



TESIS DE DOCTORADO

**GASTRITIS CRÓNICA POR  
*HELICOBACTER PYLORI*:  
DIAGNÓSTICO NO INVASIVO,  
RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS Y  
OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA**

Fernando Macías García

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO

AÑO 2021





## DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

**Gastritis crónica por *Helicobacter pylori*: diagnóstico no invasivo,  
resistencias antibióticas y optimización terapéutica**

D. Fernando Macías García

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, ... de marzo de 2021

Fdo. Fernando Macías García





## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

**Gastritis crónica por *Helicobacter pylori*: diagnóstico no invasivo,  
resistencias antibióticas y optimización terapéutica**

D. J. Enrique Domínguez Muñoz

En condición de: Tutor/a y director/a

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por **D. Fernando Macías García**, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de Monográfica con reproducción de publicaciones, en los que la participación del doctorando/a fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

*En Santiago de Compostela, ... de marzo de 2021*

Fdo. J. Enrique Domínguez Muñoz





El doctorando Fernando Macías García con DNI 44813162P declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la Tesis de doctorado.

En Santiago de Compostela, a ..... de marzo de 2021

Fdo. Fernando Macías García







## **ÍNDICE**



RESUMEN .....	15
LISTA DE ACRÓNIMOS .....	27
INTRODUCCIÓN .....	33
Histología y fisiología gástrica .....	36
Regulación de la secreción ácida .....	37
Fisiología de la secreción ácida.....	38
La célula parietal .....	39
Gastrina .....	41
Histamina .....	43
Grelina.....	44
Somatostatina .....	44
Estimulación neural.....	44
Prostaglandinas .....	45
Otros reguladores de la secreción .....	45
Pepsina .....	45
Medición de la secreción de ácido gástrico.....	45
<i>Helicobacter pylori</i> .....	47
Epidemiología de <i>H. pylori</i> .....	48
Efectos de <i>H. pylori</i> en la secreción ácida .....	49
Diagnóstico de <i>H. pylori</i> .....	50
Pruebas directas .....	50
Pruebas indirectas .....	51
Tratamiento de <i>H. pylori</i> .....	53
Factores relacionados con la eficacia del tratamiento erradicador .....	53
Resistencias antibióticas de <i>H. pylori</i> .....	53
Diagnóstico de resistencias antibióticas de <i>H. pylori</i> .....	54
Resistencias antibióticas de <i>H. pylori</i> más relevantes en la práctica clínica .....	55
Evolución de las resistencias antibióticas de <i>H. pylori</i> en España .....	57
Eficacia del tratamiento erradicador de <i>H. pylori</i> .....	57
Gastritis crónica y atrófica .....	60
Curso natural .....	60
Epidemiología .....	60

Progresión histológica y topográfica.....	61
Consecuencias de la atrofia gástrica .....	65
Riesgo de cáncer .....	66
Otras consecuencias de la hipoclorhidria .....	66
Diagnóstico clásico de la gastritis crónica y atrófica.....	67
Diagnóstico histológico .....	68
Diagnóstico endoscópico .....	71
Biomarcadores serológicos en el cribado de la gastritis atrófica.....	71
Atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico .....	71
Atrofia de la mucosa del antro gástrico .....	73
Evaluación combinada de los biomarcadores.....	74
Epidemiología del cáncer gástrico .....	75
<i>H. pylori</i> como principal factor de riesgo .....	77
Otros factores de riesgo.....	78
Aparición de carcinógenos en el estómago libre de ácido .....	80
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	83
MÉTODOS .....	89
Parte I: Prevalencia de resistencias antibióticas de <i>H. pylori</i> .....	91
Parte II: Eficacia de las terapias cuádruples de primera línea .....	94
Parte III: Prevalencia de gastritis atrófica en la dispepsia no investigada .....	96
Parte IV: Biomarcadores serológicos en el cribado de gastritis atrófica .....	99
RESULTADOS .....	105
Parte I: Prevalencia de resistencias antibióticas de <i>H. pylori</i> .....	107
Parte II: Eficacia de las terapias cuádruples de primera línea .....	111
Parte III: Prevalencia de gastritis atrófica en la dispepsia no investigada .....	113
Parte IV: Biomarcadores serológicos en el cribado de gastritis atrófica .....	120
DISCUSIÓN .....	129
Parte I: Prevalencia de resistencias antibióticas de <i>H. pylori</i> .....	131
Parte II: Eficacia de las terapias cuádruples de primera línea .....	134
Parte III: Prevalencia de gastritis atrófica en la dispepsia no investigada .....	135
Parte IV: Biomarcadores serológicos en el cribado de gastritis atrófica .....	136
CONCLUSIONES .....	139

