

# **Universidad de Valladolid**

## **Facultad de Medicina**



### **Trabajo de Fin de Grado**

***“Helicobacter pylori en la práctica clínica”***

**Patricia Alonso Rivero**

**Pablo López Casillas**

**Tutor: Luis Fernández Salazar**

**Curso 2015-16**

## Resumen:

**Introducción:** *Helicobacter pylori* es la infección más prevalente del mundo ya que afecta a más del 50% de la población mundial y es el responsable de la gastritis crónica y la úlcera péptica, y es considerado un carcinógeno de tipo 1 por la OMS. Los propósitos de este trabajo son describir los pacientes a los que se diagnostica y trata esta infección por primera vez y establecer los factores predictores de respuesta al tratamiento. **Métodos:** Se describen 96 pacientes que reciben su primer tratamiento frente a *H. pylori* y se analizan los factores predictores de la curación con el tratamiento a partir del estudio de 122 tratamientos realizados mediante un análisis de regresión logística binario uni y multivariante, a partir del análisis de una serie de variables incluidas de forma prospectiva en una base de datos electrónica que forma parte del registro europeo de *Helicobacter pylori*. **Resultados:** El 64,9% de los pacientes eran mujeres y la edad media de los pacientes fue de 52,7 (11,8) años. Las indicaciones de tratamiento fueron la dispepsia funcional (29,9%), la úlcera duodenal (20,7%), la dispepsia no investigada (8,2%) y la úlcera de estómago (4,1%). El diagnóstico de la infección fue realizado en la mayoría mediante pruebas invasivas (72,1%) siendo la más utilizada dentro de ellas el test de la ureasa (64,9% sobre el total de los pacientes). El 95,8% de los primeros tratamientos fue la triple terapia. Dentro de la triple terapia los antibióticos más utilizados fueron la claritromicina y la amoxicilina (96% y 93,8% respectivamente). Hubo un 21% de los pacientes que desarrolló efectos adversos. La tasa de curación fue del 80,4%. En cuanto a los factores predictores, el sexo masculino OR 3,5 (IC<sub>95%</sub> 1,122-10,968 [p=0,031]), la edad OR=0,951 (IC<sub>95%</sub>=0,910-0,993, [p=0,024]), el uso de claritromicina OR=2,549 (IC<sub>95%</sub> 1,001-6,48 [p=0,05]) y levofloxacino OR=0,046 (IC<sub>95%</sub>=0,113-0,98 [p=0,046]) fueron variables predictoras, siendo edad (OR: 0,994 IC<sub>95%</sub>: 0,889-0,991 [P<0,02]) y sexo masculino (OR 3,546 IC<sub>95%</sub>: 1,072-11,73 [p<0,038]), las únicas variables predictoras independientes. **Conclusiones:** La triple terapia es el tratamiento más frecuentemente empleado como primera línea pero la tasa de respuesta no puede ser considerada adecuada. Hemos encontrado factores predictores de respuesta a tratamiento pero su influencia parece depender de la edad y el sexo de los pacientes.

## **Tabla de abreviaturas**

<b>IBP</b>	Inhibidores de la bomba de protones
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>p</b>	P valor
<b>OMS</b>	Organización mundial de la salud
<b>OR</b>	Odds Ratio

## **Introducción**

Helicobacter Pylori es una bacteria gram negativa que coloniza la mucosa gástrica que fue aislada por primera vez por Marshall y Warren en 1983<sup>1</sup>. Es la causa más frecuente de patología gastroduodenal junto con la lesión mucosa por AINEs. Afecta aproximadamente al 60% de la población mundial, llegando al 80% en los países en vías de desarrollo<sup>2</sup>. En España está en torno a un 50%, junto con el resto de países del sur de Europa (40-60%).

Helicobacter pylori es capaz de sobrevivir al medio ácido del estómago gracias, entre otros mecanismos, a su actividad ureasa. Su infección induce una lesión celular, aumentando la permeabilidad de las células al ácido gástrico, lo que desarrolla una respuesta inflamatoria en forma de gastritis crónica. Sin embargo, sólo entre el 10 y el 25% de los infectados desarrollarán complicaciones, siendo las más frecuentes la úlcera duodenal y gástrica, y en menor medida el adenocarcinoma y el linfoma MALT gástricos. Para el diagnóstico de la infección disponemos de métodos invasivos y no invasivos. Los invasivos requieren de la realización de una gastroscopia y son el test de ureasa rápida, el examen de las biopsias gástricas y el cultivo de las biopsias. Los métodos indirectos no requieren de una gastroscopia y son, el test del aliento, detección del antígeno en heces y la serología. Los más usados son el test de la ureasa y el test del aliento.

Las indicaciones de tratamiento de la infección por H. pylori son la úlcera péptica, la dispepsia no investigada en <55 años sin síntomas de alarma, la dispepsia funcional, el linfoma MALT gástrico de bajo grado, los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico, la resección quirúrgica o endoscópica de cáncer gástrico, la atrofia mucosa gástrica o metaplasia intestinal, la anemia

ferropénica de causa no aclarada, la púrpura trombocitopénica idiopática, y el déficit de vitamina B12 no explicado por otras causas.

Hasta hace muy poco tiempo el tratamiento de primera línea era la llamada “triple terapia”, que consiste en asociar un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina (“OAC”) durante 10-14 días. Si el paciente es alérgico a la amoxicilina se puede cambiar por metronidazol. Para aumentar su eficacia se propuso doblar la dosis del IBP o usar IBPs más potentes. La insuficiencia de este tratamiento ha llevado a asociar el metronidazol en áreas con resistencia a macrólidos. Si la triple terapia fracasa, se puede sustituir la claritromicina por levofloxacino, o pautar la “cuádruple terapia clásica” (IBP asociado a metronidazol, bismuto y tetraciclina).<sup>3,4,5</sup>

### **Objetivos**

Los objetivos de este trabajo son: 1- Describir las características de los pacientes a los que se diagnostica y trata esta infección por primera vez y 2- Establecer los factores predictores de respuesta a los tratamientos indicados.

