

Enrique Alfaro Almajano

Análisis del manejo de la infección por *Helicobacter Pylori* en la práctica clínica diaria y evaluación de estrategias para su mejora

Director/es

Lanas Arbeloa, Ángel
Sostres Homedes, Carlos

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



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Tesis Doctoral

ANÁLISIS DEL MANEJO DE LA INFECCIÓN POR
HELICOBACTER PYLORI EN LA PRACTICA
CLÍNICA DIARIA Y EVALUACIÓN DE
ESTRATEGIAS PARA SU MEJORA

Autor

Enrique Alfaro Almajano

Director/es

Lanas Arbeloa, Ángel
Sostres Homedes, Carlos

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2024

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología



Universidad Zaragoza

**Análisis del manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en la
práctica clínica diaria y evaluación de estrategias para su
mejora**

Enrique Alfaro Almajano

Directores:

Prof. Ángel Lanas Arbeloa

Dr. Carlos Sostres Homedes

Memoria presentada por D. Enrique Alfaro Almajano para optar al título de Doctor

2023

El Catedrático de Medicina D. Ángel Lanas Arbeloa

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Análisis del manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en la práctica clínica diaria y evaluación de estrategias para su mejora” que presenta el licenciado en Medicina Don Enrique Alfaro Almajano, ha sido realizado bajo mi dirección y tutela en el Departamento de Medicina y reúne, a mi juicio, originalidad y contenido suficiente para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, se realiza el presente certificado en Zaragoza a 30 de agosto de 2023.



Fdo. Ángel Lanas Arbeloa

Catedrático de Medicina

El Doctor en Medicina D. Carlos Sostres Homedes

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Análisis del manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en la práctica clínica diaria y evaluación de estrategias para su mejora”, que presenta el licenciado en Medicina Don Enrique Alfaro Almajano, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y reúne, a mi juicio, originalidad y contenido suficiente para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, se realiza el presente certificado en Zaragoza a 30 de agosto de 2023.



Fdo. Carlos Sostres Homedes

Doctor en Medicina

El licenciado en Medicina D. Enrique Alfaro Almajano solicita la presentación de su tesis doctoral como compendio de publicaciones con unidad temática en **Análisis del manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en la práctica clínica diaria y evaluación de estrategias para su mejora.** Para ello hace constar las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis.

1. Laredo V, Sostres C, Alfaro E, Arroyo MT, Lanas Á. Management of *Helicobacter pylori* infection at the primary care level. The implementation of specific counseling improves eradication rates. *Helicobacter*. 2019 Jun;24(3):e12586. doi: 10.1111/hel.12586.
 - Factor de impacto (2019): 4 Segundo cuartil
 - Tercer autor
2. Alfaro E, Martínez-Domínguez SJ, Laredo V, Lanas Á, Sostres C. Evaluation of Different Strategies to Improve the Management of *Helicobacter pylori* Infection at the Primary Care Level: Training Sessions Increase Prescription Appropriateness of Treatment Regimens. *Antibiotics* (Basel). 2022 Dec 3;11(12):1746. doi: 10.3390/antibiotics11121746.
 - Factor de impacto (2022): 4,8 Primer cuartil
 - Primer autor
3. Ariño-Pérez I, Martínez-Domínguez SJ, Alfaro Almajano E, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á. Mistakes in the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in daily clinical practice. *Helicobacter*. 2023 Aug;28(4):e12957. doi: 10.1111/hel.12957.
 - Factor de impacto (2022): 4,4 Segundo cuartil
 - Tercer autor
4. Alfaro E, Sostres C, Lanas A. Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Real Practice-New Role of Primary Care Services in Antibiotic Resistance Era. *Diagnostics* (Basel). 2023 May 30;13(11):1918. doi: 10.3390/diagnostics13111918.
 - Factor de impacto (2022): 3,6 Segundo cuartil
 - Primer autor

Factor de impacto total: 16,8

En Zaragoza, a 20 de agosto de 2023

Fdo. Enrique Alfaro Almajano

Tabla de contenidos

Introducción	6
Objetivos	32
Aportaciones del doctorando	35
Capítulo 1: Manejo de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en Atención Primaria. La implementación de recomendaciones específicas mejora las tasas de erradicación	37
Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection at the primary care level. The implementation of specific counseling improves eradication rates. <i>Helicobacter</i> . 2019 Jun;24(3):e12586	
Capítulo 2: Evaluación de diferentes estrategias para mejorar el manejo de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en Atención primaria: Las sesiones formativas incrementan la prescripción de regímenes antibióticos adecuados.	45
Evaluation of Different Strategies to Improve the Management of <i>Helicobacter pylori</i> Infection at the Primary Care Level: Training Sessions Increase Prescription Appropriateness of Treatment Regimens. <i>Antibiotics (Basel)</i> . 2022 Dec 3;11(12):1746.	
Capítulo 3: Errores en el diagnóstico y tratamiento de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en la práctica clínica diaria.	58
Mistakes in the diagnosis and treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection in daily clinical practice. <i>Helicobacter</i> . 2023 Aug;28(4):e12957	
Capítulo 4: Diagnóstico y tratamiento de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en práctica clínica real – El nuevo rol de los servicios de Atención Primaria en la era de las resistencias antibióticas.	67
Diagnosis and Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Real Practice-New Role of Primary Care Services in Antibiotic Resistance Era. <i>Diagnostics (Basel)</i> . 2023 May 30;13(11):1918.	
Discusión general y conclusiones	85
Perspectivas futuras	95
Agradecimientos	99

Introducción

El descubrimiento de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en 1983, un bacilo gram negativo que infecta la mucosa gástrica, supuso una auténtica revolución en la Gastroenterología y en el manejo de múltiples patologías del aparato digestivo superior(1).

1.1 Perspectiva histórica

A lo largo de la historia, siempre se había asumido que el estómago era un órgano estéril debido a su capacidad para producir ácido que impedía la supervivencia de cualquier microorganismo en un hábitat tan hostil. Aunque existían algunos estudios que habían detectado microorganismos en el estómago, fue en 1983 cuando Barry J. Marshall y J. Robin Warren descubrieron el microorganismo que provocaba la gastritis crónica. Esto se comprobó cuando los propios investigadores se contagiaron de la bacteria y posteriormente se curaron la gastritis al erradicar la bacteria(1). Inicialmente se denominó *Campylobacter pylori* pero en 1989 se modificó la nomenclatura a *Helicobacter pylori*(2). El descubrimiento de este microorganismo también supuso una revolución en el manejo de la úlcera péptica puesto que se pasó de una patología debida a una alteración de la secreción de ácido, como tradicionalmente se había asumido, a una enfermedad infecciosa que se podría curar de forma permanente con el uso de antibióticos. Todos estos avances supusieron una auténtica revolución científica lo que les valió a los autores del estudio la consecución del premio Nobel de Medicina en 2005.

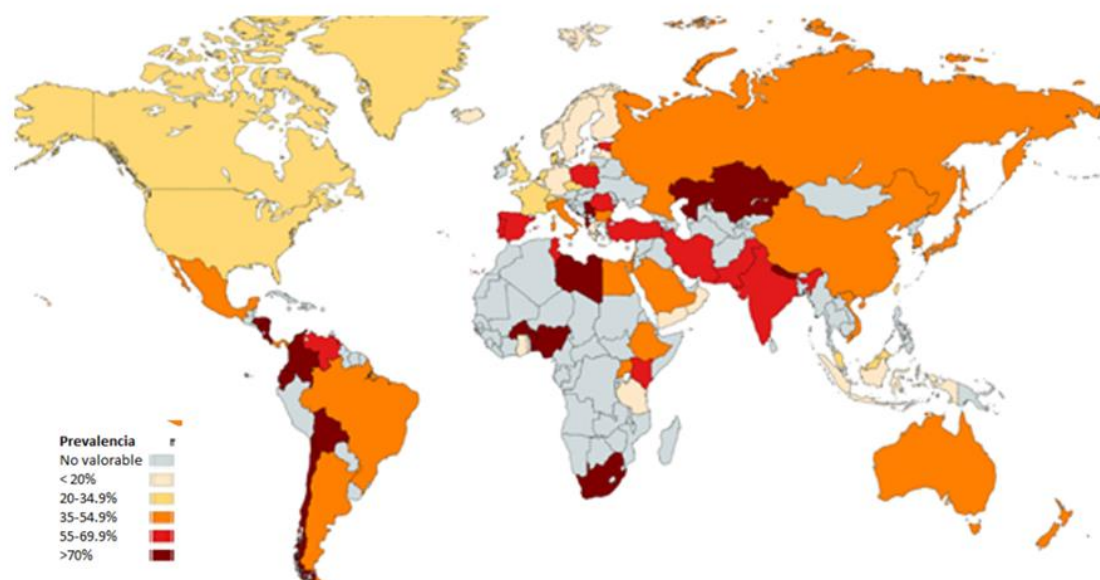
1.2 Epidemiología

H. pylori está presente en, aproximadamente, la mitad de la población mundial, siendo por tanto la infección bacteriana más frecuente a nivel global. Sin embargo, la prevalencia de la infección está disminuyendo a nivel mundial desde un 50-55% en 2014 al 43% en 2020 principalmente debido a las mejoras socioeconómicas e higiénico sanitarias(3, 4). En este descenso en la prevalencia de la infección, el uso de terapias erradicadoras antibióticas podría tener también un papel pero mucho menor al de las mejoras en las condiciones higiénico-sanitarias.

Por otra parte, aunque afecta a una gran parte de la población mundial, su distribución no es homogénea (Figura 1) ya que la prevalencia está disminuyendo o presenta tasas bajas en los países desarrollados, pero por el contrario en países subdesarrollados o en vías de desarrollo su

prevalencia todavía es muy alta(3, 5). En España la prevalencia global se sitúa ligeramente por encima del 55% de la población(6), aunque entre los menores de 20 años esta ha descendido hasta situarse en menos del 40% en el periodo 2000-2021(7).

Figura 1. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en el mundo* (6).



. * Adaptado de Zamani M, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868-76.

Si atendemos a la población por grupos de edad, se aprecia que la infección se produce en la mayoría de los casos (más de un 90%) durante los primeros 10 años de vida con una incidencia media anual global de 1.4% (8). Al igual que como ocurre con la prevalencia global de la infección, los niños tienen una menor tasa de infección que los adultos por la mejora progresiva de las condiciones higiénico-sanitarias (9).

Estas diferencias se explican puesto que los mecanismos de transmisión más importantes son el oro-oral y el feco-oral por lo que dadas las peores condiciones higienico sanitarias de los países subdesarrollados, su transmisión es más frecuente en dichas regiones(6, 10, 11). La contaminación del agua también puede ser una fuente importante de infección en países en vías de desarrollo(9).

A nivel individual, algunos estudios sugieren que puede existir una susceptibilidad mayor en algunas poblaciones basadas en diferencias étnicas y genéticas pero los datos son controvertidos y todavía son necesarios más estudios para apoyar dicha afirmación(5, 7).

La tasa anual de reinfección es muy baja (menor del 2% anual) en adultos de países desarrollados pero es algo más elevada en niños y en países en vías de desarrollo (5-10%)(4).

1.3 Microbiología de *H. pylori*

H. pylori es un bacilo gram negativo, microaerófilo y espiral. La envoltura celular es gram negativa pero presenta numerosas características únicas fruto de la adaptación al hábitat natural del bacilo en la superficie de la mucosa del estómago humano. A nivel genético, el genoma de *H. pylori* es pequeño en comparación con otras bacterias. Aproximadamente 1100 genes están presentes en todas las cepas de *H. pylori* pero a su vez presenta una gran variabilidad genética entre las diferentes cepas entre los genes que completan el genoma celular debido a la elevada tasa de mutaciones y recombinaciones genéticas de la bacteria. Esta variabilidad genética se puede difundir rápidamente entre la población de *H. pylori* mediante la recombinación entre diferentes cepas lo que produce una gran capacidad de adaptación a los cambios ambientales(9).

El hábitat natural donde se establece *H. pylori* (la capa profunda de moco gástrico) es muy hostil por lo que ha desarrollado mecanismos de supervivencia muy específicos y adaptados a las características tan peculiares de dicho entorno.

Se trata de un bacilo con una gran movilidad gracias a los flagelos que presenta en uno de los polos de la célula. Esto le permite penetrar en la capa de moco que recubre el epitelio gástrico y poder desplazarse por el interior del mismo. Otra característica clave en la colonización es la producción de ureasa que le permite transformar la urea en amonio y dióxido de carbono lo que le permite sobrevivir a la exposición a ambientes muy ácidos y así poder sobrevivir al paso por la luz de la cavidad gástrica tras el contagio y hasta que coloniza el moco del nuevo individuo.

Otra característica de *H. pylori* es su capacidad de adherirse a las células del epitelio gástrico mediante unas proteínas de superficie, conocidas como adhesinas, que se anclan a las células del epitelio. Esto le permite colonizar mejor el hábitat pese a los mecanismos de defensa del organismo como las contracciones musculares que producen el vaciamiento gástrico, el recambio de la capa de moco y el recambio de las células epiteliales(9).

Tras la colonización, las características moleculares de los lipopolisacáridos y los flagelos de la bacteria dificultan el reconocimiento de los mismos por parte del sistema inmune del huésped lo que contribuye a la evasión inmune y a un mayor éxito como agente infeccioso.

Pese a estas características, *H. pylori* es detectado por el sistema inmune provocando una respuesta inflamatoria en la que es clave la isla de patogenicidad *cag* que provoca mediante un sistema secretor la inyección intracelular de antígenos de citotoxinas asociadas al gen A (*CagA*). Posteriormente, la respuesta del sistema inmune consiste en la invasión de la mucosa por células polimorfonucleares y posteriormente la activación del sistema inmune innato y adaptativo(9) lo que dará lugar a una serie de patologías que pasaremos a resumir posteriormente.

1.4 Patologías relacionadas con la infección por *H. pylori*

H. pylori coloniza la mucosa gástrica e induce una respuesta proinflamatoria de las células que componen el epitelio gástrico, esto provoca en todos los pacientes infectados una gastritis crónica activa que en el 80% de los casos es asintomática(4, 9). La gravedad de la inflamación depende de factores ambientales como el tabaquismo o los hábitos dietéticos, de factores bacterianos de virulencia o factores genéticos individuales(9).

La presencia de una inflamación crónica en la mucosa durante años puede desembocar finalmente en la aparición de una gastritis atrófica que puede progresar hacia una metaplasia intestinal, posteriormente displasia y finalmente en un adenocarcinoma gástrico en un proceso conocido como cascada de Correa(12). En otros pacientes, se pueden desarrollar otras patologías como la úlcera péptica o el linfoma MALT (linfoma de tejido linfoide asociado a las mucosas)(13). Actualmente, se desconoce por qué la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos a lo largo de su vida mientras que en otros pacientes se desarrollan patologías con diferente gravedad, sin embargo, sí que se ha podido establecer que las diferentes expresiones clínicas de la infección dependen de la distribución y la gravedad de la gastritis(9, 14). Por ejemplo, las úlceras duodenales aparecen principalmente en pacientes con gastritis en antro, con una mucosa en cuerpo relativamente conservada, lo que provoca una producción de ácido aumentada. Por el contrario, el cáncer gástrico se desarrolla principalmente en pacientes con una gastritis de predominio en cuerpo gástrico y una baja producción de ácido(9).

H. pylori se ha asociado como un factor etiopatogénico clave en múltiples patologías como las úlceras pépticas gastroduodenales o la dispepsia. Por otra parte, también se ha asociado con patologías malignas como el cáncer gástrico o el linfoma MALT.

1.4.1 Úlcera péptica

Actualmente, la principal causa de úlcera péptica gastroduodenal es la infección por *H. pylori* y se estima que más del 90% de las úlceras gástricas y duodenales están relacionadas con esta infección. (15)

1.4.2 Cáncer gástrico

Como ocurre con la úlcera péptica, más del 90% del cáncer gástrico, pueden atribuirse a la infección por *H. pylori* lo que lo convierte en el microorganismo más carcinogénico, es por ello que la OMS designa a *H. pylori* como un carcinógeno de tipo I(16) (17).

A lo largo de la vida, el riesgo de desarrollar un cáncer de estómago es del 1-5% en pacientes infectados, pero en esto también influyen otros factores como factores étnicos y ambientales relacionados probablemente con factores genéticos, socioeconómicos, alimentarios (fundamentalmente el consumo incrementado de sal) y del estilo de vida como el tabaquismo. Sin embargo, todos estos factores siempre están subordinados a la presencia de una infección por *H. pylori*(9).

Debido a esta asociación, se ha propuesto la erradicación de la infección por *H. pylori* como estrategia para prevenir el cáncer gástrico. A favor de esta estrategia están varios estudios que sugieren que la erradicación de la infección en personas sanas disminuye el riesgo de cáncer gástrico hasta en un 46% y en individuos con familiares de primer grado en hasta un 55% (18, 19). Pese a estos buenos datos, la aplicación de esta estrategia a nivel poblacional todavía requiere más estudios epidemiológicos por lo que actualmente solo se recomienda en poblaciones con una alta incidencia de cáncer gástrico(9).

En el linfoma MALT la asociación es incluso más llamativa ya que el tratamiento erradicador de *H. pylori* es la base del tratamiento del linfoma y con la erradicación de la infección se consigue la remisión del tumor en estadio I en un 70-80% de los casos(20).

1.4.3 Dispepsia

La relación entre la dispepsia y la infección por *H. pylori* está bien establecida. Pese a esta relación, la patogénesis de la dispepsia en relación con *H. pylori* es todavía poco conocida. Se han sugerido múltiples mecanismos en relación con la inflamación crónica gástrica que producirían la aparición de los síntomas dispépticos como cambios en la producción gástrica de ácido, cambios en la motilidad intestinal que provocaría una disminución o un aumento del vaciamiento gástrico o un aumento e hipersensibilidad visceral(21, 22). En relación a ello en

diversos estudios se ha detectado en pacientes infectados con *H. pylori* la alteración de diferentes hormonas objetivando un aumento de la producción de gastrina y una disminución de la somatostatina y de glerina que está relacionada con la secreción de ácido, la sensación de hambre o la motilidad intestinal(22). Posteriormente, tras la erradicación, se observó la normalización de la secreción de ácido en 6-12 meses pero esta normalización no siempre se relaciona con una mejora en los síntomas dispépticos(22).

En cuanto al abordaje de los pacientes con infección por *H. pylori* y dispepsia, la estrategia de *test and treat* se ha demostrado superior a otras como el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en poblaciones cuya prevalencia de la infección sea superior al 5% (9). Pese a estos buenos datos, la magnitud del beneficio en el abordaje de la dispepsia es muy pequeña, sobre todo a largo plazo(23).

1.4.4 Otras patologías

La infección por *H. pylori* se ha relacionado con algunas patologías como la anemia ferropénica, el déficit de vitamina B12 o la púrpura trombocitopénica idiopática(24).

Por otra parte, también se ha asociado a otras enfermedades como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas y el hígado graso no alcohólico atribuido a la inflamación crónica que produce la infección por *H. pylori*, pero la mayoría de estas asociaciones se basan en datos limitados y poco concluyentes por lo que son necesarios más estudios para confirmar estos datos(9). Otra asociación que en la actualidad resulta muy controvertida es la relación inversa entre el reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico con la infección por *H. pylori* ya que existen estudios con conclusiones contradictorias(25).

Todas estas asociaciones poco concluyentes o contradictorias no se recogen en la actualidad en las guías de práctica clínica como indicaciones para investigar una posible infección por *H. pylori*(23, 26).

Debido a esta asociación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de diversas enfermedades, la erradicación de la bacteria mediante combinación de tratamientos antibióticos asociados a IBP es una estrategia consolidada y ampliamente utilizada en pacientes que presentan alguna de las entidades anteriormente mencionadas, más si cabe, desde el consenso de Kioto de 2015 en el que se recomendaba que todas las infecciones por *H. pylori* deberían ser erradicadas (excepto por algunas razones como la presencia de comorbilidades importantes)(27).

En la actualidad, el manejo de la infección por *H. pylori* presenta dos retos fundamentales y relacionados entre sí. Por un lado, se está produciendo un aumento de las resistencias antibióticas en dicha infección enmarcado dentro del problema global de salud que supone el aumento de las resistencias antibióticas en muchas infecciones bacterianas. Por otra parte, pese a que múltiples guías nacionales e internacionales recogen tanto los criterios para iniciar el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, como las pautas antibióticas adecuadas para su tratamiento, su manejo en la práctica clínica diaria todavía es subóptimo y es necesario el desarrollo de estrategias para conseguir la adecuación de la evidencia científica recogida en las guías de consenso a la práctica clínica real.

1.5 Diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori*

Actualmente están en vigor diferentes guías de práctica clínica nacionales e internacionales que reúnen la evidencia científica actual y elaboran recomendaciones de consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección por *H. pylori*. En ellas se recogen las recomendaciones para iniciar la investigación o tratar la infección por *H. pylori* (Tabla 1).

Tabla 1. Indicaciones para el tratamiento de la infección por *H. pylori*

Úlcera péptica gastroduodenal
Dispepsia no investigada en menores de 55 años y sin signos ni síntomas de alarma
Dispepsia funcional
Pacientes con antecedentes de úlcera que va a requerir tratamiento a largo plazo con AINES o AAS
Cáncer gástrico resecado quirúrgicamente o endoscópicamente
Familiares de primer grado de un paciente con cáncer gástrico
Linfoma MALT gástrico de bajo grado
Atrofia de la mucosa gástrica o metaplasia intestinal
Anemia ferropénica de etiología incierta
Purpura trombocitopénica idiopática
Deficit de vitamina B12 no explicable por otras causas
*** A todos los pacientes diagnosticados de infección por <i>H. pylori</i> se les debe de ofrecer tratamiento erradicador

Adaptado de la III conferencia de Conferencia española de consenso sobre la infección por H. pylori(26)

1.5.1 Diagnóstico de la infección por *H. pylori*

También se recogen los diferentes métodos diagnósticos empleados para la detección de la infección por *H. pylori*. Estos se pueden dividir en invasivos, si requieren realizar una gastroscopia y toma de biopsias, o no invasivos.

Los test no invasivos que se utilizan con una mayor frecuencia son el test del aliento (TA) y los test de antígenos en heces.

El TA se basa en la ureasa presente en *H. pylori*. En primer lugar, el paciente ingiere un comprimido de urea marcada con 13-C o 14-C. Posteriormente, gracias a la actividad de la ureasa, la molécula se rompe y se libera CO₂ marcado que es absorbido en sangre y liberado por vía respiratoria para así poder medir la diferencia de concentración. Este test tiene una alta sensibilidad y especificidad de más de 95% pero es necesario seguir un protocolo previo para evitar falsos negativos(28). Es necesario suspender la toma de IBP dos semanas antes y de antibióticos al menos cuatro semanas antes de su realización(23). Debido a su bajo coste, su facilidad para realizarse y la posibilidad de que sea útil tanto en el diagnóstico como en el control de la erradicación hacen que sea el test más frecuentemente utilizado.

Los test de antígenos en heces analizan la presencia de antígenos de *H. pylori* que produce la bacteria y se excretan con las heces. Inicialmente se desarrolló una tecnología de anticuerpos policlonales pero posteriormente, el desarrollo de test monoclonales aumentó la sensibilidad y especificidad. Por otra parte, es importante conocer la existencia de dos técnicas de análisis, la técnica de inmunoensayo enzimático (EIA) y la innumocromatografía rápida (ICA). El primer método requiere de un análisis en laboratorio, pero su fiabilidad es mucho más alta, mientras que los test rápidos se pueden realizar directamente por el paciente o por en el Centro de salud obteniendo un resultado inmediato pero su fiabilidad es más baja(28). Estos aspectos tienen que ser conocidos y evaluados antes de implantarlos en la práctica clínica diaria. Otro punto a destacar es la recomendación de la guía de consenso europea de validar los test que se vayan a utilizar en la población local, previamente a su uso(23).

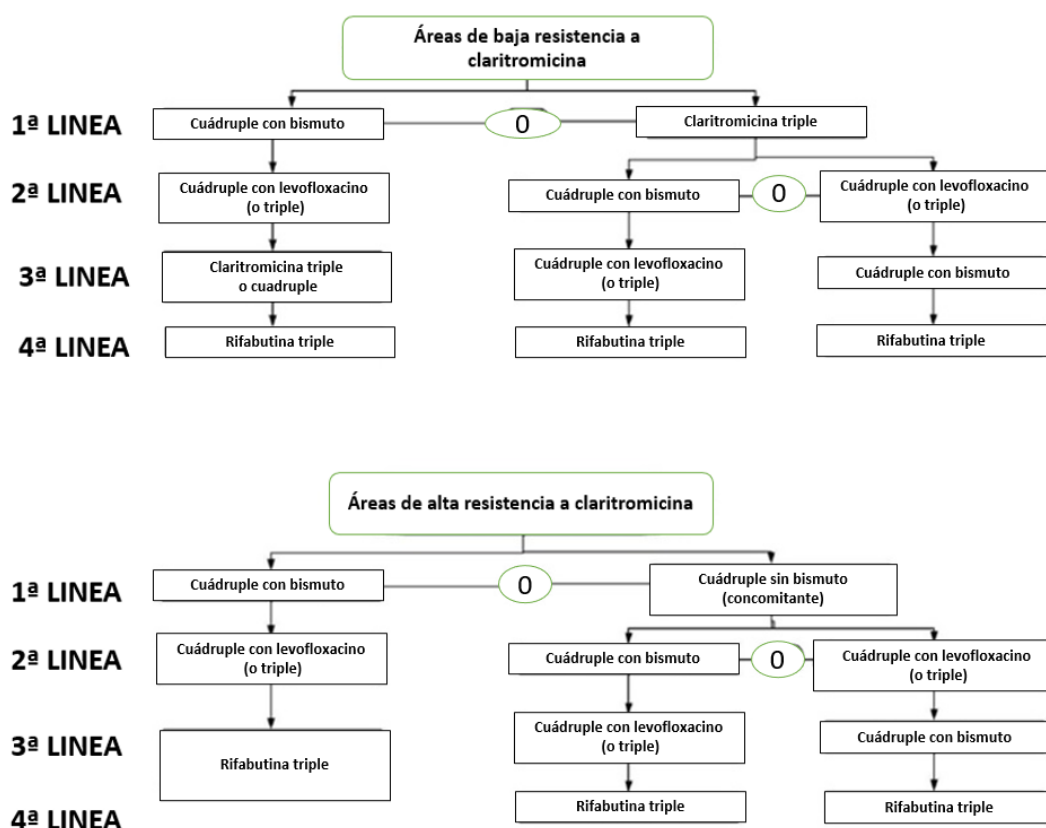
Entre los test diagnósticos invasivos, aquellos con una mayor relevancia son los test de ureasa rápidos, la histología, el cultivo o los test moleculares. Los test rápidos de ureasa presentan una alta sensibilidad y especificidad pero pueden existir casos de falsos positivos en pacientes que presentan colonización por bacterias que tiene capacidad para producir ureasa pero estos son extremadamente raros, por otra parte el uso de determinados fármacos como los IBP pueden provocar casos de falsos negativos. La histología además de diagnosticar la presencia de *H. pylori* permite también detectar la presencia de gastritis atrófica y metaplasia intestinal que permite estratificar el riesgo de cáncer gástrico en cada individuo(28). El cultivo de *H. pylori* tiene una especificidad del 100% pero la sensibilidad es baja debido a la dificultad para el transporte de las muestras y el cultivo que solo se realiza en algunos laboratorios expertos.

Por último, los test más novedosos son los que utilizan métodos moleculares basados en la reacción en cadena de la polimerasa que no solo detectan la presencia del bacilo sino que también pueden determinar la presencia de resistencias a diferentes antibióticos. Pese a que dichos métodos diagnósticos son muy prometedores, todavía están en fase de desarrollo por lo que presentan numerosas limitaciones además de un precio elevado, por lo que su uso no está generalizado(29).

1.5.2 Tratamiento de la infección por *H. pylori*

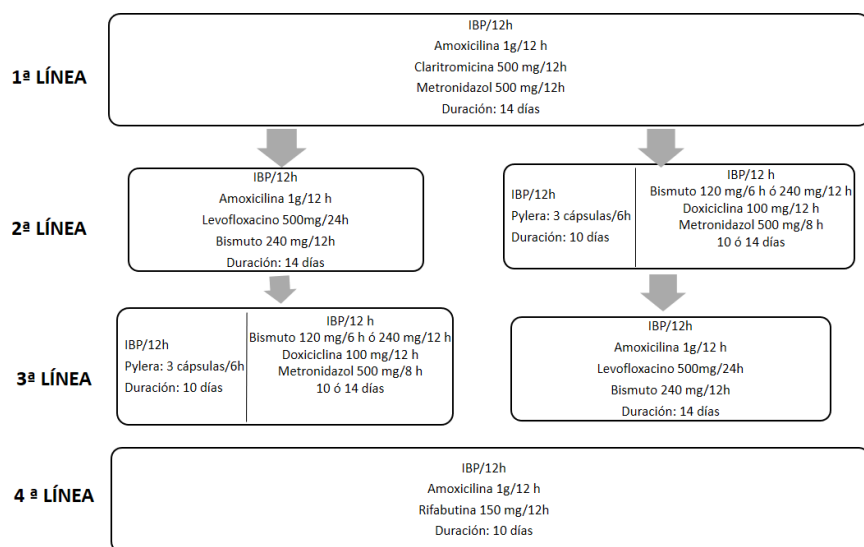
En las guías de práctica clínica se recogen los algoritmos terapéuticos y las pautas antibióticas más adecuadas para conseguir una tasa de erradicación de la infección adecuada (en la mayoría de guías de práctica clínica se considera que esta tiene que ser superior al 90%) en función de las resistencias antibióticas de la población, los tratamientos antibióticos previamente recibidos (Figuras 1, 2 y 3) y las alergias presentes en los pacientes, por lo que dichos algoritmos terapéuticos se van adaptando progresivamente en las sucesivas versiones de las guías de consenso tanto a nivel nacional como internacional, como se puede apreciar en la evolución del esquema terapéutico entre la IV y la V Conferencia española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* (Figuras 2 y 3).

Figura 1. Algoritmo terapéutico para la erradicación de *H. pylori*. Adaptado de Maastricht VI/Florence consensus report (23)



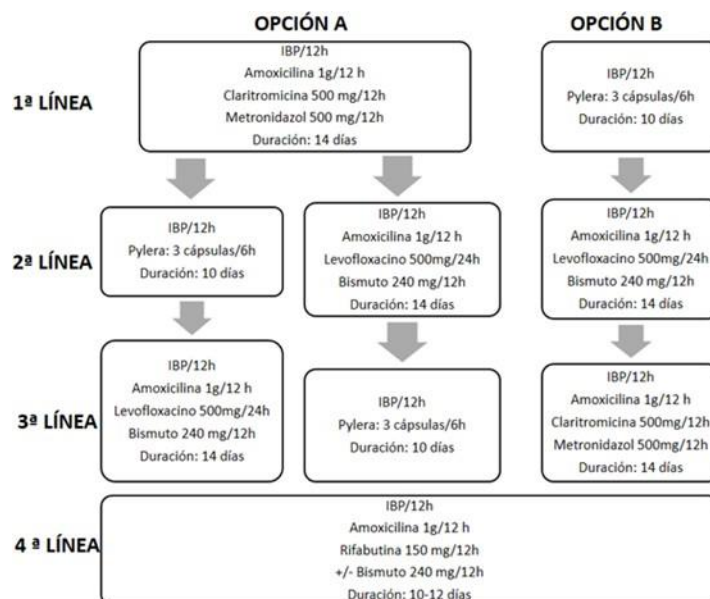
Cuádruple con bismuto: inhibidor de la bomba de protones (IBP), bismuto, tetraciclina y metronidazol. Triple con claritromicina: IBP, claritromicina y amoxicilina; utilizar sólo si se demuestra eficaz localmente o si se conoce la sensibilidad a la claritromicina. Cuádruple sin bismuto (concomitante): IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol. Cuádruple con levofloxacino: IBP, levofloxacino, amoxicilina y bismuto. Levofloxacino triple: lo mismo pero sin bismuto. En casos de alta resistencia a quinolonas (>15%), la combinación de bismuto con otros antibióticos, dosis altas de IBP-amoxicilina dual o rifabutina, puede ser una opción.

Figura 2. Algoritmo para el tratamiento inicial y de rescate de la infección por *H. pylori* en pacientes sin alergia a la penicilina. Adaptado de la IV Conferencia española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* (30)



IBP: Inhibidor de la bomba de protones Pylera: Comprimiento combinado con tetraciclina, metronidazol y bismuto

Figura 3. Algoritmo para el tratamiento inicial y de rescate de la infección por *H. pylori*. Adaptado de la V Conferencia española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* (31)



IBP: Inhibidor de la bomba de protones Pylera: Comprimiento combinado con tetraciclina, metronidazol y bismuto

Para conseguir estos objetivos se exponen diferentes recomendaciones, por ejemplo, en la última guía de consenso europeo (Maastricht VI/Florence consensus report) se recomienda analizar, si está disponible, las resistencias antibióticas individuales a claritromicina antes de pautar tratamientos con dicho fármaco o determinar de forma regular las tasas de resistencia

antibiótica de la población para adaptar las líneas de tratamiento antibióticos. Por otra parte, en esta misma guía se diferencian los tratamientos entre los pacientes de áreas con alta resistencia a claritromicina (más del 15%) y áreas de baja resistencia (menos del 15%)(23).

