primaria que participaron en la encuesta, dan cobertura sanitaria a 12 municipios del área del Vallés Occidental (Barcelona) con una población censada de aproximadamente 400.000 habitantes con un nivel socio-económico medio-bajo.

Respondieron la encuesta un total de 107 médicos de los 165 teóricos que componen la DAP de Cerdanyola y de Sabadell (64,8%). El 44,9% eran especialistas en medicina familiar y comunitaria (MFyC), 68,2% tenían la plaza en titularidad y el 30% tenían más de 10 años de antigüedad en la plaza (tabla1).

**Tabla 1. Características de los médicos que contestaron la encuesta.**

<b>Formación</b>	
Especialistas en MFyC	48 (44,9%)
Médicos Generales	51 (47,7%)
Otros	7 (6,5%)
NS/NC	1 (0,9%)

<b>Situación</b>	
Titular	73 (68,2%)
Interino	32 (29,9%)
NS/NC	2 (1,9%)

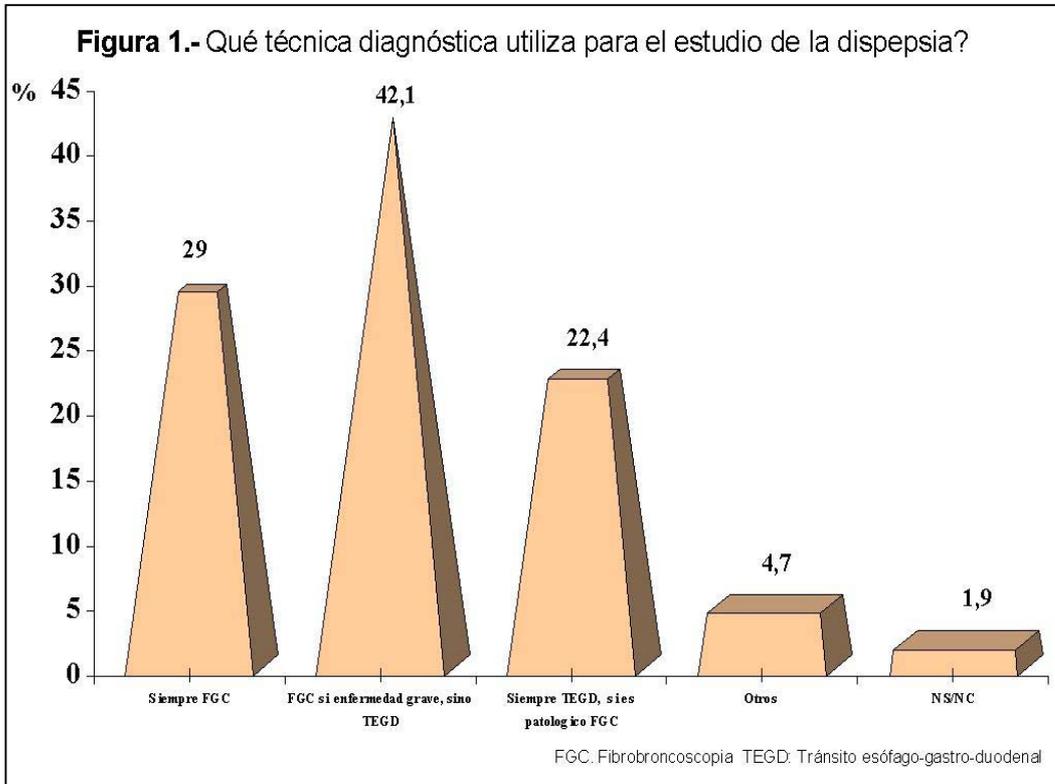
<b>Antigüedad</b>	
< 1 año	20 (18,7%)
1-5 años	23 (21,5%)
6-10 años	30 (28%)
> 10 años	32 (29,9%)
NS/NC	2 (1,9%)

**MFyC:** Medicina Familiar y Comunitaria **NS/NC:** no sabe no contesta

### **Actitud ante la dispepsia.**

Los resultados de las preguntas referentes al manejo de la dispepsia se resumen en la tabla 2. Ante un paciente con dispepsia aguda y sin signos de gravedad el 67,1% de los médicos indican tratamiento sintomático y control evolutivo en 1-2 semanas. Si la dispepsia se presenta de forma recurrente, el 75,7% además del tratamiento sintomático, realiza un estudio mediante tránsito esofagogastroduodenal (TEGD) y/o endoscopia digestiva alta (FGC).

En cuanto a la técnica diagnóstica utilizada en el estudio de la dispepsia, el 29% solicita siempre una FGC, mientras que el 42,1% solicitan siempre TEGD excepto en el caso en que sospechen patología grave en que también utilizarían de entrada la FGC (Figura 1).



Un 56,1% de los médicos refirieron no haber puesto nunca en práctica la estrategia de “test and treat” (test para demostrar la infección por *Helicobacter pylori* y tratamiento si éste es positivo) recomendado en el consenso de Maastrich como primera aproximación al paciente joven con dispepsia y sin signos de alarma. Un 24,3% no considera correctas dichas recomendaciones.

**Tabla 2.** Análisis detallado de las respuestas de las principales preguntas referentes al manejo de la dispepsia. Diferencias entre Médicos de Familia (MFyC) y Médicos Generales (MG).

Respuesta	Total	MG%	MfyC%	P*
<b>1. Qué técnica diagnóstica utiliza en la dispepsia?</b>				
Siempre FGC.	31 (29%)	23,5	39,6	n.s.
FGC si sospecho patología grave. Si no, TEGD.	45 (42,1%)	41,2	41,7	n.s.
Siempre TEGD inicialmente y FGC si es patológico	24 (22,4%)	29,4	12,5	<b>0,04</b>
Otras	5 (4,7%)	5,9	4,2	n.s.
NS/NC	2 (1,9%)	0	2,1	n.s.
<b>2. En un paciente con FGC o TEGD y ECO normales y dispepsia rebelde al tratamiento, qué hace?:</b>				
Lo envió al digestólogo	30 (28%)	41,2	10,4	<b>0,001</b>
Estudio de Hp y tratamiento de erradicación.	55 (51,4%)	52,9	54,2	n.s.
Tratamiento sintomático.	19 (17,8%)	3,9	33,3	<b>&lt; 0,001</b>
NS/NC	3 (2,8%)	2,0	2,1	n.s.
<b>3. Cuantas veces ha aplicado en los últimos dos años las recomendaciones del consenso de Maastrich ( "test and treat " ) para el manejo de la dispepsia en el paciente joven sin signos de gravedad?</b>				
No lo veo correcto. No lo he hecho nunca	26 (24,3%)	17,6	33,3	<b>0,07</b>
Me parece bien pero no lo he hecho nunca	34 (31,8%)	37,3	31,3	n.s.
Entre 1 y 5 veces	24 (22,4%)	21,6	20,8	n.s.
Entre 6 y 15	14 (13,1%)	17,6	6,3	n.s.
Más de 15.	7 (6,5%)	2	8,3	n.s.
NS/NC	2 (1,9%)	2	0	n.s.