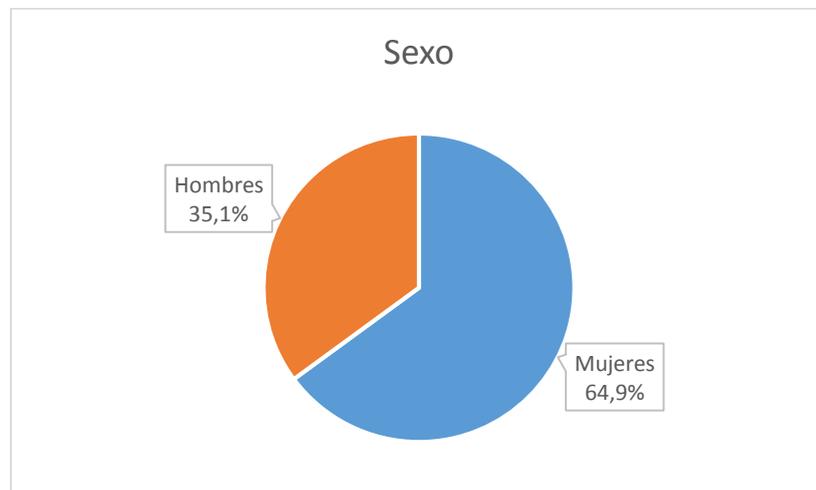
### **Materiales y métodos**

- Análisis de variables clínicas recogidas de forma prospectiva en la consulta especializada de digestivo e incluidas en una base de datos electrónica y anonimizada de la plataforma RedCap de la Asociación Española de Gastroenterología que forma parte del registro europeo de *Helicobacter pylori*.
- Se analizan las variables de 96 pacientes que reciben su primer tratamiento y los factores predictores de curación de los 122 tratamientos empleados desde el 2 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2015.
- Las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y relativas.
- Las variables cuantitativas, como todas presentaban distribución normal, se expresan con la media y la desviación típica.
- Para confirmar la normalidad, se usó el test de Kolmogorov-Smirnov
- Las variables utilizadas en la descripción de los pacientes fueron :
  - Edad
  - Sexo

- Raza
- Alergia a penicilina
- Indicaciones de tratamiento
  - Dispepsia no investigada
  - Dispepsia funcional
  - Úlcera duodenal
  - Úlcera gástrica
  - Otros
- Pruebas diagnósticas
  - Prueba de aliento
  - Serología
  - Antígeno en heces
  - Biopsia
  - Test de la ureasa rápida
- Régimen de tratamiento
  - Triple terapia
  - Cuádruple terapia
- Uso de antibióticos
  - Claritromicina
  - Amoxicilina
  - Metronidazol
  - Probióticos
- Efectos adversos
  - Diarrea
  - Náuseas
  - Disgeusia
  - Dispepsia
- Adherencia al tratamiento
- Curación
- Las variables analizadas como factores predictores de respuesta fueron:
  - Edad
  - Sexo
  - Número de tratamientos
  - Duración de tratamiento

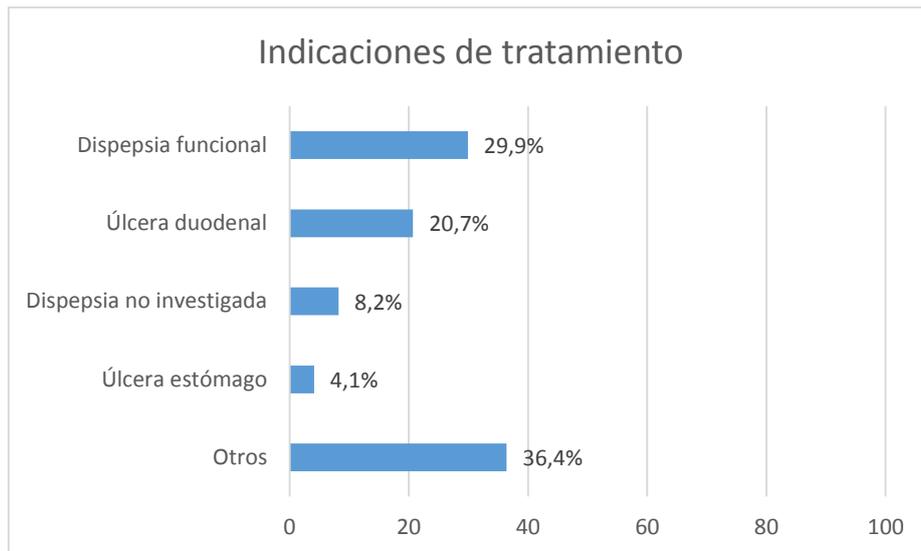
- Uso de claritromicina
  - Uso de amoxicilina
  - Uso de metronidazol
  - Uso de levofloxacino
- Para el contraste de hipótesis se utilizan Ji cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección de Fisher para variables cualitativas y T de student para variables cuantitativas siendo estadísticamente significativas aquellas con un valor de  $p < 0,05$
  - Para el cálculo de la Odds Ratio (OR) de las diferentes variables y su correspondiente intervalo de confianza se utiliza inicialmente el análisis de regresión logística univariante y posteriormente el análisis de regresión logística multivariante incluyendo aquellas variables predictoras que en el análisis univariante tuvieron una  $p < 0,1$ .
  - El trabajo fue autorizado por el comité ético de investigación clínica del área de salud de Valladolid-Este (CEIC-VA-ESTE-HCUV).