Además de estudiar las resistencias antibióticas a nivel individual o poblacional y modificar las pautas antibióticas en función de las tasas de resistencia en la región, también se están incrementando la duración de los tratamientos. Actualmente, por ejemplo, las guías recomiendan en las pautas cuádruples concomitantes tratamientos de 14 días en vez de los 10 días que se recomendaban antes basándose en la evidencia científica actual. Por ejemplo, en un estudio con un gran número de pacientes, basado en el Registro europeo del manejo de la infección por *H. pylori* (Hp-EuReg) se muestran tasas de erradicación mayores en tratamientos de 14 días frente a tratamientos de 10 días (92.1% vs 88.3% respectivamente)(32), datos similares a otro estudio en los que se comparaba la tasa de erradicación de tratamientos a 14 días con tratamientos de 10 días de duración (96.1% vs 80%, respectivamente)(33).

Por tanto, como se puede observar con los datos anteriormente expuestos, el problema del incremento de las resistencias antibióticas está provocando la adaptación de las guías de consenso en las que se basa la práctica clínica diaria para conseguir un adecuado manejo de la infección por *H. pylori* y unas tasas de erradicación óptimas. Esta actualización de la evidencia científica implica la necesidad por parte de los médicos que manejan habitualmente esta infección una formación continuada ya que si no se utilizarían tratamientos desfasados e ineficaces que agravarían el problema global de las resistencias.

1.6 Resistencias antibióticas en la infección por *H. pylori*

La infección por *H. pylori* es una infección bacteriana que tradicionalmente ha sido más difícil de erradicar que otras infecciones, pero en los últimos años su tratamiento está siendo más complejo debido principalmente al aumento de las resistencias antibióticas, lo que ha provocado, como se ha mencionado previamente, la necesidad de adaptar las pautas antibióticas en las guías de práctica clínica a esta nueva realidad para poder seguir manteniendo unas tasas de erradicación adecuadas.

Esta problemática situación ha llevado a la Organización mundial de la Salud a declarar en 2017 a *H. pylori* como uno de los 20 patógenos que tienen un mayor riesgo de amenazar la salud humana por el aumento de las resistencias(34).

Este problema de las resistencias antibióticas es multifactorial. En primer lugar, existen pocas alternativas terapéuticas con un nivel adecuado de efectividad y habitualmente tienen que ser administrados mediante la combinación de varios fármacos conjuntamente. En la actualidad se utilizan para el tratamiento de la infección por *H. pylori* únicamente amoxicilina, tetraciclina, claritromicina, metronidazol, levofloxacino, bismuto y rifabutin(29).

Otro punto muy importante es la gran capacidad de adaptación del bacilo y el elevado número de mecanismos de resistencia antibiótica que se han descrito. Estos incluyen mutaciones genéticas a diferentes niveles, cambios en la capacidad de entrada y la expulsión de los antibióticos de la bacteria y cambios fisiológicos como la capacidad de formar biofilms o las formas cocoides(29).

Por último, la causa más importante de aumento de las resistencias antibióticas es el uso tan habitual de antibióticos (en muchos casos de forma abusiva y errónea) para el tratamiento de esta y otras infecciones bacterianas, fundamentalmente respiratorias, urinarias y genitales. Esto se ve reflejado en algunos estudios que describen por ejemplo un incremento entre el año 2000 y el año 2010 del 19% en el consumo de macrólidos y del 64% en el consumo de quinolonas(35). Otros estudios muestran que entre los pacientes que se van a someter a un tratamiento erradicador un 80% habían recibido previamente amoxicilina, un 46% macrólidos y un 11% quinolonas(36, 37).

Estos datos sobre el incremento en el consumo de antibióticos a nivel global van en paralelo con estudios que reflejan un aumento de las resistencias antibióticas en la infección por *H. pylori*. En un estudio a nivel europeo se describe que de la población que nunca había recibido tratamiento erradicador para *H. pylori* en 2013 un 49% no presentaban resistencias antibióticas, pero este porcentaje descendía al 36% en 2020. En este estudio también se analizaron las tasas de resistencia durante el periodo del estudio (2013-2020) a diferentes antibióticos, siendo estas bastante elevadas, un 25% a claritromicina, un 30% a metronidazol y un 20% a levofloxacino(38).

También se analizaron las resistencias antibióticas entre los pacientes que habían recibido ya alguna línea de tratamiento erradicador previamente y se observó un aumento muy importante de las resistencias antibióticas a los fármacos más habitualmente utilizados siendo la resistencia a la claritromicina de un 66%, a metronidazol del 54% y al levofloxacino del 28%(38). Así mismo, se aprecia otro dato alarmante como es el incremento de las resistencias dobles (claritromicina y metronidazol) y las resistencias triples (a claritromicina, levofloxacino y metronidazol) tanto entre los pacientes que no han recibido tratamientos erradicadores en los que se aprecian tasas

del 13% y del 6% respectivamente como entre los pacientes que ya han recibido alguna línea de tratamiento, con tasas del 43% y 19% respectivamente(38).

Aunque se aprecia un aumento global de las resistencias antibióticas, su distribución no es homogénea y existen importantes diferencias entre áreas geográficas. En Europa, se observan importantes diferencias entre los países del norte del continente y los del sur. La tasa de resistencias globales es menor en el norte, con un 31.5% que, en el sur, donde presenta cifras más elevadas, del 56% aproximadamente. Si analizamos por antibióticos estas diferencias también se confirman ya que las resistencias a claritromicina y levofloxacino son altas en el sur de Europa (28% y 23.5% respectivamente) mientras que en el norte las tasas son mucho más bajas (menos del 10%). En las resistencias dobles y triples los datos también reflejan unas mayores tasas en el sur de Europa (15% y 7.5%, respectivamente) que en el norte (3.5% y 0.3% respectivamente)(38).

En América del Norte, en concreto en Estados Unidos, los patrones de resistencia varían con respecto a Europa apreciándose tasas de resistencia a claritromicina más bajas, del 17% aproximadamente, pero tasas de resistencia más alta a levofloxacino y metronidazol (57.8% y 43.6% respectivamente). Otros antibióticos como la amoxicilina o las tetraciclinas para los que las tasas de resistencia son marginales en Europa, en Estados Unidos son más elevadas (6.4% y 2.8% respectivamente)(39). En Sudamérica las tasas también varían, aunque presentan porcentajes significativamente altos, por ejemplo, en un estudio publicado en 2014 las resistencias a claritromicina fueron del 13%, a metronidazol del 50%, y a levofloxacino del 19%. Las tasas de resistencia a amoxicilina y tetraciclinas fueron similares a las expuestas en Estados Unidos(40).

En la región de Asia-Pacífico existe una gran variabilidad entre diferentes estudios, así como entre los diferentes países de la región geográfica. Por ejemplo, en un metanálisis se muestra una tasa de resistencia a claritromicina del 17% pero esta varía desde el 5% en Australia al 19% en Japón, 26% en China o 37% en Pakistán(41). Las tasas de resistencia a otros antibióticos también son muy heterogéneas, por ejemplo, la resistencia global a metronidazol es del 44% pero esta varía del 10% en Japón al 84% en Pakistán. La resistencia a levofloxacino en la región es del 18% pero varía del 2% en Malasia al 66% en Bangladesh(41).

1.7 Evolución en el manejo de la infección por *H. pylori*. de la Gastroenterología a la Atención Primaria.

Tradicionalmente, el manejo de la infección por *H. pylori* era realizado por los médicos especialistas en Gastroenterología quienes indicaban el diagnóstico y realizaban el tratamiento de la infección, pero desde hace años los médicos que con una mayor frecuencia manejan esta patología son los Médicos de Atención Primaria (MAP). Este cambio se ha producido gracias al desarrollo de test no invasivos con una alta sensibilidad y especificidad que se pueden realizar en los Centros de Salud o incluso por el propio paciente en su domicilio como el test del aliento o más recientemente los test de antígenos en heces que han facilitado el diagnóstico de la infección, así como la adopción a principios de los años 2000 en las guías de práctica clínica de la estrategia *test and treat* para el manejo de la dispepsia(42).

La estrategia *test and treat* consiste en seleccionar a aquellos pacientes menores de 55 años en España (en otros países el punto de corte puede variar, pero se sitúa aproximadamente en torno a los 50 años) con una dispepsia no investigada y sin signos ni síntomas de alarma. A estos pacientes se les realiza en primer lugar el estudio de la infección por *H. pylori* mediante algún test no invasivo y en caso de confirmar la infección se pauta tratamiento erradicador (26). Múltiples estudios avalan que dicha estrategia es mejor a nivel coste efectivo y de control de síntomas que la realización de una gastroscopia precoz o el uso de IBP como primera medida en la dispepsia no investigada pese a que en un metaanálisis Cochrane presenta un número necesario para tratar elevado (NNT=15)(42-46). .

Por tanto, la adopción de esta estrategia ha generado un aumento exponencial de pacientes diagnosticados de infección por *H. pylori* ya que entre un 20 y un 45% de la población presenta síntomas de dispepsia y es uno de los motivos más frecuentes de consulta médica(47). Entre las visitas a los gastroenterólogos en Estados Unidos, casi la mitad fueron por dolor abdominal y en tres millones de ellas el diagnóstico final fue de dispepsia(48). En Atención Primaria también es un frecuente motivo de consulta y algunos estudios reflejan que entre un 5-7% de las consultas realizadas por los MAP son por síntomas relacionados con la dispepsia(49, 50).

Algunos estudios en diversos países como Israel, Croacia o España muestran que el manejo de la infección por los MAP es muy frecuente, con datos similares en todos los países(51-53). Por ejemplo, en un estudio español cerca del 90% de los médicos que respondieron a una encuesta personal habían pautado al menos un tratamiento erradicador en los años previos(53).

Con los datos anteriormente expuestos, se explica como el tratamiento de la infección por *H. pylori* en la actualidad sea realizado fundamentalmente desde AP de ahí que el análisis de la

práctica clínica diaria como objetivo de esta tesis se haya centrado fundamentalmente en el estudio en Atención Primaria.

1.8 Manejo de la infección por *H. pylori* en la práctica clínica diaria

Como se ha expuesto en apartados anteriores, la adaptación de la práctica clínica diaria a las guías de práctica clínica vigentes es uno de los puntos fundamentales en el abordaje de la infección por *H. pylori* puesto que el uso de tratamientos antibióticos inadecuados podría agravar el problema de las resistencias antibióticas.

1.8.1 Manejo de la infección por los gastroenterólogos en la práctica clínica diaria

Algunos estudios, fundamentalmente basados en gastroenterólogos, han analizado la práctica clínica habitual y han demostrado un manejo subóptimo de la infección.

Por ejemplo, en un estudio basado en el Hp-EuReg con más de 20.000 pacientes incluidos se demostró que tratamiento de la infección fue muy heterogéneo, con importantes variaciones regionales(32). En este estudio, en relación a las triples terapias (que no se recomiendan en la mayoría de países debido a su baja tasa de erradicación por el incremento en las resistencias antibióticas) se observó que su uso era muy escaso en el sur de Europa, pero todavía eran habitualmente utilizadas en el norte de Europa, lo que se traduce en tasas de erradicación bajas en pacientes que recibieron estas líneas antibióticas (63.2-86.6%). Pese a estas diferencias, a nivel global en Europa, el uso de las terapias triples está descendiendo desde el 50% en 2013 al 32% en 2018 con un incremento global en las tasas de erradicación que se sitúa en la actualidad cerca del 90%(32). Estos datos pueden estar en relación con la adopción incompleta de las guías vigentes en la práctica diaria.

Otros estudios en diversas regiones del mundo arrojan datos similares en cuanto a manejo subóptimo de la infección. Por ejemplo, en un estudio en China, menos de un 70% de los gastroenterólogos pautaban regímenes antibióticos adecuados y un 20% no confirmaban la erradicación tras el tratamiento(54).

En relación al manejo de la infección por los gastroenterólogos, una de las medidas más importantes para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la misma es identificar los errores más frecuentes en la práctica clínica y así poder desarrollar posteriormente estrategias para su mejora, por tanto, este punto se ha analizado en esta tesis doctoral.

1.8.2 Manejo de la infección por los médicos de Atención Primaria en la práctica clínica diaria

A nivel de Atención Primaria también se observa en diferentes estudios publicados, un manejo subóptimo de la infección a todos los niveles, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la infección lo que se traduce en unas bajas tasas de erradicación. En un estudio español basado en encuestas personales a médicos de AP, el 2.8% reconocía una baja adherencia a las guías de práctica clínica, un 77.5% una adherencia moderada y solo un 19.7% una adherencia óptima a las guías(53).

En relación al diagnóstico de la infección, en un estudio español de 2008 el 12.7% de los casos se utilizaban test no invasivos inadecuados(55).

Para la realización de un TA es necesario seguir una serie de recomendaciones previas como no haber ingerido antibióticos en las 4-6 semanas previas a la realización del TA y suspender los IBP 14 días antes. Esta recomendación solo era seguida por un 40% de los MAP de un estudio israelí y otro estudio croata arrojaba datos similares(52, 56).

En cuanto a las indicaciones para realizar un TA para el diagnóstico, se observan un elevado número de indicaciones erróneas, por ejemplo, en un estudio español un 18.3% de los tratamientos antibióticos se realizaban por síntomas de reflujo gastroesofágico, aunque esta indicación no está recogida en las guías de práctica clínica(55). En otros estudios mencionados previamente en Croacia e Israel se aprecia que un elevado número de MAP solicitan TA para el estudio del reflujo gastroesofágico (43% y 83% respectivamente)(52, 56). En otras regiones del mundo también se aprecian altas tasas de indicaciones inadecuadas, en un estudio mexicano un 41.8% de los MAP creían que el reflujo era una indicación para el estudio de la infección por *H. pylori*(57).

Como ocurre con el diagnóstico, en las pautas antibióticas utilizadas para la erradicación de *H. pylori* también se ha observado un gran número de tratamientos erróneos. Actualmente, las guías de práctica clínica no recomiendan tratamientos triples como primera línea debido a las altas tasas de resistencia a claritromicina detectadas en la mayoría de los países , lo que se traduce en unas bajas tasas de erradicación. Pese a estas recomendaciones, todavía a hoy en día es una pauta erradicadora frecuentemente utilizada en AP, por lo que se puede deducir que la adaptación de las guías vigentes y su incorporación a la práctica clínica diaria es todavía incompleta.

En un estudio croata el 66.3% de los MAP prescribían triples terapias como primera opción(52) y en un estudio israelí de similares características realizado en 2016 hasta un 93% de los MAP utilizaban terapias triples como primera línea para la erradicación de *H. pylori*(51). En España también se reflejan datos similares y en un estudio basado en entrevistas personales, los MAP

indicaron que la terapia triple fue la más utilizada en primera línea, en un 56.4% de los casos(53). En estudios realizados en otras áreas del mundo, la tendencia es similar y por ejemplo en un estudio desarrollado en México el régimen antibiótico más utilizado fue la terapia triple con claritromicina en un 63.8% de los casos(57).

Otro punto importante en el manejo de la infección por *H. pylori* es comprobar la erradicación del bacilo tras haber completado el régimen antibiótico. Esta recomendación está reflejada en todas las guías de práctica clínica tanto nacionales como internacionales como un punto obligatorio y de capital importancia(23, 58). Sin embargo, en la práctica clínica diaria, todavía no se realiza en AP el control de erradicación tras una pauta antibiótica en muchos pacientes. En un estudio español un 67.7% de los MAP realizaban siempre un control de la erradicación pero un 27.7% lo realizaban dependiendo de la situación clínica del paciente y un 4.7% nunca realizaban un control de erradicación tras el tratamiento(53). A nivel internacional, el porcentaje de MAP que realizan de rutina el control de la erradicación también es bajo, en Croacia solo el 64.7% de los MAP lo realizan de rutina y en Israel el porcentaje es incluso menor (43.6%)(52, 56). En un estudio publicado en Irlanda la cifra era similar(59), del 48% y en estudio fuera de Europa los porcentajes son muchísimo más preocupantes ya que en un estudio paquistaní solo se realizaba en el 12% de los casos(60) y en otro estudio coreano únicamente en el 9.3% de los pacientes(61).

Como podemos apreciar, el manejo de la infección por *H. pylori* en AP todavía tiene mucho margen de mejora. Realizando un análisis de las causas por las que el manejo de esta infección no es todavía completamente adecuado, se aprecia que se trata de un problema multifactorial. En primer lugar, aunque el tratamiento de la infección por *H. pylori* es frecuente, por ejemplo, en un estudio en España, el 94% de los MAP reconocían que pautaban al menos 10 tratamientos erradicadores al mes(53), pero esto es tan solo una muy pequeña parte de la labor asistencial en Atención Primaria. Por otra parte, las guías tanto nacionales como internacionales suelen estar desarrolladas por gastroenterólogos expertos en el tema, pero tras su publicación la penetrancia y la adaptación a la práctica clínica diaria es más lenta y tiene un importante decalaje, en parte explicable porque, como se menciona también en el punto anterior, el manejo de la infección por *H. pylori* es solo una pequeña parte de la labor asistencial de los MAP. Por ejemplo, en el estudio español mencionado previamente el 56.2% de los MAP entrevistados reconocían que nunca habían leído una guía de práctica clínica sobre *H. pylori*. Este aspecto sobre la falta de actualización de los conocimientos también está en relación con la falta de formación específica para poner en conocimiento de los MAP los nuevos conceptos que se plasman en las actualizaciones de las guías de práctica clínica. Por ejemplo, solo un 33.5% de los

MAP refieren haber recibido cursos para el manejo de la dispepsia a lo largo de su carrera laboral y este porcentaje baja al 27.4% si nos referimos a los últimos cinco años de su carrera(53). El último punto, en relación con el manejo subóptimo de la infección es la falta de información actualizada suministrada a los MAP para el manejo de *H. pylori*, por ejemplo, solo un 13% de los MAP afirmaban conocer la tasa de resistencia a claritromicina en España y de los médicos que no conocían este dato la mayoría infraestimaban dicho porcentaje(53).

Por todo lo anteriormente expuesto podemos apreciar que el manejo de la infección por *H. pylori* tiene todavía un importante margen de mejora en Atención Primaria y por tanto es necesario desarrollar estrategias para su mejora y para la adaptación de la práctica clínica diaria a las guías vigentes. En esta línea de trabajo se han desarrollado varios estudios presentados en esta tesis doctoral.

1.9 Estrategias para la mejora del manejo de la infección por *H. pylori*.

Actualmente, como hemos podido explicar a lo largo de la introducción, existe una clara relación entre múltiples patologías y la infección por *H. pylori*, también se ha expuesto el estado actual del manejo de la infección y los diferentes retos a los que se enfrenta el abordaje de la infección. Hoy en día, la erradicación completa en toda la población de la infección resulta imposible por los costes sanitarios, la logística y los problemas que podrían surgir derivados del uso de antibióticos a gran escala.

Por ello, las estrategias para conseguir mejorar el manejo de la infección y afrontar principalmente el reto del aumento de las resistencias antibióticas tiene que basarse en el desarrollo de nuevos antibióticos con otras dianas terapéuticas así como en poder detectar y desarrollar nuevas herramientas diagnosticas que permitan detectar las resistencias antibióticas para plantear tratamientos dirigidos que eviten el uso de antibióticos que sean ineficaces en determinados pacientes.

Otro aspecto importante consiste en mejorar la adherencia a las guías de práctica clínica, principalmente desde Atención Primaria que por el uso de tratamientos inadecuados puede empeorar el problema de las resistencias antibióticas. Finalmente, es necesario concienciar a la población para mejorar la falta de adherencia terapéutica por parte de los pacientes.

1.9.1 Estrategias para el desarrollo de nuevos antibióticos basados en otras dianas terapéuticas

Se han propuesto y estudiado diferentes dianas terapéuticas que podrían ser válidas para el desarrollo de fármacos contra *H. pylori*. La ureasa es una enzima fundamental para la supervivencia del bacilo. Esta molécula compleja pero el desarrollo de moléculas que bloquearan la entrada de urea a la célula podría ser una posibilidad para inhibir esta enzima. Otra diana terapéutica a destacar sería inhibir la motilidad de los flagelos o la capacidad de desarrollarlos para así eliminar la motilidad de los flagelos y evitar que penetren en la capa de moco. También podría tener un papel terapéutico la inhibición o la interferencia en las proteínas que facilitan la adhesión del bacilo a las células del epitelio de la mucosa gástrica.

Un aspecto importante al que se enfrentan los fármacos utilizados para el tratamiento de la infección por *H. pylori* es la dificultad de los mismos para alcanzar la capa profunda de moco donde habita el bacilo por lo que el desarrollo de nanopartículas que pudieran alcanzar esta región con más facilidad podría incrementar la eficacia de los antibióticos o los fármacos utilizados en la erradicación(9).

Por último, la terapia mas eficaz consistiría en el desarrollo de una vacuna con una doble función preventiva y terapéutica. Estas vacunas ya han sido probadas con anterioridad con resultados negativos por lo que sería necesario el desarrollo de vacunas que estimulen la actividad inmune para que ataquen los múltiples puntos necesarios para la supervivencia de *H. pylori* como son la adherencia al epitelio o las características que le permiten colonizar el moco que envuelve la mucosa gástrica(9).

1.9.2 Estrategias para la detección y el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas de resistencias antibióticas

Para posteriormente adaptar las guías de práctica clínica diaria, es necesario investigar las tasas de resistencia antibióticas en cada región, así como las tasas de erradicación de los diferentes regímenes antibióticos utilizados. Para ello, tradicionalmente era necesaria la realización de cultivos de *H. pylori* para realizar posteriormente un antibiograma. Esta técnica, aunque con una alta especificidad, presenta un gran número de limitaciones ya que requiere la realización de una endoscopia para poder obtener muestras gástricas. Por otra parte, el transporte de las mismas es complejo, requiriendo medios de transporte específicos debido a la labilidad del bacilo. Además, su cultivo es lento, caro y requiere de microbiólogos expertos por lo que su disponibilidad es baja y existen pocos centros hospitalarios que realicen esta técnica(29).

En la actualidad se están desarrollando múltiples métodos de detección rápida de las resistencias antibióticas basados en la detección de mutaciones genéticas en *H. pylori* que codifican patrones de resistencia antibiótica a determinados antibióticos. Estas técnicas están

basadas en técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estos dispositivos tienen algunas ventajas ya que son más rápidos que los cultivos para el diagnóstico de resistencias antibióticas y se pueden aplicar a un gran número de muestras, pero actualmente es todavía muy precoz el poder generalizar su uso y aplicarlas a nivel poblacional. Las principales limitaciones actuales son que todavía resultan técnicas muy caras y que, aunque se han aplicado en múltiples muestras los mejores resultados, con una adecuada sensibilidad y especificidad, se han obtenido en muestras gástricas por lo que sigue siendo necesaria la realización de una gastroscopia para la obtención de muestras. Por ello, un salto muy importante para generalizar el uso de estos métodos sería el poder aplicarlos a muestras no invasivas como muestras de heces para poder generalizar su uso(62).

Otra limitación actual de estos test diagnósticos es su capacidad de detección de resistencias antibióticas a los diferentes fármacos utilizados en la erradicación de la infección por *H. pylori*. Existen test validados para la detección de resistencias a claritromicina, tetraciclina y levofloxacino pero por el contrario la detección de resistencias a amoxicilina y metronidazol está todavía en desarrollo debido a los múltiples mecanismos biológicos de los que dispone *H. pylori* para establecer resistencias a estos fármacos(29).

1.9.3 Estrategias para la mejora del manejo de la infección por *H. pylori* en la práctica clínica diaria

El desarrollo de estrategias para implementar las novedades en el manejo de la infección por *H. pylori* expuestas en las guías de práctica clínica a la práctica clínica diaria es un aspecto fundamental para mejorar en el diagnóstico y tratamiento de la infección.

Múltiples estudios a nivel nacional e internacional han descrito que el manejo de la infección es subóptimo pero por el contrario muy pocos estudios han evaluado estrategias, especialmente en Atención Primaria, para tratar de revertir esta situación y mejorar su manejo. En los escasos estudios disponibles se aprecia un efecto positivo en el manejo de la infección gracias a las intervenciones realizadas. En un estudio israelí se realizaron tres intervenciones con los MAP, en primer lugar, se les enviaron materiales escritos con información sobre la infección por *H. pylori* y los algoritmos terapéuticos adecuados según las últimas guías de práctica clínica. En segundo lugar, se realizó una visita educativa donde se explicaba el material previamente enviado y por último se desarrolló una plataforma virtual donde los MAP tenían contacto directo con gastroenterólogos que les resolvían las dudas que pudieran aparecer en la práctica clínica diaria. Tras ello se apreció una mayor adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, sobre todo en el grupo que utilizó la plataforma(51).

Dado el efecto positivo de aplicar estrategias para la mejora del manejo de la infección por *H. pylori* el desarrollo, aplicación y evaluación de diferentes estrategias en el ámbito de la Atención Primaria ha sido uno de los principales ejes de estudio de esta tesis.

1.9.4 Estrategias de mejora del manejo de la infección por *H. pylori* centradas en el paciente

Otro de los aspectos más importantes en el abordaje de la infección por *H. pylori* es la adherencia terapéutica y en la capacidad de implicar y convencer al paciente de la decisión de erradicar la infección. Por este motivo se han desarrollado varios estudios centrados en el paciente, fundamentalmente en China. En un estudio prospectivo se demostró una mejora en las tasas de erradicación gracias al envío de mensajes de texto directo a los pacientes(63). Por otra parte, en otro estudio retrospectivo en China no se demostró una mejora en las tasas de erradicación si se utilizaban mensajes de texto directos entre el paciente y su médico(64). Finalmente, en un metanálisis se concluyó que la educación a los pacientes influye de forma positiva en la adherencia terapéutica y las tasas de erradicación(65).

Bibliografía introducción

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311-5.
2. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990;9(1):1-13.
3. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
4. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*. 2020;69(12):2093-112.
5. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19 Suppl 1:1-5.
6. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76.
7. Yuan C, Adedoye D, Luk TT, Huang L, He Y, Xu Y, et al. The global prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):185-94.
8. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet*. 2002;359(9310):931-5.
9. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):19.
10. Buruoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017;22 Suppl 1.
11. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24 Suppl 1:e12635.
12. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735-40.
13. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e90.
14. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar EM, Fox JG, Kuipers EJ, et al. The stomach in health and disease. *Gut*. 2015;64(10):1650-68.
15. Sverden E, Agreus L, Dunn JM, Lagergren J. Peptic ulcer disease. *BMJ*. 2019;367:l5495.
16. Moss SF. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(2):183-91.
17. Humans IWGoTEoCRt. Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
18. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD005583.
19. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med*. 2020;382(5):427-36.
20. Jung K, Kim DH, Seo HI, Gong EJ, Bang CS. Efficacy of eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2021;26(2):e12774.
21. Koletzko L, Macke L, Schulz C, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* eradication in dyspepsia: New evidence for symptomatic benefit. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019;40-41:101637.

22. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S, et al. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8957-63.
23. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022.
24. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne MF. Extraintestinal manifestations of Helicobacter pylori: a concise review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):11950-61.
25. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, et al. The association between Barrett's esophagus and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17(3):163-75.
26. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. [III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(5):340-74.
27. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67.
28. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11221-35.
29. Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):613-29.
30. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(10):697-721.
31. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernandez M, et al. V Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2021.
32. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Perez-Aisa A, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54.
33. Romano M, Gravina AG, Nardone G, Federico A, Dallio M, Martorano M, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: A real-life study. *Helicobacter*. 2020;25(4):e12694.
34. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious diseases*. 2018;18(3):318-27.
35. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(8):742-50.
36. Valle Munoz J, Munoz Gomez P, Sierra Bernal C, de Andres E, Gomez Hernando C, Gomez Rodriguez R. Tailored Helicobacter pylori eradication based on prior intake of macrolide antibiotics allows the use of triple therapy with optimal results in an area with high clarithromycin resistance. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(9):655-61.
37. Kasahun GG, Demoz GT, Desta DM. Primary Resistance Pattern of Helicobacter pylori to Antibiotics in Adult Population: A Systematic Review. *Infect Drug Resist*. 2020;13:1567-73.
38. Bujanda L, Nyssen OP, Vaira D, Saracino IM, Fiorini G, Lerang F, et al. Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with Helicobacter pylori in the Period 2013-2020: Results of the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9).
39. Hultén KG, Lamberth LB, Kalfus IN, Graham DY. National and Regional US Antibiotic Resistance to Helicobacter pylori: Lessons From a Clinical Trial. *Gastroenterology*. 2021;161(1):342-4 e1.
40. Camargo MC, Garcia A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernandez-Garcia T, et al. The problem of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):485-95.

41. Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, Wu JY, Leow AHR, Goh KL, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):707-15.
42. Lan L, Yu J, Chen YL, Zhong YL, Zhang H, Jia CH, et al. Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011;17(27):3242-7.
43. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD002096.
44. Kang SJ, Park B, Shin CM. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis by Region and H. pylori Prevalence. *J Clin Med*. 2019;8(9).
45. Eusebi LH, Black CJ, Howden CW, Ford AC. Effectiveness of management strategies for uninvestigated dyspepsia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;367:l6483.
46. Ford AC, Tsipotis E, Yuan Y, Leontiadis GI, Moayyedi P. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022.
47. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661-6.
48. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-72 e11.
49. Veldhuyzen van Zanten SJ, Bradette M, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Flook N, et al. Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: an update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(5):285-303.
50. Milivojevic V, Rankovic I, Krstic MN, Milosavljevic T. Dyspepsia Challenge in Primary Care Gastroenterology. *Dig Dis*. 2022;40(3):270-5.
51. Boltin D, Dotan I, Birkenfeld S. Improvement in the implementation of *Helicobacter pylori* management guidelines among primary care physicians following a targeted educational intervention. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(1):52-9.
52. Jukic I, Vukovic J, Rusic D, Bozic J, Bukic J, Leskur D, et al. Adherence to Maastricht V/Florence consensus report for the management of *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians and medical students in Croatia: A cross-sectional study. *Helicobacter*. 2021;26(2):e12775.
53. McNicholl AG, Amador J, Ricote M, Canones-Garzon PJ, Gene E, Calvet X, et al. Spanish primary care survey on the management of *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia: Information, attitudes, and decisions. *Helicobacter*. 2019;24(4):e12593.
54. Song C, Xie C, Zhu Y, Liu W, Zhang G, He S, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection by clinicians: A nationwide survey in a developing country. *Helicobacter*. 2019;24(6):e12656.
55. Gene E, Sanchez-Delgado J, Calvet X, Azagra R. [Management of *Helicobacter pylori* infection in primary care in Spain]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(6):327-34.
56. Boltin D, Kimchi N, Dickman R, Gingold-Belfer R, Niv Y, Birkenfeld S. Attitudes and practice related to *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(9):1035-40.
57. Cano-Contreras AD, Rascon O, Amieva-Balmori M, Rios-Galvez S, Maza YJ, Meixueiro-Daza A, et al. Approach, attitudes, and knowledge of general practitioners in relation to *Helicobacter pylori* is inadequate. There is much room for improvement! *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(1):16-24.
58. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernandez M, et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(5):392-417.

59. Bennett K, Feely J, Thornton O, Dobson M, O'Morain CA, O'Connor HJ. Impact of *Helicobacter pylori* on the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(4):637-41.
60. Ahmed S, Salih M, Jafri W, Ali Shah H, Hamid S. *Helicobacter pylori* infection: approach of primary care physicians in a developing country. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:23.
61. Kim BG, Kim JW, Jeong JB, Jung YJ, Lee KL, Park YS, et al. Discrepancies between primary physician practice and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *World J Gastroenterol.* 2006;12(1):66-9.
62. Qiu E, Li Z, Han S. Methods for detection of *Helicobacter pylori* from stool sample: current options and developments. *Braz J Microbiol.* 2021;52(4):2057-62.
63. Lin BS, Li YY, Qiao C, Liu J, Wang J, Wan M, et al. Implementation of WeChat-based patient-doctor interaction in the management of *Helicobacter pylori* infection: A propensity score matching analysis. *J Dig Dis.* 2022;23(5-6):280-7.
64. Wang T, Yang X, Li Y, Li L, Liu J, Ji C, et al. Twice daily short-message-based re-education could improve *Helicobacter pylori* eradication rate in young population: A prospective randomized controlled study. *Helicobacter.* 2019;24(3):e12569.
65. Zha J, Li YY, Qu JY, Yang XX, Han ZX, Zuo X. Effects of enhanced education for patients with the *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2022;27(2):e12880.

Objetivos

Capítulo 1: Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en Atención Primaria. La implementación de recomendaciones específicas mejora las tasas de erradicación

Como se describe en la *Introducción*, el manejo de la infección por *H. pylori* es subóptimo en el diagnóstico y tratamiento de la infección. Por otra parte, en estos últimos años el manejo de la infección se ha trasferido desde los Gastroenterólogos a los Médicos de Atención Primaria (MAP), pero existen muy pocos datos sobre el manejo en práctica clínica diaria en nuestro medio. En este contexto, los escasos estudios disponibles evidencian una baja adherencia a las guías de práctica clínica vigentes(1, 2).

Por todo lo anteriormente expuesto, los objetivos principales del estudio desarrollado en el Capítulo 1 son en primer lugar, evaluar y comparar los puntos más importantes en el manejo de la infección por *H. pylori*, como son las indicaciones para investigar una posible infección por *H. pylori*, las pautas antibióticas prescritas y la tasa de erradicación, entre los MAP y los Gastroenterólogos. El segundo objetivo del estudio consistiría en evaluar el efecto del envío de recomendaciones escritas específicas a los MAP con el resultado positivo del test del aliento en relación a los puntos mencionados previamente sobre el manejo de la infección por *H. pylori*

Capítulo 2: Evaluación de diferentes estrategias para mejorar el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en Atención primaria: Las sesiones formativas incrementan la prescripción de regímenes antibióticos adecuados

La mejora del manejo de la infección por *H. pylori* para adecuar la práctica clínica diaria a las guías de práctica clínica y documentos de consenso es un punto muy importante en el abordaje de la infección(1-3). Como se concluyó en otros estudios previos, así como en el estudio que constituye el *Capítulo 1* de la tesis doctoral, el manejo de la infección es inadecuado en muchos casos y el desarrollo de estrategias como el envío de recomendaciones específicas a los MAP consigue mejorar algunos de los puntos más importantes en manejo de la infección como la prescripción de pautas antibióticas adecuadas, pero no mejoran las indicaciones para solicitar un test del aliento.