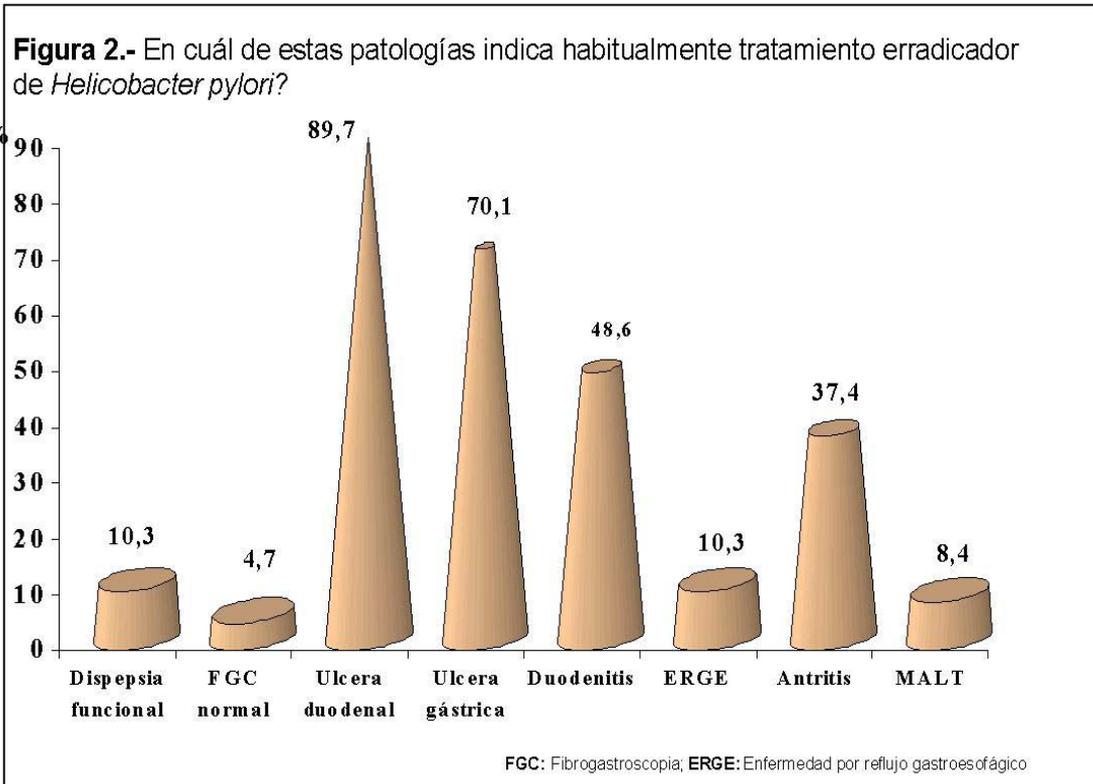
\* Comparando MG vs MFyC

**MFyC:** medicina Familiar y Comunitaria, **MG:** Medicina General **TEGD:** Tránsito esofago-gastro-duodenal. **FGC:** Fibrogastroscoopia **NS/NC:** no sabe no contesta Hp:*Helicobacter pylori* **ECO:** Ecografía

### Tratamiento de la úlcera péptica y la infección por *Helicobacter pylori*.

El 94,3% ha realizado en el último año uno o más tratamientos erradicadores de la infección por *Helicobacter pylori*, un 6,5% ha realizado más de 15 en el mismo periodo de tiempo.

En las indicaciones de tratamiento erradicador, el 89,7% lo indica en la úlcera duodenal y el 70,1% en la úlcera gástrica. Por el contrario el 4,7% lo hace con endoscopia normal y el 10,3% en la dispepsia de tipo funcional (Figura 2).



El 79,4% no ha indicado nunca tratamiento erradicador sin un test diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*. La FGC con histología y/o ureasa es la prueba más utilizada para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*.

En referencia al tratamiento de erradicación, el 90% utiliza una pauta correcta según las recomendaciones de los diversos consensos (2 antibióticos –claritromicina y amoxicilina o metronidazol si existe alergia a la penicilina- con un inhibidor de la bomba de protones durante 7 o más días), siendo la pauta de Omeprazol, Claritromicina y Amoxicilina administrada cada 12 horas durante 7 días la más utilizada (77,6%).

La comprobación de la erradicación la realizan siempre el 44,9% de los médicos, mientras que el 36,4% solo comprueban la erradicación solamente si

la sintomatología recidiva. El test del aliento con urea marcada con C<sup>13</sup> (TAU C<sup>13</sup>) es la técnica más utilizada para realizar la comprobación (72,7%).

En las úlceras gástricas aproximadamente un 25% de los médicos no realizan control mediante FGC y biopsia. Por último, existe un 15% de los médicos que mantienen el tratamiento antisecretor a los pacientes ulcerosos en vez de realizar tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Las respuestas detalladas a las principales preguntas pueden verse en la tabla 3.

**Tabla 3.** Análisis detallado de las respuestas de las principales preguntas referentes al manejo de la enfermedad ulcerosa y la infección por *Helicobacter pylori*. Diferencias entre Médicos de Familia (MFyC) y Médicos Generales (MG).

Respuesta	Total	MG%	MfyC%	P <sup>+</sup>
<b>1. Cuantos tratamientos erradicadores ha realizado durante el último año?</b>				
Ninguno	6 (5,6%)	7,8	2,1	n.s.
1-5	56 (52,3%)	47,1	58,3	n.s.
6-15	38 (35,5%)	37,3	37,5	n.s.
> 15	7 (6,5%)	7,8	2,1	n.s.
<b>2. En cuál de estas patologías indica habitualmente tratamiento erradicador Hp?</b>				
Dispepsia funcional	11 (10,3%)	14,9	6,4	n.s.
Endoscopia normal	5 (4,7%)	4,3	4,3	n.s.
Úlcus duodenal	96 (89,7%)	95,7	95,7	n.s.
Úlcus gástrico	75 (70,1%)	74,5	74,5	n.s.
Duodenitis erosiva	52 (48,6%)	40,4	63	<b>0,03</b>
Enfermedad por reflujo gastro-esofágico	11 (10,3%)	17	2,1	<b>0,03</b>
Antritis	40 (37,4%)	25,5	53,2	<b>0,006</b>
Linfoma MALT	9 (8,4%)	8,5	10,6	n.s.
<b>3. Alguna vez ha realizado tratamiento erradicador sin un test diagnóstico de infección por Hp?</b>				
No	85 (79,4%)	78,4	83	n.s.
En las úlceras duodenales	18 (16,8%)	19,6	14,9	n.s.
En las úlceras gástricas	3 (2,8%)	2	4,3	n.s.
En las dispepsias	2 (1,9%)	3,9	0	n.s.
Otros	1 (0,9%)	0	2,1	n.s.
NS/NC	2 (1,9%)	--	--	
<b>4. Qué técnica utiliza para diagnosticar infección por Hp antes de tratarla?</b>				
TAU C13	9 (8,4%)	13,7	4,2	n.s.
FGC + histología y/o ureasa	67 (62,6%)	54,9	75	<b>0,03</b>
Serología	24 (22,4%)	23,5	16,7	n.s.
NS/NC	7 (6,5%)	7,8	4,2	n.s.
<b>5. Escriba la pauta erradicadora que realiza más frecuentemente:</b>				
1º) OCA 7 días	83 (77,6%)	72,5	87,5	n.s.
2º) OCA 10 días	8 (7,5%)	7,8	6,3	n.s.
Pauta correcta	96 (90%)	88,2	93,8	n.s.
NS/NC	6 (5,6%)	7,8	2,1	n.s.

Respuesta	Total	MG%	MfyC%	P <sup>+</sup>
<b>6. Realiza comprobación de la erradicación de Hp?:</b>				
Siempre	48 (44,9%)	50	40,4	n.s.
Si recidiva la sintomatología	39 (36,4%)	38,3	42,6	n.s.
Nunca	9 (8,4%)	10,4	6,4	n.s.
Solamente en las úlceras complicadas	6 (5,6%)	2,1	10,6	n.s.
NS/NC	5 (4,7%)	--	--	
<b>7. Qué técnica utiliza si comprueba la erradicación de Hp en una úlcera duodenal?</b>				
TAU C13	78 (72,9%)	62,7	85,4	<b>0,01</b>
FGC + histología y/o ureasa	5 (4,7%)	5,9	4,2	n.s.
Serología	13 (12,1%)	15,7	6,3	n.s.
NS/NC	11 (10,3%)	15,7	4,2	n.s.
<b>8. En las úlceras gástricas realiza control mediante FGC y biopsia:</b>				
Siempre	78 (72,9%)	68,6	79,2	n.s.
Nunca	4 (3,7%)	3,9	4,2	n.s.
En función del TEGD y la evolución	21 (19,6%)	23,5	14,6	n.s.
NS/NC	4 (3,7%)	3,9	2,1	n.s.
<b>9. En los pacientes bien controlados con tratamiento antisecretores de mantenimiento:</b>				
Les mantengo el tratamiento antisecretores	16 (15%)	23,5	6,3	<b>0,01</b>
Los busco y erradico Hp	38 (35,5%)	29,4	35,4	n.s.
Los voy erradicando cuando vienen por síntomas	49 (45,8%)	41,2	56,3	n.s.
NS/NC	4 (3,7%)	5,9	2,1	n.s.