## **Resultados**



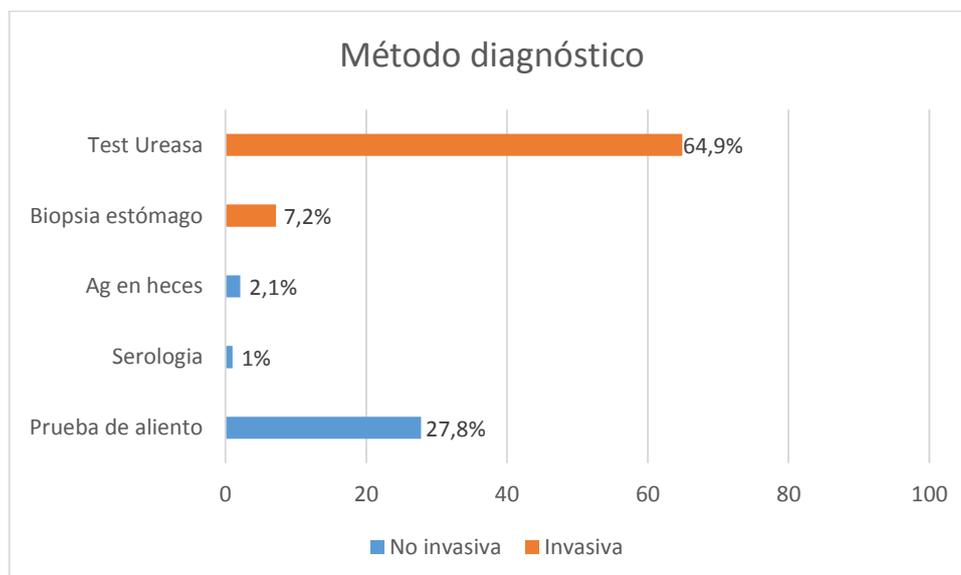
Gráfica 1: Porcentaje de los pacientes según el sexo.

Sesenta y tres pacientes eran mujeres (64,9%). Noventa y tres eran de raza caucásica (95,9%) y noventa no tenían alergia a la penicilina (92,8%). La edad media de los pacientes fue de 52,7 años (DS 11,8).



Gráfica 2: Distribución de las indicaciones de tratamiento.

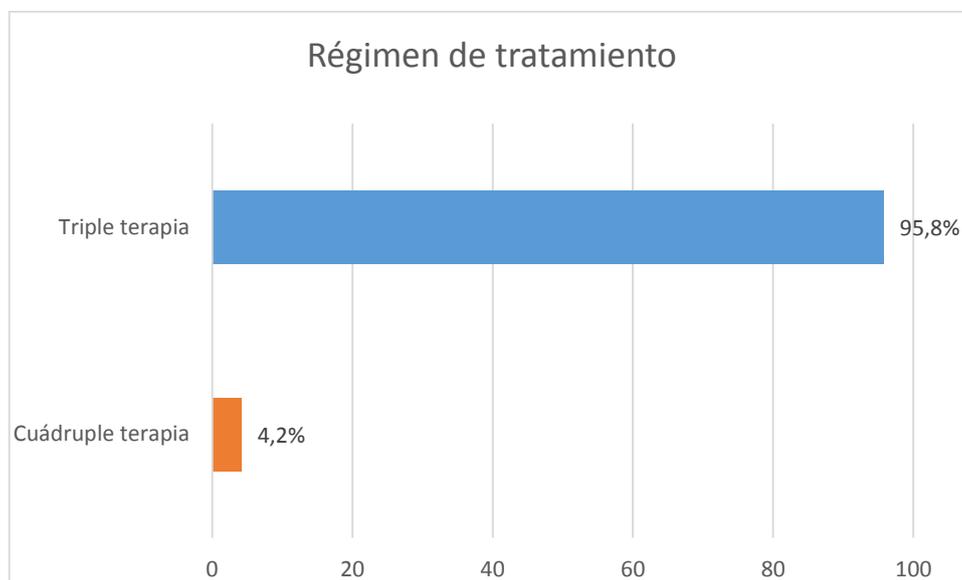
Sobre las indicaciones de tratamiento, la primera causa fue la dispepsia funcional (29 pacientes, el 29,9%), seguida por la úlcera duodenal (20 pacientes, el 20,7%). Con menos frecuencia se sitúan la dispepsia no investigada (8 pacientes, el 8,2%) y la úlcera de estómago (4 pacientes, el 4,1%). Los 36 pacientes restantes (36,4%) tuvieron otras indicaciones (metaplasia intestinal, atrofia mucosa, en tratamiento con AINE y antecedentes de úlcera, linfoma MALT...).



Gráfica 3: Distribución del método diagnóstico utilizado.

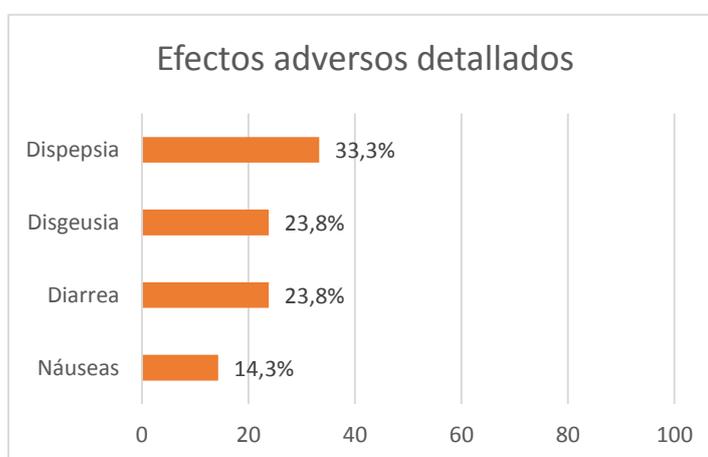
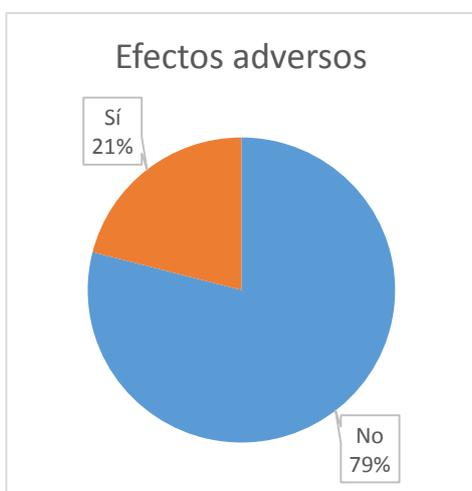
El diagnóstico de la infección fue realizado en la mayoría mediante pruebas invasivas (70 pacientes, el 72,1%) siendo la más utilizada dentro de ellas el test

de la ureasa (63 pacientes, el 64,9%). De las no invasivas la más utilizada fue la prueba de aliento (27 pacientes, el 27,8%), y las demás formas de diagnóstico fueron más bien anecdóticas.