Debido a que, aunque la estrategia de envío de recomendaciones escritas específicas a los MAP con el resultado positivo del test del aliento consiguió buenos resultados en la mejora del manejo de la infección por *H. pylori* pero no completamente óptimo, el objetivo del estudio del Capítulo 2 es evaluar y comparar el efecto de realizar sesiones formativas junto con el envío de recomendaciones específicas en los puntos más importantes del manejo de la infección por *H. pylori* (Indicaciones para investigar una posible infección por *H. pylori*, las pautas antibióticas prescritas y la tasa de erradicación).

Capítulo 3: Errores en el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en la práctica clínica diaria

El manejo de la infección por *H. pylori* a lo largo de estas últimas décadas ha cambiado y en la actualidad el abordaje de esta infección se realiza fundamentalmente en Atención Primaria (AP), pero continúa siendo una actividad muy frecuente entre los Gastroenterólogos, fundamentalmente en las consultas generales y la gran mayoría de los mismos están habituados a su manejo.

Pese a ello, algunos estudios han mostrado que el manejo de la infección continúa siendo inadecuado y el manejo de la práctica clínica diaria presenta errores de acuerdo a las recomendaciones indicadas en las guías de práctica clínica diaria(1, 2, 4).

Por ello el objetivo del estudio correspondiente al *Capítulo 3* de la tesis doctoral es evaluar los errores más frecuentes cometidos por los Gastroenterólogos en la práctica clínica diaria de acuerdo a las indicaciones para investigar la infección por *H. pylori*, la adecuación de los test diagnósticos utilizados en pacientes con dispepsia, la adecuación de los regímenes antibióticos pautados y las pérdidas de seguimiento tras el tratamiento erradicador.

Capítulo 4: Diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en práctica clínica real – El nuevo rol de los servicios de Atención Primaria en la era de las resistencias antibióticas

El objetivo del *Capítulo 4* de esta tesis doctoral es presentar una revisión narrativa sobre el manejo de la infección por *H. pylori* en la actualidad. En ella analizaremos los diferentes métodos diagnósticos disponibles en la actualidad con sus ventajas y desventajas, también abordaremos el problema del aumento de las resistencias antibióticas que está condicionando modificaciones

fundamentalmente en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Finalmente trataremos el manejo de la infección por los Gastroenterólogos y principalmente los Médicos de Atención Primaria quienes abordan principalmente esta infección. Por último, analizaremos diferentes estrategias para la mejora del diagnóstico y el manejo de la infección en la práctica clínica diaria que hayan sido evaluadas en la literatura científica.

Bibliografía Objetivos

1. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(10):697-721.
2. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. [III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection]. Gastroenterol Hepatol. 2013;36(5):340-74.
3. Adrián Gerald McNicholl JAR, Xavier Calvet Calvo, Javier Molina-Infante, Javier P. Gisbert. Diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. Flujogramas de gestión clínica en las patologías digestivas más prevalentes - Protocolos de actuación consensuados entre médicos de familia y gastroenterólogos: AEGastrum-semFYC.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012;61(5):646-64.

Aportaciones del Doctorando

Enrique Alfaro Almajano ha estado implicado en diferentes proyectos de investigación en el campo del estudio del manejo de la infección por *H. pylori* en práctica clínica diaria, así como en la evaluación de estrategias para mejorar su diagnóstico y tratamiento. Esta participación ha sido continua desde su incorporación al servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza y al grupo de investigación GIIIS-027 Patología Digestiva del Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) de Aragón, en el año 2015. Su trabajo en diversas líneas de investigación ha supuesto la publicación de diferentes artículos científicos en revistas internacionales de impacto, entre las que se incluyen las cuatro seleccionadas para esta tesis por compendio de publicaciones.

Estos proyectos han sido liderados por el por el Profesor Ángel Lanas Arbeloa, Catedrático de la Universidad de Zaragoza y Director Científico del IIS Aragón, tutor y director de esta tesis doctoral, así como por el Doctor Carlos Sostres Homedes perteneciente al Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa – IIS Aragón y co-director de esta tesis doctoral.

En 2018 el doctorando realizó una estancia internacional en el servicio de Aparato Digestivo del Policlínico A. Gemelli en Roma (Italia), tutelado por los profesores Antonio Gasbarrini y Gianluca Ianiro que le permitió ampliar sus conocimientos en el ámbito clínico e investigador.

El doctorando ha participado de forma esencial en el diseño, desarrollo, análisis y publicación de los cuatro artículos científicos que conforman esta tesis doctoral, y que han sido aceptados en revistas científicas internacionales de reconocido prestigio.

Específicamente, su papel en las siguientes publicaciones ha sido el siguiente:

1. *Laredo V, Sostres C, Alfaro E, Arroyo MT, Lanas Á. Management of Helicobacter pylori infection at the primary care level. The implementation of specific counseling improves eradication rates. Helicobacter. 2019 Jun;24(3):e12586. doi: 10.1111/hel.12586.*
 - a. Tercer autor

Este estudio cuasi-experimental incluye 1049 test del aliento realizados por indicación tanto de Médicos de Atención Primaria, como médicos del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Lozano Blesa. El doctorando se unió al estudio ya iniciado previamente en el Servicio y participó en la recogida de los datos necesarios para el estudio. En fases posteriores, también participó en el análisis estadístico de los datos y en la redacción del manuscrito.

2. Alfaro E, Martínez-Domínguez SJ, Laredo V, Lanas Á, Sostres C. *Evaluation of Different Strategies to Improve the Management of Helicobacter pylori Infection at the Primary Care Level: Training Sessions Increase Prescription Appropriateness of Treatment Regimens. Antibiotics (Basel).* 2022 Dec 3;11(12):1746. doi: 10.3390/antibiotics11121746.

a. Primer autor

En este estudio que analizaba otras estrategias, además de las ya evaluadas en el artículo previo, para mejorar el manejo de la infección por *H. pylori* en Atención Primaria y que incluyó 799 pacientes. El doctorado participó, con un papel clave a lo largo de todo el estudio, desde en el diseño de la investigación, la recogida de datos, el análisis estadístico, la redacción del artículo científico y su posterior corrección.

3. Ariño-Pérez I, Martínez-Domínguez SJ, Alfaro Almajano E, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á. *Mistakes in the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in daily clinical practice. Helicobacter.* 2023 Aug;28(4):e12957. doi: 10.1111/hel.12957.

a. Tercer autor

Este artículo está basado en los datos del Hospital Clínico Lozano Blesa, incluidos en el Registro Europeo del Manejo de la infección por *H. pylori* (Hp-EuReg) y que incluyó 1730 pacientes tratados por médicos de Aparato Digestivo. Dichos datos han sido recogidos por parte del equipo investigador que aparece entre los autores del artículo. El doctorando participó en diferentes fases de este estudio. Participó en el diseño y desarrollo del proyecto de investigación y posteriormente en la redacción y corrección del artículo científico.

4. Alfaro E, Sostres C, Lanas A. *Diagnosis and Treatment of Helicobacter pylori Infection in Real Practice-New Role of Primary Care Services in Antibiotic Resistance Era. Diagnostics (Basel).* 2023 May 30;13(11):1918. doi: 10.3390/diagnostics13111918.

a. Primer autor

En esta publicación en formato de revisión y aunando todos los conocimientos adquiridos en los proyectos de investigación expuestos en los artículos previos, el doctorando ejerció una posición de líder y fue el principal responsable de la revisión bibliográfica, la redacción y posterior corrección del artículo.

Capítulo 1

Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en Atención Primaria. La implementación de recomendaciones específicas mejora las tasas de erradicación

1.1 Metodología

Se trata de un estudio cuasiexperimental con un análisis pre y post intervención con dos fases diferenciadas.

Primera fase (preintervención):

Se incluyeron TA solicitados por MAP desde Centro de Salud (CS) del Área de salud que tiene como referencia el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en un periodo comprendido entre 1/09/2016 y el 31/10/2016. Por otra parte, se incluyeron TA solicitados por gastroenterólogos del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en un periodo de 10 meses (1/1/2016 al 30/10/2016).

Se analizaron los datos demográficos de los pacientes, la indicación de solicitud del TA, el resultado del TA, el tratamiento antibiótico recibido y la tasa de erradicación. Todos estos datos fueron recogidos accediendo a la historia clínica electrónica de cada paciente.

La indicación de solicitud del TA fue clasificada en apropiada o no apropiada de acuerdo con las indicaciones recogidas en la III y IV Conferencias españolas de Consenso sobre la infección por *H. Pylori* (1, 2). Las pautas antibióticas erradicadoras se clasificaron en apropiadas o no apropiadas basándose en la IV Conferencia española de Consenso sobre la infección por *H. Pylori*(2).

Segunda fase (postintervención):

Se envió a los MAP unas recomendaciones específicas basadas en las guías de práctica clínica previamente mencionadas sobre las indicaciones para la erradicación de la infección por *H. Pylori* y el algoritmo terapéutico vigente. Estas recomendaciones se adjuntaron con el resultado del TA. Posteriormente se volvieron a recoger datos sobre la indicación de solicitud del TA, el resultado del TA, el tratamiento antibiótico recibido y las tasas de erradicación, incluyéndose en esta segunda fase TA solicitados exclusivamente desde Atención Primaria.

1.2 Resultados

Se incluyeron un total de 1049 TA. 650 en la primera fase (400 TA solicitados desde AP y 250 desde Aparato Digestivo) y 399 en la segunda fase. La media de edad de los pacientes fue de 48.3 ± 16.59 años y un 63.7% fueron mujeres.

1.2.1 Indicaciones de los TA

En la primera fase las indicaciones de solicitud inadecuadas fueron más altas entre los MAP (35.9%; 143/398) que desde Aparato Digestivo (7.2% 18/250) ($p < 0.001$). Entre los TA solicitados por los MAP dentro de las indicaciones inadecuadas, la más frecuente fue la pirosis (30.1% 43/143) seguido del dolor abdominal inespecífico (18.2% 26/143). Entre los DIG la indicación inapropiada más frecuente fue la intolerancia al gluten (66.7%; 12/18).

Por otro lado, entre los TA solicitados por los MAP dentro de las indicaciones adecuadas, la más frecuente fue la dispepsia en menores de 55 años (50.2% 128/255) seguido del control de erradicación (44.3%; 113/255). Entre los gastroenterólogos los datos en las indicaciones adecuadas fueron similares, siendo la más frecuente la dispepsia en menores de 55 años (47.8%; 111/232) seguido del control de erradicación (41.8%; 97/232).

Tras el envío de las recomendaciones específicas a los MAP, en la segunda fase, las indicaciones de solicitud de los TA no mejoraron, persistiendo un elevado número de solicitudes erróneas (41.7% en segunda fase vs 35.7% en primera fase; $p = 0.094$).

1.2.2 Pautas antibióticas

En la primera fase los MAP pautaron fundamentalmente terapias triples (63.1%; 70/111) mientras que los gastroenterólogos pautaron fundamentalmente terapias cuádruples concomitantes (62.3%; 57/91; $p < 0.001$). En cuanto a la idoneidad de las pautas antibióticas, entre aquellas pautadas por los MAP fueron solo el 34.2% de los pacientes frente al 73.6% de las pautas indicadas por los DIG ($p < 0.001$).

En la segunda fase, se produjo un importante incremento en los MAP en el uso de pautas antibióticas adecuadas (75.8% vs 34.2%; $p < 0.001$) y del uso de terapias cuádruples (64.6% en segunda fase vs 31.5% en la primera fase).

1.2.3 Tasas de erradicación

Comparando las tasas de erradicación, en la primera fase estas fueron significativamente más altas entre los DIG que entre los MAP (81.4% vs 63.7%; $p = 0.004$). Por otro lado, analizando las tasas de erradicación entre los MAP en la fase preintervención y postintervención estas se incrementaron de forma significativa en la segunda fase 79.2% vs 63.7% $p = 0.002$).

Management of *Helicobacter pylori* infection at the primary care level. The implementation of specific counseling improves eradication rates

Viviana Laredo¹  | Carlos Sostres^{1,2,3,4} | Enrique Alfaro¹ | Maria Teresa Arroyo^{1,4} | Ángel Lanás^{1,2,3,4}

¹Service of digestive diseases, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

²IIS Aragón, Zaragoza, Spain

³CIBERehd, Madrid, Spain

⁴University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

Correspondence

Carlos Sostres, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain
Email: carlossostres@gmail.com

Abstract

Background: Management of *Helicobacter pylori* infection has been expanded from the gastroenterology specialist (GS) to primary care physicians (PCPs), with a large increase in requests for urea breath tests (UBT). Due to the lack of evidence at this level, we evaluated the appropriateness of UBT indications and treatment for *H. pylori* infections between PCPs and GSs and the effect of introducing specific counseling to PCPs.

Materials and Methods: This was a quasi-experimental study. Phase I included 650 consecutive UBT requested by PCPs (400) and GSs (250). Indications and treatments were classified as appropriate or inappropriate based on national guidelines. Data on eradication rates were also collected. In phase II, 240 UBT and patients' treatment outcomes were analyzed after individually counseling PCPs on both aspects.

Results: Of 1049 UBT, inappropriate indications in phase I were significantly higher in tests requested by PCP compared with GS (35.9% vs 7.2%; $P < 0.001$). Inappropriate treatment regimens were significantly higher for PCPs in phase I (65.8% vs 26.4%; $P < 0.001$). Consequently, eradication rates were significantly lower in patients treated by PCPs compared with those treated by GS (63.7% vs 81.4%; $P = 0.004$). A significant increase in adherence to appropriate treatment regimens (75.8% vs 34.2%; $P < 0.001$) and eradication rates (79.2% vs 63.7%; $P = 0.002$) were observed in the PCP group after counseling; however, the appropriateness of indications did not improve.

Conclusions: Patients infected with *H. pylori* managed at the primary care level had poorer outcomes. The introduction of specific counseling for PCPs significantly improved treatment management, but not indications.

KEYWORDS

eradication, *Helicobacter pylori*, primary care

1 | INTRODUCTION

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection affects about 50% of the world's population and has been associated with chronic gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. Appropriate diagnosis, treatment,

and management of the infection are essential.¹ Indications for eradication of the infection have been established and are available in different national and international guidelines.^{1,2} Effective eradication regimens are those that achieve rates higher than 90%.

Standard triple therapy (proton-pump inhibitor [PPI], clarithromycin, and amoxicillin) has been the first-line therapy during the past decade; however, its efficacy in most countries is <75%, mainly because of the worldwide increase in clarithromycin resistance rates.⁴ A meta-analysis published in 2017 showed an overall primary clarithromycin resistance rate of 17% in the Asia-Pacific region, increasing from 7% (95% CI: 5%, 8%) before 2000 to 21% (95% CI: 18%, 25%) in 2011-2015, with differences between countries; 5% in Australia, 19% in Japan, 26% in China, 34% in Vietnam, and 37% in Pakistan.⁵ In Europe, the resistance rate is also high (up to 17.5%) and is increasing in some countries like Ireland, Poland, Spain, Italy, Germany, and France, with reported rates ranging from 17.6% (Spain) to 55.2% (Poland) in the latest studies.^{6,7} In the United States, some studies report a clarithromycin resistance rate greater than 20% in some areas.⁹ Likewise, high resistance rates have been reported from some South American countries like Argentina, Mexico, and Brazil.⁷ According to different studies and guidelines,^{1-3,10} in areas where this resistance rate is higher than 15%, the triple therapy regimen should not be the first-line treatment.

Based on recent consensus guidelines, in regions with high clarithromycin resistance but a dual resistance rate (clarithromycin and metronidazole) less than 15%, like most central and southern European countries and the USA, nonbismuth quadruple concomitant therapy could be the first-line treatment, with eradication rates higher than 90%;² otherwise, bismuth therapies are the best choice.

To improve the management of *H pylori* infection based on the current situation, new international guidelines have been published recently, including the Maastricht V/Florence consensus report,² Toronto Consensus statement,¹² American College of Gastroenterology guidelines,³ as well as national Spanish Guidelines, with the participation of gastroenterologists, microbiologists, and primary care physicians (PCPs).^{1,13}

The management of *H pylori* infection has been expanded and has transferred from the specialist to primary care, with open options to different tests for the diagnosis of the infection and treatment in most health systems. The outcomes of this approach outside of the specialist and in real clinical life have not been well investigated. Today, most patients infected with *H pylori* are managed at the primary care level, and available studies suggest low adherence to guideline recommendations at this patient care level.^{14,15}

Our healthcare area provides an open-access urea breath test (UBT) service to PCPs, which, as reported in other studies,¹⁴ has implied a progressive and large increase in the requests for UBT. Due to this lack of evidence, we conducted a study to evaluate and compare the most important outcomes involved in the management of *H pylori* infections between PCPs and gastroenterology specialists (GSs) and to evaluate the effect of introducing specific counseling at the individual level for PCPs when patients test positive for *H pylori*.

2 | METHODS

This was a quasi-experimental study (pre- and post-intervention) comparing outcomes in primary and gastrointestinal specialist's

care, which was considered the reference group. The study comprised two different phases:

2.1 | Phase I

Consecutive UBTs ordered by PCPs from September 1, 2016 to October 31, 2016 and those ordered by GS from January 1, 2016 to October 30, 2016 were collected and registered in our electronic database, which includes demographic information, reason for the UBT indication (endoscopic findings, symptoms, or other conditions), result of the test, and treatment received. The request form was based on free text. The difference in the collection period between the two groups is due to the fact that there were many more requests of *H pylori* tests in the group of PCPs than in the GSs. The indication for the test was classified as appropriate or inappropriate based on the "III and IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection" (Table 1).^{1,13} Evaluation of treatment regimens and eradication rates were based on the algorithm of the "IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection" (Figure 1).¹³

2.2 | Phase II

In this phase, a written recommendation according to our National Guidelines^{1,13} (accepted indications and algorithm of treatment regimens) was sent to PCPs together with the result of the tests requested. After the counseling period, we again collected data about indications, treatments regimens, and eradication rates from 399 new UBTs to examine the impact of this intervention on the management of *H pylori* infection at the primary healthcare level (Appendix S1).

2.3 | Statistical analysis

An initial exploratory analysis of all clinical variables was carried out. Continuous variables were expressed as the mean with standard deviation, whereas qualitative variables were expressed as frequencies and percentages. The relationship between qualitative variables was analyzed using contingency tables with chi-square test. Student's *t*

TABLE 1 Indications for eradication according to the III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection

Peptic ulcer
Dyspepsia in patients < 55 years old and without alarm symptoms
History of peptic ulcer and long-term treatment with NSAID or aspirin
Gastric MALT lymphoma
Gastric cancer
First-degree family history of gastric cancer
Atrophic gastritis or intestinal metaplasia
Iron deficiency anemia of uncertain etiology
Idiopathic thrombocytopenic purpura
Vitamin B deficiency of uncertain etiology
Offer treatment to all positive patients

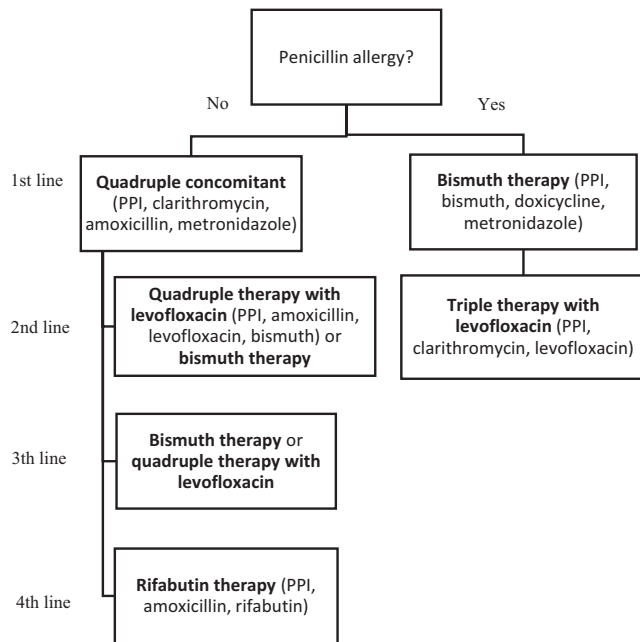


FIGURE 1 Algorithm of treatment based on the IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection

test or Mann-Whitney *U* test was employed to compare the means of two independent groups. Normality was tested using Kolmogorov-Smirnov test. For all tests, a two-sided *P* value < 0.05 was considered statistically significant. The statistical analysis was performed using the SPSS software v22.0 for Windows (SPSS Ibérica, Madrid, Spain).

3 | RESULTS

A total of 1049 UBT were included in the study: 650 in the pre-intervention group (400 requested by PCPs and 250 requested by GSs) and 399 requested by PCPs after the intervention period. The mean age of the patients was 48.3 ± 16.59 years, and 63.7% were women.

3.1 | Indications

According to the III Spanish Consensus Conference,¹ in the pre-intervention group (phase I), the inappropriate indication rate was significantly higher among tests requested by PCPs (35.9%; 143/398) compared with those requested by GS. In the GS group, only 7.2% (18/250) of UBTs were inappropriate ($P < 0.001$). Data regarding the indications for UBT requested by PCPs and GSs before the intervention (phase I) are summarized in Tables 2 and 3. In the PCP pre-intervention group, 44.3% (113/255) of UBT were indicated as eradication control. For the remaining tests, the most common appropriate indication was dyspepsia at 50.2% (128/255), whereas heartburn was the most common inappropriate indication at 30.1% (43/143) followed by nonspecific abdominal pain at 18.2% (26/143). In addition, in the GS group, 41.8% (97/232) of UBT were indicated for eradication control and the most common appropriate indication was dyspepsia (47.8%; 111/232).

Indications for *H. pylori* diagnosis did not improve significantly in phase II after written recommendations were sent to PCPs with the results of phase I. During phase II, 41.7% (166/398) of indications were still inappropriate (35.9% in phase I vs 41.7% in phase II; $P = 0.094$). Heartburn (23.5%; 39/166) and dyspepsia in patients

TABLE 2 Appropriate indications in the pre-intervention group

Appropriate indications	PCP pre-intervention n = 255 (%)	GS n = 232 (%)
<i>H. pylori</i> eradication control	113 (44.3)	97 (41.8)
Dyspepsia	128 (50.2)	111 (47.8)
Duodenal ulcer	1 (0.4)	11 (4.7)
Gastric ulcer	3 (1.2)	2 (0.9)
Family history of gastric cancer	3 (1.2)	2 (0.9)
Atrophic gastritis	7 (2.7)	6 (2.6)
Other	0 (0.0)	3 (1.3)

TABLE 3 Inappropriate indications in the pre-intervention group

Inappropriate indications	PCP pre-intervention n = 143 (%)	GS n = 18 (%)
Heartburn	43 (30.1)	2 (11.1)
Nonspecific abdominal pain	26 (18.2)	1 (5.5)
Diarrhea	5 (3.5)	2 (11.1)
Gluten intolerance	3 (2.1)	12 (66.7)
Dyspepsia and > 55 years	7 (4.9)	
Flatulence/abdominal bloating	3 (2.1)	
Abdominal discomfort	4 (2.8)	
Respiratory symptoms	4 (2.8)	
Vomiting/Nausea	8 (5.6)	
Hiatal hernia	4 (2.8)	
Odynophagia	3 (2.1)	
Halitosis (bad breath)	2 (1.4)	
Irritable bowel syndrome	3 (2.1)	1 (5.5)
Isolated episode of epigastric pain	9 (6.3)	
Preventive activities in general population	6 (4.2)	
Vitamin B12 deficiency (as first test)	2 (1.4)	
Anemia (as first exploration)	3 (2.1)	
Dysphagia	1 (0.7)	
Barrett esophagus	1 (0.7)	
Weight loss	1 (0.7)	
Dermatitis	1 (0.7)	
Other	4 (2.8)	

over 55 years old (23.5%; 39/166) were still the most common inappropriate indications.

3.2 | Treatment regimens

In the pre-intervention phase I study, most PCPs prescribed standard triple therapy (70/111, 63.1%), whereas GS mainly prescribed quadruple concomitant therapy (57/91, 62.6%; $P < 0.001$) as represented in Figure 2. When these therapies were classified as appropriate or inappropriate according to the IV Spanish Consensus Conference,¹³ only 34.2% (38/111) in the PCP pre-intervention phase I study were considered appropriate compared with 73.6% (67/91) prescribed by GS ($P < 0.001$). However, in the phase II study, after the intervention period, there was a significant increase in the adherence to appropriate treatment regimens in the PCP group (75.8% [229/302] in phase II vs 34.2% [38/111] in phase I; $P < 0.001$).

3.3 | Eradication rates

In the phase I study, eradication rates were significantly higher in patients treated by GSs than for those treated by PCPs in the pre-intervention group (81.4% [79/97] vs 63.7% [72/113]; $P = 0.004$). In phase II, after introducing the counseling document, there was a significant increase in eradication rates (79.2% [175/221] in phase II vs 63.7% [72/113] in phase I; $P = 0.002$) as represented in Figure 3.

After the post-intervention in phase II, 72.4% (221/305) of patients were tested for the presence of *H pylori* infection after eradication treatment. Eradication rates were 85.0% (119/140) for quadruple concomitant therapy, 87.5% (28/32) for bismuth-based quadruple therapy, and 55.0% (22/40) for triple therapies ($P < 0.001$).

4 | DISCUSSION

There has been a clear increase in the number of *H pylori* diagnostic tests requested by PCPs in the last years.^{14,19} This situation has accompanied a change in the management of *H pylori* infection to PCPs compared with the last decades, where *H pylori* was mainly treated by GSs. Outcomes based on this change in the management of *H pylori* infections needs to be monitored, since the implications for our

health systems are important. The appropriateness of *H pylori* diagnosis and treatment is mandatory and should be based on either international or national guidelines.

In our healthcare system, PCPs can request both endoscopy and UBT for *H pylori* diagnosis, which are performed at the hospital of reference. We found a high proportion (35.9%) of inappropriate UBT indications for *H pylori* diagnosis. The most common inappropriate indication was gastroesophageal reflux (GERD). These figures are similar to those reported previously in other countries.^{15,17,18} In a Mexican study, 41.8% of PCPs reported that GERD was an indication for *H pylori* eradication,¹⁵ and 64% of PCPs in a study carried out in Pakistan¹⁷ also requested testing to detect *H pylori* infection in patients with GERD. According to international and national guidelines,¹⁻³ there is no current evidence to test and treat *H pylori* infection in patients with GERD. The impact of treating patients with no indication is important since it may affect antibiotic resistance rates. Other frequent inappropriate indications found were abdominal pain and dyspepsia in patients older than 55 years. Patients older than 55 years with dyspepsia should undergo upper GI endoscopy according to national or international guidelines,²¹ although the age limit may vary depending on national guidelines^{22,23} and on the risk of gastric neoplasia.

Our intervention, which was based on sending PCPs written recommendations on whether or not testing was indicated and a summary of the approved indications for this diagnosis, did not improve the appropriateness of indications of *H pylori* diagnosis. Therefore, other approaches should be implemented to improve this outcome. Interventional strategies should be more interactive, with meetings and bidirectional exchange of knowledge and questions between PCPs and GSs.^{25,26} In the GS group, the most common inappropriate indication was gluten intolerance, although this indication was in fact to exclude *H pylori* infection in patients with Marsh I in duodenal biopsies.

Treatment regimens for *H pylori* eradication are another aspect that deserves attention. In Spain, like in most countries now, eradication rates based on standard triple therapy are suboptimal (<75%), and triple therapy is not an appropriate first-line therapy for *H pylori* eradication. The result obtained at the primary care level indicates that most spontaneous treatment regimens (63.1%) issued by PCPs were based on triple therapy, which is inappropriate. These findings agree with another study conducted in Israel, which has high clarithromycin resistance rates, where PCPs mainly prescribed triple therapy regimens (93%).¹⁶ Triple therapy has been the first-line therapy for years, and the new guidelines may not have penetrated to

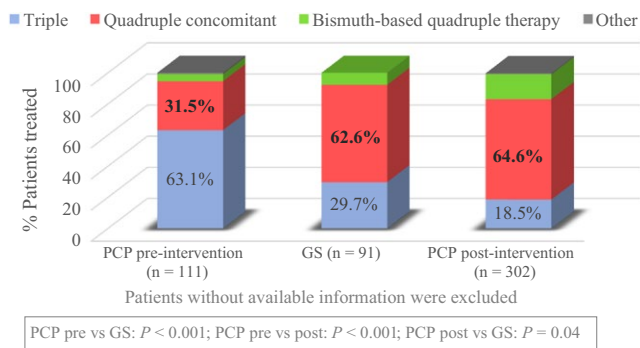


FIGURE 2 Treatment regimens

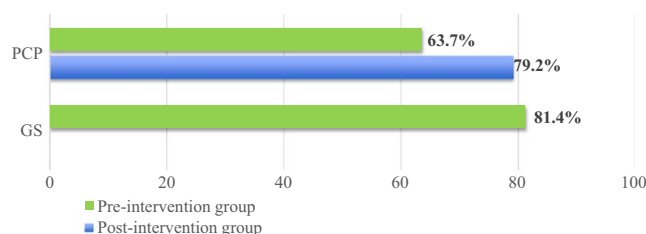


FIGURE 3 Eradication rates

the primary care level as quickly as to the specialized environment, despite that national guidelines are often supported by primary care societies.¹³ Despite the absence of improvement in the appropriateness of the indication for *H pylori* diagnosis, most of PCPs probably read our treatment recommendation, since this intervention was able to significantly improve the outcomes in that area. In our study, after the counseling period, there was a significant increase in prescribing appropriate *H pylori* eradication regimens (75.8%). In turn, this change had a clear impact on the rate of eradication of the infection achieved by PCPs.

Another positive result of the intervention was that control of *H pylori* eradication was requested for 72.4% of treated patients, which was greater than that reported in other studies. Only 43.6% of Israeli doctors routinely confirmed eradication,¹⁶ similar to another study conducted in 2008 in Spain (41.8%)¹⁸ and one in 2006 in Ireland (48%),¹⁴ and much greater than the 12% reported by PCPs in a Pakistani study¹⁷ and the 9.3% reported in a Korean one.²⁷

The main limitation of the study is the observational nature of the study, which, despite including a prospective interventional second part, we could not control for aspects inherent to clinical trials. The strengths of the study are the sample size and the prospective collection of data in phase II. Despite these limitations, the study confirmed that in our healthcare area, *H pylori*-infected patients are mainly handled at the primary care level with poor outcomes. This may be due to lack of awareness of guidelines or their progressive updates at the primary care level, which results in inadequate and high rates of inappropriate indications and treatments, and very low eradication rates. The implementation of specific counseling from the specialist significantly improved some of these outcomes, but new interventions to communicate guidelines, ensure adherence to them, and establish a fluent bidirectional relationship with PCPs to clarify their doubts are still needed.

DISCLOSURES OF INTEREST

Any of the study authors had financial conflicts of interest.

ORCID

Viviana Laredo  <https://orcid.org/0000-0001-8513-1824>

REFERENCES

- Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, et al. III Spanish consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(5):340-374.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66:6-30.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-239.
- Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in world health organization regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-1382.
- Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):707-715.
- O'Connor A, Lamarque D, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017;22(suppl 1).
- Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E, Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 12(8):819-827.
- Molina-infante J, Gisbert JP. Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(6):375-381.
- Park JY, Dunbar KB, Mitui M, et al. *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and treatment failure are common in the USA. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2373-2380.
- Chey WD, Wong B. American college of gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808-1825.
- Bang CS, Baik GH. Attempts to enhance the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5252-5262.
- Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.
- Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, et al. IV Spanish consensus conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(10):697-772.
- Bennett K, Feely J, Thornton O, Dobson M, O'Morain CA, O'Connor HJ. Impact of *Helicobacter pylori* on the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(4):637-641.
- Cano-Contreras AD, Rascón O, Amieva-Balmori M, et al. Approach, attitudes, and knowledge of general practitioners in relation to *Helicobacter pylori* is inadequate. There is much room for improvement! *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(1):16-24.
- Boltin D, Kimchi N, Dickman R, Gingold-Belfer R, Niv Y, Birkenfeld S. Attitudes and practice related to *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(9):1035-1040.
- Ahmed S, Salih M, Jafri W, Ali Shah H, Hamid S. *Helicobacter pylori* infection: approach of primary care physicians in a developing country. *BMC Gastroenterol*. 2009;9(9):23.
- Gené E, Sánchez-Delgado J, Calvet X, Azagra R. Management of *Helicobacter pylori* infection in primary care in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(6):327-334.
- Noya H, Anat BO, Moshe L, Gennady P, Zamir H, Menachem M. Do urea breath test (UBT) referrals for *Helicobacter pylori* testing match the clinical guidelines in primary care practice? A prospective observational study. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(5):799-802.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-328.
- Gisbert JP, Calvet X, Ferrándiz Santos J, et al. Managing of the patient with dyspepsia. Clinical practice guideline. Update 2012. *Aten Primaria*. 2012;44(12):728-733.
- Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988-1013.
- Chew CA, Lye TF, Ang D, Ang TL. The diagnosis and management of *H.pylori* infection in Singapore. *Singapore Med J*. 2017;58(5):234-240.
- Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter Pylori* "Test-and-Treat" strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. *ClinTransl Gastroenterol*. 2013;28(4):e32.