\* Comparando MG vs MFyC

**MFyC:** Medicina Familiar y Comunitaria, **MG:** Medicina General **TEGD:** Tránsito esofago-gastro-duodenal. **FGC:** Fibrogastroscoopia **NS/NC:** no sabe no contesta **Hp:** *Helicobacter pylori* **ECO:** Ecografía **TAU C<sup>13</sup>:** Test del aliento. **OCA:** Omeprazol, Claritromicina, Amoxicilina.

### **Papel de la antigüedad, la naturaleza del puesto de trabajo y de la titulación de base.**

Al analizar la influencia de las variables personales recogidas, no encontramos diferencias para la antigüedad ni la situación (titular o interino). Sin embargo, al analizar la formación de los médicos del área, se observó que los MFyC remiten menos al digestólogo a los pacientes con dispepsia rebelde al tratamiento, utilizan menos el TEGD como técnica inicial para el estudio del paciente con dispepsia sin signos de alarma, utilizan más el TAU C<sup>13</sup> para comprobar la erradicación en el paciente con úlcera duodenal, realizan más tratamientos erradicadores en pacientes con antritis y duodenitis erosiva,

realizan menos tratamientos erradicadores en pacientes con enfermedad por reflujo y realizan con menor frecuencia tratamiento antisecretor de mantenimiento en los pacientes ulcerosos que los médicos generales (tabla 4).

Tabla 4. Diferencias entre Médicos de Familia (MFyC) y Médicos Generales (MG) en el manejo de la dispepsia, la enfermedad ulcerosa y la infección por *Helicobacter pylori*.

<p><u>Los MFyC en comparación con los MG:</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Remiten menos al digestólogo a los pacientes con dispepsia rebelde al tratamiento.</li><li>2. Utilizan menos el TEGD como técnica inicial para el estudio del paciente con dispepsia sin signos de alarma.</li><li>3. Utiliza más la FGC con histología y/o ureasa como técnica diagnóstica de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> antes de tratarla.</li><li>4. Utilizan más el TAU C<sup>13</sup> para comprobar la erradicación en el paciente con úlcera duodenal.</li><li>5. Realizan más tratamientos erradicadores en pacientes con antritis y duodenitis erosiva, y realizan menos tratamientos en pacientes con enfermedad por reflujo.</li><li>6. Realizan menos tratamientos antisecretores de mantenimiento en los pacientes ulcerosos</li></ol>
TEGD: Tránsito esofago-gastro-duodenal. TAU C <sup>13</sup> : Test del aliento FGC: Fibrogastroscoopia

## **DISCUSIÓN**

---

El resultado de la presente encuesta muestra que, en general, los médicos que respondieron a la encuesta se adhieren razonablemente a lo establecido en las reuniones de Consenso respecto de la infección por *Helicobacter pylori* y la enfermedad gastroduodenal. Así, más del 94% de los médicos encuestados realizaron uno o más tratamientos erradicadores durante el último año, la FGC con histología y/o ureasa es la prueba más utilizada para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*, cerca del 90% realiza tratamiento de erradicación con una pauta correcta y un 96% indica tratamiento erradicador en los pacientes con úlcera duodenal. Si embargo, queda campo para la mejoría, ya que únicamente un 75% realizan tratamiento en la úlcera gástrica, si bien este porcentaje podría deberse a que los pacientes con úlcera gástrica podrían

ser derivados para su tratamiento al digestólogo. Estas dos indicaciones junto con el linfoma gástrico tipo MALT son las indicaciones que recomiendan todas las reuniones de consenso<sup>10-14</sup>. Por el contrario, otras indicaciones como la dispepsia funcional o la enfermedad por reflujo gastroesofágico no están consensuadas hoy en día. Así, cabe también destacar que un 25,3% indican tratamiento erradicador en situaciones no consensuadas y en especial casi un 5% en pacientes con endoscopia normal.

De manera más preocupante, casi un 25% no sigue las recomendaciones de realizar una gastroscopia de control y biopsias tras el tratamiento de una úlcera gástrica para comprobar su correcta cicatrización y confirmar la ausencia de neoplasia

La aplicación del “test and treat” propuesto en el consenso de Maastrich en 1996<sup>12</sup> sigue siendo controvertida y no se aplica en la práctica en atención primaria. En este estudio un 56,1% de los médicos no la ha empleado nunca, y un 24,3% no la ve como una alternativa correcta. Por el contrario, para el estudio inicial de la dispepsia, la endoscopia digestiva sigue siendo la prueba más utilizada. Un 29% la utiliza siempre, mientras que un 42,1% la utilizan en el caso de que sospechen patología grave, en caso contrario utilizan el TEGD. Este hecho estaría en relación con el fácil y rápido acceso que en el área siempre se ha tenido al tránsito esofagogastroduodenal (en contraste con las esperas para endoscopia que oscilan entre 1 y 3 meses), lo que permitía hacer una primera aproximación al paciente con dispepsia.

La prevalencia de *Helicobacter pylori* en la úlcera duodenal es casi del 100% si excluimos los pacientes que toman antiinflamatorios no esteroideos o aquellos con tratamiento previo con antibióticos o inhibidores de la bomba de protones<sup>19,20</sup>. Por tanto, es en la úlcera duodenal donde existe evidencia científica para realizar el tratamiento erradicador de forma empírica sin necesidad de realizar pruebas previas de detección de la infección por *Helicobacter pylori*<sup>21,22</sup>. A pesar de esta evidencia, el tratamiento erradicador de forma empírica, es una práctica poco habitual en los médicos del área estudiada y no recomendada por las reuniones de consenso de nuestro país<sup>14,18</sup>. Un 80% no lo ha hecho nunca, mientras que un 16% lo ha realizado alguna vez en las úlceras duodenales. Son muchos los pacientes en Atención Primaria que han sido diagnosticados de enfermedad ulcerosa hace años, sin que por aquél entonces se determinara la presencia de *Helicobacter pylori* como agente causal. Tal como se ha sugerido en distintos estudios de coste efectividad<sup>21</sup> el tratamiento erradicador empírico de la úlcera duodenal puede no solamente reducir el coste del tratamiento de la úlcera sino también -y más importante- aumentar su eficacia.

En cuanto al tratamiento erradicador, un 94,3% ha realizado uno o más tratamientos erradicadores en el último año. La pauta más utilizada es la recomendada por todas las reuniones de consenso y sociedades científicas, omeprazol, claritromicina y omeprazol (inhibidor de bomba de protones) durante 7 días administrada 2 veces al día. Si consideramos como correcta, cualquier pauta que contenga 2 antibióticos (claritromicina y amoxicilina, cambiando amoxicilina por metronidazol en pacientes alérgicos a la penicilina)

y un inhibidor de la bomba de protones durante 7 o más días, un 90% de las pautas entrarían dentro de las consideradas como correctas.