BIBLIOGRAFÍA .....	143
ARTÍCULOS ORIGINALES.....	165
AGRADECIMIENTOS.....	169
ANEXOS .....	173







## **RESUMEN**



### INTRODUCCIÓN:

La gastritis atrófica y el estómago libre de ácido son los factores de riesgo conocidos más importantes para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico. La gastritis crónica, usualmente causada por *H. pylori*, representa el primer paso en la secuencia carcinogénica que conduce de la inflamación al cáncer. Dado que el tratamiento antibiótico eficaz puede interrumpir la progresión en la cascada de la carcinogénesis, la erradicación precoz de este microorganismo resulta fundamental para evitar futuras secuelas. Para aumentar la eficacia del tratamiento erradicador resulta imprescindible evaluar periódicamente tanto la sensibilidad local de *H. pylori* a los distintos antibióticos, como comprobar periódicamente la eficacia de las pautas erradicadoras empleadas.

En la actualidad el diagnóstico de las lesiones premalignas de la mucosa gástrica, fundamentalmente de la atrofia de la mucosa gástrica, se basa en la realización de una endoscopia con toma de biopsias aleatorias, procedimiento invasivo de elevado coste y escasa rentabilidad que no justifica en nuestro medio la realización de un cribado poblacional. Recientemente se han desarrollado test serológicos no invasivos que permiten evaluar fisiológicamente la presencia de atrofia de la mucosa gástrica, aportando información no invasiva de la integridad morfológica y funcional del estómago, por lo que podrían ser una herramienta útil para la selección de los pacientes en riesgo.

### OBJETIVOS:

- a) Determinar las tasas de resistencia primaria de las cepas de *H. pylori* a claritromicina, amoxicilina, metronidazol, levofloxacino, rifampicina y tetraciclina, en el noroeste de España (Galicia).
- b) Comparar la eficacia y seguridad de la cuádruple terapia con bismuto (BQT) frente a la cuádruple terapia concomitante sin bismuto (CQT) como primera línea de tratamiento de la infección por *H.* en nuestro medio.
- c) Evaluar la prevalencia y las características clínico-analíticas asociadas con la presencia de gastritis atrófica (predictores clínicos) en una población de pacientes con dispepsia no investigada (DPNI).
- d) Evaluar la eficacia diagnóstica del panel de biomarcadores serológicos gástricos GastroPanel® (GP) para determinar la presencia de GA moderada/grave en el cuerpo (GAC2+) y/o antro (GAA2+) gástrico, en pacientes con DPNI.

### MÉTODOS:

- a) Se obtuvieron biopsias de cuerpo gástrico para cultivo microbiológico y determinación de resistencias a antibióticos en pacientes sometidos a una endoscopia digestiva alta en el contexto de estudio por dispepsia. Se utilizaron los medios de cultivo Agar Pylori selectivo para el aislamiento de la bacteria y Agar Mueller-Hinton suplementado con sangre para comprobar la sensibilidad a los antibióticos. La presencia de *H. pylori* se confirmó mediante observación directa con microscopía de contraste de fase y/o frotis teñido con naranja de