25. O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and dyspepsia: physicians' attitudes, clinical practice, and prescribing habits. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(3):487-496.
26. Gikas A, Triantafillidis JK. The role of primary care physicians in early diagnosis and treatment of chronic gastrointestinal diseases. *Int J Gen Med.* 2014;13(7):159-173.
27. Kim BG, Kim JW, Jeong JB, et al. Discrepancies between primary physician practice and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *World J Gastroenterol.* 2006;12(1):66-69.

How to cite this article: Laredo V, Sostres C, Alfaro E, Arroyo MT, Lanas Á. Management of *Helicobacter pylori* infection at the primary care level. The implementation of specific counseling improves eradication rates. *Helicobacter.* 2019;e12586. <https://doi.org/10.1111/hel.12586>

SUPPORTING INFORMATION

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

Capítulo 2

Evaluación de diferentes estrategias para mejorar el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en Atención primaria: Las sesiones formativas incrementan la prescripción de regímenes antibióticos adecuados

2.1 Metodología

Se trata de un estudio cuasi-experimental que evalúa en dos fases el efecto de la realización de sesiones formativas (SF) junto con el envío de recomendaciones específicas (RE) comparado con el envío únicamente de recomendaciones específicas.

El estudio se realizó entre octubre de 2016 y noviembre de 2019 en 57 Centros de Salud del área de salud perteneciente al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se incluyeron pacientes mayores de edad con un TA positivo solicitado desde un Centro de Salud del área sanitaria. El estudio está dividido en dos fases.

La indicación de solicitud del TA fue clasificada en apropiada o no apropiada de acuerdo con las indicaciones recogidas en la III y IV Conferencias españolas de Consenso sobre la infección por *Helicobacter Pylori*(1, 2). Las pautas antibióticas erradicadoras se clasificaron en apropiadas o no apropiadas basándose en la IV Conferencia española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter Pylori* y protocolos de consenso entre las sociedades científicas de Gastroenterología y Atención Primaria (2, 3).

Primera fase:

Se incluyeron TA consecutivos, solicitados desde AP tras el envío de recomendaciones específicas siguiendo las guías de práctica clínica, en la que se indicaban las indicaciones para la erradicación de *H.pylori* y el algoritmo terapéutico basado en protocolos de consenso entre las sociedades científicas de Gastroenterología y Atención Primaria mencionados previamente.

Segunda fase:

Tras finalizar la primera fase se dieron sesiones formativas presenciales de una hora de duración en cuatro centros de salud del área sanitaria con un elevado número de solicitudes de TA. Las sesiones formativas se dieron a los MAP de dichos centros de salud que quisieron acudir voluntariamente y posteriormente se les dio material suplementario formativo que incluía la información de la sesión formativa. En dichas sesiones se explicaron las indicaciones para la

investigación de la infección por *H. pylori* así como los tratamientos antibióticos adecuados basados en las guías de práctica clínica vigentes.

Los datos demográficos de los pacientes, el centro de salud de origen, el motivo de solicitud del TA y los tratamientos erradicadores se obtuvieron de la historia clínica electrónica.

2.2 Resultados

Se incluyeron 799 TA positivos, 399 en la primera fase y 400 en la segunda fase de los cuales 100 provenían de centros de salud en los que se dieron sesiones formativas y 300 de centros de salud que no recibieron dichas sesiones. La media de edad fue de 47.33 ± 15.68 años y un 64.7% fueron mujeres.

2.2.1 Indicaciones de los TA

Comparando ambas fases, los en los CS con sesiones formativas y recomendaciones específicas tuvieron un mayor número de solicitudes adecuadas de TA que aquellos que recibieron solo las recomendaciones, pero sin significación estadística (Fase I 57.5% vs CS con SF + RE 67%, $p=0.06$; Fase I 57.5% vs CS con RE 62.7%, $p=0.314$). No hubo diferencias en cuanto a las indicaciones adecuadas entre ambos grupos en la segunda fase (67% vs 62.7%; $p=0.457$).

El motivo de solicitud adecuado más frecuente en ambas fases fue la dispepsia en menores de 55 años y el control de erradicación. En cuanto a las indicaciones inadecuadas, los motivos de petición más frecuentes fueron la pirosis, la dispepsia en mayores de 55 años y el dolor abdominal inespecífico.

2.2.2 Pautas antibióticas

En la primera fase el 76.2% (304/399) de los pacientes recibieron antibióticos, incrementándose hasta el 83.5% en la segunda fase (334/400) ($p=0.01$). No se observaron diferencias entre los dos grupos de centros de salud en la segunda fase en cuanto a la prescripción antibiótica.

En las dos fases del estudio la pauta antibiótica más utilizada fue OCAM (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol), (Fase I 64.5%, Fase II en CS con SF + RE 64.3% y en CS con RE 48%, respectivamente). Por otra parte, el uso de regímenes con bismuto aumento en la segunda fase (Fase I 15.8%, Fase II en CS con SF + RE 31% y en CS con RE 38%, respectivamente). Finalmente, el uso de terapias triples descendió de forma muy importante en la segunda fase (Fase I 18.4%, Fase II en CS con SF + RE 4.8% y en CS con RE 13.6%, respectivamente).

El uso de pautas antibióticas adecuadas mejoró entre la primera fase y la segunda. También mejoraron las pautas antibióticas adecuadas comparando centros de salud que recibieron

sesiones formativas, comparado con aquellos que no las recibieron. (Fase I 75.3%, Fase II en CS con SF + RE 94% y en CS con RE 85.6%, respectivamente)

2.2.3 Tasas de erradicación

En cuanto a las tasas de erradicación no hubo mejoría en las mismas comparando la primera fase y la segunda en los centros de salud que recibieron SF (79.5% vs 69%; $p=0.06$) ni entre la primera fase y los CS sin SF (79.5% vs 66.1% $p=0.14$). Tampoco hubo diferencias entre los grupos en segunda fase (69% vs 66.1%; $p=0.68$).

Atendiendo solo a los pacientes que recibieron antibióticos adecuados, la tasa de erradicación fue significativamente más altas en primera fase (85.5%) que en segunda (CS con SF + RE 67.90%; CS sin SF 68.10%; $p=0.01$, $p=0.002$ respectivamente).



Article

Evaluation of Different Strategies to Improve the Management of *Helicobacter pylori* Infection at the Primary Care Level: Training Sessions Increase Prescription Appropriateness of Treatment Regimens

Enrique Alfaro ^{1,2,3}, Samuel J. Martínez-Domínguez ^{1,2,3,*} , Viviana Laredo ^{1,2,3} , Ángel Lanás ^{1,2,3,4} and Carlos Sostres ^{1,2,3}

¹ Department of Gastroenterology, Lozano Blesa University Hospital, 50009 Zaragoza, Spain

² Aragón Health Research Institute (IIS Aragón), 50009 Zaragoza, Spain

³ School of Medicine, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain

⁴ CIBER for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd), 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: samuelmartinez94@hotmail.com; Tel.: +34-976765700

Abstract: *Helicobacter pylori* infection (*H. pylori*) is mainly managed at the primary care level. Our group previously performed a study demonstrating that providing specific counselling (SC) to primary care practitioners (PCPs) who requested a urea breath test (UBT) improved treatment management but not indications for *H. pylori* tests. SC was given in the form of a personal letter addressed to PCPs with UBT results which contained information about accepted UBT indications and a *Helicobacter pylori* treatment algorithm. The purpose of the present study was to evaluate the effect of training sessions (TS) on UBT indications, antibiotic prescriptions and eradication rates. This was a quasi-experimental study performed at primary care centres (PCCs). Phase I included 399 patients diagnosed with *H. pylori* infection after providing SC to PCPs. Phase II included 400 *H. pylori*-positive patients after giving TS to PCPs who had already received SC (100 from PCCs with TS and 300 from PCCs without TS). An improved trend in the appropriate indication of *H. pylori* diagnosis was observed between Phase I and PCCs with TS in Phase II (57.5% vs. 67%; $p = 0.06$). TS improved appropriate prescriptions in PCCs with TS compared to PCCs that only received SC in Phase I and II (94% vs. 75.3%, $p = 0.01$; 94% vs. 85.6%, $p = 0.04$, respectively). Eradication rates showed no differences between groups. In conclusion, training sessions after specific counselling improved antibiotic prescription appropriateness but not eradication rates.

Keywords: *Helicobacter pylori*; training sessions; specific counselling; primary care level



Citation: Alfaro, E.; Martínez-Domínguez, S.J.; Laredo, V.; Lanás, Á.; Sostres, C. Evaluation of Different Strategies to Improve the Management of *Helicobacter pylori* Infection at the Primary Care Level: Training Sessions Increase Prescription Appropriateness of Treatment Regimens. *Antibiotics* **2022**, *11*, 1746. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121746>

Academic Editor: Mitsushige Sugimoto

Received: 11 November 2022

Accepted: 30 November 2022

Published: 3 December 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a Gram-negative bacterium that colonises the gastric epithelium in approximately half of the world's population. Despite its ubiquitous distribution, the prevalence among different geographical areas is heterogeneous [1–4]. *H. pylori* infection has been associated with chronic gastritis, peptic ulcers, gastric adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, so successful eradication can prevent the development and progression of these diseases [5].

Although most patients remain asymptomatic, *H. pylori* can cause dyspepsia, which is one of the most frequent reasons for consultation related to the digestive system, which prompts *H. pylori* investigation in a large number of patients in daily clinical practice [6,7]. Therefore, an adequate diagnostic–therapeutic strategy is essential to avoid over-diagnosis, unnecessary consumption of resources and increased antibiotic resistance. For this purpose, different consensus conferences have published recommendations at the national or international level (IV Consensus Conference on *H. pylori* infection treatment and Maastricht V Conference, respectively) [8,9].

Data from the European Registry on the Management of *H. pylori* (Hp-EuReg) showed *H. pylori* resistance to clarithromycin above 15% in naïve patients between 2013 and 2020. In addition, resistance to levofloxacin and dual and triple therapy resistance were also high [10]. In this context, it is a challenge to achieve the effectiveness threshold of 90% or above required for antibiotic regimens. In fact, daily clinical practice studies performed in recent years found effectiveness rates far from this target [11].

In recent years, *H. pylori* infection management has been progressively transferred to the primary care level. McNicholl et al. and Cano-Contreras et al. reported suboptimal results at the primary care level in the past few years, suggesting the need for new strategies to optimise adherence to recommendations [12,13].

In this context, different educational strategies focused on the patient have been evaluated, finding contradictory results. A retrospective study assessing patient–doctor interaction by a mobile messaging application in China failed to demonstrate an improvement of eradication rates, compliance and incidence of adverse effects [14]. However, a prospective randomised controlled trial evaluating the effect of twice-daily short message-based re-education showed an improved eradication rate in young Chinese people [15]. A meta-analysis found that patient education strategies have positive effects on both *H. pylori* adherence and eradication rates [16].

Nevertheless, few studies have been specifically developed at the primary care level. Therefore, our group previously carried out a study at the primary care level demonstrating that sending written specific counselling (SC) to primary care practitioners (PCPs) who requested a urea breath test (UBT) significantly improved treatment management, but not the indications for *H. pylori* tests. Consequently, it seems necessary to develop new strategies to optimise the diagnosis and management of *H. pylori* infection [17].

The aim of this study was to assess the effect of giving face-to-face training sessions (TS) to PCPs, in different stages of *H. pylori* management, after sending them written specific counselling (SC).

2. Results

2.1. Baseline Characteristics

A total of 799 patients with positive UBT requested from primary care centres (PCCs) were included in the analysis: 399 consecutive cases pertained to Phase I, where PCPs received written SC, and 400 consecutive cases were recruited after the TS period (Phase II), starting one month after giving the TS. In Phase II, 100 UBT requests came from PCCs that previously received TS and 300 UBTs from PCCs without TS. The mean age of participants was 47.33 ± 15.68 years, and 517 (64.7%) were women.

2.2. Indications

Dyspepsia without alarm signs in patients younger than 55 years and confirmation of eradication represented the vast majority of appropriate UBT indications. Gastroesophageal reflux-related symptoms, dyspepsia with alarm symptoms or in patients 55 years or older, and abdominal pain without dyspepsia features were the most frequent inadequate indications in both phases. Phase I showed numerically lower rates of appropriate indications compared to PCCs with TS and PCCs without TS (57.5% vs. 67%, $p = 0.060$; 57.5% vs. 62.7%, $p = 0.314$, respectively). No significant differences were found when PCCs with and without TS were compared (67% vs. 62.7%, $p = 0.457$) (Table 1).

2.3. Prescription Appropriateness

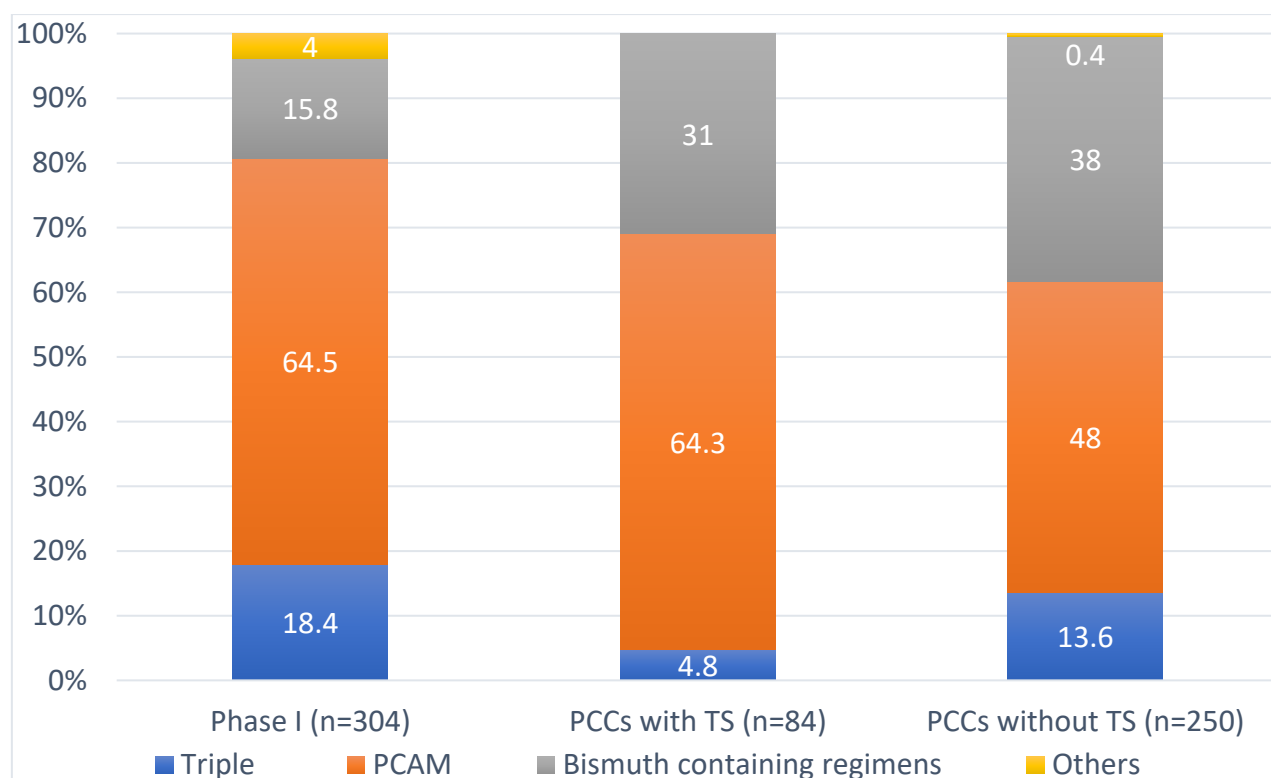
In Phase I, 76.2% (304/399) patients with a positive UBT received antibiotic treatment. In Phase II, patients who received antibiotic treatment increased up to 83.5% globally (334/400) ($p = 0.01$). No differences were observed between PCCs with TS and without TS in Phase II (84% [84/100] vs. 83.3% [250/300], $p = 0.87$).

Table 1. Most frequent indications for urea breath test in Phase I and II.

	Phase I n = 399	Phase II n = 400	
Adequate indications, n (%)	229 (57.5)	PCCs with TS n = 100	PCCs without TS n = 300
		67 (67)	188 (62.7)
Dyspepsia	140 (61.1)	44 (65.7)	128 (68.1)
Eradication control	83 (36.2)	17 (25.4)	50 (26.6)
Gastric or duodenal ulcer	2 (0.9)	3 (4.5)	5 (2.7)
Others	4 (1.8)	3 (4.5)	5 (2.7)
Inadequate indications	170 (42.5)	33 (33)	112 (37.3)
Gastroesophageal reflux	39 (23.1)	8 (24.2)	39 (35.1)
Dyspepsia in >55 years	36 (21.3)	8 (24.2)	21 (18.9)
Abdominal pain	22 (13)	4 (12.1)	13 (11.7)
Others	73 (42.6)	13 (39.5)	39 (35.1)

p value: 0.060 (Phase I vs. PCCs with TS), 0.314 (Phase I vs. PCCs without TS), 0.457 (Phase II: PCCs with TS vs. PCCs without TS). TS: training sessions, N (%), PCCs: primary care centres.

PCAM (proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin, amoxicillin and metronidazole) was the most widely used regimen in Phase I (64.5%) and Phase II in PCCs with and without TS (64.3% and 48.0%, respectively). Use of bismuth-containing regimens (single capsule bismuth containing or PBMT: PPI, bismuth salts, metronidazole and tetracycline) increased in Phase II (15.8% vs. 31.0% in PCCs with TS and 38.0% in PCCs without TS). On the other hand, triple therapies, which are not indicated in current national consensus documents, were reduced from 18.4% in Phase I to 4.8% in PCCs with TS and to 13.6% in PCCs without TS (Figure 1).

**Figure 1.** Antibiotic regimen prescribed. TS: training sessions, PCCs: primary care centres.

Improvement of prescription appropriateness was observed in Phase II when compared to Phase I (Phase I vs. PCCs with TS: 75.3% [229/304] vs. 94% [79/84], $p = 0.012$; Phase I vs. PCCs without TS: 75.3% vs. 85.6% [214/250], $p = 0.0001$). Indeed, higher rates of prescription appropriateness were found comparing PCCs with TS vs. PCCs without TS in Phase II (94.0% vs. 85.6%, $p = 0.04$).

2.4. Eradication Rates

The absence of confirmatory UBT in patients who received antibiotic treatment (which is mandatory to confirm *H. pylori* eradication) was a frequent finding in all groups: Phase I—29.3% (89/304); PCCs with TS—31.0% (26/84); PCCs without TS—25.6% (64/250). TS did not improve the performance of eradication control UBT (69% in PCCs with TS vs. 74.4% in PCCs without TS, $p = 0.33$).

Overall, no improvement in eradication rates was observed when comparing Phase I with Phase II PCCs with TS (79.5% [171/215] vs. 69% [40/58], $p = 0.06$) or between Phase I and PCCs without TS (79.5% vs. 66.1% [123/186], $p = 0.14$). No differences in eradication rates were observed between groups in Phase II (69% vs. 66.1%, $p = 0.68$) (Figure 2).

Eradication rates were influenced by prescription appropriateness. In Phase I, the eradication rate was significantly higher in patients with an adequate antibiotic treatment (85.5% [142/166] vs. 58.3% [28/48], $p = 0.001$). In Phase II, no differences were observed in eradication rates according to antibiotic appropriateness.

In Phase II, patients with an adequate antibiotic treatment from both groups had eradication rates significantly lower compared to Phase I (85.5% vs. 67.9% [38/56], $p = 0.01$ in PCCs with TS; 85.5% vs. 68.1% [109/160], $p = 0.002$ in PCCs without TS).

No differences were observed in eradication rates between PCCs with TS and without TS (67.9% vs. 68.1%, $p = 0.97$) (Figure 2).

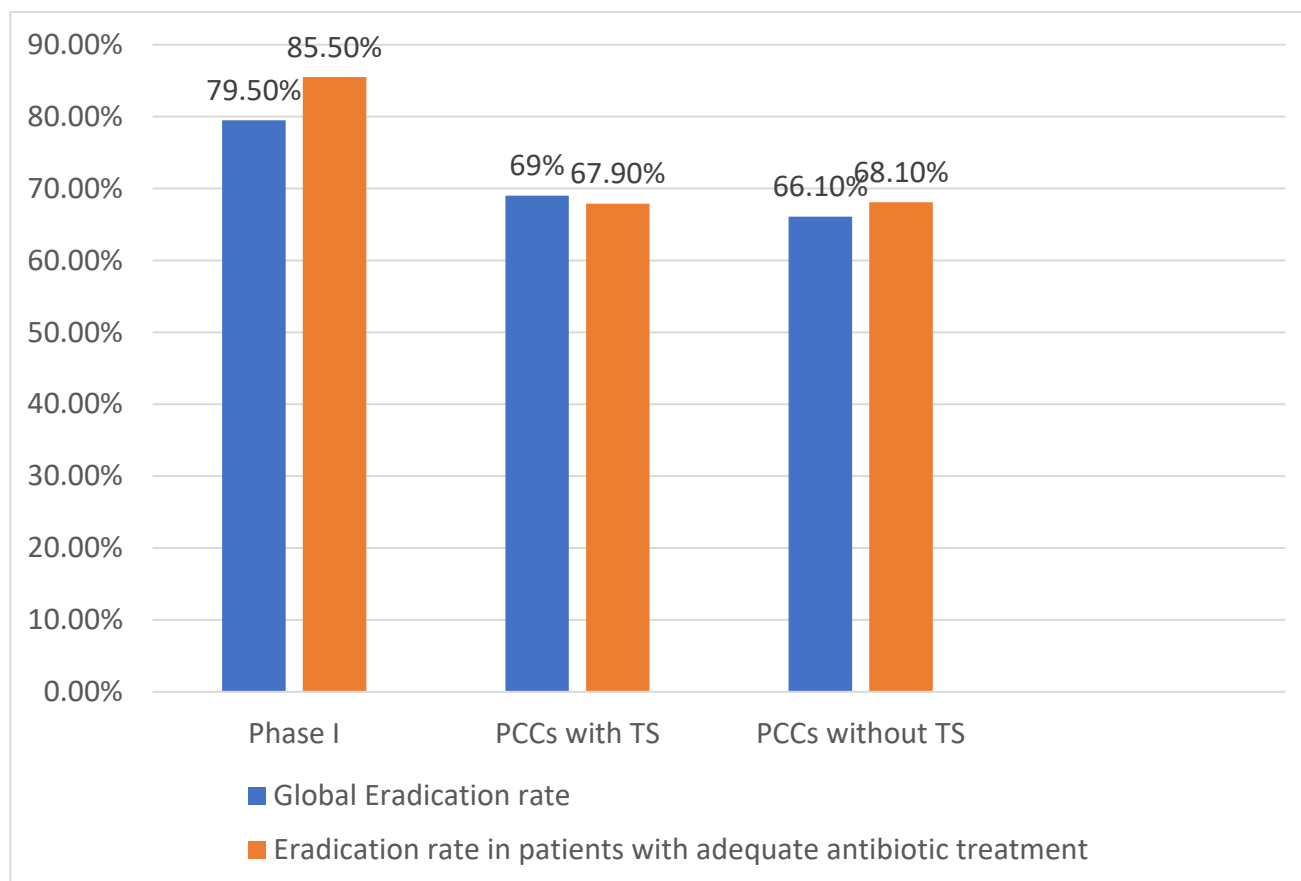


Figure 2. Eradication rates. PCCs: primary care centres; TS: training sessions.

3. Discussion

Today, in many countries, *H. pylori* infection is mainly managed by PCPs instead of gastroenterologists [17,18]. It is important to know the management of *H. pylori* infection by PCPs, as it allows us to develop strategies to improve the diagnosis and treatment of the infection based on current national and international guidelines and consensus documents [8,9,19,20]. Proper management has a significant impact on healthcare systems, since overdiagnosis and inadequate antibiotic treatment can lead to an increase in global antibiotic resistance.

Previously, some studies reported that face-to-face training sessions were an effective tool to improve the clinical practice of healthcare professionals, and the use of printed educational material can also help to achieve this goal [21,22]. In this way, some strategies have been successfully developed to improve *H. pylori* management at the primary care level [23,24]. However, most of these strategies mainly focus on the appropriate use of antibiotic treatments and do not evaluate adherence to diagnostic indications accepted by guidelines or, more importantly, if these strategies improve eradication rates [23].

In this study, the appropriateness of UBT indications was suboptimal at the primary care level. We found a high rate of inadequate UBT requests in both phases. The most common inappropriate UBT indications were gastroesophageal reflux-related symptoms and dyspepsia with alarm symptoms or in patients older than 55 years, similar to other studies reported in different countries [13,25,26]. Current guidelines do not support testing or treating *H. pylori* infection in patients with gastroesophageal reflux symptoms. Moreover, dyspepsia in patients older than 55 years involves performing an upper gastrointestinal endoscopy as the first medical exam because the risk of gastric cancer increases from that age, according to national guidelines [9,19].

A previous study carried out by our group reported that providing SC to PCPs who requested UBT was an ineffective strategy to improve rates of appropriate indications [17]. In the current study, we found that training sessions delivered to PCPs were not an effective strategy either, so it is necessary to develop and evaluate new strategies to improve UBT request indications, since unnecessary use of antibiotic treatments can lead to an increase in antibiotic resistance.

Training sessions were an effective strategy to improve prescription appropriateness. The use of adequate antibiotic treatments (according to national guidelines and consensus documents) improved between Phase I and II, including in Phase I compared to PCCs without TS of Phase II (no TS in both groups). This finding could be related to the progressive acquisition over time of the knowledge included in SC by PCPs.

In this study, we detected higher rates of UBT requests for confirmation of eradication than other studies carried out in different countries. An Irish study reported that only 48% of physicians confirmed *H. pylori* eradication, data similar to those reported in Israel (43.6%) and Spain (41.8%). Studies in Pakistan (12%) and Korea (9.3%) showed even lower rates [18,25–28]. However, our rates are still suboptimal (70.7% in Phase I), and TS did not improve them (69% in PCCs with TS vs. 74.4% in PCC without TS).

Another important point is the effect of improving prescription appropriateness on eradication rates. Currently, adequate antibiotic regimens should achieve an effectiveness threshold of 90% or above; however, this objective is hardly achievable in clinical practice studies. In fact, this study found similar data to other studies previously published by our group, where an overall effectiveness of 70.7% was reported. Effectiveness varied according to the type of regimen used and according to prescription appropriateness. Triple therapies' eradication rates were lower than 70%, whereas eradication rates with quadruple therapies were over 80% [11]. In addition, patients with adequate treatment regimens presented higher eradication rates (85.5% vs. 58.3%).

A decrease in eradication rates in Phase II compared to Phase I (79.5% in Phase I vs. 69% in PCCs with TS or 66.1% in PCCs without TS) was observed, and although conducting clinical sessions improved the use of appropriate antibiotic regimens, this was not associated with an increase in eradication rates. This paradoxical finding could be

related to a global increase in *H. pylori* antibiotic resistance. Indeed, *H. pylori* was recognised by the World Health Organisation (WHO) in 2017 as one of the 20 pathogens that can potentially become a threat to human health for this reason [29,30]. Moreover, a recent study published by Hp-EuReg containing a large number of *H. pylori* cultures demonstrated this problem, as only 44% of the patients were free of antibiotic resistance, and a high rate of resistance to commonly used antibiotics was observed in southern European countries (Spain, Italy and Greece) [10]. However, further specific microbiological studies should be conducted in our local population to confirm the relationship between low eradication rates and high rates of antibiotic resistance. On the other hand, the observed decrease in eradication rates in Phase II may also be explained by patient-related factors, such as therapeutic adherence to the prescribed regimen.

Strengths and Weaknesses

Despite including a prospective interventional design, the main limitations of the study are the absence of randomisation inherent to clinical trials, the small number of PCCs, the lack of antibiotic resistance data and the disparity in the sample size of both Phase II groups. However, the study has several strengths, such as a large total sample size, a prospective design and a comparison with current guidelines, which allows us to improve clinical practice based on an evidence-based quality standard.

4. Materials and Methods

4.1. Study Design

This was a quasi-experimental study assessing the effect of TS plus SC at PCCs compared to SC alone. The aims of the study were to evaluate the effect of TS plus SC on urea breath test (UBT) indications, prescription regimen appropriateness and eradication success rates at PCCs.

The study was conducted between October 2016 and November 2019 in 57 PCCs belonging to the Lozano Blesa University Hospital National Health System area in Aragón (Spain), with a total population of 257,736 people that reflects the usual clinical practice at the primary care level.

Inclusion criteria were age ≥ 18 years and current *H. pylori* infection based on a positive result of urea breath test with $^{13}\text{CO} \geq 2.5\%$ (UBTest[®], Otsuka Pharmaceutical, Tokyo, Japan). Patients were excluded in the absence of accurate information about demographic data, treatment regimen prescribed or confirmation of eradication.

The study comprised two phases (Figure 3).

4.1.1. Phase I

A total of 399 consecutive UBTs requested by PCPs after sending SC were prospectively included. Our regional healthcare system provides an open-access UBT service. UBTs were requested from PCCs belonging to the healthcare area and later analysed in the Gastroenterology Laboratory of our Digestive Diseases Department. SC was a personal letter electronically addressed to PCPs and stored in the patient's electronic medical record. It contained UBT results, accepted UBT indications (based on III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection of 2016) and a *Helicobacter pylori* treatment algorithm (based on consensus protocols of national scientific societies of gastroenterology and primary care physicians) [8,20]. The national recommendations at that moment were equivalent to the Maastricht V consensus of 2016 [9]. Therefore, the appropriateness of UBT indications (Table 2) and eradication regimens (Figure 4) was based on an evidence-based quality standard.

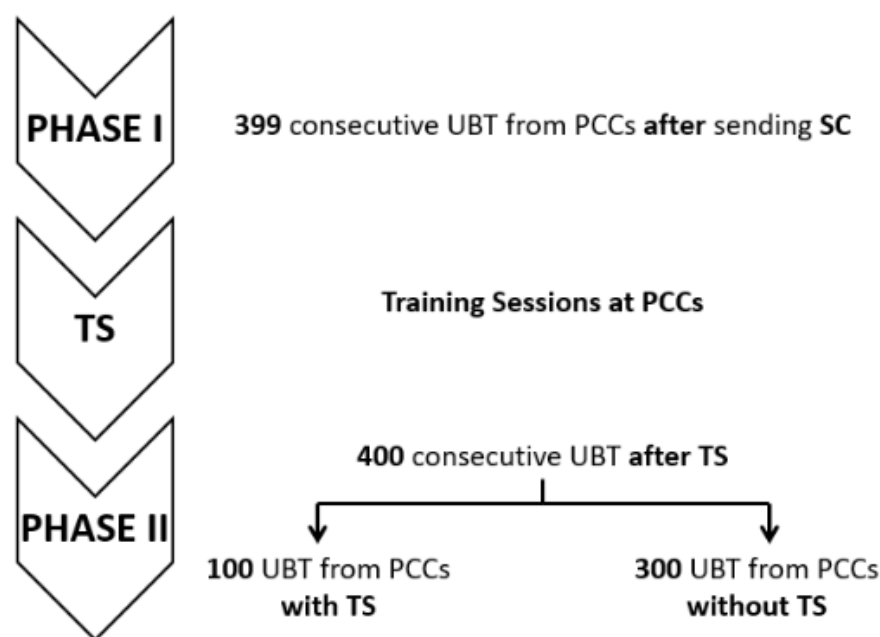


Figure 3. Study design and the phases that compose it. PCCs: primary care centres; TS: training sessions; SC: specific counselling; UBT: urea breath test.

Table 2. Indications for eradication according to the III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection [19].

Peptic Ulcer
Non-investigated dyspepsia in patients <55 years old and without alarm symptoms * (Test and Treat strategy)
Functional dyspepsia
History of peptic ulcer and long-term treatment with NSAID or aspirin
Low-grade gastric MALT lymphoma
Gastric cancer
First-degree family history of gastric cancer
Atrophic gastritis or intestinal metaplasia
Iron deficiency anaemia of uncertain aetiology
Idiopathic thrombocytopenic purpura
Vitamin B deficiency of uncertain aetiology
Offer treatment to all patients with confirmed <i>H. pylori</i> infection

MALT: mucosa-associated lymphoid tissue, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs. * Alarm symptoms: unexplained weight loss, anaemia, bleeding, dysphagia, persistent vomiting, palpable abdominal mass. Adapted from: Gisbert, J.P.; Calvet, X.; Bermejo, F.; Boixeda, D.; Bory, F.; Bujanda, L.; Castro-Fernandez, M.; Dominguez-Munoz, E.; Elizalde, J.I.; Forne, M.; et al. III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *36*, 340–374. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.01.011>.