La comprobación de la erradicación es un tema sobre el que no existe un claro consenso. Se ha demostrado que la ausencia de sintomatología dispéptica después del tratamiento erradicador es un buen parámetro para predecir la erradicación<sup>23</sup>. Estudios de coste efectividad recientes sugieren que no es necesario comprobar la erradicación en los pacientes con úlcera duodenal no complicada, reservando los controles para aquellos pacientes que presentan una recidiva sintomática<sup>24</sup>. Por el contrario, sí se considera necesario realizar control en úlceras complicadas y en todos los casos de úlcera gástrica, en este caso mediante endoscopia y con biopsias múltiples para descartar neoplasia incipiente y comprobar la correcta cicatrización de la misma. Las reuniones de consenso realizan sugerencias dispares respecto a este tema. El consenso de Maastrich, la Sociedad Europea de Gastroenterología en Atención Primaria y la Guía de práctica clínica publicada en Barcelona por la Sociedad Catalana de Gastroenterología y la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria recomiendan no comprobar la erradicación de forma sistemática, reservándola a la úlcera gástrica o a la úlcera duodenal complicada. Por el contrario, la Conferencia Española de Consenso adopta una actitud más conservadora, y recomienda comprobar siempre la erradicación mediante TAU C<sup>13</sup>. La actitud de los médicos de cabecera en nuestra área refleja la falta de consenso en este campo. Así, el 45% de los médicos respondieron que siempre realizan comprobación de la erradicación después de realizar

tratamiento erradicador, un 8,4% no lo realiza nunca y un 36,4% lo realiza sólo si recidiva la sintomatología.

En cualquier caso, la técnica de elección para comprobar la erradicación debe ser el TAU C<sup>13</sup>. La serología no es una prueba generalmente aceptada, a pesar de que el 12,1% de los médicos de este trabajo contestaron que la utilizaban. La negativización de los anticuerpos contra *Helicobacter pylori* después de la curación de la infección es poco habitual y, por tanto, la persistencia de una serología positiva no significa que exista infección activa. Por otro lado, varios estudios recientes han demostrado que el descenso de los títulos de anticuerpos es un método excelente para comprobar la erradicación<sup>25</sup>. Sin embargo, la determinación debe realizarse a los 6 meses de finalizado el tratamiento, requiere guardar congelada la muestra de la serología inicial, y disponer de los títulos de anticuerpos pre y post erradicación, por lo que su implantación en nuestro medio puede resultar compleja. La endoscopia queda descartada, (excepto en la úlcera gástrica) por su invasividad y las molestias que genera al paciente. Finalmente el papel de nuevas técnicas no invasivas como la detección de antígeno en heces (HpSA) en el control post-erradicación es aun controvertido<sup>26</sup> y no se utiliza de momento en atención primaria.

En nuestro medio, hasta un 15% de los médicos mantiene el tratamiento antisecretor a los pacientes ulcerosos con infección por *Helicobacter pylori* sin indicar tratamiento de erradicación. Esta actitud resulta en la actualidad claramente incorrecta. Los beneficios de la erradicación se centran en la

práctica desaparición de las recidivas ulcerosas y, por tanto, del riesgo de complicaciones<sup>27-30</sup>. La mejoría en la calidad de vida del paciente<sup>31</sup> y la disminución del consumo de recursos sanitarios son consecuencias de las anteriores<sup>15,32-34</sup>.

Finalmente, las variables antigüedad en la plaza y situación (titular o interino) no influyeron en los resultados. La variable formación médica (especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria) mostró, por el contrario, un importante efecto sobre las actitudes terapéuticas. Así, entre otras, los MFyC realizan más tratamientos erradicadores en los pacientes con antritis y duodenitis erosiva. Esta actitud es del todo correcta, dado que las duodenitis erosivas se relacionan con la infección por *Helicobacter pylori* y responden de modo evidente a la erradicación<sup>35</sup>.

Los resultados obtenidos son similares a los del estudio previo realizado en los médicos de atención primaria del área metropolitana de Barcelona en el año 1997<sup>17</sup>. Comparando los resultados de los dos estudios (con una diferencia de 3 años) encontramos que la endoscopia sigue siendo la prueba más utilizada para el estudio del paciente con dispepsia y síntomas de alarma. La proporción de médicos que realizaría tratamiento en enfermedad por reflujo o con endoscopia normal ha disminuido en nuestro estudio. También ha disminuido el número de médicos que comprueba sistemáticamente la erradicación. Por el contrario, ha aumentado el control con endoscopia después del tratamiento erradicador en los pacientes con úlcera gástrica y el uso del test

del aliento como técnica para comprobar la erradicación también es ligeramente más elevado en nuestra área.

La única variable que ha influido en las diferentes respuestas en los dos estudios es la formación en MFyC. La tasa de respuesta obtenida del 64,8% es superior a la obtenida en otros estudios (30-52%) realizados mediante el método de encuesta enviada por correo con el objetivo de valorar las diferencias entre gastroenterólogos y médicos de atención primaria en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*<sup>4-7</sup>, siendo las tasas de respuesta similares a las encuestas con mejores resultados, como la realizada en Barcelona<sup>17</sup>. Al tratarse de un estudio realizado mediante cuestionario contestado de forma anónima, no es posible conocer las características del 35,2% de los médicos que no contestó. Este hecho, podría limitar la generalización de los resultados, si bien dado que se trata de facultativos del mismo ámbito integrados en equipos de atención primaria, es poco posible que existan diferencias respecto a los puntos evaluados en la encuesta.

La estandarización de determinados aspectos como la necesidad de comprobar la presencia de infección antes de realizar tratamiento en los pacientes con úlcera duodenal o la necesidad de comprobar la erradicación en las úlceras duodenales no complicadas tendrá que esperar a que la aparición de nueva evidencia científica dirima las divergencias entre los propios expertos que realizan las recomendaciones.

## **AGRADECIMIENTOS**

---

A las DAP de Cerdanyola y Sabadell su colaboración en este trabajo, así como a los coordinadores de los diferentes CAP por su colaboración en la difusión de la encuesta y en la recogida de los cuestionarios.

A todos los médicos que han participado en el estudio, el tiempo dedicado a contestar las preguntas del cuestionario.

## **FINANCIACIÓN**

---

1.- Beca de la Sociedad Catalana de Digestología para proyectos de investigación en Hospitales Comarcales.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

- (1) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1:1311-1315.
- (2) DeCross AJ, Marshall BJ. The role of *Helicobacter pylori* in acid-peptic disease. *Am J Med Sci*. 1993;306:381-392.
- (3) Marshall BJ. The 1995 Albert Lasker Medical Research Award. *Helicobacter pylori*. The etiologic agent for peptic ulcer. *JAMA*. 1995;274:1064-1066.
- (4) Breuer T, Goodman KJ, Malaty HM, Sudhop T, Graham DY. How do clinicians practicing in the U.S. manage *Helicobacter pylori*- related gastrointestinal diseases? A comparison of primary care and specialist physicians [see comments]. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:553-561.
- (5) Breuer T, Sudhop T, Goodman KJ, Graham DY, Malfertheiner P. How do practicing clinicians manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases in Germany? A survey of gastroenterologists and family practitioners. *Helicobacter*. 1998;3:1-8.
- (6) Fendrick AM, Hirth RA, Chernew ME. Differences between generalist and specialist physicians regarding *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1544-1548.