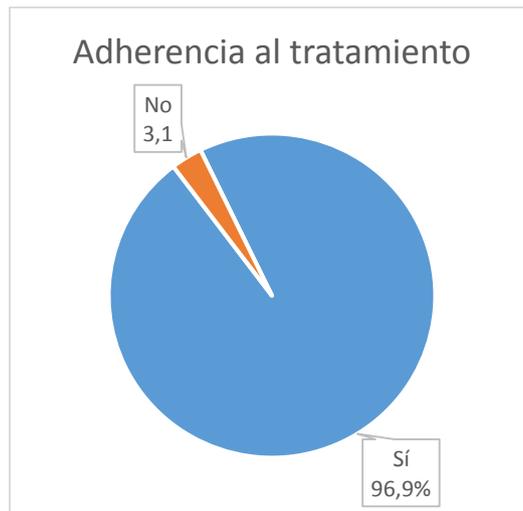


Gráfica 4: Distribución del régimen de tratamiento utilizado.

Respecto al tratamiento, la gran mayoría fue tratada con la triple terapia (91 pacientes, el 95,8%) y sólo en 4 pacientes (4,2%) se optó por usar 4 fármacos. Dentro de la triple terapia los antibióticos más utilizados fueron la claritromicina y la amoxicilina (94 pacientes, el 96%, y 91 pacientes, el 93,8%, respectivamente) y en 7 pacientes (7,2%) se usó metronidazol.

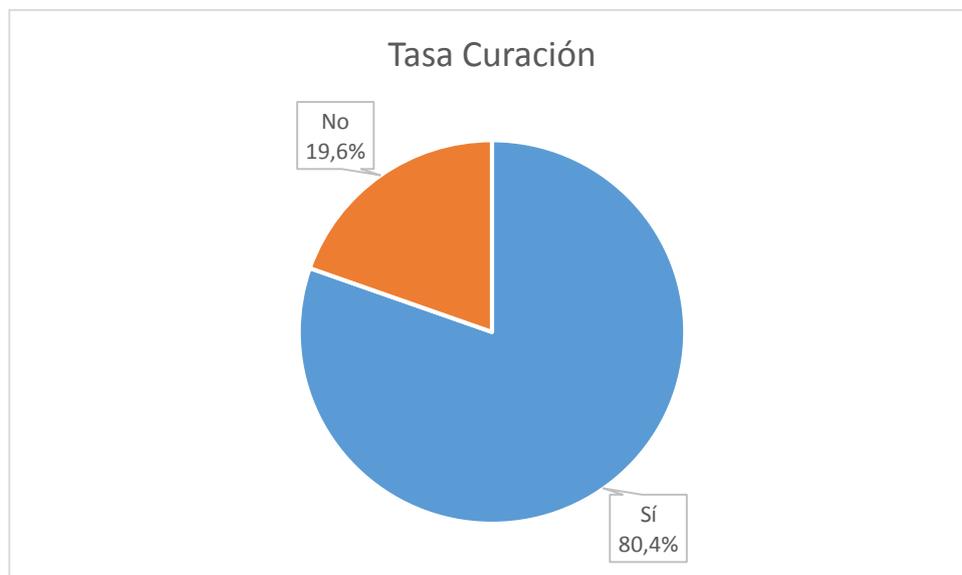


Gráficas 5 y 6: Porcentaje de los pacientes que sufrieron efectos adversos y la distribución de estos



Gráfica 7: Porcentaje de los pacientes que cumplieron el tratamiento.

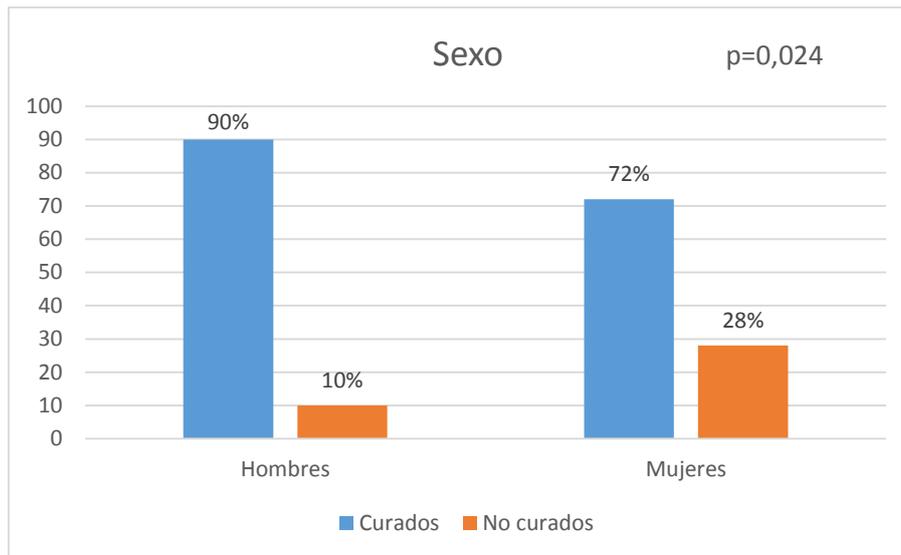
Hubo 21 pacientes (21%) que desarrollaron efectos adversos por el tratamiento, a saber, 7 dispepsia (33,3%), 5 disgeusia (23,8%), 5 diarrea (23,8%) y náuseas 3 (14,3%). La adherencia al tratamiento fue buena, 94 pacientes (96,9%) cumplieron con él (consideramos como adherencia al tratamiento la toma de >90% de pastillas). No se indicó el uso de probióticos en ningún caso.



Gráfica 8: Porcentaje de los pacientes curados de la infección.