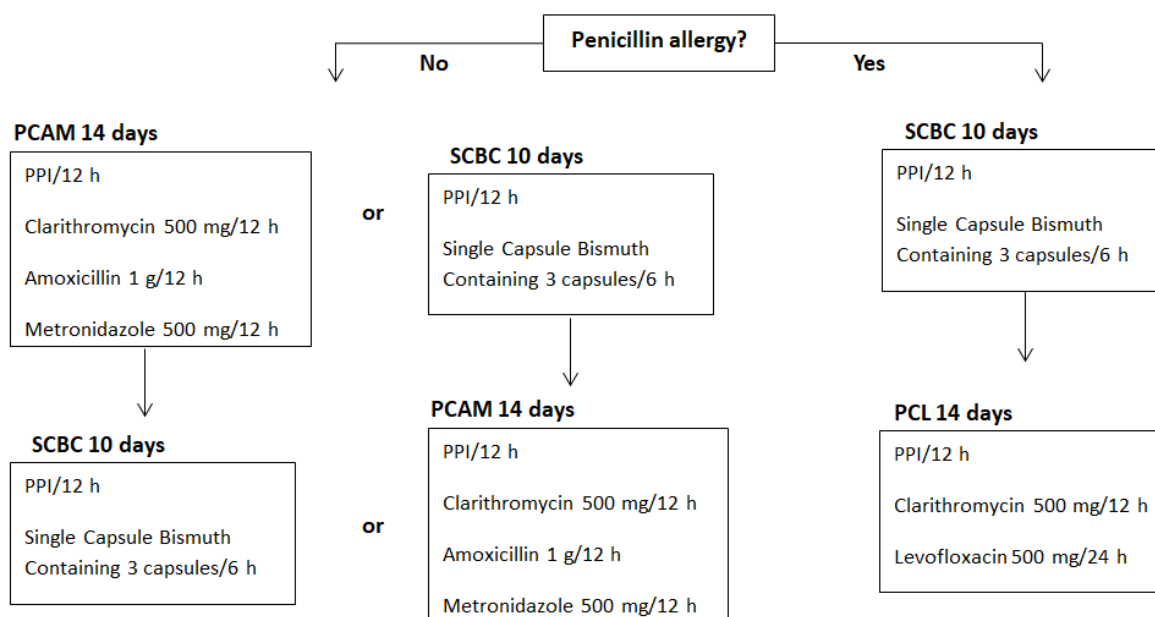


Figure 4. Algorithm of treatment based on the IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment and consensus protocols of national scientific societies of gastroenterology and primary care physicians [8,20]. PPI: proton pump inhibitor. Modified from: Adrián Gerald McNicholl, Javier Amador Romero, Xavier Calvet Calvo, Javier Molina-Infante, Javier P. Gisbert. Diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. 2 Ed. Madrid: IMC; 2021 [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.aegastrum-semfyc.es/require/archivos/infeccion-helicobacter-pylori.pdf> (accessed on 1 November 2022).

4.1.2. Phase II

After completing Phase I, one face-to-face TS was given by two gastroenterologists for approximately one hour at four PCCs with a high demand for UBTs from the same health area. TS were available for all PCPs who voluntarily wanted to participate (approximately 10 PCPs at each PCP). Additionally, supplementary printed material containing the points discussed in the TS was also delivered. The content of TS followed the current guidelines (Table 2 and Figure 4), as detailed for SC in Phase I.

After the training period, 400 consecutive UBTs were prospectively included: 100 from PCCs with TS and 300 from PCCs without TS.

4.2. Variables

The following variables were collected in an electronic database: age, gender, penicillin allergy, centre of origin, reason for the UBT indication, prescription date, prescribed eradication regimen and duration, agreement with current clinical practice guidelines and effectiveness.

Effectiveness had 2 categories: success (negative eradication confirmation UBT) or failure (positive eradication confirmation UBT).

4.3. Statistical Analysis and Ethics Statement

First, a descriptive analysis was carried out, where qualitative variables were presented as absolute (frequency) and relative (%) values and quantitative variables were presented as mean and standard deviation (SD). Normality was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test.

Chi square or Fisher's exact test was performed to analyse the relationship between qualitative variables. Student's *t*-test or the Mann–Whitney U test was used to compare means of independent groups. Efficacy analysis was performed by Modified Intention to Treat (mITT), defined to reflect the results closest to those obtained in clinical practice,

which included all patients who had completed follow-up (confirmatory test available after eradication treatment), regardless of compliance. A p value < 0.05 was considered statistically significant. SPSS software v26.0 (SPSS Ibérica, Madrid, Spain) was used to perform data analysis.

A sample size of 384 patients was estimated, based on a confidence interval of 95%, a precision of 3% and an approximate size of the healthcare area of 250,000. Considering a loss of 5% of patients, 403 patients should be included.

All data were treated confidentially after an anonymisation process. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (code PI22/457).

5. Conclusions

Training sessions were an effective strategy to improve the prescription appropriateness according to current national guidelines compared to providing written SC. This improvement in prescription appropriateness did not have any impact on the global eradication rates and on patients who were prescribed adequate antibiotic treatments. In addition, training sessions did not improve the indications for UBT requests. New strategies are needed to promote knowledge, increase eradication rates and improve adherence to current guidelines at the primary care level.

Author Contributions: Conceptualisation and Methodology: E.A., S.J.M.-D., V.L., C.S. and Á.L.; Data curation: S.J.M.-D., V.L. and E.A.; Formal analysis: E.A.; Writing—original draft preparation: S.J.M.-D. and E.A.; Writing—review: C.S. and Á.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the local ethics committee (code PI22/457).

Informed Consent Statement: Informed consent was not obtained from participants because this study does not apply any direct intervention to the patients, rather retrospectively reviewing relevant clinical data and anonymising them.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request to the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Hooi, J.K.Y.; Lai, W.Y.; Ng, W.K.; Suen, M.M.Y.; Underwood, F.E.; Tanyingoh, D.; Malfertheiner, P.; Graham, D.Y.; Wong, V.W.S.; Wu, J.C.Y.; et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* **2017**, *153*, 420–429. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Eusebi, L.H.; Zagari, R.M.; Bazzoli, F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* **2014**, *19*, 1–5. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Burucoa, C.; Axon, A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* **2017**, *22*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Leja, M.; Grinberga-Derica, I.; Bilgiler, C.; Steininger, C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12635. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. De Martel, C.; Georges, D.; Bray, F.; Ferlay, J.; Clifford, G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Health* **2020**, *8*, e180–e190. [\[CrossRef\]](#)
6. Shatila, M.; Thomas, A.S. Current and Future Perspectives in the Diagnosis and Management of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin. Med.* **2022**, *11*, 5086. [\[CrossRef\]](#)
7. Milivojevic, V.; Rankovic, I.; Krstic, M.N.; Milosavljevic, T. Dyspepsia Challenge in Primary Care Gastroenterology. *Dig. Dis.* **2022**, *40*, 270–275. [\[CrossRef\]](#)
8. Gisbert, J.P.; Molina-Infante, J.; Amador, J.; Bermejo, F.; Bujanda, L.; Calvet, X.; Castro-Fernandez, M.; Cuadrado-Lavin, A.; Elizalde, J.I.; Gene, E.; et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol. Hepatol.* **2016**, *39*, 697–721. [\[CrossRef\]](#)
9. Malfertheiner, P.; Megraud, F.; O'Morain, C.A.; Gisbert, J.P.; Kuipers, E.J.; Axon, A.T.; Bazzoli, F.; Gasbarrini, A.; Atherton, J.; Graham, D.Y.; et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* **2017**, *66*, 6–30. [\[CrossRef\]](#)

10. Bujanda, L.; Nyssen, O.P.; Vaira, D.; Saracino, I.M.; Fiorini, G.; Lerang, F.; Georgopoulos, S.; Tepes, B.; Heluwaert, F.; Gasbarrini, A.; et al. Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in the Period 2013–2020: Results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics* **2021**, *10*, 1058. [CrossRef]
11. Perez, I.A.; Martinez-Dominguez, S.J.; Almajano, E.A.; Carrera-Lasfuentes, P.; Lanás, A. Management of *Helicobacter Pylori* Infection and Effectiveness Rates in Daily Clinical Practice in Spain: 2010–2019. *Antibiotics* **2022**, *11*, 698. [CrossRef] [PubMed]
12. McNicholl, A.G.; Amador, J.; Ricote, M.; Canones-Garzon, P.J.; Gene, E.; Calvet, X.; Gisbert, J.P.; Spanish Primary Care Societies SEMFyC; SEMERGEN and SEMG; the Spanish Association of Gastroenterology; et al. Spanish primary care survey on the management of *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia: Information, attitudes, and decisions. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12593. [CrossRef] [PubMed]
13. Cano-Contreras, A.D.; Rascon, O.; Amieva-Balmori, M.; Rios-Galvez, S.; Maza, Y.J.; Meixueiro-Daza, A.; Roesch-Dietlen, F.; Remes-Troche, J.M. Approach, attitudes, and knowledge of general practitioners in relation to *Helicobacter pylori* is inadequate. There is much room for improvement! *Rev. Gastroenterol. Mex.* **2018**, *83*, 16–24. [CrossRef]
14. Lin, B.S.; Li, Y.Y.; Qiao, C.; Liu, J.; Wang, J.; Wan, M.; Lin, M.J.; Zhang, W.L.; Ding, Y.M.; Kong, Q.Z.; et al. Implementation of WeChat-based patient-doctor interaction in the management of *Helicobacter pylori* infection: A propensity score matching analysis. *J. Dig. Dis.* **2022**, *23*, 280–287. [CrossRef] [PubMed]
15. Wang, T.; Yang, X.; Li, Y.; Li, L.; Liu, J.; Ji, C.; Sun, Y.; Li, Y.; Zuo, X. Twice daily short-message-based re-education could improve *Helicobacter pylori* eradication rate in young population: A prospective randomized controlled study. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12569. [CrossRef] [PubMed]
16. Zha, J.; Li, Y.Y.; Qu, J.Y.; Yang, X.X.; Han, Z.X.; Zuo, X. Effects of enhanced education for patients with the *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* **2022**, *27*, e12880. [CrossRef] [PubMed]
17. Laredo, V.; Sostres, C.; Alfaro, E.; Arroyo, M.T.; Lanás, A. Management of *Helicobacter pylori* infection at the primary care level. The implementation of specific counseling improves eradication rates. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12586. [CrossRef]
18. Bennett, K.; Feely, J.; Thornton, O.; Dobson, M.; O'Morain, C.A.; O'Connor, H.J. Impact of *Helicobacter pylori* on the management of dyspepsia in primary care. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2006**, *24*, 637–641. [CrossRef]
19. Gisbert, J.P.; Calvet, X.; Bermejo, F.; Boixeda, D.; Bory, F.; Bujanda, L.; Castro-Fernandez, M.; Dominguez-Munoz, E.; Elizalde, J.I.; Forne, M.; et al. III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *36*, 340–374. [CrossRef] [PubMed]
20. McNicholl, A.G.; Romero, J.A.; Calvo, X.C.; Molina-Infante, J.; Gisbert, J.P. *Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Helicobacter Pylori*, 2nd ed.; IMC: Madrid, Spain, 2021. Available online: <https://www.aegastrum-semfyc.es/require/archivos/infeccion-helicobacter-pylori.pdf> (accessed on 1 November 2022).
21. O'Brien, M.A.; Rogers, S.; Jamtvedt, G.; Oxman, A.D.; Odgaard-Jensen, J.; Kristoffersen, D.T.; Forsetlund, L.; Bainbridge, D.; Freemantle, N.; Davis, D.A.; et al. Educational outreach visits: Effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2007**, *4*, CD000409. [CrossRef] [PubMed]
22. Giguere, A.; Legare, F.; Grimshaw, J.; Turcotte, S.; Fiander, M.; Grudniewicz, A.; Makosso-Kallyth, S.; Wolf, F.M.; Farmer, A.P.; Gagnon, M.P. Printed educational materials: Effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, *10*, CD004398. [CrossRef] [PubMed]
23. Boltin, D.; Dotan, I.; Birkenfeld, S. Improvement in the implementation of *Helicobacter pylori* management guidelines among primary care physicians following a targeted educational intervention. *Ann. Gastroenterol.* **2019**, *32*, 52–59. [CrossRef] [PubMed]
24. Crankshaw, S.; Butt, J.; Gierisch, J.M.; Barrett, N.J.; Mervin-Blake, S.; Oeffinger, K.; Patierno, S.; Worthy, V.; Godbee, R.; Epplein, M. The Durham Initiative for Stomach Health (DISH): A pilot community-based *Helicobacter pylori* education and screening study. *BMC Gastroenterol.* **2020**, *20*, 261. [CrossRef] [PubMed]
25. Ahmed, S.; Salih, M.; Jafri, W.; Ali Shah, H.; Hamid, S. *Helicobacter pylori* infection: Approach of primary care physicians in a developing country. *BMC Gastroenterol.* **2009**, *9*, 23. [CrossRef] [PubMed]
26. Gene, E.; Sanchez-Delgado, J.; Calvet, X.; Azagra, R. Management of *Helicobacter pylori* infection in primary care in Spain. *Gastroenterol. Hepatol.* **2008**, *31*, 327–334. [CrossRef]
27. Boltin, D.; Kimchi, N.; Dickman, R.; Gingold-Belfer, R.; Niv, Y.; Birkenfeld, S. Attitudes and practice related to *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2016**, *28*, 1035–1040. [CrossRef]
28. Kim, B.G.; Kim, J.W.; Jeong, J.B.; Jung, Y.J.; Lee, K.L.; Park, Y.S.; Hwang, J.H.; Kim, J.U.; Kim, N.Y.; Lee, D.H.; et al. Discrepancies between primary physician practice and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *World J. Gastroenterol.* **2006**, *12*, 66–69. [CrossRef]
29. Tshibangu-Kabamba, E.; Yamaoka, Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance—From biology to clinical implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *18*, 613–629. [CrossRef]
30. Tacconelli, E.; Carrara, E.; Savoldi, A.; Harbarth, S.; Mendelson, M.; Monnet, D.L.; Pulcini, C.; Kahlmeter, G.; Kluytmans, J.; Carmeli, Y.; et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* **2018**, *18*, 318–327. [CrossRef]

Capítulo 3

Errores en el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en la práctica clínica diaria

3.1 Metodología

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional que evalúa la práctica clínica diaria de los gastroenterólogos. EL estudio se desarrolló entre 2010 y 2019 en dos áreas sanitarias de Aragón (Área sanitaria del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) y del Hospital Obispo Polanco (Teruel) con una población de referencia de aproximadamente 350.000 personas.

El estudio se basó en un subanálisis de los datos recogidos en ambos centros hospitalarios para el Registro europeo del manejo de *Helicobacter pylori* (HpEURReg). Se incluyeron pacientes mayores de edad diagnosticados de infección por HP que no hubieran recibido previamente al estudio tratamiento antibiótico para su erradicación.

Las indicaciones adecuadas para la erradicación de HP fueron aquellas recogidas en las guías de práctica clínica como en la III Conferencia española de consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori* o el consenso de Maastricht IV(1, 4).

3.2 Resultados

Se incluyeron 1730 pacientes que recibieron 2260 tratamientos erradicadores (1730 de primera línea, 428 de segunda línea, 88 de tercera línea, 12 de cuarta línea y 2 de quinta línea). La media de edad fue de 50.5 ± 15.8 años y un 59.8% fueron mujeres.

Las indicaciones más frecuentes para indicar la erradicación de HP fueron la dispepsia (58%) seguido de la úlcera péptica (16.1%). En cuanto al método diagnóstico, globalmente, el más habitual fue la histología (70.1%) seguido del TA (28.8%), aunque en menores de 55 años el más frecuente fue el TA y en mayores de 55 años fue la histología.

Las pautas erradicadoras más frecuentemente utilizadas entre 2010 y 2015 fueron las terapias triples, mientras que desde 2015 lo fueron las pautas cuádruples.

En cuanto al diagnóstico solo un 1.7% de los casos se diagnosticó la infección se diagnosticaron tras una indicación incorrecta. Por otra parte, en el subgrupo cuya indicación para el estudio de la infección fue la dispepsia se realizaron gastroscopias en pacientes con clínica de dispepsia sin

signos de alarma y menores de 55 años en un 56% de los pacientes. Además, se solicitaron TA en un 22.4% de pacientes con dicha indicación y mayores de 55 años.

El uso de pautas triples con levofloxacino como primera línea de tratamiento en pacientes no alérgicos a la penicilina fue del 7.5%, descendiendo progresivamente entre 2010 y 2014 y siendo prescrito de forma extraordinaria entre 2014 y 2019. Las terapias con claritromicina fallaron en el 29.6% de los pacientes y en un 2.6% de los casos se repitió un régimen con claritromicina en segunda línea.

Se produjo una pérdida de seguimiento en el 2.5% de los pacientes, que se incrementaba con las sucesivas líneas de tratamiento (5.7% en tercera línea)

Tras realizar un análisis multivariante ajustado por edad, sexo y el test diagnóstico utilizado se confirmó un incremento del riesgo de pérdida de seguimiento en los hombres (OR 1.95 95% CI: 1.05-3.05), de los pacientes menores de 55 años (OR 2.07 95% CI: 1.09-3.91) y los pacientes diagnosticados inicialmente mediante TA (OR 3.41 95% CI: 1.96-5.91).

Mistakes in the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in daily clinical practice

Inés Ariño-Pérez¹ | Samuel J. Martínez-Domínguez^{2,3,4}  | Enrique Alfaro Almajano^{2,3} | Patricia Carrera-Lasfuentes^{3,5,6} | Ángel Lanás^{2,3,4,5}

¹Department of Gastroenterology, Obispo Polanco Hospital, Teruel, Spain

²Department of Gastroenterology, Lozano Blesa University Hospital, Zaragoza, Spain

³Aragón Health Research Institute (IIS Aragón), Zaragoza, Spain

⁴School of Medicine, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

⁵CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain

⁶Faculty of Health Sciences, Campus Universitario Villanueva de Gállego, Universidad San Jorge, Zaragoza, Spain

Correspondence

Samuel J. Martínez-Domínguez,
Department of Gastroenterology, Lozano Blesa University Hospital, Avenue San Juan Bosco, no. 15, Zaragoza 50009, Spain.

Email: samuelmartinez94@hotmail.com

Abstract

Background: An adequate diagnostic and therapeutic approach to *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the cornerstone to avoid overdiagnosis, overuse of health resources, and increase in antibiotic resistances. The aim of the study was to evaluate the most common errors in clinical practice and the associated risk factors.

Materials and Methods: This is a retrospective observational study including patients with *H. pylori* infection and no previous treatment belonging to two defined areas of the National Health System in Spain; some of them were enrolled in the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). Patients were attended by gastroenterologists between 2010 and 2019. According to current guidelines, we evaluated indications for *H. pylori* investigation, appropriateness of diagnostic test used in dyspeptic patients and discontinuation of surveillance after treatment.

Results: A total of 1730 patients were included, receiving 2260 eradication regimens. *H. pylori* infection was investigated in 1.7% cases in absence of a formal indication. Oral endoscopy was incorrectly used in 56% of patients with dyspepsia under 55 years without alarm signs, and urea breath test (UBT) was incorrectly used in 22.4% of patients with dyspepsia ≥55 years or red flags. Levofloxacin containing regimens were used as first-line therapy in 7.5% of non-allergic to penicillin patients. After first-line failure, clarithromycin was repeated in 2.6% of the patients who received second-line therapy. Confirmatory test of *H. pylori* status was absent in 2.5% cases. Men, patients under 55 years, and patients diagnosed by UBT had a higher risk of not undergoing a confirmatory test.

Conclusions: Investigation of *H. pylori* infection by gastroenterologists is rare in absence of a formal indication; however, endoscopy is commonly used for dyspeptic patients <55 years without red flags and non-invasive tests are still used for dyspeptic patients ≥55 years or presenting alarm signs. Men, patients under 55 years, and patients diagnosed by UBT have an increased risk of being lost to follow-up after eradication treatment.

KEYWORDS

diagnosis, *Helicobacter pylori*, loss to follow-up, mistakes, treatment

1 | INTRODUCTION

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a spiral, microaerophilic and gram-negative bacillus that chronically infects gastric mucosa in approximately 50% of the world population, becoming the most frequent infection worldwide. Its ability to hydrolyze urea into ammonium increasing the pH and its morphology allow *H. pylori* to survive in a hostile environment.¹⁻³

The infection is associated with benign pathology such as gastric or duodenal ulcer and chronic gastritis. However, *H. pylori* infection is also the most common infectious cause of cancer, with an age-adjusted incidence rate of 8.7 cases per 100,000 person-years. Gastric adenocarcinoma is the most frequent tumor associated with *H. pylori*, followed by mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Nonetheless, *H. pylori* screening is not recommended in the general population of low-risk areas like Spain.⁴⁻⁶

Consequently, national and international scientific societies have established indications to investigate the infection in order to avoid overdiagnosis, unnecessary costs, and avoidable treatments. The "Test and treat" strategy has demonstrated to be an effective strategy for dyspeptic patients under 55 years without alarm signs, avoiding upper endoscopy as first step. However, upper GI endoscopy should be considered as the first test in dyspeptic patients over the age of 55 years, since several studies found that the risk of gastric cancer increases significantly above that age.⁷⁻⁹

The prevalence of antibiotic resistance in *H. pylori* infection has steadily increased over the last four decades.¹⁰ In fact, numerous efforts are being made to investigate this topic, such as detecting mutations that cause resistance and reducing the dependence on methods like culture.^{11,12} Resistances to clarithromycin, metronidazole, and levofloxacin are the most clinically relevant, whereas amoxicillin, bismuth, or tetracycline resistances have less impact. Indeed, clarithromycin should not be repeated in subsequent lines after first-line failure, due to an effectiveness rate of 46% in that context.¹³

Appropriate prescription of antibiotics to treat *H. pylori* infection in those patients who have an approved indication is a common responsibility of all physicians who must prescribe empirical or culture-guided regimens according to national or international guidelines in order to achieve the maximal benefit minimizing potential adverse effects. In fact, the Food and Drugs Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) recently published alerts about severe adverse effects linked to quinolone use, and they should be used as rescue therapy for mild or moderate infections like *H. pylori* infection.¹³⁻¹⁵

Although gastroenterologists can decide the indication, the diagnostic method, and the antibiotic regimen prescribed, collaboration of patients during the diagnostic and therapeutic process is essential. Confirmation of *H. pylori* eradication must be carried out in all cases, as it is the only way to ensure cure of the infection and, in addition, it allows monitoring effectiveness in real clinical practice. The absence of confirmatory test is not rare and can be ignored by

both physicians and patients, so identifying susceptible populations will allow us to develop specific measures for them.⁷

Therefore, the aim of the study was to evaluate the most common errors in daily clinical practice of gastroenterologists regarding indications for *H. pylori* investigation, appropriateness of diagnostic test used in dyspeptic patients, appropriateness of prescribed eradication regimens and loss to follow-up after treatment.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design

This is a retrospective observational study that evaluates mistakes in the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in daily clinical practice of gastroenterologists. This study was performed between January 2010 and December 2019 in the outpatient unit of two defined areas of the Regional Health System in Aragón ("Lozano Blesa" University Hospital of Zaragoza and "Obispo Polanco" Hospital of Teruel, Spain). In both hospitals, specialized care is provided by gastroenterologists, being reference centers for approximately 350,000 people belonging to 38 primary care centers.

This is a parallel extension of the sub-analysis from our cases included in the European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg), an international, multicenter, non-interventional registry promoted by the European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG). Records reflect the real clinical practice at the discretion of the gastroenterologist; no special protocol was followed for belonging to the study.

Patients aged 18+ years or older diagnosed of current *H. pylori* infection without previous eradication treatment (naïve) were included. Exclusion criteria were as follows: eradication treatment prior to 2010 (not naïve) and absence of baseline, diagnosis or treatment data.

For initial diagnosis of the infection histology in gastric samples, urea breath test with¹³ CO₂ ≥ 2.5 ‰ (UBTest®, Otsuka Pharmaceutical), serology or stool antigen test was used. For eradication confirmation, histology in gastric samples and urea breath test with¹³ CO₂ ≥ 2.5 ‰ were used. No cultures or antibiotic sensitivity tests were performed. Our national health system provided free access to UBT and endoscopy for both gastroenterologists and general practitioners. All visits and complementary examinations were fully financed, so the choice of diagnostic tests was not based on economic issues. Finally, gastroenterologists did not have any reminder system about diagnostic or therapeutic strategy.

2.2 | Definition of agreement with guidelines

Indications for investigation of *H. pylori* infection were considered appropriate if they were included in III Spanish Consensus Conference of 2013.⁷ That conference reported similar recommendations than

Maastricht IV consensus developed in 2012.¹⁶ From the beginning of the study, the different consensus documents recommended a “Test and treat” strategy for diagnosis of patients <55 years of age with dyspepsia in absence of red flags. Performance of upper GI endoscopy as first step in dyspeptic patients <55 years without alarm signs was considered inappropriate. In addition, diagnosis of *H. pylori* using non-invasive tests in dyspeptic patients ≥55 years of age or with red flags was also considered erroneous.⁹

2.3 | Variables

The following variables were reviewed from medical records and collected in an electronic database: age, gender, penicillin allergy, center, diagnostic test (for initial diagnosis and for confirmation of eradication), diagnosis date, indication, prescription date, prescribed antibiotic regimen and duration, proton pump inhibitor (PPI) treatment and agreement with current clinical practice guidelines.

2.4 | Statistical analysis and Ethics statement

Qualitative variables were presented as frequencies and percentages (%). Quantitative variables were presented as mean and standard deviation (SD), and normality was assessed using Kolmogorov–Smirnov test.

The relationship between qualitative variables was assessed using chi-square test or Fisher's test. In addition, a logistic regression multivariate analysis was performed, presented as adjusted odds ratio (OR) and a 95% confidence interval (95% CI). A *p*-value <.05 was considered statistically significant.

The study was carried out according to Declaration of Helsinki and was authorized by both hospitals. The Hp-EuReg protocol was approved by the Ethics Committee of “La Princesa” University Hospital (Madrid, Spain) and was registered at [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov)

(code NCT02328131). Informed consent was not obtained from participants because this was an observational retrospective study of real clinical practice with anonymized data.

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics

A total of 1730 patients were included, receiving 2260 eradication regimens: 1730 in first line, 428 in second line, 88 in third line, 12 in fourth line, and 2 in fifth line. The mean age at diagnosis of *H. pylori* infection was 50.5 ± 15.8 years, and 1035 (59.8%) were women. Penicillin allergy was previously diagnosed in 86 (5%) patients (by either confirmatory tests or information provided by the patient).

Dyspepsia followed by gastric or duodenal ulcer were the most frequent indications for *H. pylori* treatment (Table 1). Significant differences were observed for the indication according to gender and age. Peptic ulcer disease was frequent indication among men ($p < .001$) and patients ≥55 years ($p < .001$) while dyspepsia and suspected celiac disease (Marsh 1 in duodenal biopsies) were frequent indications among women ($p < .001$ and $p = .033$, respectively) and patients under 55 years ($p = .002$ and $p < .001$, respectively).

Histology (70.1%) and UBT (28.8%) were the most common diagnostic test used, far followed by serology (0.6%), rapid urease test (0.4%), and stool antigen test (0.1%). Significant differences were observed for the diagnostic test used according to the age. Histology was frequently used in patients ≥55 years of age ($p < .001$) whereas UBT was frequently used in patients under 55 years ($p < .001$). No differences were observed based on gender.

Triple therapies were the most prescribed between 2010 and 2015. From 2015, quadruple therapies were more used. The duration of eradication treatment in patient non-allergic to penicillin ranged from 7 to 14 days (6.6% 7 days, 60.5% 10 days, and 32.9% 14 days).

TABLE 1 Distribution of indications for *Helicobacter pylori* treatment in 1730 patients.

	Total (N = 1730)	Male (N = 695)	Female (N = 1035)	<i>p</i> -Value	<55 years (N = 1003)	≥55 years (N = 727)	<i>p</i> -Value
Indication				<.001			<.001
Dyspepsia	1003 (58)	346 (49.8)	657 (63.5)	<.001	614 (61.2)	389 (53.5)	.002
Peptic ulcer	278 (16.1)	171 (24.6)	107 (10.3)	<.001	134 (13.4)	144 (19.8)	<.001
Suspected celiac disease ^a	130 (7.5)	41 (5.9)	89 (8.6)	.033	107 (10.7)	23 (3.2)	<.001
Anemia	100 (5.9)	36 (5.2)	66 (6.4)	.349	44 (4.4)	58 (8.0)	.002
FH gastric cancer	78 (4.5)	37 (5.3)	41 (4.0)	.194	45 (4.5)	33 (4.5)	1.000
Rosacea	19 (1.1)	7 (1.0)	12 (1.2)	.819	8 (0.8)	11 (1.5)	.114
Chorioretinopathy	11 (0.6)	6 (0.9)	5 (0.5)	.560	6 (0.6)	5 (0.7)	1.000
Other	109 (6.3)	51 (7.3)	58 (5.6)	.158	45 (4.5)	64 (8.8)	<.001

Note: Data are presented as *n* (%). Chi-square test or Fisher's test was used as appropriate. *p*-Values in bold format indicate statistical significance (*p*-value < .05).

Abbreviation: FH, Family History.

^aFinding of Marsh 1 in duodenal biopsies of infected patients with suspected celiac disease.

3.2 | Mistakes in diagnostic and therapeutic management of *H. pylori* infection

Diagnosis of *H. pylori* infection was performed in 30 (1.7%) cases despite the absence of formal indication, according to current guidelines. Inappropriate indications were 19 (1.1%) patients with rosacea and 11 (0.6%) patients with chorioretinopathy. Serology was not used to confirm eradication in any case.

Appropriateness of diagnostic tests for dyspepsia was analyzed based on patient's age, according to the cutoff referred by national guidelines described in Methods. Oral endoscopy was performed in 344 (56%) patients with dyspepsia under 55 years of age. In addition, UBT was used in 87 (22.4%) of patients with dyspepsia and 55 years or older.

Levofloxacin containing regimens were used as first-line therapy in 123 (7.5%) non-allergic to penicillin patients, with a decreasing prescription trend between 2010 and 2014 and was rarely prescribed between 2014 and 2019. Patients with penicillin allergy were prescribed PCL (PPI, clarithromycin and levofloxacin) in 14 (16.3%) of cases and PML (PPI, metronidazole and levofloxacin) in 11 (12.8%) cases.

Among the 24 non-allergic to penicillin patients receiving a second-line regimen based on clarithromycin, 9 (37.5%) had already received clarithromycin as first-line therapy.

Clarithromycin-based therapies failed in 421 (29.6%) of the first-line eradications of patients non-allergic to penicillin. After first-line failure, clarithromycin was repeated in nine (2.6%) of the 352 patients who received second-line therapy.

3.3 | Risk factors for discontinuing clinical surveillance of *H. pylori* infection after eradication treatment

Of 1730 patients with a total of 2260 prescribed regimens, 57 (2.5%) patients were considered lost to follow-up due to lack of confirmation test. The percentage of patients lost to follow-up increased with the subsequent line, reaching 5.7% in the third-line (Table 2). Patients who stopped clinical surveillance had a mean age of 42.5 ± 13.9 years.

Gender, age at diagnosis of *H. pylori* infection, and type of diagnostic test used were associated with loss to follow-up in univariate analysis. Multivariate analysis, adjusted by age, sex, and diagnostic test (Figure 1), confirmed an increased risk for discontinuing clinical surveillance in men (OR 1.79 95% CI: 1.05–3.07), patients under 55 years (OR 2.07 95% CI: 1.09–3.91), and patients diagnosed using UBT as the first initial *H. pylori* test (OR 3.41 95% CI: 1.96–5.91).

4 | DISCUSSION

Helicobacter pylori infection is highly prevalent, consuming a large amount of human and economic resources. Some errors are

frequently repeated in real clinical practice, so improving them can significantly optimize infection management.

The first step is to test for *H. pylori* infection only when it is indicated because this strategy avoids treatments on conditions with no or little clinical relevance. Although we detected 1.7% of non-indicated diagnoses, this finding is actually low and less frequent than that reported for gastroenterologists in a study previously published by our group (7.2%).¹⁷ In addition, inappropriate indications for *H. pylori* diagnosis are still higher at primary care level (up to 35.9%).¹⁷

The use of non-invasive and cost-effective diagnostic tests is essential for both patient safety and sustainability of healthcare systems. This strategy is supported by European and American scientific societies^{18,19}; however, we found an overuse of endoscopy in 56% of cases in this study. None of the study investigators had a financial incentive to perform endoscopies. Similarly, a study conducted in Canada reported that 65% of gastroscopies performed in patients with dyspepsia were based on the presence of alarm signs;²⁰ however, other study carried out in United Kingdom found that only 14.8% of gastroscopies in dyspeptic patients associated red flags.²¹

Alarm features have limited value to distinguish organic and functional dyspepsia and endoscopy should be offered to patients to rule out malignancies in patients over 55 years of age, according to current national guidelines.^{22,23} Nevertheless, we found that 22.4% of the patients with alarm signs underwent a non-invasive test, with the subsequent risk of underdiagnosing malignancy. It should be noted that it is unknown if these patients had a previous upper endoscopy without macroscopic abnormalities, so this finding should be interpreted with caution.

Once the patient is diagnosed, it is crucial to choose the most adequate eradication therapy. In our area, a resistance rate to clarithromycin of 17%–18% has been reported.¹³ Therefore, quadruple therapies are currently recommended to achieve the 90% effectiveness threshold for any eradication regimen to be considered adequate. However, lower effectiveness rates have been reported in many studies assessing daily clinical practice. Low adherence to recommendations of scientific societies may explain, at least partially, this finding.²⁴ In fact, we observed an overuse of levofloxacin as first-line therapy (7.5%) and clarithromycin as second-line after first-line failure (2.6%), despite recommendations against these practices by official guidelines.¹³ Previous studies reported great variability in the repetition of clarithromycin in second-line after first-line failure depending on the country (from 6% in Slovenia and 8% in Spain to 61% in Russia).^{25–27}

Performance of a confirmatory test after *H. pylori* treatment is important since it confirms effectiveness both at the individual level and for epidemiological purposes. Possible reasons why 2.5% of patients did not undergo a confirmatory test could be clinical improvement after treatment, development of side effects during treatment or interruption of the treatment. Hp-EuReg, a source of many publications, found that 6% of cases did not check eradication success;

TABLE 2 Loss to follow-up in 2260 eradication regimens, detailed by line of treatment.