- (7) Hirth RA, Fendrick AM, Chernew ME. Specialist and generalist physicians adoption of antibiotic therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Med Care*. 1996;34:1199-1204.
- (8) 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;36:646-660.
- (9) Lee JM, Deasy E, O'Morain CA. *Helicobacter pylori* eradication therapy: a discrepancy between current guidelines and clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:433-437.
- (10) NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA*. 1994;272:65-69.
- (11) Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA*. 1996;275:622-629.
- (12) Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut*. 1997;41:8-13.
- (13) Rubin G, Meineche-Schmidt V, Roberts AP, Childs SM, de Wit NJ. The management of *Helicobacter pylori* infection in primary care. Guidelines from The European Society of Primary Care Gastroenterology. *Eur J Gen Pract*. 1999;1999:98-104.
- (14) Azagra, R., Barenys, M., Benavent, J., Bordas, JM., Forné, M., Mascort, JJ., et al. Guia de pràctica clínica per al diagnòstic i tractament de la dispèpsia i les malalties relacionades amb la infecció per *Helicobacter pylori* a l'Atenció Primària. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària i Societat Catalana de Digestologia. Barcelona. 2000.
- (15) Hobbs FD, Delaney BC, Rowsby M, Kenkre JE. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on dyspeptic symptoms in primary care. *Fam Pract*. 1996;13:225-228.
- (16) Weijnen, C. F, de Wit, N. J., Numans, M. E., Quartero, A. O., and Verheij, T. J. Dyspepsia management in primary Care in the Netherlands, to what extent is *Helicobacter pylori* diagnosis and treatment incorporated? *Gut* 2000; 47(Suppl 1), A115.
- (17) Martinez-Sanchez G, Saperas E, Benavent J, Mearin F, Pinol JL, Barenys M et al. Actitud de los médicos de atención primaria del área metropolitana de Barcelona frente al diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en enfermedades gastroduodenales. *Gastroenterol Hepatol*. 1998;21:473-478.
- (18) Sainz R, Borda F, Dominguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig*. 1999;91:777-784.
- (19) Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernandez-Salazar L, Fernandez-Bermejo M, Cantero J et al. H. pylori-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci*. 1999;44:2295-2302.

- (20) Rosengren H, Polson RJ. The role of screening for *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulceration in the primary health care setting. *Br J Gen Pract.* 1996;46:177-179.
- (21) Badia X, Brosa M, Casado A, Segu L, Alvarez A. Análisis coste-efectividad de estrategias de diagnóstico-tratamiento del úlcus péptico asociados a *Helicobacter pylori* en atención primaria. *Aten Primaria.* 1999;24:344-351.
- (22) Garcia-Altes A, Jovell AJ, Serra-Prat M, Aymerich M. Management of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer: a cost- effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1631-1638.
- (23) Phull PS, Halliday D, Price AB, Jacyna MR. Absence of dyspeptic symptoms as a test of *Helicobacter pylori* eradication. *BMJ.* 1996;312:349-350.
- (24) Gené E, Calvet X, Azagra R. Diagnosis of *Helicobacter pylori* after triple therapy in uncomplicated duodenal ulcers--a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:433-442.
- (25) Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Sanz JM, Canton R, Defarges V et al. Concordance between noninvasive tests in detecting *Helicobacter pylori* and potential use of serology for monitoring eradication in gastric ulcer. *J Clin Gastroenterol.* 2000;31:137-141.
- (26) Forne M, Dominguez J, Fernandez-Banares F, Lite J, Esteve M, Gali N et al. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check-up. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2200-2205.
- (27) Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Defarges V, Martin de Argila C, Sanz JM et al. Efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* sobre la recurrencia de la úlcera gástrica a lo largo de 12 meses. *Med Clin.* 2000;115:201-204.
- (28) Badia X, Segu JL, Olle A, Brosa M, Mones J, Garcia PL. Cost-effectiveness analysis of different strategies for treating duodenal ulcer. *Helicobacter pylori* eradication versus antisecretory treatment. *Pharmacoeconomics.* 1997;11:367-376.
- (29) Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet.* 1994;343:258-260.
- (30) Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1990;335:1233-1235.
- (31) Inadomi JM, Sonnenberg A. The impact of peptic ulcer disease and infection with *Helicobacter pylori* on life expectancy. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1286-1290.
- (32) Sonnenberg A, Townsend WF. Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics. *Arch Intern Med.* 1995;155:922-928.
- (33) Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF, Vakil N, Bloom BS. Cost savings in duodenal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies: results of a randomized, double-blind, multicenter trial. *Gastrointestinal Utilization Trial Study Group. Arch Intern Med.* 1998;158:852-860.

- (34) Azagra R, Gené E, Bonet JM, Sole F, Calvet X. Beneficios del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes ulcerosos en un centro de atención primaria. Aten Primaria. 2000;25:377-382.
- (35) Gisbert JP, Boixeda D, de Argila CM, Bermejo F, Redondo C, de Rafael L. Erosive duodenitis: prevalence of *Helicobacter pylori* infection and response to eradication therapy with omeprazole plus two antibiotics. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997;9:957-962.

---

# Discusión

---

El manejo de la infección por *Helicobacter pylori* presenta unas características específicas en atención primaria como ya se ha descrito en la introducción. Los artículos de la presente tesis analizan alguna de estas características que no habían sido estudiadas con anterioridad.

En el primer artículo, se evalúa el beneficio de realizar tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en pacientes ulcerosos en el ámbito de la atención primaria. El tratamiento erradicador en pacientes ulcerosos con infección por *Helicobacter pylori* ha cambiado el curso natural de la enfermedad aportando un claro beneficio al paciente. Los beneficios obtenidos al realizar el tratamiento de erradicación, consisten en la resolución de manera definitiva del cuadro de gastritis crónica que se asocia con la presencia de *Helicobacter pylori* con la consiguiente disminución de las recidivas ulcerosas y de sus complicaciones (93,94). De esta manera, la enfermedad ulcerosa ha dejado de ser una enfermedad crónica tratada por digestólogos y cirujanos, para convertirse en una enfermedad infecciosa controlada, en la mayoría de los casos, por el médico de familia. El médico de familia puede ofrecer al paciente un tratamiento curativo fruto de un correcto proceso diagnóstico y terapéutico. Además, en el estudio se observan dos efectos beneficiosos adicionales que se derivan de los anteriores. El primero, es la mejoría en la calidad de vida de los pacientes como consecuencia de la mejoría de su sintomatología digestiva. El segundo, es la disminución del consumo de recursos sanitarios concretado en un menor consumo de tiempos médicos en general, una disminución en el consumo de fármacos antiulcerosos y un menor absentismo laboral. En un entorno donde el consumo general de fármacos antiulcerosos aumenta

continuamente (75) el cambio de actitud por parte del médico de familia adoptando una posición activa frente a la patología gastroduodenal asociada a la infección por *Helicobacter pylori*, puede modificar algunos parámetros socioeconómicos de la atención sanitaria. En este artículo, se ha podido cuantificar un ahorro económico que sobrepasaba las 25.000 pts. por cada paciente que realizó tratamiento erradicador. Este beneficio es el resultado de sumar las cantidades obtenidas de la reducción del consumo de medicamentos indicados para el tratamiento de mantenimiento de los síntomas digestivos en los pacientes erradicados, con el valor económico de la disminución del consumo de recursos asistenciales.

Por otra parte, este primer artículo permitió valorar otros aspectos del manejo que se hacía de la infección por *Helicobacter pylori* en el ámbito de la atención primaria de nuestro medio. En el análisis descriptivo de los datos, dos puntos llaman poderosamente la atención:

1. La comprobación de la erradicación solamente se había realizado en poco más del 50% de los pacientes, mientras que en el 50% restante más de la mitad de los pacientes no tenían solicitada la prueba de comprobación de la erradicación y la otra mitad, a pesar de estar solicitada no había llegado a realizarse.

2. La gran variabilidad entre las pautas utilizadas para realizar tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori*. Se llegaron a

detectar en el estudio más de 20 pautas diferentes, que diferían tanto en los medicamentos que las componían como en la duración de las mismas.

Estos dos puntos difieren de las recomendaciones de las reuniones de consenso y es, a la luz de estos resultados, donde se plantean los dos estudios siguientes. ¿Es necesario comprobar sistemáticamente la erradicación de *Helicobacter pylori*? y ¿Cuál es la duración más coste-efectiva para la pauta más recomendada por las sociedades científicas y más utilizada por los médicos de atención primaria?