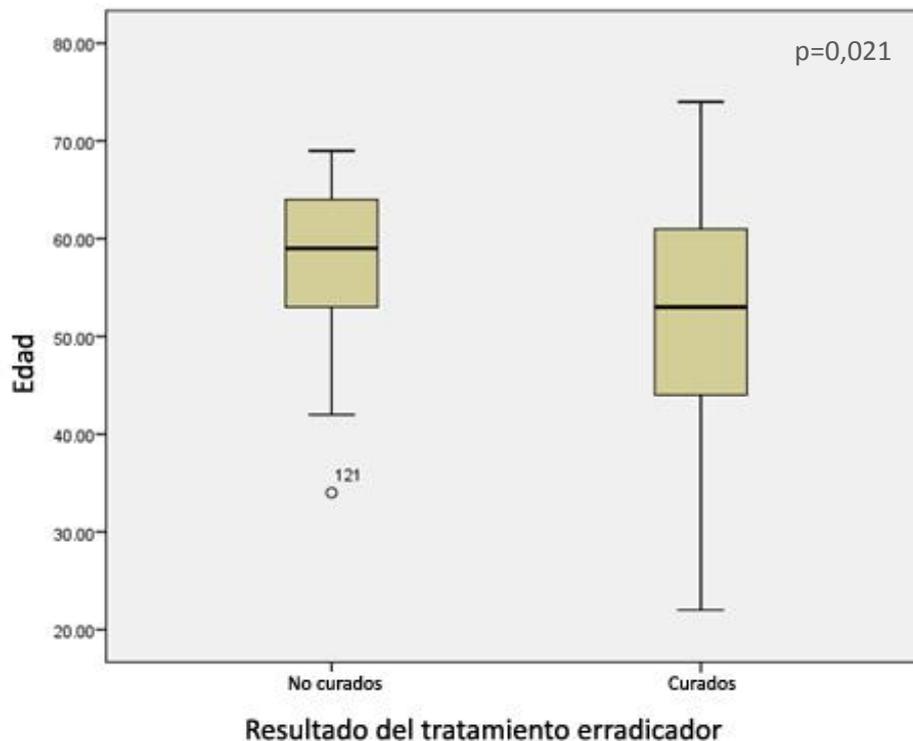
La tasa de curación fue del 80,4% (78 pacientes).

En un segundo tiempo, se realizó el estudio de los factores asociados y pronósticos de la curación a partir de 122 tratamientos realizados (gráficas 9 a 16) y el análisis de regresión binario univariante (tabla 1).



Gráfica 9: Porcentaje de curación respecto al sexo.

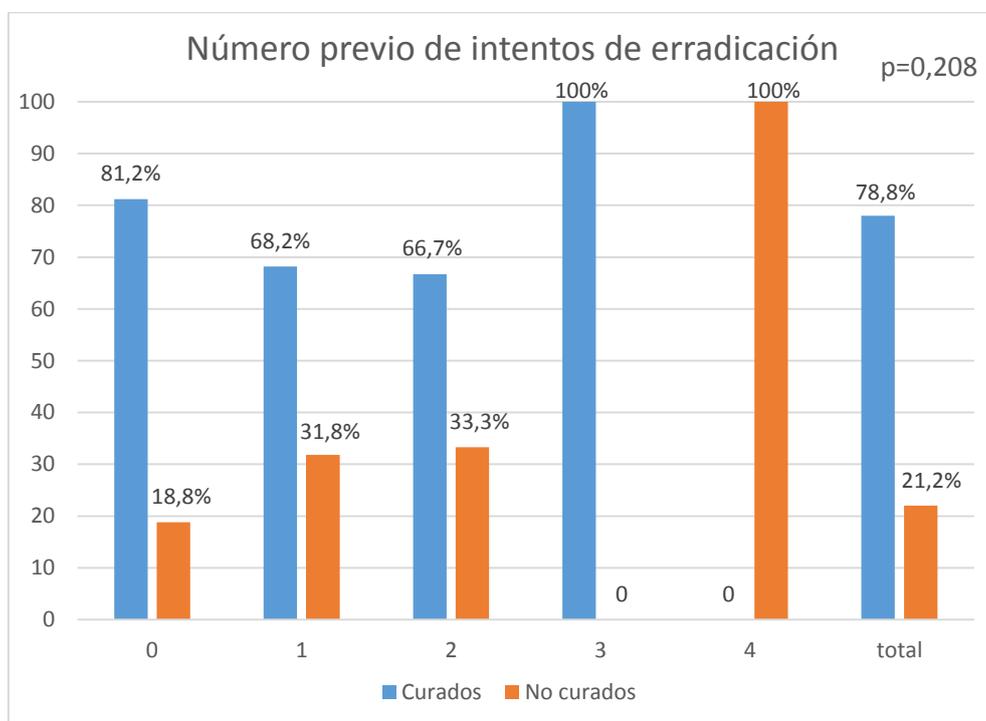
Con respecto al **sexo**, se encontró que los hombres lograban tasas de curación más altas que las mujeres (36 [90%] frente a 59 [72%],  $p=0,024$ ), siendo la OR de 3,5 (IC<sub>95%</sub> 1,122-10,968 [ $p=0,031$ ]).



Gráfica 10: Porcentaje de curación respecto a la edad.

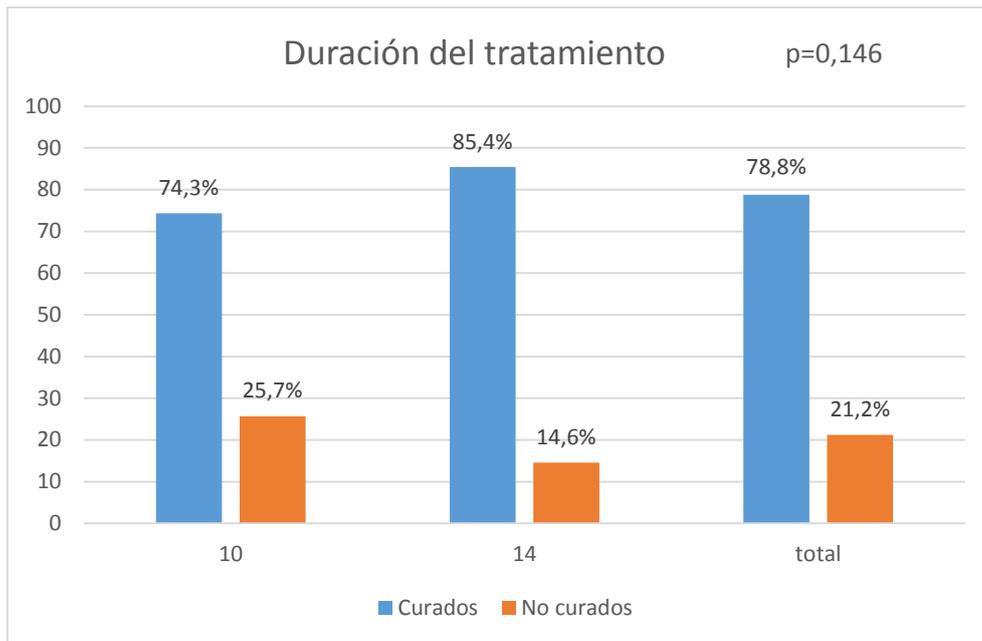
Al estudiar la **edad**, se encontró que la edad era menor en caso de respuesta al tratamiento 52,04 años (DS=11,78) frente a los 57,74 años (DS=8,4), siendo la

diferencia de medias de 5,7 años ( $p=0,021$  e  $IC_{95\%}$  de 0,89-10,5).  $OR=0,951$  ( $IC_{95\%}=0,910-0,993$  [ $p=0,024$ ]).