	Total (N = 2260)	First-line (N = 1730)	Second-line (N = 428)	Third-line (N = 88)	p-Value
Loss to follow-up	57 (2.5)	34 (2)	18 (4.2)	5 (5.7)	
Gender					
Female	27 (2.6)	16 (1.5)	8 (2.9)	3 (5.4)	.055
Male	30 (4.3)	18 (2.6)	10 (6.4)	2 (6.1)	
Age (years)					
Range	19–69	24–69	19–69	39–67	.003
Mean ± SD	42.5 ± 13.9	43.1 ± 13.6	40 ± 15.2	48 ± 11.9	
≥55 years	13 (1.8)	9 (1.2)	3 (1.7)	1 (2.4)	
<55 years	44 (4.4)	25 (2.5)	15 (5.9)	4 (8.5)	
Indication					
Ulcer	9 (3.2)	8 (2.9)	1 (1.8)	0 (0)	.432
Dyspepsia	36 (3.6)	18 (1.8)	14 (5.2)	4 (7.7)	
Anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
FH gastric cancer	3 (3.8)	2 (2.6)	0 (0)	1 (11.1)	
Rosacea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Other	4 (3.7)	2 (1.8)	2 (10.5)	0 (0)	
Chorioretinopathy	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	
Suspected celiac disease ^a	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (4.2)	0 (0)	
Diagnostic test					
Histology	23 (1.9)	10 (0.8)	9 (3.1)	4 (6.8)	<.001
UBT	33 (6.6)	23 (4.6)	9 (6.6)	1 (3.4)	

Note: Data are presented as n (%). p-values in bold format indicate statistical significance (p-value < .05).

Abbreviations: FH, Family History; SD, Standard Deviation; UBT, Urea Breath Test.

^aFinding of Marsh 1 in duodenal biopsies of infected patients with suspected celiac disease.

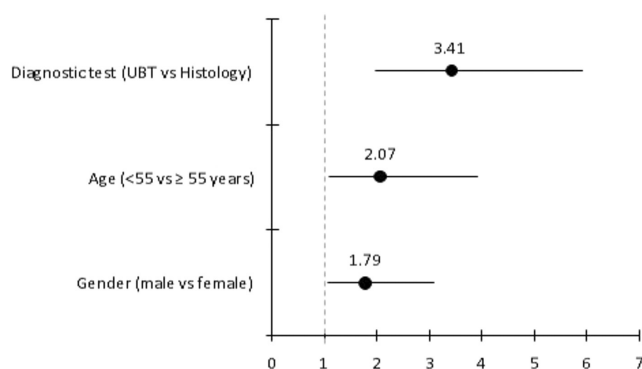


FIGURE 1 Multivariate analysis of risk factors associated with loss to follow-up after *Helicobacter pylori* treatment. UBT, Urea Breath Test. Results are expressed as odds ratio (OR) and confidence interval. Adjusted by age, sex and diagnostic test.

however, we found higher follow-up rates.²⁵ Other study performed in United States including 27,185 patients reported that only 23.9% of patients were retested after treatment.²⁸ One hypothesis about the increase in follow-up losses with subsequent lines is that it could be related to poor patient cooperation.

In addition, the absence of a confirmatory test was more frequent in men and patients ≥55 years, who paradoxically had higher rates of organic pathology (gastric or duodenal ulcer instead of dyspepsia), so they would especially benefit from taking subsequent lines if *H. pylori* infection persists.²⁹ Until now, no strategies have been developed to improve control of eradication success. Nonetheless, future strategies could focus on men over 55 years, so they showed an increased risk of losing follow-up.

Finally, we acknowledge the following limitations of the study. First, the retrospective design of the study. Second, the absence of data regarding therapeutic adherence, which may not necessarily correlate with post-treatment follow-up. Third, it is not known whether in those patients who discontinue the follow-up, patients voluntarily abandoned surveillance or the gastroenterologist did not indicate the confirmatory test. Fourth, the study was carried out in centers where *H. pylori* infection is an area of research, which could affect the management of the infection by the professional and influence the high rates of eradication confirmation. However, the main strengths of the study were its large sample size, the evaluation of both diagnostic and therapeutic aspects, and the identification of risk factors to guide future research on the optimization of *H. pylori* infection management.

5 | CONCLUSIONS

Although investigation of *H. pylori* infection by gastroenterologists is rare in absence of a formal indication, endoscopy is commonly used for dyspeptic patients <55 years without red flags and non-invasive tests are still used for dyspeptic patients ≥55 years or presenting alarm signs. Erroneous prescription of quinolones in first-line regimens is decreasing in last years, but clarithromycin is commonly and incorrectly repeated as second-line therapy after first-line failure. In addition, men, patients under 55 years, and patients diagnosed by UBT have an increased risk of discontinuation of clinical surveillance after eradication treatment so strategies to improve follow-up could be directed to this profile of patients.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Samuel J. Martínez-Domínguez  <https://orcid.org/0000-0003-0857-8117>

REFERENCES

- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022
- Kadkhodaei S, Siavoshi F, Akbari NK. Mucoid and coccoid *Helicobacter pylori* with fast growth and antibiotic resistance. *Helicobacter*. 2020;25(2):e12678. doi:10.1111/hel.12678
- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19(Suppl 1):1-5. doi:10.1111/hel.12165
- De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190. doi:10.1016/S2214-109X(19)30488-7
- De Brito BB, Da Silva FAF, Soares AS, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019;25(37):5578-5589. doi:10.3748/wjg.v25.i37.5578
- O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(4):230-240. doi:10.1038/nrgastro.2016.195
- Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, et al. III Spanish consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:340-374. doi:10.1016/j.gastrohep.2013.01.011
- McColl KEL, Murray LS, Gillen D, et al. Randomised trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non-invasive *H. pylori* testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ*. 2002;324:999-1002. doi:10.1136/bmj.324.7344.999
- McNicholl AG, Calvo XC, Molina-Infante J, Gisbert JP. *Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Helicobacter pylori*. 2nd ed. IMC; 2021 <https://www.aegastrum-semfyc.es/require/archivos/infeccion-helicobacter-pylori.pdf>
- Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021;70:1815-1822. doi:10.1136/gutjnl-2021-324032
- Wang Y-H, Li Z, Wang L, et al. A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2018;23:e12467. doi:10.1111/hel.12467
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
- Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, et al. V Spanish consensus conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(5):392-417. doi:10.1016/j.gastrohep.2021.07.011
- Tran PT, Antonelli PJ, Hincapié-Castillo JM, Winterstein AG. Association of US Food and Drug Administration removal of indications for use of Oral quinolones with prescribing trends. *JAMA Intern Med*. 2021;181(6):808-816. doi:10.1001/jamainternmed.2021.1154
- Disabling and Potentially Permanent Side Effects Lead to Suspension or Restrictions of Quinolone and Fluoroquinolone Antibiotics. European Medicines Agency (EMA); 2019.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646-664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084
- Laredo V, Sostres C, Alfaro E, Arroyo MT, Lanás A. Management of *Helicobacter pylori* infection at the primary care level. The implementation of specific counseling improves eradication rates. *Helicobacter*. 2019;24(3):e12586. doi:10.1111/hel.12586
- Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988-1013. doi:10.1038/ajg.2017.154
- Black CJ, Paine PA, Anurag A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022;71(9):1697-1723. doi:10.1136/gutjnl-2022-327737
- Halasz JB, Burak KW, Dowling SK, et al. Do low-risk patients with dyspepsia need a gastroscopy? Use of gastroscopy for otherwise healthy patients with dyspepsia. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;5(1):32-38. doi:10.1093/jcag/gwab017
- Ching HL, Hale MF, Sidhu R, McAlindon ME. Reassessing the value of gastroscopy for the investigation of dyspepsia. *Frontline Gastroenterol*. 2018;9(1):62-66. doi:10.1136/flgastro-2017-100838
- Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131(2):390-401. doi:10.1053/j.gastro.2006.04.029
- Gisbert JP, Calvet Calvo X, Ferrándiz Santos J, Mascort Roca JJ, Alonso-Coello P, Marzo CM. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Actualización 2012. Resumen Ejecutivo. 2012;44(12):728-733. doi:10.1016/j.aprim.2012.07.008
- Ariño Pérez I, Martínez-Domínguez SJ, Alfaro Almajano E, Carreras-Lasfuentes P, Lanás A. Management of *Helicobacter pylori* infection and effectiveness rates in daily clinical practice in Spain: 2010-2019. *Antibiotics*. 2022;11(5):698. doi:10.3390/antibiotics11050698
- Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, et al. Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: lessons from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98-e108. doi:10.1097/MCG.0000000000001482
- Li H, Liang X, Chen Q, Zhang W, Lu H. Inappropriate treatment in *Helicobacter pylori* eradication failure: a retrospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(2):130.3-130.133. doi:10.1080/00365521.2017.1413132
- Ribaldone DG, Astegiano M, Pellicano R. *Helicobacter pylori* eradication: poor medical compliance from east to west of the world.

- Scand J Gastroenterol*. 2018;53 /3:265. doi:[10.1080/00365521.2018.1433231](https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1433231)
28. Kumar S, Metz DC, Kaplan DE, Goldberg DS. Low rates of retesting for eradication of *Helicobacter pylori* infection after treatment in the Veterans Health Administration. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(2):305-313. doi:[10.1016/j.cgh.2020.03.059](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.059)
29. Sharara A. Confirmatory testing for eradication of *Helicobacter pylori*: challenges and opportunities. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(2):232-234. doi:[10.1016/j.cgh.2020.05.051](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.051)

How to cite this article: Ariño-Pérez I, Martínez-Domínguez SJ, Alfaro Almajano E, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á. Mistakes in the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in daily clinical practice. *Helicobacter*. 2023;28:e12957. doi:[10.1111/hel.12957](https://doi.org/10.1111/hel.12957)

Capítulo 4

Diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en práctica clínica real – El nuevo rol de los servicios de Atención Primaria en la era de las resistencias antibióticas

Se trata de una revisión narrativa en la que se abordan los diferentes métodos diagnósticos que se han ido desarrollando y tenemos disponibles en la actualidad, con sus ventajas y desventajas, así como los métodos diagnósticos más novedosos que se están desarrollando basados en el diagnóstico molecular y que van a tener un papel fundamental en la detección de resistencias antibióticas en las cepas de HP.

Por otra parte, se analiza el incremento progresivo a nivel mundial de las resistencias antibióticas en HP debido a los múltiples mecanismos de resistencia de la bacteria y a la sobreexposición a antibióticos a la población, así como los condicionantes que este problema está causando en el uso de pautas antibióticas erradicadoras que cada vez más complejas que requieren un mayor número de antibióticos y una duración más larga.

Por último, se trata el manejo de la infección en la práctica clínica diaria por parte de los Gastroenterólogos así como de los médicos de Atención Primaria quienes desde hace algunos años son los que manejan principalmente dicha infección. También se abordan diferentes estrategias que se han evaluado para mejorar el manejo de la infección por *H. pylori* en la detección de resistencias antibióticas, la aplicación por parte de los MAP en la práctica clínica diaria de los documentos de consenso y la evaluación de estrategias que involucren a los pacientes.

Review

Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Real Practice—New Role of Primary Care Services in Antibiotic Resistance Era

Enrique Alfaro ^{1,2} , Carlos Sostres ^{1,2,*} and Angel Lanas ^{1,2,3,4}¹ Department of Gastroenterology, Lozano Blesa University Clinic Hospital, 50009 Zaragoza, Spain² Aragon Health Research Institute (IIS Aragón), 50009 Zaragoza, Spain³ Biomedical Research Networking Center in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), 28029 Madrid, Spain⁴ Medicine Department, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain

* Correspondence: carlossostres@gmail.com

† Current Address: Department of Digestive Diseases, Lozano Blesa University Clinic Hospital, Av. San Juan Bosco, 15, 50009 Zaragoza, Spain.

Abstract: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a key agent in several upper gastrointestinal diseases. Treatment of *H. pylori* infection is the main strategy for resolving the associated gastroduodenal damage in infected patients and for the prevention of gastric cancer development. Infection management is becoming complex due to the increase in antibiotic resistance, which already represents a global healthcare problem. Resistance to clarithromycin, levofloxacin or metronidazole have forced the adaptation of eradication regimens in this new reality to reach the eradication rate target recommended in most international guidelines (>90%). In this challenging scenario, molecular methods are revolutionizing the diagnosis of antibiotic-resistant infections and the detection of antibiotic resistance and opening a path towards personalized treatments, although their use is not yet widespread. Moreover, the infection management by physicians is still not adequate, which contributes to aggravating the problem. Both gastroenterologists and mainly primary care physicians (PCPs), who currently routinely manage this infection, perform suboptimal management of the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection by not following the current consensus recommendations. In order to improve *H. pylori* infection management and to increase PCPs' compliance with guidelines, some strategies have been evaluated with satisfactory results, but it is still necessary to design and evaluate new different approaches.

Keywords: *H. pylori* infection; management; antibiotic resistance; primary care services



Citation: Alfaro, E.; Sostres, C.; Lanas, A. Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Real Practice—New Role of Primary Care Services in Antibiotic Resistance Era. *Diagnostics* **2023**, *13*, 1918. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111918>

Academic Editor: Maria A. Livzan

Received: 28 April 2023

Revised: 4 May 2023

Accepted: 5 May 2023

Published: 30 May 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a Gram-negative bacteria that infects the gastric epithelium. It was discovered in 1983 by Barry J. Marshall and J. Robin Warren, and its discovery introduced a complete revolution in gastroenterology [1]. Since then, *H. pylori* has been a key agent in multiple upper gastrointestinal digestive diseases. *H. pylori* infection has been associated with benign diseases, such as chronic gastritis, gastric intestinal metaplasia, gastric and duodenal peptic ulcers or dyspepsia, as well as malignant diseases (gastric carcinoma or mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma) [2].

Despite its relatively recent discovery, researchers suggest that it has lived with humans for 88,000–116,000 years [3] and is distributed throughout the world. *H. pylori* infection affects almost half of the world's population, but the prevalence among different regions is heterogeneous. The prevalence of *H. pylori* infection has been declining in highly industrialized countries, whereas the prevalence has stabilized at a high level in developing and newly industrialized countries [4–6].

Two different transmission mechanisms have been described, oral–oral or fecal–oral transmission. Oral–oral transmission appears to be the main route of transmission in

H. pylori infection. This route would explain the frequent intra-family infection transmission. Fecal–oral transmission is the second transmission mechanism described; it occurs mainly through contaminated water when sanitary conditions are inadequate. [7].

H. pylori infection eradication is the key method of treating upper gastrointestinal lesions associated to the infection and for preventing gastric cancer development [8]. The Kyoto *H. pylori* consensus conference in 2015 recommended that all *H. pylori* infections should be eradicated (except for major reasons, such as the presence of important comorbidities) [9].

In order to improve *H. pylori* infection management, multiple national and international consensus documents have been developed to improve its diagnosis and therapy. These recommendations are updated periodically with the latest scientific evidence [10–12].

One of the most current worries is the global increase in antibiotic resistance associated with *H. pylori* infection. Furthermore, today, *H. pylori* infection is managed almost exclusively by primary care physicians (PCPs), who are not always aware of the most recent recommendations for the management of the infection, or those recommendations take longer to be implemented at that level (references). Therefore, there is a need to develop strategies to reduce the gap between the different levels of *H. pylori* management.

The aim of this review is to analyze different factors in the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in real practice, such as currently available diagnostic methods for *H. pylori* infection and future perspectives, and the worrying increase in antibiotic resistance and its influence on guideline recommendations for prescribing different eradication regimens for *H. pylori* infection. On the other hand, we analyze the diagnosis and treatment carried out in real practice by the physicians who usually managed this infection, such as gastroenterologists and mainly PCPs, as well as different strategies to improve the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection.

2. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection and Antibiotic Resistances Determination

Diagnosis of *H. pylori* infection is one of the most important step in infection management. Several diagnostic methods are currently available for detecting *H. pylori* infection, with both high sensitivity and specificity. Diagnostic tests are classified into non-invasive and invasive (when an endoscopy is needed) methods. The non-invasive diagnostic tests are the urea breath test, stool antigen test, serological tests and tests using molecular methods. On the other hand, the invasive diagnostic available methods are endoscopic imaging, histology determination, rapid urease testing, and tests using culture and molecular methods. Each method has advantages, disadvantages and limitations (Table 1). The choice of the diagnostic method is multifactorial (sensitivity and specificity in different scenarios, patient preference and characteristics and finally the availability of diagnostic tests) [13].

Table 1. *H. pylori* infection diagnostic methods and their advantages and disadvantages.

<i>H. pylori</i> Infection Diagnostic Methods	Advantages	Disadvantages
Urea breath test	- Low cost - Easy to perform - High sensitivity and specificity - Could be used for diagnostic and post-eradication confirmation	- Patients must discontinue PPI and antibiotics before the test
Stool antigen test	- Easy to perform - Could be used for diagnostic and post-eradication confirmation - EIA-based method: High sensitivity and specificity - ICA-based method: - More availability - Could be used by PCPs or by the patient themselves	- EIA-based method: Need a laboratory to analyze the sample - ICA-based method: Low sensitivity and specificity

Table 1. Cont.

<i>H. pylori</i> Infection Diagnostic Methods	Advantages	Disadvantages
Antibody-based test	- Valid for some specific situations in which other diagnostic methods could not be used, such as bleeding peptic ulcers, gastric mucosal atrophy and recent use of antibiotics or PPI	- Not valid for post-eradication confirmation - Commercial tests need to be locally validated
Endoscopic image	- Allows evaluating mucosal features	- Not specific enough to confirm <i>H. pylori</i> diagnosis
Histology	- Allows determining gastritis histological staging (gastric atrophy and intestinal metaplasia), which ranks the patient cancer risk	- Several factors influence the diagnostic accuracy, such as the site, number of biopsies, PPI use, antibiotics use and pathologist experience - Patients should discontinue PPI before the test
Rapid urease test	- Low cost - Easy to perform	- Many circumstances could produce false negative results, such as the density of bacteria in the biopsy, use of PPI, antibiotics, bismuth, H2 receptor antagonists, the presence of blood or reading the test earlier than recommended
Culture	- Highest specific method	- Not very accessible - Expensive - Transporting samples and culture of <i>H. pylori</i> are highly complex
Molecular methods	- Could be applied to multiple samples, such as gastric biopsy specimens, saliva, stool or gastric juice - Provides the antibiotic sensitivity of <i>H. pylori</i> to some antibiotics - No need for special processing supplies or transportation	- Not very accessible - Expensive - Currently only gastric samples provide good sensitivity and specificity - Only analyzes a few specific mutations for resistance to clarithromycin, tetracycline and levofloxacin - A new technology and currently still in development

EIA: enzyme immunoassay; ICA: rapid immunochromatography assay; PCPs: primary care physicians; PPI: proton pump inhibitors.

2.1. Non-Invasive Tests

Non-invasive tests are those that do not require an endoscopy to diagnose *H. pylori* infection. They have some advantages because they are cheaper, safer and easier for the patient. Performing a gastroscopy is an invasive procedure, and some complications may occur from sedation or the procedure itself. On the other hand, in patients at risk or even with comorbidities, endoscopy may be contraindicated. In addition, this procedure can only be performed in hospitals, so its availability and accessibility are more limited. To solve these problems, non-invasive tests have been developed. However, they also present limitations, as is not possible to perform some techniques, such as cultures or diagnosis molecular methods [13].

2.1.1. Urea Breath Test

The urea breath test (UBT) is based on a particular mechanism of *H. pylori* (urease enzyme activity). First, the patient swallows a ¹³C- or ¹⁴C-labeled urea tablet. Subsequently, due to the urease present in *H. pylori*, the urea is broken down, labeled CO₂ is released,

and then it is absorbed in the blood. Finally, labeled CO₂ is exhaled, thus allowing the measurement of its concentration. The UBT has a high sensitivity and specificity close to 95% [13]. To reach this accuracy, it is necessary to follow a protocol, and patients must discontinue PPI two weeks and antibiotics at least four weeks before the test in order to decrease false negative results. The Maastricht VI consensus also indicates that the use of citric acid helps to slow gastric emptying and enhance the gastric distribution of the ¹³C or ¹⁴C urea, which increase its contact time with *H. pylori* urease [11].

Nowadays, UBT is still one of the most commonly used tests due to its characteristics (low cost, high availability and the ease of performing it). UBT remains an important diagnostic method in *H. pylori* infection before and after eradication treatment [11].

2.1.2. Stool Antigen Test

The stool antigen test (SAT) is other non-invasive test with high sensitivity and specificity. This diagnosis method analyzes and detects the presence of the *H. pylori* antigen in fecal samples. *H. pylori* strains in the stomach can produce bacterial antigens, which are excreted in the patients' stool. Different tests can be used to detect those *H. pylori*-specific antigens in stool samples. The first developed kits detected antigen with polyclonal antibodies, but more recently developed tests that use monoclonal antibodies have higher accuracy [11].

There are two types of SAT based on different technologies: the enzyme immunoassay (EIA) and rapid immunochromatography assay (ICA). EIA test kits need a laboratory to analyze the sample and are better than the rapid test. The latest ones have more availability and can be used by primary care physicians or directly by the patient themselves, but they have low sensitivity and specificity, and users must be warned of these limitations [13]. The recent international consensus Maastricht VI recommended using monoclonal SATs before and after *H. pylori* treatment if the kits are properly validated [11].

2.1.3. Antibody-Based Test

Detection of IgG antibodies against *H. pylori* is another test for the diagnosis of *H. pylori* infection. There are two types of test similar to SAT, EIA and rapid ICA, but EIA is the most common technique [13]. The main problem with serology is that tests can be positive many months after eradication, because antibodies remain in blood for a very long period. Therefore, antibody-based tests are not a valid alternative for post-eradication confirmation [13].

Another important limitation is that tests need to be locally validated. Due to the huge variability of *H. pylori* bacteria, some tests could not be valid for all countries or regions [11].

The recent international consensus indicates some specific situations in which serological tests can be used to determine the presence of (current or past) infection, including benign pathologies such as bleeding ulcers or malignant pathologies (gastric cancer or gastric MALT lymphoma), and other special situations such as recent use of PPI or antibiotics [11].

2.2. Invasive Tests

All invasive tests are based in the performance of upper GI endoscopy. Endoscopy images allow detecting mucosal features that could suggest the presence of *H. pylori* infection. Those mucosal features are not specific enough for confirming a *H. pylori* diagnosis. Other methods based on conventional endoscopy have been developed, such as chromoendoscopy or, more recently, magnifying endoscopy that provides direct observation of gastric mucosa microstructure, in which histopathological changes produced by *H. pylori* infection can be detected with high sensitivity and specificity in the corpus, but lower sensitivity and specificity in the antrum of the stomach. Those differences limit the use of magnifying endoscopy in real clinical practice [13].

The main advantage of endoscopy is that it permits obtaining gastric mucosal samples from biopsy that can be used for other studies, including the rapid urease test, histology, culture and molecular methods.

2.2.1. Histology

Histology is considered the gold standard in the direct diagnosis of *H. pylori* infection, but some factors could be important for diagnosis. Diagnostic accuracy may be influenced by the experience of the pathologist, the number and place of collection of biopsies, or the use of antibiotics or PPI.

PPI should be discontinued two weeks before performing endoscopy, and biopsies should be obtained from the antrum and the corpus (two from each location) and submitted in different containers. An additional biopsy obtained from the incisura allows determining the gastritis histological staging OLGA (Operative Link on Gastric Atrophy) and OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia), which ranks the patient's cancer risk and determines the follow-up endoscopies [11].

Many different stains have been used to detect *H. pylori* in gastric samples. The hematoxylin–eosin (HE) stain, Giemsa, Warthin–Starry, and silver stain are frequently used, although HE is most commonly reported one used in clinical practice. However, the most sensitive and specific stain is the immunohistochemical stain [13].

2.2.2. Rapid Urease Test

Rapid urease tests are very common because they are easy to perform and cheap. These tests are based on *H. pylori* urease enzyme activity. The presence of the bacteria in biopsy samples produces ammonia from the urea of the kit, which increases the pH and subsequently changes the color on the pH monitor. Available commercial kits have a high sensitivity and specificity (95 and 85%, respectively), but it is necessary to take into account many circumstances that could produce false negative results, such as the density of bacteria in the biopsy (10,000 bacteria are required for a positive result), the use of PPI, antibiotics, bismuth, H2 receptor antagonists, the presence of blood or reading the test earlier than recommended [13].

2.2.3. Culture

Culture of *H. pylori* from a gastric biopsy is the method with the highest specificity, which is close to 100% specificity, but the sensitivity is lower (85–95%) because the transport and culture of *H. pylori* is highly complex [13].

Although culture is not very accessible since it is not performed in all hospitals, and it is expensive and laborious, the main advantage of this technique is that it provides the antibiotic sensitivity of *H. pylori*.

The determination of antibiotic susceptibility can help guide specific eradication regimens after the failure of one or multiple treatment lines. Culture is an adequate diagnostic method to detect antibiotic resistance in patients with multiple therapeutic failures. It can also be used at the population level to detect antibiotic resistance in a specific geographical area. [8,11].

2.2.4. Molecular Methods

The use of molecular diagnostic methods such as polymerase chain reaction (PCR) has been employed for the diagnosis of *H. pylori* infection. These methods have been applied in several human samples (saliva, fecal samples or gastric biopsies).

Molecular methods that are PCR-based have high sensitivity and specificity (more than 95%), and multiple genes have been used for the diagnosis of *H. pylori* infection (16S rRNA, 23S rRNA, UreA, glmM, UreC, HSP60 or VacA). The use of two genes in the same test may increase diagnostic accuracy mainly when non-gastric samples are used. This technique has many advantages such as faster results, no need for specific and complex transportation methods, and a lower bacterial load in the sample for a positive result [13].

In addition to the diagnosis of *H. pylori* infection, this technique analyzes antibiotic susceptibility. There are multiple tests for the detection of clarithromycin, levofloxacin and tetracycline antibiotic resistance, but the diagnosis of antibiotic resistance to amoxicillin and metronidazole is still difficult due to the multiple biological mechanisms involved in these forms of antibiotic resistance development [8].

For the first time, the last international Maastricht VI consensus recommended PCR-based clarithromycin susceptibility testing before prescribing therapy with eradication regimens with clarithromycin because of the dramatic increasing prevalence of antibiotic resistance, especially clarithromycin resistance, in some world regions [11].

The main limitation of this technique is that even though it has been used in multiple types of samples, the best results are obtained with biopsies of the gastric mucosa, so it is still necessary to perform an endoscopy to obtain the sample [8,11]. In this field, very promising diagnostic tests are currently being developed that allow the detection of antibiotic resistance in fecal samples, thus enabling the diagnosis of antibiotic resistance in non-invasive samples [14]. For example, in 2018, a Chinese group described a method to simultaneously detect the clarithromycin 23sRNA gene in gastric in fecal samples using droplet digital PCR (ddPCR) with promising results [15]. Another Italian-American group published that another PCR-based assay of stool samples can be used to detect mutation associated with clarithromycin resistance at a high sensitivity rate of 93.6% [16].

The future of molecular methods lies in the improvement of DNA extraction and amplification applied to stool samples and overcoming the need to perform an upper GI endoscopy to obtain mucosal samples. On the other hand, it is necessary to reduce the cost of the techniques and increase their availability in order to extend their use and carry out targeted antibiotic therapies [8].

3. *Helicobacter pylori* Infection Treatment and Antibiotic Resistances

Historically, treatment of *H. pylori* infection is more difficult than treatment of other bacterial infections due to the particular characteristics of this infection.

On the other hand, *H. pylori* antibiotic resistance has been increasing over the years, with a subsequent decrease in successful eradication rates. This is a multifactorial problem with many points of view.

First of all, the limited efficacy of antibiotics reduces the therapeutic options. There are only a few antibiotics that can be used in clinical practise with acceptable levels of effectiveness (i.e., amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline, levofloxacin and rifabutin), and they must always be administered in combination therapy comprising at least two or three antibiotics [8].

Another point related to the increase in antibiotic resistance is the exceptional adaptation ability of *H. pylori*. A high number of resistance mechanisms have been described, including gene mutation, and physiological changes, such as biofilm, coccoid formation or changes in antibiotic uptake and efflux.

Three profiles of resistance have been described: single drug resistance, multidrug resistance and hetero-resistance.

This last mechanism, which has important clinical implications, is due to heterogeneous populations of *H. pylori* that exhibit different antibiotic resistances in the same host due to (1) co-infection with strains with different antibiotic resistance profiles, (2) the spontaneous emergence of resistant strains or, more commonly, (3) the selection of resistant strains from the bacterial population as a result of antibiotic pressure that generates resistant subpopulations [8].

Hetero-resistance of *H. pylori* is an aspect of antibiotic resistance that is usually overlooked in consensus documents of *H. pylori* infection management, but it is a relevant point to take into account in the antibiotic resistance development of *H. pylori* infection [8]. A recent meta-analysis indicates that hetero-resistance in developing country populations is due to simultaneous infection by multiple *H. pylori* strains. On the other hand, in developed countries, the reason for the increase in hetero-resistance is explained as the selection

of resistant strains due to high antibiotic pressure [17]. Different studies showed that antrum and corpus mucosa have different characteristics, which implies a natural selection mechanism for *H. pylori* strains [8]. This could explain data from mentioned meta-analysis, which showed a discrepancy of antibiotic susceptibility tests on strains isolated from different anatomical sites of the stomach [17]. So, if only biopsies were taken from one site, strains with antibiotic resistance could be underestimated. Finally, prevalent hetero-resistant *H. pylori* strains are frequently associated with the antibiotics prescribed in *H. pylori* eradication regimens (60.1% to clarithromycin, 61.1% to metronidazole, 46.1% to levofloxacin or 3.8% to amoxicillin) [17]. Therefore, hetero-resistance needs to be taken into account in future treatment guidelines.

Finally, the most important cause of increasing antibiotic resistance is the extended use (and in many cases, overuse and misuse) of some antibiotics for other infections, mainly macrolides (clarithromycin and azithromycin), which are prescribed for respiratory, genital or urinary infections. According to prior studies, antibiotic exposure is so widespread that 80% of patients prescribed an eradication treatment had previously received amoxicillin, while 46% and 11% had taken macrolides or quinolones, respectively [18,19]. In another study, global macrolide and quinolone consumption increased by 19% and 64%, respectively, from 2000 to 2010 [20].

A recent study evaluated antibiotic resistance to *H. pylori* in a huge population of naïve patients for *H. pylori* eradication treatment. The study described that only 49% of patients had no antibiotic resistance in 2013, whereas this rate decreased to 36% in 2020. The study also showed antibiotic resistance rates to clarithromycin, metronidazole and levofloxacin of 25%, 30% and 20%, respectively [21].

When comparing the rates of antibiotic resistance in patients who had undergone one eradication treatment (non-naïve), an increase in resistance to any of the evaluated antibiotics was observed; 66%, 54% and 28% resistance rates to clarithromycin, metronidazole and levofloxacin were reported. Other worrying data are the increased rate of dual resistance to both clarithromycin and metronidazole and triple resistance to clarithromycin, metronidazole and levofloxacin, with rates ranging from 13% and 6%, respectively, in naïve patients to 43% and 19%, respectively, in non-naïve patients [21].

This problematic situation of increasing antibiotic resistance and decreasing eradication rates of *H. pylori* infection led the World Health Organization (WHO) in 2017 to include *H. pylori* as a high priority on the list of the 20 pathogens that may pose the greatest threat to health due to drug resistance [22].

Antibiotic resistance is not homogeneous around the world—it varies from one continent to another and even between regions in the same geographical area. Accordingly, a marked difference was described between southern and northern Europe. Overall, *H. pylori* resistance in northern European countries was lower than that in southern Europe (31.5% vs. 56% respectively). Resistance in southern Europe was greater for clarithromycin and levofloxacin (28% and 23.5%, respectively), as opposed to northern Europe, with rates below 10% for both antibiotics. Mostly, the same trend was observed for dual and triple resistances in southern Europe (15% and 7.5%, respectively) versus northern Europe (3.5% and 0.3%, respectively) [21].

In the Asia Pacific region, there is a huge variability between countries. Compared to Europe, a higher levofloxacin resistance has been shown in Korea (44% in 2013 and 62% in 2017), and resistance rates for metronidazole, amoxicillin and tetracycline were similar [23,24]. In Latin America, clarithromycin, metronidazole and levofloxacin resistances of 13%, 50% and 19%, respectively, were reported [25]. In the United States (USA), there were also differences in drug resistance patterns, with a lower clarithromycin resistance (17%), but higher metronidazole and levofloxacin resistances (43.6% and 57.8%, respectively) compared to Europe [26].

Other effective antibiotics against *H. pylori* infection usually have lower resistance rates, but there are also significant differences between geographical areas. Resistance rates to amoxicillin and tetracycline in Europe are very low (less than 1%), but in the USA,

they are higher (6.4% and 2.8%, respectively) and similar to Latin America. The highest resistance rates were observed in Asia, where the amoxicillin resistance rate varied from 6% to 8% and the tetracycline resistance rate from 4% to 16% [21,23–26].

The problem of drug resistance to *H. pylori* is one of the main causes for the sequential adaptation and updates of both national and international consensus documents on *H. pylori* infection.

In order to achieve the goal of any *H. pylori* antimicrobial therapy, meaning an eradication rate over 90%, the last European consensus document published (Maastricht VI/Florence consensus report) recommends analyzing the individual's antibiotic susceptibility or, if not possible, determining the population antimicrobial resistance rate regularly to modify antibiotic regimens [11].