- acridina. La susceptibilidad bacteriana in vitro a amoxicilina, claritromicina, rifampicina, tetraciclina, metronidazol y levofloxacino se evaluó utilizando tiras reactivas de difusión de CMI. Los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) se determinaron en base a la sexta versión del EUCAST (Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos) Clinical Breakpoint (2016).
- b) Se realizó un estudio transversal, abierto, comparativo que incluyó prospectivamente a pacientes dispépticos mayores de 18 años con infección *por H. pylori* y sin tratamiento de erradicación previo. Se administró CQT (omeprazol 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1 g + metronidazol 500 mg, todos administrados dos veces al día, durante 14 días) o BQT (omeprazol 20 mg dos veces al día + 3 cápsulas de Pylera® 4 veces al día, durante 10 días) a discreción del médico prescriptor. La erradicación se evaluó mediante la prueba de aliento con urea <sup>13</sup>C. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).
  - c) se incluyeron pacientes con dispepsia no investigada (DPNI), mayores de 50 años y sin datos de alarma, a los que se les indicó la realización de una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias gástricas. La variable principal evaluada fue la prevalencia de gastritis atrófica moderada-grave (GA2+). Entre las variables secundarias se analizaron variables demográficas como el sexo y la edad, los antecedentes familiares de primer grado de cáncer gástrico, la prevalencia *H. pylori* y Cag A, comorbilidades clínicas, consumo de tabaco y etanol (>40 g/día), la ingesta crónica de IBPs y AINEs, la sintomatología dispéptica predominante y su tiempo de evolución, así como variables analíticas (hemoglobina, VCM, vitamina B12, ácido fólico, anticuerpos anti-CPG y anti-FI). El informe histológico fue elaborado conforme al Sistema Sidney actualizado (USS) y el sistema de estadificación OLGA y se realizó un análisis multivariante para valorar aquellas variables asociadas independientemente con la presencia de atrofia de la mucosa gástrica.
  - d) Criterios de inclusión: pacientes >50 años, con DPNI y con indicación de gastroscopia. Suspensión tratamiento antsecretor gástrico 4 semanas. Determinación en suero de PG-I, PG-II, G-17 anticuerpos anti-*H. pylori* mediante ELISA, (ayuno de >8 horas e inmediatamente antes de la gastroscopia). Obtención de 5 biopsias gástricas (2 antro, 2 cuerpo y 1 *incisura angularis*), para evaluación independiente por 2 patólogos expertos, ambos ciegos para el resultado del GP; en caso de discrepancia, revisión por un tercer patólogo externo. Graduación histológica de la GA empleando el Sistema Sidney Revisado (USS): 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderada) o 3 (grave). Evaluación de concordancia entre GP e histología mediante índice kappa ponderado. Cálculo de la exactitud diagnóstica y AUC-ROC (IC95%) de PG-I <30 µg/l y PG-I/PG-II <3 para el diagnóstico de GAC2+ y de G-17 <1 pmol/l para el diagnóstico de GAA2+.

## RESULTADOS:

- a) Se incluyeron 270 pacientes (58.1% mujeres, mediana de edad 64 años, rango 25-92). Se identificó *H. pylori* en 108 pacientes (49.8%); Se completó el cultivo y el antibiograma en 77 de ellos (71.3% de los pacientes *H. pylori* positivos). Las tasas de resistencia fueron las siguientes: levofloxacino 38.7%, rifampicina 33.3%, metronidazol 27% y claritromicina 22.4%. No se identificó ningún caso de resistencia a la amoxicilina o tetraciclina. Se observó resistencia dual a claritromicina-metronidazol en el 10% de las cepas, mientras que se observó resistencia a múltiples fármacos en el 14.2%.

- b) Se incluyeron 104 pacientes consecutivos (64,4% mujeres, edad 52,9 años). Cincuenta pacientes recibieron CQT y 54 BQT. La tasa de erradicación fue similar con ambas terapias tanto en el análisis PP (CQT 97,9%, IC del 95%: 93,9-100 vs BQT 96,2%, IC del 95%: 90,9-100,  $P = 0,605$ ), como en el análisis ITT (CQT 98,0%, IC del 95%: 94-100 frente a BQT 94,4%, IC del 95%: 88,1-100,  $P = 0,346$ ). La tasa de eventos adversos también fue similar con CQT (56%) y BQT (46,3%). Solo un paciente de cada grupo interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos importantes.
- c) Se incluyeron prospectiva y consecutivamente a 120 pacientes (72 mujeres, edad media de 63.5 años  $\pm 0.76$ , rango 50-86), 47 (39.2%) con histología normal, 57 (47.5%) con gastritis crónica no atrófica/atrofia leve, y 16 (13.3%) con atrofia moderada/grave (10 de cuerpo y 6 de antro). No se identificó ningún caso con atrofia moderada/grave multifocal. En el análisis multivariable, solo los anticuerpos anti-CPG se asociaron significativamente con la atrofia de cuerpo gástrico (O.R. 17.622, IC95% 1.982-156.663,  $p=0.01$ ). Ninguna variable se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de atrofia de antro gástrico.
- d) Se incluyeron 120 pacientes consecutivos con DPNI (edad media 63.5 años (rango 50-86), 60% mujeres, 52.5% *H.pylori* positivo). Según GP, 12 pacientes (10%) presentaron GA: 9 atrofia de cuerpo y 3 atrofia de antro. Mediante histología (USS), se observó GA2+ en 16 casos (13.3%): 10 GAC2+ y 6 GAA2+. La concordancia global entre USS y GP fue de 85.8% (103/120; índice *kappa* ponderado: 0.75). Para el diagnóstico de GAC2+, la eficacia global de PG-I y PG-I/PG-II fue respectivamente de 97.5% (IC95% 92.9-99.1) y 95.8% (IC95% 90.6-98.2), AUC-ROC 0.965 (IC95% 0.920-1) para PG-I y 0.966 (IC95% 0.918-1) para PG-I/PG-II. Para el diagnóstico de GAA2+, la eficacia global de G-17 fue 82.5% (IC95% 74.7-88.3), AUC-ROC: 0.743 (IC95% 0.581-0.904).