Para responder a la primera pregunta se diseñó un estudio de coste-efectividad utilizando un modelo de análisis de decisión. Los factores que demostraron tener una mayor influencia en la rentabilidad del control tras la erradicación fueron: a) la eficacia del tratamiento erradicador con OCA b) la sensibilidad del test del aliento para determinar la curación de la infección y c) el coste del test del aliento. El análisis de sensibilidad demostró que introduciendo variaciones en cada uno de estos factores de manera aislada no se modificaba la conclusión inicial, que sugería que comprobar la erradicación no resultaba coste-efectivo. Incluso cuando se variaban varios de los supuestos iniciales a la vez, ni disminuyendo el coste del test del aliento a cero a la vez que se aumentaba la especificidad del mismo al 100%, resultaba coste-efectivo comprobar la erradicación. Los resultados de este estudio de coste-efectividad sugieren que en atención primaria y en pacientes de bajo riesgo no resulta coste-efectivo comprobar la erradicación después de realizar el tratamiento erradicador. Las bases conceptuales que permiten llegar a esta conclusión son:

1. La eficacia del tratamiento erradicador con OCA durante 7 días sigue siendo elevada (25,34).

2. El coste del test del aliento con urea marcada con C<sup>13</sup> es alto y el acceso para el médico de atención primaria es, a menudo, limitado (48).

3. Los falsos positivos del test del aliento nos llevarán a realizar un nuevo tratamiento erradicador de forma innecesaria a los pacientes ya curados (95).

4. La ausencia de síntomas durante el seguimiento prospectivo permite predecir adecuadamente la curación de la infección por *Helicobacter pylori* (54).

5. La mayor parte de los pacientes que reciben tratamiento erradicador en atención primaria tienen menos de 65 años y presentan una enfermedad ulcerosa no complicada, por tanto, la tasa de complicaciones en caso de que el tratamiento no sea efectivo es baja (96).

Los resultados de este artículo, sugieren que la comprobación de la erradicación en atención primaria debe reservarse, por tanto, a los pacientes con úlcera duodenal complicada, con úlcera gástrica y en el contexto de estudios clínicos donde se evalúe la eficacia de una pauta erradicadora.

Por otro lado, la elección de los fármacos que integran las pautas para realizar el tratamiento de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* es un proceso complejo. Diferentes sociedades científicas y reuniones de consenso han recomendado como tratamiento de primera elección, la combinación de un inhibidor de la bomba de protones con dos antibióticos:

amoxicilina y claritromicina (22-24,35). La duración de las pautas ha sido objetivo de numerosos estudios tanto en el ámbito de la atención primaria (31,33,34) como en el de la especializada (25,77). La duración recomendada en la actualidad, es de siete días. Un meta-análisis realizado por nuestro grupo, puso de manifiesto que pautas triples con una duración más larga (10-14 días) incrementaban de forma moderada las tasas de erradicación con respecto a las pautas más cortas, si bien estas diferencias eran estadísticamente significativas tan solo al comparar la duración de 14 días frente a la de 7 días (97). Posiblemente desde la perspectiva de los médicos de familia y en el ámbito de la atención primaria, sería difícil de justificar la incomodidad que supone realizar tratamiento erradicador durante 14 días. Sin embargo, la incomodidad de un tratamiento prolongado no es el único punto a tener presente. Otros puntos fundamentales serían el coste y la eficacia del tratamiento.

Los resultados del tercer artículo de esta tesis, muestran que la utilización de las pautas más largas (10-14 días) no resulta ser coste-efectiva frente a las pautas cortas de siete días y que en nuestro medio, las pautas más largas tendrían que incrementar su eficacia en un 10% -en el caso de las pautas de 10 días- y en un 30 % -para las pautas de 14 días- para resultar coste-efectivas. Las consideraciones de coste-efectividad son más importantes en un medio como el nuestro donde existe una alta prevalencia de *Helicobacter pylori* y donde se realizan numerosísimos tratamientos de erradicación cada año (25,31-34). El coste acumulado de 3 o 7 días más de tratamiento puede tener un impacto económico apreciable.

Finalmente, la incorporación a la práctica clínica de la amplia evidencia científica acumulada sobre *Helicobacter pylori* durante estos años, ha sido un proceso largo y no exento de dificultades (30,40), si bien esto mismo ya ha sucedido previamente en otras áreas de la medicina (46,47). En nuestro país, sólo existía un artículo publicado en 1998 con la finalidad de evaluar la actitud de los médicos de atención primaria frente al diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Con posterioridad a la publicación de este artículo, se han llevado a cabo iniciativas para promover la difusión de la evidencia científica entre los médicos de atención primaria (35). El objetivo del cuarto artículo de esta Tesis Doctoral ha sido evaluar hasta qué punto la actividad docente y la presencia continuada de información habían conseguido transmitir el conocimiento actual al ámbito asistencial de atención primaria.

Los resultados de la encuesta realizada entre los médicos de atención primaria de nuestra área de referencia, ponen de manifiesto la notable implantación del tratamiento erradicador en los pacientes con úlcera duodenal y la utilización cada vez más frecuente de una pauta de tratamiento correcta para erradicar *Helicobacter pylori*. No obstante, se observa que quedan otros aspectos por mejorar como son el hecho de que a menudo se realiza tratamiento erradicador en situaciones no consensuadas (dispepsia funcional, endoscopia normal) o que no se indica tratamiento de erradicación en todas las úlceras gástricas asociadas a la presencia de *Helicobacter pylori*.

Tal como sucedió con el estudio realizado en los médicos del área metropolitana de Barcelona (48), los especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria muestran en la actualidad, una actitud más abierta a la incorporación de conceptos y actitudes terapéuticas que provengan de grupos de consenso y estén apoyados por la evidencia científica. En el presente estudio, este colectivo de médicos, entre otras cosas, utilizaba más a menudo la prueba diagnóstica más adecuada (test del aliento) para comprobar la erradicación de *Helicobacter pylori* o realizaba menos tratamientos antisecretores de mantenimiento en los pacientes ulcerosos.

En definitiva, la infección por *Helicobacter pylori* y su relación con las enfermedades gastrointestinales, son una única entidad y en consecuencia, requieren de un mismo tratamiento tanto en atención primaria como en la especializada. En los dos ámbitos, pero en especial en atención primaria, es fundamental generalizar la aplicación de la evidencia científica que favorece el tratamiento antibiótico en pacientes con úlcera péptica. En atención primaria, hay que tener presentes, además, una serie de particularidades que llevarán al médico de familia a manejar la infección por *Helicobacter pylori* teniendo en cuenta factores de eficiencia. La erradicación empírica en úlceras duodenales, la no-comprobación sistemática de la erradicación y las estrategias de abordaje inicial de la dispepsia, son ejemplos de lo expuesto.

El médico de familia, como puerta de entrada en la sanidad, debe orientar y aconsejar al paciente cuando surjan dudas en relación con los mecanismos de transmisión de *Helicobacter pylori*, a las indicaciones de

tratamiento, al control que debe seguir y sobre la necesidad o no de derivarlo a la atención especializada. En este sentido, es imprescindible una buena coordinación entre los dos niveles asistenciales para desarrollar estrategias comunes de abordaje. Igualmente, la formación médica continuada es un punto básico para estar actualizado en un tema como éste, con un constante progreso y cambio de las evidencias científicas.

---

# Conclusiones

---

Las conclusiones de los artículos incluidos en esta Tesis Doctoral son:

**1.** El tratamiento erradicador en pacientes ulcerosos *Helicobacter pylori* positivos disminuye las necesidades de asistencia y la prescripción de medicamentos antiulcerosos. Ya durante el primer año esto supone un beneficio para estos pacientes y un ahorro económico importante para la sanidad pública.

**2.** La comprobación de la erradicación después de realizar tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal no complicada incrementa los costes sin aportar un claro beneficio por lo que no debería solicitarse de manera rutinaria.

**3.** Siete días es la duración más coste-efectiva de las terapias triples para realizar tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Tratamientos más largos (10-14 días) no son coste-efectivos porque el discreto aumento en la eficacia no compensa el marcado incremento del coste del tratamiento.