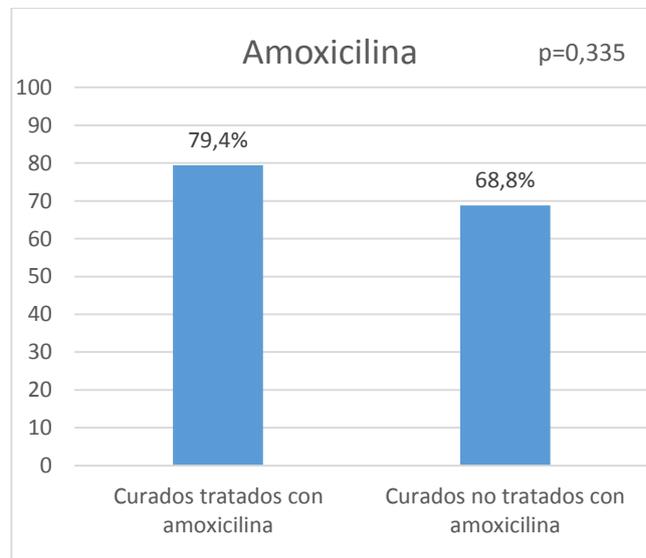
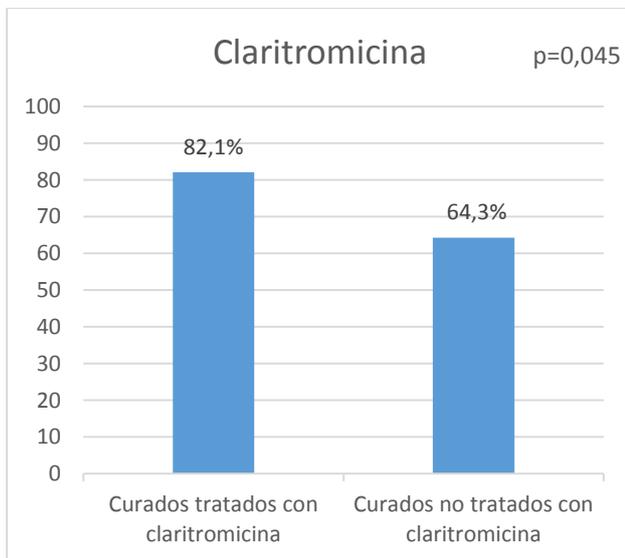
Gráfica 11: Porcentaje de curación respecto al número previo de intentos de erradicación.

Según el número de intentos previos de erradicación, se lograban mayores tasas de curación si no se había realizado ningún intento previo (81,2%, 78 pacientes) frente a aquellos que habían realizado uno o dos tratamientos de erradicación (68,2%, 15 pacientes, y 66,7%, 2 pacientes respectivamente). Con tres intentos previos de curación, se logró una curación del 100% (1 paciente), en cambio con cuatro, fue de 0%. La tasa de curación total fue de 78,8% (96 pacientes). Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,208$ ).  $OR=0,587$  ( $IC_{95\%}=0,320-1,078$  [ $p=0,086$ ]).

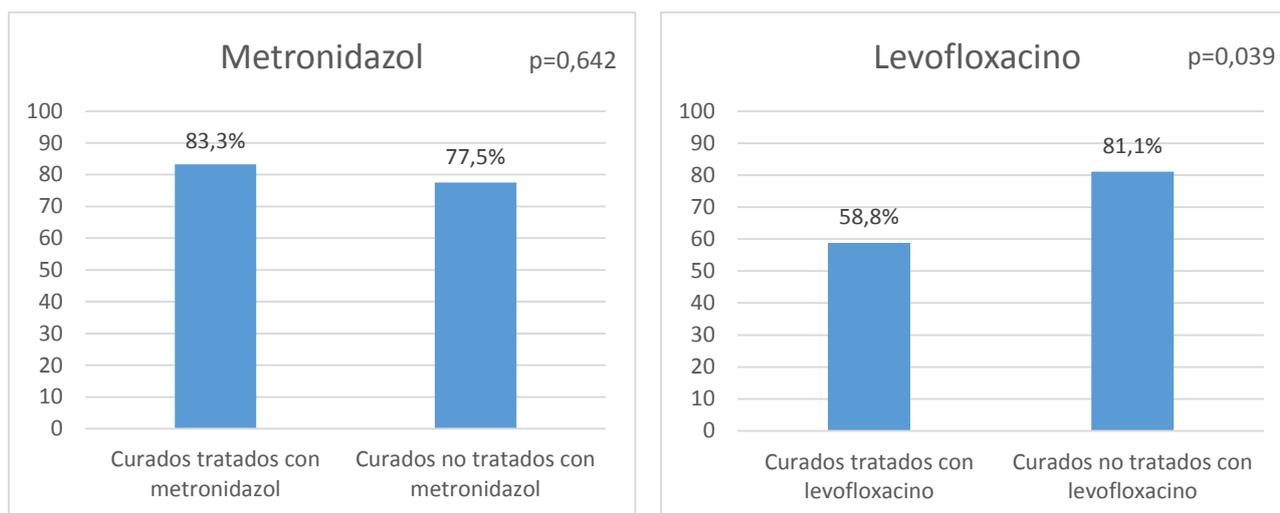


Gráfica 12: Porcentaje de curación respecto a la duración del tratamiento.