In this consensus document, eradication treatments differed depending on whether patients were located in a low-clarithromycin-resistance area (less than 15%) or a high-resistance area (more than 15%) (Figure 1). In high-resistance areas, bismuth quadruple therapy (proton pump inhibitor (PPI), bismuth, tetracycline and metronidazole) or quadruple levofloxacin therapy (PPI, levofloxacin, amoxicillin and bismuth) are recommended as first-line treatments, whereas in the very few areas remaining with low-clarithromycin-resistance rates, clarithromycin triple regimens (PPI, clarithromycin and amoxicillin) or bismuth quadruple regimens could be effective in order to achieve the eradication rate goal. Currently, even the prevalence of dual resistance (to clarithromycin and metronidazole) in high-resistance areas is taken into account. A recent review suggests that concomitant therapy (PPI, clarithromycin, amoxicillin and metronidazole), which is a common treatment regimen in many countries as a first-line treatment, should not be used if the prevalence of dual resistances is more than 15% [27].

Bismuth quadruple: proton pump inhibitor (PPI); bismuth, tetracycline and metronidazole. Levofloxacin quadruple: PPI, levofloxacin, amoxicillin and bismuth. Levofloxacin triple: identical eradication regimen, but without bismuth. Clarithromycin triple: PPI, clarithromycin and amoxicillin; only used if clarithromycin sensitivity is known or if it is an effective eradication regimen in the specific geographical area. Non-bismuth quadruple (concomitant): PPI, clarithromycin, amoxicillin and metronidazole. In geographical areas with high fluoroquinolone resistance (>15%), the combination of bismuth with other antibiotics, high-dose dual PPI–amoxicillin or rifabutin, could be an alternative treatment.

Another consequence of high resistance rates is that treatment duration has increased in order to achieve optimal eradication rates. The European consensus recommends 14 days of treatment for a concomitant regimen (PPI, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole) instead of 10 days. A study from Hp-EuReg (European registry on the management of *Helicobacter pylori* infection) shows a higher eradication rate in 14-day regimens compared to 10-day regimens [28]. Another real-life study comparing 10-day versus 14-day regimens demonstrated similar data, with higher eradication rates in the 14-day group (96.1% vs. 80%) [29]. A Spanish study recently published by our group showed higher eradication rates for longer treatment regimens, with a 56.7% rate for 7 days, 72.6% for 10 days and 82.3% for 14 days [30].

Other treatment regimens are following the same trend of increased duration. The Maastricht VI consensus recommends continuing bismuth quadruple therapy (PPI, bismuth, tetracycline and metronidazole) for 14 days (10-day therapy can also be considered if it presents the same effectiveness), although more studies should be conducted to better define the optimum treatment duration in populations for which the resistance pattern is known [11].

In conclusion, the current increase in antibiotic resistance is an important problem in *H. pylori* infection management, which determines the need to use a greater number of antibiotics in eradication regimens, to not use certain drugs in areas with a high rate of resistance and to carry out longer antibiotic treatment.

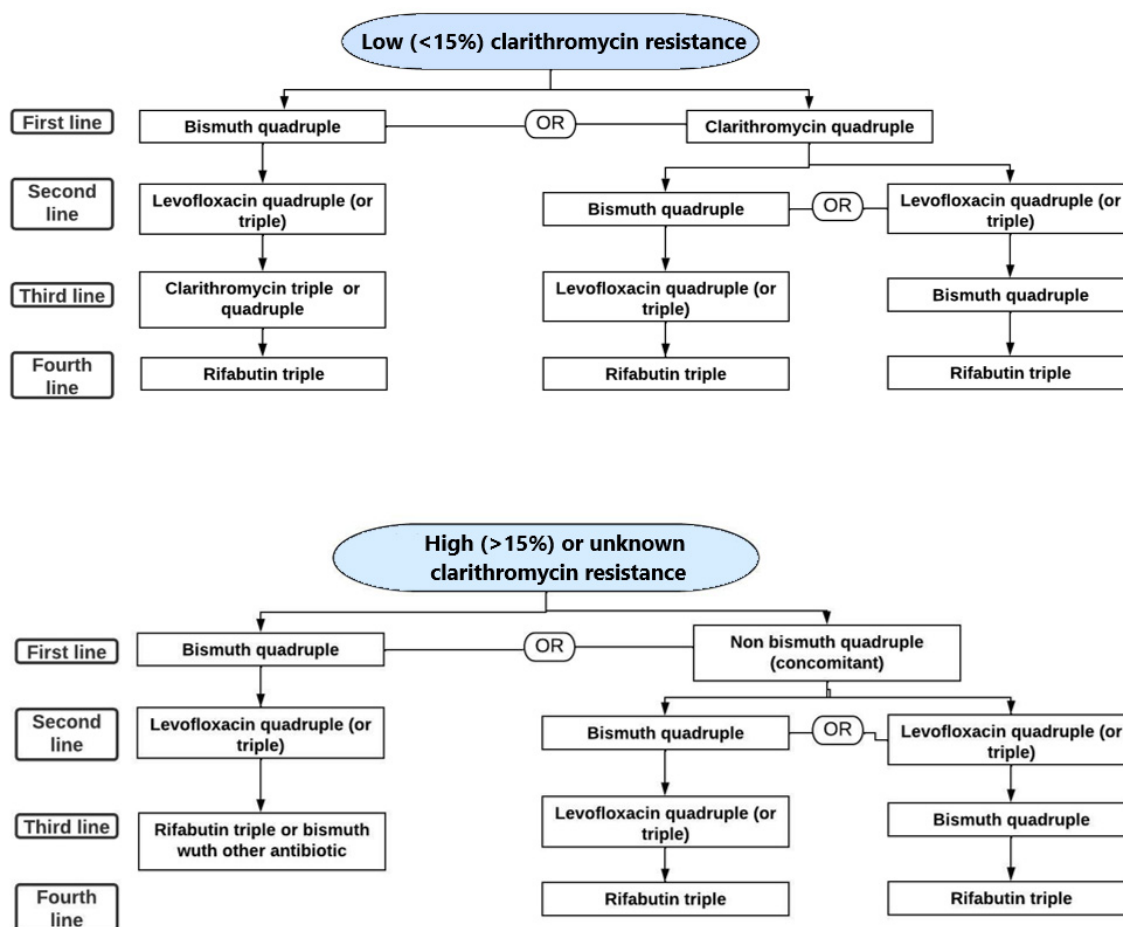


Figure 1. Algorithm for empirical *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication if individual antibiotic susceptibility testing is not available (Adapted from the Maastricht VI/Florence consensus report). REFERENCE 11

4. Diagnosis and Treatment of *H. pylori* Infection by Gastroenterologists in Real Clinical Practice

The adaptation of daily clinical practice to current guidelines' recommendations is a very important point in the approach to *H. pylori* infection management. The request for a *H. pylori* infection diagnosis for conditions that are not recommended in the guidelines and the use of ineffective antibiotic treatments can worsen the problem of increased antibiotic resistance. Due to all these circumstances, it is essential to incorporate the current guidelines into daily care activities as soon as possible, even if this implies a process of continuous updating of *H. pylori* infection management.

Some studies have assessed the management of *H. pylori* infection, mainly by gastroenterologists who, until a few years ago, were those who mainly managed *H. pylori* infection. A study published by our group showed that *H. pylori* diagnosis and treatment by a gastroenterologist was suboptimal. It showed a 7.2% rate of inappropriate requests for a urea breath test to investigate *H. pylori* infection, according to national guidelines [31,32]. The most frequent inappropriate indications were gluten intolerance, heartburn and diarrhea. Gastroenterologist treatment prescriptions were also suboptimal. Only 73.9% of the treatment regimens prescribed were considered appropriate, which was linked to low eradication rates (81.4%) [33].

Another study by the Hp-EuReg group concluded that *H. pylori* infection management by European gastroenterologists needs to improve. *H. pylori* infection management was extremely heterogeneous, with strong regional differences. The triple therapies not recommended in most countries because of the increase in antibiotic resistance. These therapies

are in a state of disuse in southern Europe and their use is declining in Eastern Europe, but they are still used in northern Europe. This use of inadequate treatment regimens causes a high rate of failures and low eradication rates (63.2–86.6% in patients who receive triple therapy). These data could be the result of an incomplete incorporation of the last consensus documents' statements, which recommended changing from triple to quadruple therapies. Globally, triple therapies decreased from 50% to 32% between 2013 and 2018 in parallel with increasing eradication rates, which are now close to a 90% cure rate [28]. These data are similar to that of a Chinese study based on personal surveys. Up to 40% of the respondents did not follow diagnosis recommendations, less than 70% prescribed adequate eradication regimens and 20% of respondents did not confirm eradication after antibiotic treatment [34].

Due to this incomplete penetration of the clinical practice guidelines, some studies have investigated the most common mistakes in clinical practice among gastroenterologists. A European study found that the most repeated mistakes were the use of the standard triple therapy, the prescription of eradication therapy for only 7 to 10 days, the use of a low dose of PPI, the recurrence of the prescription of the same antibiotics after an eradication failure and the absence of confirmation of eradication success. However, there are also positive data because time-trend analyses showed progressively greater compliance with guidelines [35].

Therefore, we can conclude that the management of the infection by gastroenterologists needs to improve attempts to achieve a greater penetration of the guidelines in order to increase eradication rates and achieve the target set at >90%. Nevertheless, a progressive trend towards better management of the infection must be acknowledged.

5. The New Role of Primary Care Services in Diagnosis and Treatment of *H. pylori* Infection

Nowadays, dyspepsia is the main symptom for testing *H. pylori* infection. There are a significant number of patients with this condition; according to certain research, 20–45% of the population has dyspepsia symptoms [36], making it a common reason for medical consultations. Of the 54 million outpatient visits to gastroenterologists in the United States, 21.8 million were for abdominal pain, and in over 3 million cases, dyspepsia was the final diagnosis [37].

Primary care physicians (PCPs) are often accustomed to the management of dyspepsia in everyday clinical practice. Approximately 5–7% of patients at primary care-level consults have symptoms that are related to dyspepsia [38,39].

H. pylori infection management has ceased to be a major task for gastroenterologists due to the large number of patients with dyspepsia symptoms and the confirmation of the test-and-treat strategy for non-investigated dyspepsia as a valid method in the infection management [11]. This strategy refers to non-invasive testing for *H. pylori* in patients with dyspeptic symptoms and to eradication of the infection whenever detected [11]. As a result, primary care levels have become more significant in managing *H. pylori* infection in recent years, and currently, PCPs have been placed on the front-line of *H. pylori* management.

In a Spanish study conducted among PCPs, a total of 87.7% of respondents reported they had indicated eradication treatment at least once during the previous years, and 32.8% had prescribed more than 6 eradication regimens [40]. Similar results were observed in other studies reported in Spain, Israel and Croatia, where *H. pylori* infection management performed by PCPs was also very common [41–44].

The question now is to determine whether PCPs manage *H. pylori* infection at least in a similar way to that reported by the specialists in order to detect mistakes and introduce measures to correct them.

Some studies that have assessed the management of *H. pylori* infection specifically in Primary Care Services have shown suboptimal management of the infection at this level. The management is not adequate at different levels, including the indication of diagnosis and treatment of the infection by prescribing inappropriate antibiotic treatments with

consequently lower eradication rates. A Spanish study based on personal surveys to PCPs reported poor adherence to guidelines in 2.8%, a moderate adherence in 77.5% and only an optimal adherence in 19.7% of PCPs [41].

The penetration of guidelines concerning the diagnosis of *H. pylori* infection at the primary care level is not appropriate, and therefore, its management is suboptimal. In an Israelite study focused only in PCPs, *H. pylori* was diagnosed in most cases by the C13-urea breath (UBT) test or fecal antigen test, but 2.8% of the PCPs used serology, which is not recommended by guidelines [42]. A 2008 Spanish study found similar data, with a high percentage (12.7%) of inadequate non-invasive tests used for the diagnosis of *H. pylori* infection [40]. The guidelines recommendations for the discontinuation of antibiotics and PPI 4–6 weeks and 14 days before UBT [11], respectively, were only followed by 40.9% of Israelite PCPs [42], similar to the data of a Croatian study based on PCP surveys [43]. In the second part of the Israeli study, a clear positive time trend was observed in the correct diagnosis of active *H. pylori* infection, with progressively lower use of serology and greater following of the adequate recommendations of PPI and antibiotic interruption before UBT, which increased from 40% to more than 60% [44].

An important step in *H. pylori* diagnosis is the indication to request a *H. pylori* diagnosis test, because *H. pylori* screening is only cost-effective in populations with an intermediate or high incidence of gastric cancer (higher than 15–20 per 100,000), something that cannot be implemented in western countries, where the incidence of gastric cancer is low [45].

In a study published by our group, the inappropriate indication rate (Table 2) was high (35.9%). The most frequent inappropriate request for *H. pylori* diagnosis was gastroesophageal reflux (GERD), following by non-specific abdominal pain [33]. Another Spanish study reported that 18.3% of antibiotic regimens were prescribed for GERD [40]. These data are similar to those reported in other countries. In a Croatian study, a high proportion of PCPs (43.0%) tested for *H. pylori* infection in patients with GERD symptoms [43]. In an Israeli study, 83% of PCPs tested for *H. pylori* infection consistently for this pathology [42]. In a Mexican study, 41.8% of PCPs reported that GERD was an indication for *H. pylori* infection [46]. However, according to international consensus documents, there is no current evidence to test and treat *H. pylori* infection in patients with GERD [11].

Table 2. Indications of eradication according to the III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, Ref. [31].

Non-investigated dyspepsia in patients under 55 years old patients without alarm symptoms (+)
Functional dyspepsia
Peptic ulcer
Personal history of peptic ulcer and treatment with NSAID aspirin (long-term treatment)
Gastric cancer
Family history of (first-degree) gastric cancer
Gastric atrophy or intestinal metaplasia
Gastric (low-grade) MALT lymphoma
Iron deficiency anemia of uncertain aetiology anemia
Idiopathic thrombocytopenic purpura
Vitamin B deficiency of uncertain aetiology

Eradication treatment must be offered to all patients with confirmed *H. pylori* infection. MALT: mucosa-associated lymphoid tissue; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs. +: alarm symptoms (anemia, bleeding, dysphagia, persistent vomiting, abdominal mass loss, and weight loss). Adapted from Ref. [31].

At the treatment level, suboptimal management has also been reported by different studies, which demonstrated a partial penetration of current guidelines. Current guidelines do not recommend triple therapies as first-line eradication regimens because of the high resistance rates to clarithromycin in most countries, which has been associated with low

eradication rates. However, triple therapy is still more frequently prescribed at the primary care level than by gastroenterologists.

In a study conducted in Israel in 2016, 93% of PCPs surveyed prescribed triple therapies as the first-line treatment [42]; this percentage decreased to 62.9% in 2018 after an educational intervention [44]. In a Croatian study, the data were similar, and 66.3% of PCPs prescribed triple therapy as the first treatment line [43]. Data from Spain were similar; in a study based on PCPs surveys, the most commonly used treatment of choice was triple therapy (56.4%) [41], similar to a study conducted by our group, in which triple therapy was prescribed in 63.1% of cases [33]. However, the positive data were that these inappropriate eradication regimens decreased to 18.5% after an educational intervention and to 4.8% for PCPs who received a second educational intervention [33,47].

Data from other continents also demonstrate inappropriate treatment regimen prescription. In Mexico, the most widely used antibiotic regimen was clarithromycin triple therapy (63.8%) [46].

The last important step in the management of *H. pylori* is the control of eradication of the infection, which is mandatory, according to international guidelines [11]. After *H. pylori* eradication treatment, 67.6% of PCPs in Spain always referred to a confirmatory diagnostic method, but 27.7% did so depending on the clinical situation, and 4.7% never tested [41].

Another Spanish study founded similar data. After an eradication regimen, PCPs requested another UBT in 72.4% of patient. Unfortunately, training sessions delivered by gastroenterologists to PCPs to improve *H. pylori* infection management did not improve this goal (69% in primary care centers with training sessions vs. 74.4% in primary care centers without training sessions) [47]. Other studies from different countries reported even worse results. Only 64.7% of Croatian PCPs requested an UBT after an eradication treatment (64.7%) [43], and 43.6% of Israeli PCPs routinely confirmed eradication [42], similar to data published in Ireland (48%) [48]. Studies from Pakistan (12%) [49] and Korea (9.3%) reported the lowest rates for this aspect [50].

Therefore, as we can observe, *H. pylori* infection management is still suboptimal at the primary care level. This could be due to multiple factors. First, the field of action of PCPs is very broad, and although the prescription of antibiotic treatments for *H. pylori* eradication is frequent in clinical practice, it is a minor task in PCPs' activities. In a study, 94% of PCPs prescribed less than 10 eradication treatments per month [41]. The second aspect is that clinical practice guidelines are mostly developed by expert gastroenterologists, and new changes and updates penetrate more slowly at the primary care level (56.2% of Spanish PCPs questioned in a national survey have never read the European consensus document). Furthermore, local antibiotic resistances that condition the success of eradication treatment are usually unknown. Only a minority of doctors responded that they knew the local resistance rate to clarithromycin (13.0%) in Spain [41]. Physicians who claimed to not know these figures underestimated the real resistance rate. The last part of this multifactorial problem is the lack of specific training programs for *H. pylori* infection management by PCPs. Only 33.5% of PCPs claimed to have received a specific course of *H. pylori* infection management or dyspepsia management during their career, and just 27.4% claimed to have received one in the last 5 years [41].

For all these reasons, strategies to improve *H. pylori* infection management at the primary care level must be carried out to achieve better adherence to current guidelines in daily clinical practice.

6. Strategies to Improve *H. pylori* Infection Diagnosis and Treatment—A Long Way to Go

Strategies to improve *H. pylori* infection diagnosis and treatment and, as a consequence, to reduce antibiotic resistance can be grouped into three areas, which include the development of new tools to detect antibiotic resistances for each patient, performing strategies to increase doctors' compliance to current guidelines, and strategies to improve therapeutic compliance by patients.

1. First of all, it is important to accurately investigate local antibiotic resistance, as well as the eradication rates of the different antibiotic regimens, in order to adapt the guidelines for each region. One step forward beyond the investigation of any specific population's antibiotic resistance is to detect the antibiotic resistance to *H. pylori* infection in each patient before they receive any eradication treatment. Traditionally, the gold standard to determine antibiotic resistance was *H. pylori* culture, but this technique is not very accessible since it is not performed in all hospitals and, consequently, cannot be requested at all primary health centers. This method is slow, expensive and challenging, and it requires an upper GI endoscopy to obtain samples. Nowadays, several methods for the rapid detection of resistance have been developed based on the detection of specific *H. pylori* gene mutations encoding resistance. Those PCR-based molecular techniques are quicker than culture and offer some cost-efficient advantages, but it is still expensive to apply them at the population level. There are reliable kits to detect resistance to clarithromycin, tetracycline and levofloxacin. In contrast, diagnosis of antibiotic resistance to amoxicillin and metronidazole is still difficult due to the multiple biological mechanisms by which these forms of antibiotic resistance are developed [8]. Another problem of those PCR-based molecular techniques is that, although they can be applied to a large number of samples, they currently only have adequate sensitivity and specificity in gastric samples that require endoscopy. Therefore, future research on PCR techniques based on next-generation sequencing technologies should be aimed at being able to detect a greater number of mutations for the whole bacterial resistome. Finally, those techniques should be able to be applied reliably in non-invasive samples, such as stool samples, to apply them at the population level [8,14].
2. To improve *H. pylori* infection management, it is essential to develop new strategies in order to adapt national and international consensus documents to daily clinical practice. Several studies have demonstrated that infection management is suboptimal in both gastroenterologists and PCPs, but very few studies have evaluated strategies to improve it, especially at the primary care level, where a large number of eradication treatments are now being prescribed. In a study from Israel, PCPs received three interventions. Firstly, printed materials were distributed to PCPs. These previously printed materials summarized and explained the implications of *H. pylori* infection and antibiotic regimens based on current guidelines. Secondly, trained personnel carried out an educational visit. During the visits, previously sent written materials were discussed. Finally, a virtual platform was developed through which PCPs could interact with a gastroenterologist who answered their questions in less than an hour. The platform made it possible to respond to comments and for the rest of the participants to see them. [44]. After those interventions, *H. pylori* infection first-line treatment compliance with the guidelines improved, mainly in the group who used the social media platform. Our group evaluated two different strategies in a large group of PCPs. Firstly, we evaluated the implementation of sending written recommendations (indications of *H. pylori* diagnosis and antibiotic treatments according to current guidelines). This intervention improved the use of adequate antibiotic treatments and had an impact in improving the infection eradication rates at Primary Care Level (it improved from 63.7% to 81.4%). On the other hand, this intervention did not improve indications for the *H. pylori* diagnosis [33]. In a second study, we evaluated the effect of sending written recommendations based on current national consensus documents to PCPs, followed by group oral training sessions, compared to sending those written recommendations alone. Giving training sessions was an effective strategy to improve the appropriateness of treatment prescriptions compared to providing just written recommendations only. However, this strategy did not improve the appropriateness of indications for UBT requests or eradication rates [47].
3. Finally, some studies have evaluated patient-based strategies. A prospective clinical trial in China demonstrated an improvement in eradication rates via sending text mes-

sages. On the other hand, another Chinese retrospective study did not demonstrate an improvement in eradication rates via the use of patient–doctor text messages. Finally, a meta-analysis did show that patient education positively influences therapeutic adherence and eradication rates. [51–53].

7. Conclusions

In conclusion, many strategies to improve *H. pylori* infection diagnosis and treatment have been developed and are successful in most cases. However, the diagnosis and management of the infection are still suboptimal, and it is necessary to continue developing new strategies for their improvement at all levels. The progressive increase in antibiotic resistances represents a real and serious health problem. The improvement and development of diagnostic methods, such as PCR-based molecular techniques, can be promising tools to detect antibiotic resistance at an individual level and, thus, be able to offer targeted antibiotic treatment. Another strategy must be to achieve high levels of appropriate *H. pylori* diagnosis and treatment at both the GI specialist and PCP levels.

Author Contributions: Conceptualization, E.A., C.S. and A.L.; writing—original draft preparation, E.A.; writing—review and editing, E.A., C.S. and A.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Marshall, B.J.; Warren, J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* **1984**, *1*, 1311–1315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. de Martel, C.; Georges, D.; Bray, F.; Ferlay, J.; Clifford, G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Health* **2020**, *8*, e180–e190. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Moodley, Y.; Linz, B.; Bond, R.P.; Nieuwoudt, M.; Soodyall, H.; Schlebusch, C.M.; Bernhoft, S.; Hale, J.; Suerbaum, S.; Mugisha, L.; et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog.* **2012**, *8*, e1002693. [[CrossRef](#)]
4. Hooi, J.K.Y.; Lai, W.Y.; Ng, W.K.; Suen, M.M.Y.; Underwood, F.E.; Tanyingoh, D.; Malfertheiner, P.; Graham, D.Y.; Wong, V.W.S.; Wu, J.C.Y.; et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* **2017**, *153*, 420–429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Burucoa, C.; Axon, A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* **2017**, *22* (Suppl. S1), 1–5. [[CrossRef](#)]
6. Leja, M.; Grinberga-Derica, I.; Bilgiler, C.; Steininger, C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* **2019**, *24* (Suppl. S1), e12635. [[CrossRef](#)]
7. de Brito, B.B.; da Silva, F.A.F.; Soares, A.S.; Pereira, V.A.; Santos, M.L.C.; Sampaio, M.M.; Neves, P.H.M.; de Melo, F.F. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J. Gastroenterol.* **2019**, *25*, 5578–5589. [[CrossRef](#)]
8. Tshibangu-Kabamba, E.; Yamaoka, Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance—From biology to clinical implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *18*, 613–629. [[CrossRef](#)]
9. Sugano, K.; Tack, J.; Kuipers, E.J.; Graham, D.Y.; El-Omar, E.M.; Miura, S.; Haruma, K.; Asaka, M.; Uemura, N.; Malfertheiner, P.; et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* **2015**, *64*, 1353–1367. [[CrossRef](#)]
10. Malfertheiner, P.; Megraud, F.; O’Morain, C.A.; Gisbert, J.P.; Kuipers, E.J.; Axon, A.T.; Bazzoli, F.; Gasbarrini, A.; Atherton, J.; Graham, D.Y.; et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* **2017**, *66*, 6–30. [[CrossRef](#)]
11. Malfertheiner, P.; Megraud, F.; Rokkas, T.; Gisbert, J.P.; Liou, J.M.; Schulz, C.; Gasbarrini, A.; Hunt, R.H.; Leja, M.; O’Morain, C.; et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* **2022**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Gisbert, J.P.; Alcedo, J.; Amador, J.; Bujanda, L.; Calvet, X.; Castro-Fernandez, M.; Fernandez-Salazar, L.; Gene, E.; Lanás, A.; Lucendo, A.J.; et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *45*, 392–417. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Wang, Y.K.; Kuo, F.C.; Liu, C.J.; Wu, M.C.; Shih, H.Y.; Wang, S.S.; Wu, J.Y.; Kuo, C.H.; Huang, Y.K.; Wu, D.C. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J. Gastroenterol.* **2015**, *21*, 11221–11235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Qiu, E.; Li, Z.; Han, S. Methods for detection of *Helicobacter pylori* from stool sample: Current options and developments. *Braz. J. Microbiol.* **2021**, *52*, 2057–2062. [\[CrossRef\]](#)
15. Sun, L.; Talarico, S.; Yao, L.; He, L.; Self, S.; You, Y.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Guo, Y.; Liu, G.; et al. Droplet Digital PCR-Based Detection of Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates Reveals Frequent Heteroresistance. *J. Clin. Microbiol.* **2018**, *56*, e00019–18. [\[CrossRef\]](#)
16. Beckman, E.; Saracino, I.; Fiorini, G.; Clark, C.; Slepnev, V.; Patel, D.; Gomez, C.; Ponaka, R.; Elagin, V.; Vaira, D. A Novel Stool PCR Test for *Helicobacter pylori* May Predict Clarithromycin Resistance and Eradication of Infection at a High Rate. *J. Clin. Microbiol.* **2017**, *55*, 2400–2405. [\[CrossRef\]](#)
17. Keikha, M.; Karbalaie, M. Prevalence of antibiotic heteroresistance associated with *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog.* **2022**, *170*, 105720. [\[CrossRef\]](#)
18. Valle Munoz, J.; Munoz Gomez, P.; Sierra Bernal, C.; de Andres, E.; Gomez Hernando, C.; Gomez Rodriguez, R. Tailored *Helicobacter pylori* eradication based on prior intake of macrolide antibiotics allows the use of triple therapy with optimal results in an area with high clarithromycin resistance. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **2019**, *111*, 655–661. [\[CrossRef\]](#)
19. Kasahun, G.G.; Demoz, G.T.; Desta, D.M. Primary Resistance Pattern of *Helicobacter pylori* to Antibiotics in Adult Population: A Systematic Review. *Infect. Drug Resist.* **2020**, *13*, 1567–1573. [\[CrossRef\]](#)
20. Van Boeckel, T.P.; Gandra, S.; Ashok, A.; Caudron, Q.; Grenfell, B.T.; Levin, S.A.; Laxminarayan, R. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect. Dis.* **2014**, *14*, 742–750. [\[CrossRef\]](#)
21. Bujanda, L.; Nyssen, O.P.; Vaira, D.; Saracino, I.M.; Fiorini, G.; Lerang, F.; Georgopoulos, S.; Tepes, B.; Heluwaert, F.; Gasbarrini, A.; et al. Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in the Period 2013–2020: Results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics* **2021**, *10*, 1058. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Tacconelli, E.; Carrara, E.; Savoldi, A.; Harbarth, S.; Mendelson, M.; Monnet, D.L.; Pulcini, C.; Kahlmeter, G.; Kluytmans, J.; Carmeli, Y.; et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* **2018**, *18*, 318–327. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Lee, J.Y.; Kim, N.; Nam, R.H.; In Choi, S.; Lee, J.W.; Lee, D.H. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 to 2018. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12660. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Kuo, Y.T.; Liou, J.M.; El-Omar, E.M.; Wu, J.Y.; Leow, A.H.R.; Goh, K.L.; Das, R.; Lu, H.; Lin, J.T.; Tu, Y.K.; et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *2*, 707–715. [\[CrossRef\]](#)
25. Camargo, M.C.; Garcia, A.; Riquelme, A.; Otero, W.; Camargo, C.A.; Hernandez-Garcia, T.; Candia, R.; Bruce, M.G.; Rabkin, C.S. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: A systematic review in Latin America. *Am. J. Gastroenterol.* **2014**, *109*, 485–495. [\[CrossRef\]](#)
26. Hulten, K.G.; Lamberth, L.B.; Kalfus, I.N.; Graham, D.Y. National and Regional US Antibiotic Resistance to *Helicobacter pylori*: Lessons From a Clinical Trial. *Gastroenterology* **2021**, *161*, 342–344. [\[CrossRef\]](#)
27. Ma, G.J. *Frontiers in Anti-Infective Drug Discovery*; Atta-ur-Rahman, Choudhary, M.I., Eds.; Bentham Science Publishers: Sharjah, United Arab Emirates, 2020.
28. Nyssen, O.P.; Bordin, D.; Tepes, B.; Perez-Aisa, A.; Vaira, D.; Caldas, M.; Bujanda, L.; Castro-Fernandez, M.; Lerang, F.; Leja, M.; et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): Patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut* **2021**, *70*, 40–54. [\[CrossRef\]](#)
29. Romano, M.; Gravina, A.G.; Nardone, G.; Federico, A.; Dallio, M.; Martorano, M.; Mucherino, C.; Romiti, A.; Avallone, L.; Granata, L.; et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistance: A real-life study. *Helicobacter* **2020**, *25*, e12694. [\[CrossRef\]](#)
30. Arino Perez, I.; Martinez-Dominguez, S.J.; Alfaro Almajano, E.; Carrera-Lasfuentes, P.; Lanas, A. Management of *Helicobacter Pylori* Infection and Effectiveness Rates in Daily Clinical Practice in Spain: 2010–2019. *Antibiotics* **2022**, *11*, 698. [\[CrossRef\]](#)
31. Gisbert, J.P.; Calvet, X.; Bermejo, F.; Boixeda, D.; Bory, F.; Bujanda, L.; Castro-Fernandez, M.; Dominguez-Munoz, E.; Elizalde, J.I.; Forne, M.; et al. [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *36*, 340–374. [\[CrossRef\]](#)
32. Gisbert, J.P.; Molina-Infante, J.; Amador, J.; Bermejo, F.; Bujanda, L.; Calvet, X.; Castro-Fernandez, M.; Cuadrado-Lavin, A.; Elizalde, J.I.; Gene, E.; et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol. Hepatol.* **2016**, *39*, 697–721. [\[CrossRef\]](#)
33. Laredo, V.; Sostres, C.; Alfaro, E.; Arroyo, M.T.; Lanas, A. Management of *Helicobacter pylori* infection at the primary care level. The implementation of specific counseling improves eradication rates. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12586. [\[CrossRef\]](#)
34. Song, C.; Xie, C.; Zhu, Y.; Liu, W.; Zhang, G.; He, S.; Zheng, P.; Lan, C.; Zhang, Z.; Hu, R.; et al. Management of *Helicobacter pylori* infection by clinicians: A nationwide survey in a developing country. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12656. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Nyssen, O.P.; Vaira, D.; Tepes, B.; Kupcinskis, L.; Bordin, D.; Perez-Aisa, A.; Gasbarrini, A.; Castro-Fernandez, M.; Bujanda, L.; Garre, A.; et al. Room for Improvement in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Lessons from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *J. Clin. Gastroenterol.* **2022**, *56*, e98–e108. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Mahadeva, S.; Goh, K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. *World J. Gastroenterol.* **2006**, *12*, 2661–2666. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

37. Peery, A.F.; Crockett, S.D.; Murphy, C.C.; Lund, J.L.; Dellon, E.S.; Williams, J.L.; Jensen, E.T.; Shaheen, N.J.; Barritt, A.S.; Lieber, S.R.; et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 254–272. [\[CrossRef\]](#)
38. Veldhuyzen van Zanten, S.J.; Bradette, M.; Chiba, N.; Armstrong, D.; Barkun, A.; Flook, N.; Thomson, A.; Bursey, F.; Canadian Dyspepsia Working, G. Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: An update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool. *Can. J. Gastroenterol.* **2005**, *19*, 285–303. [\[CrossRef\]](#)
39. Milivojevic, V.; Rankovic, I.; Krstic, M.N.; Milosavljevic, T. Dyspepsia Challenge in Primary Care Gastroenterology. *Dig. Dis.* **2022**, *40*, 270–275. [\[CrossRef\]](#)
40. Gene, E.; Sanchez-Delgado, J.; Calvet, X.; Azagra, R. [Management of Helicobacter pylori infection in primary care in Spain]. *Gastroenterol. Hepatol.* **2008**, *31*, 327–334. [\[CrossRef\]](#)
41. McNicholl, A.G.; Amador, J.; Ricote, M.; Canones-Garzon, P.J.; Gene, E.; Calvet, X.; Gisbert, J.P.; Spanish Primary Care Societies SEMFyC; SEMERGEN and SEMG, the Spanish Association of Gastroenterology; OPTICARE Long-Term Educational Project. Spanish primary care survey on the management of Helicobacter pylori infection and dyspepsia: Information, attitudes, and decisions. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12593. [\[CrossRef\]](#)
42. Boltin, D.; Kimchi, N.; Dickman, R.; Gingold-Belfer, R.; Niv, Y.; Birkenfeld, S. Attitudes and practice related to Helicobacter pylori infection among primary care physicians. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2016**, *28*, 1035–1040. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Jukic, I.; Vukovic, J.; Rusic, D.; Bozic, J.; Bukic, J.; Leskur, D.; Seselja Perisin, A.; Modun, D. Adherence to Maastricht V/Florence consensus report for the management of Helicobacter pylori infection among primary care physicians and medical students in Croatia: A cross-sectional study. *Helicobacter* **2021**, *26*, e12775. [\[CrossRef\]](#)
44. Boltin, D.; Dotan, I.; Birkenfeld, S. Improvement in the implementation of Helicobacter pylori management guidelines among primary care physicians following a targeted educational intervention. *Ann. Gastroenterol.* **2019**, *32*, 52–59. [\[CrossRef\]](#)
45. Liou, J.M.; Malfertheiner, P.; Lee, Y.C.; Sheu, B.S.; Sugano, K.; Cheng, H.C.; Yeoh, K.G.; Hsu, P.I.; Goh, K.L.; Mahachai, V.; et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: The Taipei global consensus. *Gut* **2020**, *69*, 2093–2112. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Cano-Contreras, A.D.; Rascon, O.; Amieva-Balmori, M.; Rios-Galvez, S.; Maza, Y.J.; Meixueiro-Daza, A.; Roesch-Dietlen, F.; Remes-Troche, J.M. Approach, attitudes, and knowledge of general practitioners in relation to Helicobacter pylori is inadequate. There is much room for improvement! *Rev. Gastroenterol. Mex. Engl. Ed.* **2018**, *83*, 16–24. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Alfaro, E.; Martinez-Dominguez, S.J.; Laredo, V.; Lanas, A.; Sostres, C. Evaluation of Different Strategies to Improve the Management of Helicobacter pylori Infection at the Primary Care Level: Training Sessions Increase Prescription Appropriateness of Treatment Regimens. *Antibiotics* **2022**, *11*, 1746. [\[CrossRef\]](#)
48. Bennett, K.; Feely, J.; Thornton, O.; Dobson, M.; O'Morain, C.A.; O'Connor, H.J. Impact of Helicobacter pylori on the management of dyspepsia in primary care. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2006**, *24*, 637–641. [\[CrossRef\]](#)
49. Ahmed, S.; Salih, M.; Jafri, W.; Ali Shah, H.; Hamid, S. Helicobacter pylori infection: Approach of primary care physicians in a developing country. *BMC Gastroenterol.* **2009**, *9*, 23. [\[CrossRef\]](#)
50. Kim, B.G.; Kim, J.W.; Jeong, J.B.; Jung, Y.J.; Lee, K.L.; Park, Y.S.; Hwang, J.H.; Kim, J.U.; Kim, N.Y.; Lee, D.H.; et al. Discrepancies between primary physician practice and treatment guidelines for Helicobacter pylori infection in Korea. *World J. Gastroenterol.* **2006**, *12*, 66–69. [\[CrossRef\]](#)
51. Lin, B.S.; Li, Y.Y.; Qiao, C.; Liu, J.; Wang, J.; Wan, M.; Lin, M.J.; Zhang, W.L.; Ding, Y.M.; Kong, Q.Z.; et al. Implementation of WeChat-based patient-doctor interaction in the management of Helicobacter pylori infection: A propensity score matching analysis. *J. Dig. Dis.* **2022**, *23*, 280–287. [\[CrossRef\]](#)
52. Zha, J.; Li, Y.Y.; Qu, J.Y.; Yang, X.X.; Han, Z.X.; Zuo, X. Effects of enhanced education for patients with the Helicobacter pylori infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* **2022**, *27*, e12880. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Wang, T.; Yang, X.; Li, Y.; Li, L.; Liu, J.; Ji, C.; Sun, Y.; Li, Y.; Zuo, X. Twice daily short-message-based re-education could improve Helicobacter pylori eradication rate in young population: A prospective randomized controlled study. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12569. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Bibliografía Metodología y Resultados

1. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. [III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection]. Gastroenterol Hepatol. 2013;36(5):340-74.
2. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(10):697-721.
3. Adrián Gerald McNicholl JAR, Xavier Calvet Calvo, Javier Molina-Infante, Javier P. Gisbert. Diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. Flujogramas de gestión clínica en las patologías digestivas más prevalentes - Protocolos de actuación consensuados entre médicos de familia y gastroenterólogos: AEGastrum-semFYC.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012;61(5):646-64.