**4.** Las actitudes observadas en los médicos de atención primaria de nuestra área en cuanto al manejo de la dispepsia, la enfermedad ulcerosa y la infección por *Helicobacter pylori*, se adecuan razonablemente a lo establecido en las reuniones de consenso y varían entre los Médicos de Familia y el resto de facultativos de atención primaria de nuestra área de influencia.

---

# Bibliografía

---

- (1) Kraemer M. A new antiacid for peptic ulcers. *Postgrad Med.* 1947;47:431-37.
- (2) Flynn W.E. Managing the emotional aspects of peptic ulcer and ulcerative colitis. *Postgrad Med.* 1970;47:119-22.
- (3) Graham J. In: Marshall BJ, ed. *Current biography yearbook.* New York: HW Wilson Co; 1996: 340-344.
- (4) Martín Zurro A, Cano Pérez J. Atención Primaria de Salud. In: Martín Zurro A, Cano Pérez J, eds. *Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica.* Barcelona: Harcourt Brace; 1998: 3-15.
- (5) Blaser MJ. *Campylobacter*-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology.* 1987;93:371-83.
- (6) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1:1311-15.
- (7) Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy R. Attempt to fulfil Koch's postulates for *pyloric Campylobacter*. *Med J Aust.* 1985;142:436-39.
- (8) Skirrow MB. Taxonomy and biotyping. In: Pearson AD, Skirrow MB, Rowe B, Davies J, Jones DM, eds. *Campylobacter II. Proceedings of the Second International Work-shop on Campylobacter Infections.* London: Public Health Laboratory Service; 1983: 33-38.
- (9) Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *Int J Syst Bacteriol.* 1987;37-68.
- (10) Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990;9:1-13.
- (11) Pérez-Trallero E, Montes M. Aspectos microbiológicos generales de *Helicobacter pylori*. In: Boixeda de Miquel D, Martín-de-Argila C, eds. *Infección por Helicobacter pylori ¿Más allá del límite? Segunda ed.* Barcelona: Prous Science; 2001: 17-30.
- (12) Lopez-Brea M, Domingo D, Alarcon T. Patogenicidad y heterogeneidad de *Helicobacter pylori*. In: Boixeda de Miquel D, Martín-de-Argila C, eds. *Infección por Helicobacter pylori ¿Más allá del límite? Segunda ed.* Barcelona: Prous Science; 2001: 31-46.

- (13) Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. The EUROGAST Study Group. Gut. 1993;34:1672-76.
- (14) Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, Srinivasan SR, Osato M, Berenson GS. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. Clin Infect Dis. 1999;28:279-82.
- (15) Miehlke S, Lehn N, Meining A, Bastlein E, Mannes GA, Stolte M et al. *Helicobacter pylori* reinfection is rare in peptic ulcer patients cured by antimicrobial therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8:1161-63.
- (16) Hildebrand P, Bardhan PK, Rossi L, Parvin S, Rahman A, Arefin MS et al. Recrudescence and reinfection with *Helicobacter pylori* after eradication therapy in Bangladeshi adults. Gastroenterology. 2001;121:792-98.
- (17) Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. JAMA. 1999;282:2240-2245.
- (18) Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. BMJ. 1994;308:750-753.
- (19) Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. Lancet. 1991;337:1503-6.
- (20) Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernandez-Salazar L, Fernandez-Bermejo M, Cantero J et al. *H. pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. Dig Dis Sci. 1999;44:2295-302.
- (21) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi PG, Deltenre M et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPHG). Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997;9:1-2.
- (22) Rubin G, Meineche-Schmidt V, Roberts AP, Childs SM, de Wit NJ. The management of *Helicobacter pylori* infection in primary care. Guidelines from The European Society of Primary Care Gastroenterology. Eur J Gen Pract. 1999;1999:98-104.
- (23) NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA. 1994;272:65-69.

- (24) Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sainz R. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. Med Clin. 2000;114:185-95.
- (25) Comet R, Calvet X, Navarro M, Garcia N, Sanfeliu I. Omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante siete días para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol. 1998;21:81-83.
- (26) Marshall BJ. The *campylobacter pylori* story. Scand J Gastroenterol. 1988;146:58-66.
- (27) Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. J Clin Pathol. 1986;39:353-65.
- (28) DeCross AJ, Marshall BJ. The role of *Helicobacter pylori* in acid-peptic disease. Am J Med Sci. 1993;306:381-92.
- (29) Marshall BJ. The 1995 Albert Lasker Medical Research Award. *Helicobacter pylori*. The etiologic agent for peptic ulcer. JAMA. 1995;274:1064-66.
- (30) Breuer T, Goodman KJ, Malaty HM, Sudhop T, Graham DY. How do clinicians practicing in the U.S. manage *Helicobacter pylori*- related gastrointestinal diseases? A comparison of primary care and specialist physicians. Am J Gastroenterol. 1998;93:553-61.
- (31) Gomollon F, Gimeno L, Valdeperez J, Yus C, Marzo J, Perez-Caballero MC. Eradication of *Helicobacter pylori* among patients from a primary care practice. J Fam Pract. 1996;43:551-55.
- (32) Azagra R, Gene E, Bonet JM, Sole F, Calvet X. Beneficios del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes ulcerosos en un centro de atención primaria. Aten Primaria. 2000;25:377-82.
- (33) Calvet X, Lopez-Lorente M, Cubells M, Bare M, Galvez 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;13:781-86.
- (34) Baños F, Madrideojos R, Cabezas C, Burrull M, Lafuente C, Morera R. Efectividad de la combinación de omeprazol, claritromicina y amoxicilina en la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcus péptico activo: Resultados preliminares del Estudio GEHPY. Med Clin. 2000;114:441-43.
- (35) Azagra, R., Barenys, M., Benavent, J., and y cols. Guia de pràctica clínica per al diagnòstic i tractament de la dispèpsia i les malalties relacionades

amb la infecció per *Helicobacter pylori* a l'Atenció Primària. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària i Societat Catalana de Digestologia. Barcelona. 2000.

- (36) Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. JAMA. 1996;275:622-29.
- (37) Sainz R, Borda F, Dominguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig. 1999;91:777-84.
- (38) Munnangi S, Sonnenberg A. Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States. Arch Intern Med. 1997;157:1489-94.
- (39) 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;36:646-60.
- (40) Lee JM, Deasy E, O'Morain CA. *Helicobacter pylori* eradication therapy: a discrepancy between current guidelines and clinical practice . Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12:433-37.
- (41) Fendrick AM, Hirth RA, Chernew ME. Differences between generalist and specialist physicians regarding *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol. 1996;91:1544-48.
- (42) Hirth RA, Fendrick AM, Chernew ME. Specialist and generalist physicians' adoption of antibiotic therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection. Med Care. 1996;34:1199-204.
- (43) Hobbs FD, Delaney BC, Rowsby M, Kenkre JE. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on dyspeptic symptoms in primary care. Fam Pract. 1996;13:225-28.
- (44) Breuer T, Sudhop T, Goodman KJ, Graham DY, Malfertheiner P. How do practicing clinicians manage *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases in Germany? A survey of gastroenterologists and family practitioners. Helicobacter. 1998;3:1-8.
- (45) Kosecoff J, Kanouse D, Rogers W, McCloskey L, Monroe Winslow C, Brook R. Effects of the National Institutes of Health consensus development program on physician practice. JAMA. 1987;258:2708-13.