Al estudiar la duración del tratamiento, se observó que la curación fue mayor con 14 días de tratamiento (85,4%, 41 pacientes) que con 10 días (74,3%, 52 pacientes), siendo el total de la curación de 78,8% (93 pacientes). Los resultados tampoco fueron significativos ( $p=0,146$ ).  $OR=1,152$  ( $IC_{95\%}=0,916-1,447$  [ $p=0,226$ ]).



Gráficas 13 y 14: Porcentaje de pacientes curados utilizando o no claritromicina y amoxicilina.



Gráficas 15 y 16: Porcentaje de pacientes curados utilizando o no metronidazol y levofloxacino.

En cuanto a la antibioterapia usada, solo es significativo el uso de **claritromicina** (es eficaz en 78 de 95 tratamientos que la incluyen, el 82,1% frente a 18 de 28 tratamientos que no la incluyen, el 64,3%,  $p=0,045$ ) y **levofloxacino** (es eficaz en 10 de 17 tratamientos que incluyen el levofloxacino, el 58,8% frente a 86 de 106 que no lo incluyen, el 81,1%,  $p=0,039$ ).  $OR=2,549$  ( $IC_{95\%}$  1,001-6,48 [ $p=0,05$ ])  $OR=0,046$  ( $IC_{95\%}=0,113-0,98$  [ $p=0,046$ ]) respectivamente.

La amoxicilina y el metronidazol no arrojaron resultados estadísticamente significativos. La curación con amoxicilina fue de 79,4% (85 de 107 tratamientos que la incluyen, frente a 11 de 16 tratamientos que no incluyen la amoxicilina, el 68,8%  $p=0,335$ ).  $OR=1,756$  ( $IC_{95\%}=0,553-5,582$ ,  $p=0,34$ ). La curación con metronidazol fue de 83,3% (10 de 12 tratamientos con metronidazol, frente a 86 de 111 sin metronidazol, el 77,5%,  $p=0,642$ ).  $OR=1,453$  ( $IC_{95\%}=0,299-7,072$ ,  $p=0,643$ ).

### Análisis de regresión binario univariante para la curación tras tratamiento

	OR	p	IC <sub>95</sub>
<i>Edad</i>	0,951	0,024	0,910-0,993
<i>Sexo</i>	3,50	0,031	1,122-10,968
<i>Número de tratamientos</i>	0,587	0,086	0,320-1,078
<i>Duración de tratamiento</i>	1,152	0,226	0,916-1,447
<i>Claritromicina</i>	2,549	0,050	1,001-6,488
<i>Amoxicilina</i>	1,756	0,340	0,553-5,582
<i>Metronidazol</i>	1,453	0,643	0,299-7,072
<i>Levofloxacino</i>	0,332	0,046	0,113-0,980

Tabla 1: Análisis de regresión binario univariante para la curación tras tratamiento.

La tabla 1 muestra el análisis univariante de las diferentes variables estudiadas. Para detectar las variables predictoras independientes se realizó un análisis de regresión multivariante (tabla 2), donde encontramos que las variables que se asociaron a una mayor tasa de curación de forma estadísticamente significativa e independiente ( $p < 0,05$ ) fueron: la **edad** (OR: 0,994 IC<sub>95%</sub>: 0,889-0,991 [ $p=0,02$ ]) y el **sexo** masculino (OR: 3,546 IC<sub>95%</sub>: 1,072-11,73 [ $p=0,038$ ]), siendo el resto de variables no estadísticamente significativas: N° de tratamientos (OR: 0,655, IC<sub>95%</sub>: 0,232-1,852 [ $p=0,425$ ]), claritromicina (OR: 0,822, IC<sub>95%</sub>: 0,116-5,822 [ $p=0,844$ ]) y levofloxacino (OR: 0,445, IC<sub>95%</sub>: 0,087-2,284 [ $p=0,332$ ]).

### Análisis de regresión binario multivariante para la curación tras tratamiento

	OR	p	IC <sub>95</sub>
<i>Edad</i>	0,944	0,020	0,899-0,991
<i>Sexo</i>	3,546	0,038	1,072-11,73
<i>Número de tratamientos</i>	0,655	0,425	0,232-1,852
<i>Claritromicina</i>	0,822	0,844	0,116-5,822
<i>Levofloxacino</i>	0,445	0,332	0,087-2,284

Tabla 2: Análisis de regresión binario multivariante para la curación tras tratamiento.

## DISCUSIÓN:

La tasa de curación obtenida en nuestro estudio está por debajo del 90% que recomiendan las guías de la Organización Mundial de Gastroenterología<sup>6</sup>. Este descenso en la eficacia del tratamiento erradicador podría deberse a un aumento de resistencias a claritromicina, metronidazol y levofloxacino<sup>7</sup>. Como solución a esto, se ha propuesto optimizar el tratamiento mediante diferentes estrategias<sup>8</sup>:

- Aumentando la duración del tratamiento: Existen numerosos estudios en los que se concluye que aumentando la duración a 14 días se incrementan las tasas de curación un 5%, sin embargo, la recomendación es evaluar localmente si modificar la duración o no. En nuestros resultados sin encontrar diferencias estadísticamente significativas sí apreciamos que la tasa de curación se incrementa más de un 10%.

- Incrementando la supresión ácida: Para conseguir este efecto, son necesarias altas dosis de IBP, ya que se ha encontrado que en Europa y Estados Unidos gran parte de la población es metabolizadora rápida de los IBPs debido a polimorfismos en el CYP2C19. Como no es viable realizar un genotipado previo al tratamiento, se recomienda administrar altas dosis de entrada a todos los pacientes, siendo además preferible usar los nuevos IBPs como esomeprazol o rabeprazol, pues han demostrado aumentar la tasa de curación entre 8-12%.
- Con probióticos: Varios metanálisis<sup>9,10,11</sup> han concluido que la administración de probióticos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han disminuido los efectos adversos (no en todos los estudios) y en menor medida, han aumentado las tasas de erradicación. Sin embargo, el uso de estas sustancias presenta ciertos inconvenientes ya que al añadir un fármaco más puede disminuir el cumplimiento, no solo por tener que tomar más medicación, si no por incrementar el precio al no estar financiado. Por todo lo anterior, son necesarios más estudios antes de poder introducirlos como parte del tratamiento.
- Detectando resistencias a claritromicina y otros antibióticos mediante cultivo o técnicas de PCR en las muestras obtenidas por biopsia antes del primer tratamiento.<sup>12</sup>
- Mejorando la adherencia: Para conseguirlo, es muy importante que al paciente se le insista en que la curación depende de la adherencia total al tratamiento y que se le explique la posibilidad de la aparición de efectos adversos. Otra forma podría ser realizar otras combinaciones de antibióticos en un solo comprimido, como es Pylera® que incluye metronidazol, tetraciclina y bismuto que aunque no disminuye el número de comprimidos facilita el cumplimiento al ser todos iguales.
- Utilizando el bismuto y la cuádruple terapia en primera línea de tratamiento.