Discusión general y conclusiones

El manejo de la infección por *H. pylori* se está modificando de forma progresiva. Actualmente se está produciendo un incremento muy importante en el número de TA solicitados para el estudio de la infección por *H. pylori* fundamentalmente desde que se validó la estrategia de *test and treat* para el manejo de la dispepsia (1, 2). Por otra parte, y de forma simultánea se está produciendo un cambio en el manejo de la infección por *H. pylori* y esta se diagnostica y trata fundamentalmente por los MAP.

La monitorización del manejo que se realiza de la infección es necesaria y muy importante debido a las implicaciones que un diagnóstico y tratamiento erróneos pueden conllevar para el sistema sanitario como el uso indebido de antibióticos o aumento de las resistencias antibióticas. El diagnóstico y el tratamiento de la infección deben adecuarse a las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales o nacionales vigentes actuales.

En el *Capítulo 1* realizamos un análisis del manejo de la infección por *H. pylori* pudiéndose apreciar que en Atención Primaria existe un elevado número de TA solicitados de forma inapropiada (35.9%), de acuerdo a las indicaciones recogidas en las guías de práctica clínica(3). La indicación inadecuada más frecuente fue el reflujo gastroesofágico, aunque en numerosos estudios se ha demostrado que no existe evidencia para el estudio de *H. pylori* en pacientes con dicha patología y por tanto esta indicación no está recogida en ninguna guía de práctica clínica vigente ni en ediciones anteriores (3-6). Otra indicación inadecuada fue la realización de TA en pacientes con clínica dispéptica mayores de 55 años, en los cuales la primera prueba diagnóstica indicada es la realización de una gastroscopia debido al riesgo de neoplasia gástrica(3, 6). Estos datos son similares a los que se observan en otros estudios nacionales y en otros países, por ejemplo en un estudio croata un 43% de los MAP solicitaban TA en pacientes con síntomas de reflujo(7), similar al 41% de otro estudio mexicano(8) y por debajo de un estudio israelí donde los MAP solicitaban TA en casos de reflujo, hasta en el 83% de los casos(9).

Las pautas antibióticas prescritas son otro aspecto fundamental en el manejo de la infección por *H. pylori*. En la actualidad, las terapias triples se desaconsejan en las guías nacionales e internacionales ya que la tasa de erradicación con las mismas es baja y no alcanza el límite marcado del 90% para que un régimen antibiótico se considere válido(1, 4). Pese a esta recomendación, en el estudio del *Capítulo 1* se pudo apreciar que su uso entre los MAP durante el periodo preintervención es muy común, siendo la pauta elegida en el 63.1% de los casos. Estos

datos son similares a otros países como Israel, donde un 93% de los MAP prescribieron pautas triples o Croacia, donde un 66.3% de los MAP prescriben estas pautas(7, 9). Este uso de pautas antibióticas inadecuadas se ve reflejado, en nuestro estudio, en unas tasas de erradicación muy bajas (63.7%), lejanas al gold- standard del 90%.

Con estos datos, por tanto, se puede concluir de manera inequívoca que el manejo de la infección por *H. pylori* es subóptimo y tiene un importante margen de mejora. Por este motivo desarrollamos una estrategia basada en el envío a los MAP de recomendaciones escritas y específicas para cada paciente. En ellas se puntualizaban las indicaciones adecuadas para solicitar un TA y las pautas antibióticas recomendadas de acuerdo con las guías nacionales y documentos de consenso.

La limitación fundamental del estudio del *Capítulo 1* fue su naturaleza observacional, pese a que incluye una segunda parte prospectiva, pero en la que no se pudieron controlar aspectos relacionados con los ensayos clínicos como la aleatorización y el enmascaramiento.

Para tratar de mejorar el manejo de la infección por *H. pylori* entre los MAP puesto que son quienes manejan la mayoría de las infecciones por *H. pylori* en la actualidad y quienes presentan unos peores resultados en el manejo de la misma se desarrollaron diferentes intervenciones en los estudios de los *Capítulos 1 y 2*.

En la segunda parte del estudio del *Capítulo 1*, tras la realización de la intervención, esta tuvo un resultado global adecuado, pero si analizamos los diferentes puntos sobre los que queríamos intervenir para la mejora del manejo de *H. pylori* el resultado es dispar. Con estas recomendaciones no se consiguió mejorar la solicitud de TA por indicaciones apropiadas recogidas en las guías de consenso vigentes(3). Por otra parte, sí que mejoró significativamente el uso de pautas antibióticas adecuadas, descendiendo el uso de pautas triples del 63.1% al 18.5%, lo que se tradujo en una importante mejora en las tasas de erradicación que aumentaron desde el 67.3% al 79.2%(5, 6).

Por todo ello, podemos concluir en relación al estudio del *Capítulo 1* que el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* no es adecuado al no ajustarse en muchos casos a las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes. Así mismo, el envío de recomendaciones específicas a los MAP mejoró el uso de pautas antibióticas adecuadas y las tasas de erradicación pero no las indicaciones para solicitar TA.

Con los resultados obtenidos en el estudio del *Capítulo 1*, consideramos la necesidad de diseñar

y evaluar nuevas estrategias para la mejora del manejo de la infección por *H. pylori*. Como se ha detallado previamente la estrategia de enviar recomendaciones específicas de cada paciente a los MAP es una estrategia válida, mejorando el uso de pautas antibióticas adecuadas y las tasas de erradicación aunque esta estrategia no consiguió mejorar las indicaciones para realizar TA.

Previamente, en algunos estudios se objetivó que la realización de sesiones formativas presenciales cara a cara eran una herramienta adecuada para mejorar la práctica clínica diaria de los profesionales de la salud y que el uso de materiales didácticos impresos podía ayudar también a este objetivo(10, 11).

En cuanto al manejo de la infección por *H. pylori* se habían desarrollado previamente algunos estudios que evalúan estrategias para mejorar el manejo de la infección por *H. pylori* pero en muchos casos se centran solo en el uso de antibióticos adecuados, sin abordar el diagnóstico de la infección que consideramos fundamental ya que el sobrediagnóstico de infecciones también provoca un sobretratamiento de las mismas con el riesgo de aumento de las resistencias antibióticas(12).

En el estudio del *Capítulo 2* comparamos la estrategia del envío de recomendaciones específicas a los MAP con la realización de sesiones formativas presenciales, asociadas al envío de recomendaciones específicas. Estas sesiones se realizaron en cuatro Centros de Salud de nuestra área que voluntariamente quisieron recibirlas y tras finalizar la misma, los MAP recibieron material formativo sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* basado en las guías de práctica clínica y documentos de consenso vigentes en el momento del estudio (3, 5, 13).

Los resultados de esta estrategia son dispares. Analizando punto por punto los objetivos del estudio, en cuanto a las indicaciones adecuadas de los TA se aprecia una tendencia positiva entre la primera fase y los centros de salud que recibieron sesiones formativas, pero no se observaron diferencias entre centros de salud que recibieron la formación y los que no la recibieron. Esto se podría explicar por la progresiva adquisición de conocimientos y la adaptación de la práctica clínica diaria a las recomendaciones de las guías de práctica clínica por los MAP.

Si evaluamos los tratamientos antibióticos adecuados, se objetiva una importante mejora de las pautas antibióticas adecuadas que aumentan desde el 75.3% al 94% en los Centros de salud que recibieron formación y al 85.6% en los Centros de salud que no la recibieron. Por tanto, aunque como en el caso de las indicaciones antibióticas adecuadas, se puede explicar por un efecto

temporal de adaptación progresiva de la práctica clínica a las guías vigentes, se aprecia también que la realización de sesiones formativas consigue mejorar el uso de pautas antibióticas adecuadas, lo que también se ve reflejado en el uso de pautas triples que apenas suponen un 4.8% de las prescritas en centros de salud con sesiones formativas frente al 13.6% de aquellos que no las recibieron.

Pese a esta mejora en la prescripción de pautas antibióticas adecuadas, en el estudio objetivamos un sorprendente y paradójico descenso de las tasas de erradicación del 79.5% al 69% en Centros de salud con sesiones y 66.1% en Centros de salud sin sesiones. Por este motivo realizamos un subanálisis únicamente con los pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico adecuado pero las tasas de erradicación fueron similares. Este hallazgo creemos que puede deberse a un incremento en las tasas de resistencias antibióticas, que se han descrito en otros estudios nacionales en los que se determinó que en 2020 sólo un 36% de los pacientes naïve que nunca habían recibido tratamiento para la infección por *H. pylori* no presentaban resistencias antibióticas, frente al 49% en 2013(14). Sin embargo, para confirmar esta sospecha de un incremento en las resistencias antibióticas serían necesarios estudios microbiológicos específicos en nuestra población local. También podría influir en este punto, algunos aspectos relacionados con el paciente como la adherencia terapéutica al mismo ya que pautas antibióticas incompletas condicionarían una baja tasa de erradicación.

Las principales limitaciones del estudio del *Capítulo 2* son la ausencia de aleatorización, el escaso número de centros de salud y la heterogeneidad en cuanto al número de pacientes de los diferentes grupos del estudio, pero se trata de un estudio prospectivo con una elevada muestra global que permite analizar la práctica clínica diaria de los MAP y evaluar diferentes estrategias en la mejora del manejo de la infección por *H. pylori*.

Como conclusión del estudio de *Capítulo 2*, la estrategia de realizar sesiones formativas asociadas al envío de recomendaciones específicas mejora las prescripciones antibióticas pero no las indicaciones para solicitar tests para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* por lo que sigue siendo necesario el desarrollo y la validación de estrategias que mejoren este aspecto. Por otra parte, es necesaria la realización de estudios microbiológicos en nuestra población para determinar las tasas de resistencia antibióticas actuales, lo cual podría influir en los regímenes antibióticos recomendados para conseguir mantener el gold-standard del 90%.

Una vez valorado el manejo de la infección por *H. pylori* por los MAP, también consideramos relevante el análisis del manejo de la infección por parte de los gastroenterólogos. Aunque de

forma cada vez más minoritaria, el manejo de la infección por *H. pylori* es una actividad todavía muy frecuente y habitual en la práctica clínica diaria, por lo que es necesario al igual que con los MAP realizar una monitorización del manejo a nivel diagnóstico y terapéutico para poder conocer los errores cometidos más frecuentes y así poder desarrollar estrategias de mejora.

En el *Capítulo 1* se realizó un análisis de los datos obtenidos del manejo de la infección por parte de los gastroenterólogos en la fase previa a la intervención objetivándose mejores resultados en todos los puntos analizados comparados con los MAP aunque estos no son completamente idóneos. De todos los TA solicitados, sólo un 7.2% de los mismos tenían una indicación errónea, frente al 35.9% de los solicitados por los MAP. En cuanto al uso de pautas triples, este es mucho menor entre los gastroenterólogos que entre los MAP, un 29.7% frente al 63.1% lo que se traduce en tasas de erradicación mucho más altas de un 81.4%, frente al 63.7% de las obtenidas por los MAP.

En el *Capítulo 3* también se desarrolló un estudio para monitorizar el manejo de la infección por *H. pylori* por parte de los gastroenterólogos entre 2010 y 2020 en base a los datos aportados por el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y el Hospital Obispo Polanco de Teruel para el Registro Europeo de manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg), un registro internacional, multicéntrico y observacional promovido por el Grupo Europeo de estudio de *Helicobacter* y la microbiota (EHMSG).

A nivel diagnóstico en este estudio se aprecia que solo en un 1.7% de los casos la indicación del diagnóstico fue errónea. Este porcentaje es menor a los datos obtenidos en el estudio del *Capítulo 1* donde hasta en un 7.2% de las indicaciones para el diagnóstico de *H. pylori* eran erróneas y es sustancialmente más bajo que entre los MAP que presentaban un 35.9% de indicaciones diagnósticas inadecuadas en la fase pre-intervención del estudio del *Capítulo 1* o del 33% entre los MAP que habían recibido sesiones formativas y recomendaciones específicas en el estudio de *Capítulo 2*.

Otro punto importante en relación al diagnóstico es que en este estudio se ha objetivado un uso excesivo de endoscopias para el diagnóstico de hasta el 56% en pacientes menores de 55 años y que presentaban una clínica dispéptica sin signos ni síntomas de alarma. El aspecto más importante en relación al uso excesivo de gastroscopias deriva principalmente en un aumento de los costes sanitarios.

Por otra parte, en las guías de práctica clínica se indica que en pacientes con dispepsia mayores de 55 años o con signos y síntomas de alarma es necesaria la realización de una endoscopia por

el aumento del riesgo de cáncer gástrico. Pese a ello, en el estudio del *Capítulo 3* encontramos que en un 22.4% de los pacientes con signos y síntomas de alarma se realizó un TA con el consiguiente riesgo de infradiagnosticar una neoplasia gástrica. Pese a ello, estos datos deben interpretarse con cuidado ya que se desconoce si a estos pacientes se les había realizado una gastroscopia previamente al estudio en la que no se habían apreciado alteraciones macroscópicas.

A nivel terapéutico, es necesaria la elección de regímenes antibióticos adecuados. Como se menciona previamente, en la actualidad en las guías de práctica clínica no se recomiendan pautas triples debido a su baja tasa de erradicación. En nuestro estudio observamos un uso excesivo de pautas con levofloxacin en primera línea (7.5%) y un uso erróneo de pautas con claritromicina en segunda línea después de un fallo en primera línea a una pauta erradicadora que contenga este antibiótico en un 2.5% de los casos, por debajo de los porcentajes objetivados en otros países Eslovenia (6%), o Rusia (61%)(15).

El último aspecto importante del manejo de la infección por *H. pylori* es la realización de un nuevo test diagnóstico tras la pauta antibiótica para confirmar la erradicación de la infección. En nuestro estudio observamos que en un 2.5% de los pacientes no se realizó el control de la erradicación. Este porcentaje es mucho menor que otros estudios, en un estudio chino (16) un 20% de los gastroenterólogos confirmaban que no realizaban TA de control y en otro estudio en Estados Unidos solo un a un 23.9% de los pacientes se les realizaba un test para confirmar la erradicación(17). En esta falta de confirmación creemos que puede influir de manera importante la falta de cooperación por parte del paciente por lo que se produce una pérdida de seguimiento del mismo.

Analizando los factores de riesgo que pueden asociarse a una pérdida de seguimiento por parte del paciente se objetivó que esta era mayor en pacientes diagnosticados mediante TA frente a una gastroscopia con toma de biopsias y en pacientes varones y mayores de 55 años que paradójicamente son quienes presentan un mayor riesgo de patología orgánica.

Este dato podría servir como punto de partida para el desarrollo de estrategias para mejorar el manejo de la infección por *H. pylori* basadas en el paciente que podrían centrarse e incidir en pacientes mayores de 55 años y hombres ya que son quienes presentan un mayor riesgo de pérdida de seguimiento.

El estudio del *Capítulo 3* presenta algunas limitaciones como su diseño retrospectivo, la ausencia de datos sobre la adherencia terapéutica o la imposibilidad para discernir si la pérdida

de seguimiento del paciente es voluntaria o un error por parte del gastroenterólogo. Por otra parte, presenta numerosas fortalezas como el tamaño muestral o la evaluación de aspectos diagnósticos y terapéuticos.

Tras los resultados obtenidos en los estudios del *Capítulo 1 y 3*, el manejo por parte de los gastroenterólogos de la infección por *H. pylori* es adecuado, con unas indicaciones casi idóneas, pero existe un uso excesivo de gastroscopias en pacientes menores de 55 años y sin signos ni síntomas de alarma y se utilizan test no invasivos en pacientes mayores de 55 años con dispepsia o que presentan signos de alarma. En cuanto a las pautas antibióticas, en algunos casos, se utilizan pautas con claritromicina de forma errónea. Finalmente, los pacientes varones, mayores de 55 años y diagnosticados mediante TA presentan mayor riesgo de pérdida de seguimiento por lo que se deberían diseñar estrategias focalizadas en este grupo de riesgo.

Esta diferencia en el manejo de la infección por *H. pylori* con un diagnóstico y tratamiento más ajustado a las guías de práctica clínica entre los gastroenterólogos frente a los MAP se debe probablemente a una penetrancia incompleta y más lenta en Atención Primaria de las actualizaciones de las nuevas recomendaciones reflejadas en las guías de práctica clínica, por lo que el abordaje de la infección en la práctica clínica diaria es en muchos casos inadecuados con los riesgos que esto conlleva para el sistema sanitario. Analizando algunos de los factores que pueden influir en esta diferencia, pese a que los MAP sí que manejan con asiduidad esta infección, por ejemplo, en un estudio español se menciona que el 94% de los MAP pautaban al menos 10 tratamientos erradicadores al mes, pero pese a esto existían importantes carencias formativas en cuanto al diagnóstico y tratamiento de *H. pylori*. (18). En este mismo estudio mencionado basado en encuestas a los MAP el 56.2% de los MAP entrevistados reconocían que nunca habían leído una guía de práctica clínica sobre *H. pylori*. y sólo un 33.5% referían haber recibido cursos para el manejo de la dispepsia a lo largo de su carrera laboral bajando al 27.4% si nos referimos a los últimos cinco años de su carrera(18).

Finalmente, en el *Capítulo 4* presentamos una revisión de la evidencia disponible sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori*. En ella detallamos los múltiples métodos diagnósticos tanto invasivos como no invasivos, disponibles en la actualidad para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* con sus ventajas y desventajas así como los novedosos métodos diagnósticos moleculares basados en la PCR que no solo permiten detectar la infección sino también las resistencias antibióticas en cada paciente lo que permitiría el uso de tratamientos personalizados(19). Estos métodos diagnósticos todavía están en desarrollo para la población general ya que son costosos, invasivos y todavía presentan otras muchas limitaciones pero se

vislumbran como una gran revolución en el diagnóstico de *H. pylori*.

En la revisión también se aborda el problema de las resistencias antibióticas, las cuales están aumentando de forma dramática lo que está suponiendo un problema real de salud reconocido por la OMS y está obligando a adaptar las pautas antibióticas para poder seguir manteniendo tasas de erradicación superiores al 90% con las mismas(20). Con ese objetivo las pautas antibióticas en la actualidad tienen una mayor duración y asocian un mayor número de antibióticos en su combinación(1, 21).

Otro punto que se aborda en esta revisión es el manejo de la infección por *H. pylori* en la práctica clínica diaria, en cuanto al diagnóstico y al uso de pautas antibióticas erradicadoras y otros aspectos del tratamiento tanto entre los gastroenterólogos como entre los MAP quienes, en la actualidad y en nuestro medio, manejan la mayoría de infecciones.

Por último, realizamos una revisión de las estrategias evaluadas en la literatura científica para mejorar el manejo de la infección por *H. pylori* desde diferentes puntos de vista. Analizamos estrategias basadas en una mejora en el diagnóstico y la detección de las resistencias antibióticas, estrategias para la mejora en la práctica clínica diaria para conseguir que este se adecúe cada vez en mayor medida a las recomendaciones presentes en las guías de práctica clínica vigentes y estrategias focalizadas en el paciente.

Conclusiones finales

Tras la realización de los diferentes estudios que abarcan los cuatro capítulos correspondientes a esta tesis doctoral podemos concluir que el manejo de la infección por *H. pylori* en nuestro entorno es subóptimo y no se adecúa en muchos casos a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, fundamentalmente en Atención Primaria donde se manejan la mayoría de infecciones, tanto a nivel diagnóstico como terapéutico donde todavía existe un amplio margen de mejora. A nivel de los gastroenterólogos el manejo en la práctica clínica diaria está más ajustado a las guías de práctica clínica, aunque existen ciertos aspectos sobre los que se podría mejorar. Esta necesidad de adecuación y mejora de la práctica clínica diaria es acuciante debido al importante aumento de las resistencias antibióticas que se está produciendo en los últimos años. En cuanto a las estrategias evaluadas en esta tesis doctoral para la mejora del manejo de la infección por *H. pylori* los resultados son satisfactorios, pero no consiguen mejorar todos los aspectos relacionados con el manejo de la infección por lo que son necesarios más estudios que diseñen, evalúen y validen estrategias de mejora del manejo de la infección por *H. pylori* la práctica clínica diaria.

Bibliografía discusión

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022.
2. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD002096.
3. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(5):340-74.
4. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernandez M, et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2021.
5. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(10):697-721.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
7. Jukic I, Vukovic J, Rusic D, Bozic J, Bukic J, Leskur D, et al. Adherence to Maastricht V/Florence consensus report for the management of *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians and medical students in Croatia: A cross-sectional study. *Helicobacter*. 2021;26(2):e12775.
8. Cano-Contreras AD, Rascon O, Amieva-Balmori M, Rios-Galvez S, Maza YJ, Meixueiro-Daza A, et al. Approach, attitudes, and knowledge of general practitioners in relation to *Helicobacter pylori* is inadequate. There is much room for improvement! *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(1):16-24.
9. Boltin D, Kimchi N, Dickman R, Gingold-Belfer R, Niv Y, Birkenfeld S. Attitudes and practice related to *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(9):1035-40.
10. O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD000409.
11. Giguere A, Legare F, Grimshaw J, Turcotte S, Fiander M, Grudniewicz A, et al. Printed educational materials: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD004398.
12. Boltin D, Dotan I, Birkenfeld S. Improvement in the implementation of *Helicobacter pylori* management guidelines among primary care physicians following a targeted educational intervention. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(1):52-9.
13. Adrián Gerald McNicholl JAR, Xavier Calvet Calvo, Javier Molina-Infante, Javier P. Gisbert. Diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Flujogramas de gestión clínica en las patologías digestivas más prevalentes - Protocolos de actuación consensuados entre médicos de familia y gastroenterólogos: AEGastrum-semFYC.
14. Bujanda L, Nyssen OP, Vaira D, Saracino IM, Fiorini G, Lerang F, et al. Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in the Period 2013-2020: Results of the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9).
15. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, Kupcinskis L, Bordin D, Perez-Aisa A, et al. Room for Improvement in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Lessons from the European

- Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98-e108.
16. Song C, Xie C, Zhu Y, Liu W, Zhang G, He S, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection by clinicians: A nationwide survey in a developing country. *Helicobacter*. 2019;24(6):e12656.
17. Kumar S, Metz DC, Kaplan DE, Goldberg DS. Low Rates of Retesting for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection After Treatment in the Veterans Health Administration. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(2):305-13 e1.
18. McNicholl AG, Amador J, Ricote M, Canones-Garzon PJ, Gene E, Calvet X, et al. Spanish primary care survey on the management of *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia: Information, attitudes, and decisions. *Helicobacter*. 2019;24(4):e12593.
19. Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):613-29.
20. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious diseases*. 2018;18(3):318-27.
21. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernandez M, et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(5):392-417.

Perspectivas futuras

Tras finalizar esta tesis doctoral por compendio de publicaciones acerca del manejo de la infección por *H. pylori* en la práctica clínica diaria, el doctorando y sus directores van a continuar en los próximos años explorando diversas líneas de investigación en este campo.

1. Validación de diferentes test diagnósticos no invasivos para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*
2. Estudio de los diferentes aspectos que componen el manejo de la infección por *H. pylori* como el diagnóstico de la infección y la eficacia de las pautas antibióticas utilizadas o la adecuación de la práctica clínica diaria a las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes
3. Elaboración de estrategias para mejorar el manejo de la infección por *H. pylori* y las tasas de erradicación.

En esta tesis doctoral, se ha explicado que una de las estrategias a explorar en la práctica clínica diaria es el uso y la validación de test diagnósticos accesibles y no invasivos para facilitar el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y realizarlo de forma más precisa. En este campo, el doctorando ha participado como colaborador en la validación de diversos test diagnósticos en heces utilizando diferentes métodos diagnósticos en los mismos como la detección de antígenos fecales mediante anticuerpos monoclonales o mediante el uso de la turbidimetría(1).

Otra línea de investigación fundamental es el desarrollo de estudios para comprender el manejo de la infección en la práctica clínica diaria. En este sentido, el doctorando pertenece y participa activamente en el mayor registro mundial sobre el manejo de la infección por *H. pylori* (HpEuReg) el cual se ha mencionado en múltiples ocasiones a lo largo de esta tesis doctoral. Este es un estudio europeo y multicéntrico sobre el manejo de la infección por *H. pylori* por parte de los gastroenterólogos. En él participan investigadores de más de 34 países y están incluidos más de 65000 pacientes.

Mediante este registro el doctorando ha participado en múltiples estudios sobre la práctica clínica diaria como autor o como colaborador, formando alguno de estos estudios parte de esta tesis doctoral como el artículo que forma el *Capítulo 3*. Al mismo tiempo ha participado en otros estudios basados en el HpEuReg, recientemente fue publicado un estudio que incluía 2144 pacientes sobre las terceras líneas de tratamiento antibiótico, su efectividad y seguridad obteniendo resultados interesantes ya que se objetivo que las líneas más habitualmente

utilizadas tenían una efectividad subóptima de forma global, siendo las únicas adecuadas el uso de terapias cuádruples con bismuto, metronidazol y tetraciclina o pautas triples con amoxicilina o levofloxacino lo cual podría modificar las recomendaciones de las guías de práctica clínica en un futuro(2).

Como también se ha mencionado en esta tesis, es muy importante conocer la eficacia de las pautas antibióticas erradicadoras utilizadas ya que si estas presentan tasas de erradicación bajas esto podría suponer la necesidad de modificar estos esquemas terapéuticos para conseguir mantener el standard marcado por las guías nacionales e internacionales del 90%. Para ello analizamos las tasas de erradicación en la práctica clínica diaria en España durante la última década. En este estudio que incluyó 1730 pacientes se objetivó una evolución temporal con un uso de pautas triples muy importante al inicio del estudio que posteriormente fueron en descenso, con el consiguiente un aumento progresivo de las pautas cuádruples de tal forma que en 2015 un 90% de los gastroenterólogos utilizaban la pauta cuádruple concomitante. En cuanto a las tasas de erradicación, el estudio arroja datos similares a los encontrados en algunos de los artículos de esta tesis doctoral (*Capítulo 2*). La eficacia global fue del 70.7%, con tasas por debajo del 70% en pautas triples, pero de cerca del 80% con pautas cuádruples quedando lejos del 90% establecido como óptimo pese a que estas pautas son las establecidas en las guías de práctica clínica vigentes(3).

En esta línea de investigación y en colaboración con el HpEuReg, el doctorando está trabajando en la actualidad en otros proyectos de investigación también focalizados en comprender la práctica clínica diaria de los gastroenterólogos que se espera puedan publicarse en los próximos meses.

Por último, en relación al diseño y validación para mejorar diferentes aspectos del manejo de la infección por *H. pylori* participó como colaborador en un estudio para valorar el papel que podrían tener las estatinas en la erradicación de *H. pylori*. Este artículo se desarrolló ya que las estatinas podrían incrementar las tasas de erradicación de las pautas antibióticas por su efecto antiinflamatorio. Para ello se incluyeron pacientes consumidores de estatinas, 9988 pacientes que recibieron tratamiento empírico y 705 que recibieron tratamiento guiado por cultivos, pero desafortunadamente no se encontró una asociación consistente entre el consumo de estatinas y la eficacia de las pautas antibióticas por lo que no se puede recomendar el uso de este fármaco para incrementar las tasas de erradicación(4).

Como se puede apreciar, todavía quedan muchas preguntas por responder en la infección por *H. pylori* y mucho camino por recorrer para conseguir adaptar la práctica clínica diaria a las recomendaciones de las guías de práctica clínica por lo que es necesario seguir monitorizando todos los aspectos relacionados con el manejo de la infección y abordar estrategias para un diagnóstico y tratamiento óptimos en las que el doctorando y sus directores continuarán trabajando.

Bibliografía perspectivas futuras

1. Resina E, Donday MG, Martinez-Dominguez SJ, Laserna-Mendieta EJ, Lanas A, Lucendo AJ, et al. Evaluation of a New Monoclonal Chemiluminescent Immunoassay Stool Antigen Test for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection: A Spanish Multicentre Study. *J Clin Med*. 2022;11(17).
2. Burgos-Santamaria D, Nyssen OP, Gasbarrini A, Vaira D, Perez-Aisa A, Rodrigo L, et al. Empirical rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection in third and subsequent lines: 8-year experience in 2144 patients from the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *Gut*. 2022.
3. Arino Perez I, Martinez-Dominguez SJ, Alfaro Almajano E, Carrera-Lasfuentes P, Lanas A. Management of *Helicobacter Pylori* Infection and Effectiveness Rates in Daily Clinical Practice in Spain: 2010-2019. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(5).
4. Caldas M, Perez-Aisa A, Tepes B, Keco-Huerga A, Bujanda L, Lucendo AJ, et al. The Role of Statins on *Helicobacter pylori* Eradication: Results from the European Registry on the Management of *H. pylori* (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8).

Agradecimientos

A mis directores de tesis Ángel y Carlos por ser un ejemplo de investigadores admirables, por las buenas ideas que tuvisteis para esta Tesis y por apoyar, sugerir y corregir mis conclusiones para que al final vieran la luz.

A mis compañeros de trabajo, por ayudarme cada día a esforzarme en ser mejor médico, y mejor persona, sobre todo a Pablo, mi compañero de residencia, la vida a veces te regala buenas sorpresas y amigos para siempre.

A todos los que de una forma u otra habéis contribuido a ayudar con esta Tesis, porque también es un poco vuestra...

A mi familia, a mis padres y a mi hermana por haberme inculcado el esfuerzo y la perseverancia, por haberme apoyado en los buenos momentos, pero sobre todo en los malos, en los que las palabras de ánimo y los buenos consejos son un faro en las noches sin luna.

A mis amigos, no os puedo nombrar todos, pero estáis ahí para recordar que la vida son las personas de las que eliges rodearte

A Marta, por hacerme mejor cada día, por ser mi compañera perfecta de viaje y el sol que me ilumina cada día

“Nuestra mayor debilidad reside en rendirnos.
La forma más segura de tener éxito es intentarlo una vez más”

Thomas A. Edison.