#### CONCLUSIONES:

- a) La tasa de resistencia de *H. pylori* a los antibióticos es alta en el noroeste de España. La alta resistencia a levofloxacino y claritromicina desaconseja su extendido uso en los regímenes empíricos de erradicación.
- b) El empleo de tanto CQT como BQT como tratamiento de primera línea contra *H. pylori* es una estrategia igualmente eficaz y segura en un área de alta resistencia a la claritromicina.
- c) La prevalencia de gastritis atrófica en pacientes dispépticos en nuestro medio es elevada. La presencia de anticuerpos anti-CPG podría ser un complemento útil de otros marcadores ya establecidos, como los pepsinógenos, en la detección no invasiva de la atrofia del cuerpo gástrico.
- d) El panel de biomarcadores serológicos GastroPanel® constituye una herramienta eficaz para el cribado no invasivo de pacientes dispépticos, detectando eficazmente aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar CG (fundamentalmente, GAC moderada/grave).

**INTRODUCCIÓN:**

A gastrite atrófica e o estómago libre de ácido son os factores de risco coñecidos máis importantes para o desenrolo do adenocarcinoma gástrico, mentras que a gastrite crónica, usualmente causada por *H. pylori*, representa o primeiro paso na secuencia carcinóxénica que conduce da inflamación ao cancro. Por elo, dado que o tratamento antibiótico eficaz pode interrompila progresión pola cascada da carcinóxénese, a erradicación precoz deste microorganismo resulta fundamental para evitar futuras secuelas. Para aumentala eficacia do tratamento erradicador resulta imprescindible evaluar periódicamente tanto a sensibilidade local de *H. pylori* aos distintos antibióticos como comprobar periódicamente a eficacia das pautas erradicadoras empregadas.

Na actualidade o diagnóstico das lesións premalignas da mucosa gástrica, fundamentalmente da atrofia da mucosa gástrica, baséase na realización dunha endoscopia con toma de biopsias aleatorias, procedemento invasivo de elevado coste e escasa rentabilidade que non xustifica no noso medio a realización dun cribado poblacional. Recentemente desenvolvéronse test serolóxicos non invasivos que permiten avaliar fisioloxicamente a presenza de atrofia da mucosa gástrica, que aportan información non invasiva da integridade morfolóxica e funcional do estómago, polo que poderían ser una ferramenta útil para a selección dos pacientes en risco.

**OBXECTIVOS:**

- a) Determinar as taxas de resistencia primaria das cepas de *H. pylori* a claritromicina, amoxicilina, metronidazol, levofloxacino, rifampicina e tetraciclina, no noroeste de España (Galicia).
- b) Comparar a eficacia e seguridade da cuádruple terapia con bismuto (BQT) fronte á cuádruple terapia concomitante sin bismuto (CQT) como primeira liña de tratamento da infección por *H. pylori* no noso medio.
- c) Evaluar a prevalencia e as características clínico-analíticas asociadas coa presenza de gastrite atrófica (predictores clínicos) nunha poboación de pacientes con dispepsia non investigada (DPNI).
- d) Evaluar a eficacia diagnóstica do panel de biomarcadores serolóxicos gástricos GastroPanel® (GP) para determinar a presenza de GA moderada/grave no corpo (GAC2+) e/ou antro (GAA2+) gástrico, en pacientes con DPNI.

**MÉTODOS:**

- a) Obtivéronse biopsias do corpo gástrico para cultivo microbiolóxico e determinación de resistencias a antibióticos en pacientes sometidos a unha endoscopia dixestiva alta no contexto de estudio por dispepsia. Utilizáronse os medios de cultivo Agar Pylori selectivo para o aillamento da bacteria e Agar Mueller-Hinton suplementado con sangue para comprobala sensibilidade aos antibióticos. A presenza de *H. pylori* confirmouse mediante observación directa con microscopía de contraste de fase e/ou frotis teñido con laranxa de acridina. A susceptibilidade bacteriana in vitro a amoxicilina, claritromicina, rifampicina,

tetraciclina, metronidazol e levofloxacino foi avaliada utilizando tiras reactivas de difusión de CMI. Os valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) determináronse en base á sexta versión do EUCAST (Comité Europeo de Probas de Sensibilidade aos Antimicrobianos) Clinical Breakpoint (2016).