- (46) Lomas J, Anderson G, Dominick-Pierre K, Vayda E, Enkin M, Hannah W. Do practice guidelines guide physicians? The effect of a consensus development statement on the practice of physicians. *N Engl J Med.* 1989;321:1306-11.
- (47) Grilli R, Lomas J . Evaluating the message: the relationship between compliance rate and the subject of a practice guideline. *Med Care* . 1994;32:202-13.
- (48) Martinez-Sanchez G, Saperas E, Benavent J, Mearin F, Pinol JL, Barenys M et al. Actitud de los médicos de Atención primaria del área metropolitana de Barcelona frente al diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en enfermedades gastroduodenales. *Gastroenterol Hepatol.* 1998;21:473-78.
- (49) Manual de enfermedades infecciosas en Atención Primaria. Arranz,J; Cots,JM; Mayer,MA; Monedero,MJ; Pareja,A; Tórtola,D eds. Barcelona: 1999:63-68.
- (50) Gisbert JP, Pajares JM. ¿Debe confirmarse la infección por *H. pylori* en la úlcera duodenal antes de administrar tratamiento erradicador? *Med Clin.* 1999;113:134-37.
- (51) Rosengren H, Polson RJ. The role of screening for *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulceration in the primary health care setting. *Br J Gen Pract.* 1996;46:177-79.
- (52) Gene E, Calvet X, Azagra R. Diagnosis of *Helicobacter pylori* after triple therapy in uncomplicated duodenal ulcers--a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:433-42.
- (53) Jovell, A, Aymerich, M, García-Altés, A, and Serra-Prat, M. Guía de práctica clínica del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* asociada a úlcera duodenal en la atención primaria. Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica, Servei Català de la Salut, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya. Barcelona. 1998.
- (54) Phull PS, Halliday D, Price AB, Jacyna MR. Absence of dyspeptic symptoms as a test of *Helicobacter pylori* eradication. *BMJ.* 1996;312:349-50.
- (55) Laheij RJ, Severens JL, Van de Lisdonk EH, Verbeek AL , Jansen JB. Randomized controlled trial of omeprazole or endoscopy in patients with persistent dyspepsia: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:1249-56.

- (56) A primary care based RCT of *Helicobacter pylori* testing and gastroscopy for initial management of dyspepsia in patients under 50 years of age. Gut 45 (supl V), A87. 2001.
- (57) Heaney A, Collins JS, Watson RG, McFarland RJ, Bamford KB, Tham TC. A prospective randomised trial of a "test and treat" policy versus endoscopy based management in young *Helicobacter pylori* positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic. Gut. 1999;45:186-90.
- (58) Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. Lancet. 2000;356:455-60.
- (59) Duggan, AE, Elliot, C, Hawkey, CJ, and Logan, RFA. Does initial management of patients with dyspepsia altersymptom response and patient satisfaction? Results for a randomized trial. Gastroenterology 116(A151). 1999.
- (60) Sonnenberg A. Cost-benefit analysis of testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic subjects. Am J Gastroenterol. 1996;91:1773-77.
- (61) Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. Ann Intern Med. 1995;123:260-268.
- (62) Briggs AH, Sculpher MJ, Logan RP, Aldous J, Ramsay ME, Baron JH. Cost effectiveness of screening for and eradication of *Helicobacter pylori* in management of dyspeptic patients under 45 years of age. BMJ. 1996;312:1321-25.
- (63) Ebell MH, Warbasse L, Brenner C. Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study . J Fam Pract. 1997;44:545-55.
- (64) Ofman JJ, Etchason J, Fullerton S, Kahn KL, Soll AH. Management strategies for *Helicobacter pylori*-seropositive patients with dyspepsia: clinical and economic consequences. Ann Intern Med. 1997;126:280-291.
- (65) Hession PT, Malagelada J. Review article: the initial management of uninvestigated dyspepsia in younger patients-the value of symptom-guided strategies should be reconsidered. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:379-88.
- (66) Burget D, Chiverton S, Hunt R. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship

between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology*. 1990;99:345-51.

- (67) Howden CW, Hunt RH. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990;4:25-33.
- (68) Christie J, Shepherd N, Codling B, Valori R. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut*. 1997;41:513-17.
- (69) Ofman JJ, Rabeneck L. The effectiveness of endoscopy in the management of dyspepsia: a qualitative systematic review. *Am J Med*. 1999;106:335-46.
- (70) Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet*. 1994; 343:258-60.
- (71) Cullen, D, Collins, BJ, Christiansen, KJ, Epis, J, Warren, JR, and Cullen, KJ. Long term risk of peptic ulcer disease in people with *Helicobacter pylori* infection. Community based study. *Gastroenterology*, A104. 1993.
- (72) Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1990;335:1233-35.
- (73) Inadomi JM, Sonnenberg A. The impact of peptic ulcer disease and infection with *Helicobacter pylori* on life expectancy. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1286-90.
- (74) Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF, Vakil N, Bloom BS. Cost savings in duodenal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies: results of a randomized, double-blind, multicenter trial. Gastrointestinal Utilization Trial Study Group. *Arch Intern Med*. 1998;158:852-60.
- (75) Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1998. *Información terapéutica*. 1999;23:144-47.
- (76) Hopkins RJ. Current FDA-approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology*. 1997;113:S126-S130.
- (77) Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection-- a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:857-64.

- (78) Escrivá R, Figuera de la M. *Helicobacter pylori*. Formación Médica Continuada. 1996;3:167-73.
- (79) Munoz Gutierrez J, Iglesias Franco H, Fidalgo Garcia L. *Helicobacter pylori* y patología gastroduodenal: patogenia, diagnóstico y pautas terapéuticas. Aten Primaria. 1997;19:377-82.
- (80) Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollon F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:775-80.
- (81) Houben MH, Hensen EF, Rauws EA, Hulst RW, Hoff BW, Ende AV et al. Randomized trial of omeprazole and clarithromycin combined with either metronidazole or amoxicillin in patients with metronidazole-resistant or -susceptible *Helicobacter pylori* strains. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:883-89.
- (82) Gene, E, Calvet, X, Lopez, T, Lopez, T, and Azagra, R. Cuál debe ser la duración del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* con omeprazol, claritromicina y amoxicilina (OCA)? Aten Primaria 24 (supl.2), 380. 1999.
- (83) 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.
- (84) El Omar EM, Oien K, Murray LS, El Nujumi A, Wirz A, Gillen D et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. Gastroenterology. 2000;118:22-30.
- (85) Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. Lancet. 1996;348:150-154.
- (86) Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS, Bandekar RR, Scheiman JM. Clinical and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. Arch Intern Med. 1999;159:142-48.
- (87) Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, Mason S, Mason J, Nathan J et al. Effect of population screening and treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. Leeds HELP Study Group. Lancet. 2000;355 :1665-69.

- (88) Malaty HM, Graham DY, Klein PD, Evans DG, Adam E, Evans DJ. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in families of healthy individuals. Scand J Gastroenterol. 1991;26:927-32.
- (89) van Der EA, Rauws EA, Feller M, Mulder CJ, Tytgat GN, Dankert J. Heterogeneous *Helicobacter pylori* isolates from members of a family with a history of peptic ulcer disease. Gastroenterology. 1996;111:638-47.
- (90) Rollan A, Giancaspero R, Fuster F, Acevedo C, Figueroa C, Hola K et al. The long-term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. Am J Gastroenterol. 2000;95:50-56.
- (91) Gomollon F, Sicilia B, Ducons JA, Sierra E, Revillo MJ, Ferrero M. Third line treatment for helicobacter pylori: a prospective, culture- guided study in peptic ulcer patients. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1335-38.
- (92) Perri F, Festa V, Clemente R, Quitadamo M, Andriulli A. Rifabutin-based 'rescue therapy' for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens . Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:311-16.
- (93) Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ Jr, Saeed ZA. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized,controlled study. Ann Intern Med 1992;116:705-708.
- (94) Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, ChristiansenKJ, Marshall BJ. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. Lancet 1994;343:258-260.
- (95) Slomianski A, Schubert T, Cutler AF. [<sup>13</sup>C] urea breath test to confirm eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1995;90:224-226.
- (96) Petersen H, Kristensen P, Johannesen T. The natural course of peptic ulcer disease and its predictors. Scand J Gastroenterol 1995;30:17-24.
- (97) Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. Seven-day versus 10- to 14-day therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. A meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:603-609.