En nuestro trabajo comprobamos que la mayor edad predice peores tasas de curación aunque el OR es muy próximo a 1. La peor adhesión al tratamiento, el entender peor las pautas de tratamiento y las resistencias a antibióticos por el uso previo de los mismos podrían explicar estos hallazgos. Además, hay que tener en cuenta las posibles interacciones del tratamiento erradicador con otros

fármacos que puedan estar tomando<sup>13</sup>. Siendo éste el caso de fármacos como antiarrítmicos, estatinas y acenocumarol que pueden interactuar con la amoxicilina, el metronidazol y la claritromicina. En el caso de los IBPs, si son usados a dosis estándar, las interacciones no disminuyen la tasa de erradicación, siendo importante recordar que el omeprazol tiene una interacción farmacocinética con el clopidogrel pero de escasas repercusiones clínicas.

Con respecto a la menor efectividad del tratamiento erradicador en mujeres, hemos hallado dos estudios asiáticos (realizados en Corea<sup>14</sup> y Sur de China<sup>15</sup>) que han descrito esta asociación pero no hemos sido capaz de encontrarla en otros estudios europeos o americanos. Un empleo más frecuente de metronidazol en las mujeres y por tanto mayor resistencia podrían explicar estas diferencias.

### **Conclusión**

Por todo lo anterior, es necesario realizar una serie de cambios en el tratamiento erradicador, optimizándolo mediante diferentes estrategias (tratamientos más largos, uso de IBPs a altas dosis, búsqueda de resistencias a claritromicina y otros antibióticos, fomentar la adherencia al tratamiento y uso de la cuádruple terapia) para poder mejorar la eficacia de la curación de la infección por *H.pylori*, teniendo en cuenta no obstante, que la curación va a estar influida por la edad y el sexo esperando menores tasas de curación en pacientes mayores. En el caso de las mujeres, son necesarias nuevas investigaciones para aclarar este hecho.

### **Bibliografía**

1. Kenneth E.L. McColl M.D. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med. 2010; 362:1597-604.
2. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol. 2013;36(Supl 2):39-50.
3. Gisbert JP, Calvet X et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol. 2013;3(5):340-374.
4. Malfertheiner P et al. Management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-664.

5. Sugano K. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64:1353-1367.
6. World gastroenterology organization. WGO Practice Guideline: "Helicobacter pylori in Developing Countries".
7. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial Susceptibility testing. Clin Microbiol Rev. 2007;20:280-322.
8. Molina-Infante J et al. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. World J Gastroenterol. 2014;20(30):10338-10347.
9. Zhu R et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol. 2014;20(47):18013-18021.
10. Dang Y, Reinhardt JD et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. Plos one. 2014;9(11).
11. Homan M and Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? World J Gastroenterol. 2015;21(37):10664-10653.
12. Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T and López-Brea M. Rapid detection of clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* strains in Spanish patients by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. Rev Esp Quimioter. 2011;24(1):32-36.
13. Cizginer S, Ordulu Z, Kadayifci, A. Approach to *Helicobacter pylori* infection in geriatric population. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014 August 6;5(3):139-147.
14. Eun Kim S et al. Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. Korean J Intern Med. 2015;30:801-807.
15. Wenzhi C et al. Variables Influencing Outcome of *Helicobacter pylori* eradication Therapy in South China. Helicobacter. 2009;14: 443-448.
16. O'Connor A et al. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Helicobacter. 2009;14(1): 46-51.
17. Pilotto A, Malfertheiner P. Review article: an approach to *Helicobacter pylori* infection in the elderly. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:683-691.

18. Asabamaka-Onyekere C et al. Rabeprazole, clarithromycin, and amoxicillin *Helicobacter pylori* eradication therapy: Report of an efficacy study. World J Gastroenterol. 2014; 20(13):3615-3619.

## **Anexo 1: Cronograma**

### **Cronograma**

Junio de 2015: Elección del tema del trabajo junto con el tutor y firma del acuerdo para la realización del mismo.

Septiembre 2015: Inicio de lectura de la bibliografía recomendada por el tutor con el artículo del New England Journal of Medicine sobre H. Pylori como base.

Noviembre 2015: Primera reunión con el tutor para establecer las características del trabajo, el acceso a la base de datos de los pacientes (REDCap-AEG) y el artículo del consenso español del manejo de H. pylori.

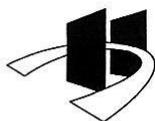
Diciembre 2015-Enero 2016: Diseño del estudio y selección de variables a analizar.

Febrero 2016: Segunda reunión con el tutor para revisar los objetivos, materiales y métodos y las variables del trabajo. Realización de la parte estadística, tanto descriptiva como inferencial.

Marzo 2016: Análisis y discusión de los resultados obtenidos. Elaboración de las gráficas a partir de la estadística obtenida anteriormente. Aprobación del trabajo por el comité ético de investigación clínica del hospital clínico universitario de Valladolid.

Abril 2016: Redacción de memoria y realización del póster.

## Anexo 2: Autorización del comité ético de investigación



### COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 28 de Marzo de 2016

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 28 de Marzo de 2016, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 16-378	HELICOBACTER PYLORI EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	I.P.: LUIS FERNANDEZ SALAZAR EQUIPO: PATRICIA ALONSO, PABLO LÓPEZ DIGESTIVO RECIBIDO: 26-02-2016
-----------	--	--

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



F. Javier Álvarez  
Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIC Área de Salud Valladolid Este –  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,  
47005 Valladolid  
alvarez@med.uva.es,  
jalvarezgo@saludcastillayleon.es  
tel.: 983 423077