- b) Realizouse un estudo transversal, aberto, comparativo que incluiu prospectivamente a pacientes dispépticos maiores de 18 anos con infección *por H. pylori* e sin tratamento de erradicación previo. Administróuse CQT (omeprazol 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1 g + metronidazol 500 mg, todos administrados dúas veces ao día, durante 14 días) o BQT (omeprazol 20 mg dos veces ao día + 3 cápsulas de Pylera® 4 veces ao día, durante 10 días) a discreción do médico prescriptor. A erradicación foi avaliada mediante a prueba de alento con urea <sup>13</sup>C. A eficacia do tratamento foi avaliada mediante análise por intención de tratar (ITT) e por protocolo (PP).
- c) Incluíronse pacientes con dispepsia non investigada (DPNI), maiores de 50 anos e sen datos de alarma, aos que se lles indicara a realización dunha endoscopia dixestiva alta con toma de biopsias gástricas. A variable principal avaliada foi a prevalencia de gastrite atrófica moderada-grave (GA2+). Entre as variables secundarias analizáronse variables demográficas coma o sexo e a idade, os antecedentes familiares de primeiro grao de cancro gástrico, a prevalencia de *H. pylori* e Cag A, comorbilidades clínicas, consumo de tabaco e etanol (>40 g/día), a inxesta crónica de IBPs e AINEs, a sintomatoloxía dispéptica predominante e o seu tempo de evolución, así como variables analíticas (hemoglobina, VCM, vitamina B12, ácido fólico, anticorpos anti-CPG e anti-FI). O informe histolóxico foi elaborado conforme ao Sistema Sydney actualizado (USS) e o sistema de estadificación OLGA, e se realizou unha análise multivariante para valorar aquelas variables asociadas independentemente coa presenza de atrofia da mucosa gástrica.
- d) Criterios de inclusión: pacientes >50 anos, con DPNI e con indicación de gastroscopia. Suspensión do tratamento antisecretor gástrico 4 semanas. Determinación en soro de PG-I, PG-II, G-17 anticuerpos anti-*H. pylori* mediante ELISA, (ayuno de >8 horas e inmediatamente antes da gastroscopia). Obtención de 5 biopsias gástricas (2 antro, 2 corpo e 1 *incisura angularis*), para avaliación independente por 2 patólogos expertos, ambos cegos para o resultado do GP; en caso de discrepancia, revisión por un terceiro patólogo externo. Graduación histolóxica da GA empregando o Sistema Sidney Revisado (USS): 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderada) o 3 (grave). Avaliación da concordancia entre GP e histoloxía mediante índice kappa ponderado. Cálculo da exactitude diagnóstica e AUC-ROC (IC95%) de PG-I <30 µg/l y PG-I/PG-II <3 para o diagnóstico de GAC2+ y de G-17 <1 pmol/l para o diagnóstico de GAA2+.

## RESULTADOS:

- a) Evaluráronse 270 pacientes (58.1% mulleres, mediana de idade 64 anos, rango 25-92). Identificouse *H. pylori* en 108 pacientes (49.8%), pero so se completou o cultivo e o antibiograma en 77 deles (71.3% de los pacientes *H. pylori* positivos). As taxas de resistencia foron as seguintes: levofloxacino 38.7%, rifampicina 33.3%, metronidazol 27% e claritromicina 22.4%. Non se identificou ningún caso de resistencia á amoxicilina ou tetraciclina. Observouse resistencia dual a claritromicina-metronidazol no 10% das cepas, mentras que se observou resistencia a múltiples fármacos no 14.2%.

- b) Incluíronse 104 pacientes consecutivos (64,4% mujeres, edad 52,9 anos). Cincuenta pacientes recibiron CQT y 54 BQT. A taxa de erradicación foi similar con ambas terapias tanto no análise PP (CQT 97,9%, IC del 95%: 93,9-100 vs BQT 96,2%, IC del 95%: 90,9-100, P = 0,605), como no análise ITT (CQT 98,0%, IC del 95%: 94-100 frente a BQT 94,4%, IC del 95%: 88,1-100, P = 0,346). A taxa de eventos adversos tamén foi similar con CQT (56%) y BQT (46,3%). Só un paciente de cada grupo interrompiu o tratamento debido a efectos adversos importantes.
- c) Incluíronse prospectiva e consecutivamente a 120 pacientes (72 mulleres, idade media de 63.5 anos  $\pm$  0.76, rango 50-86), 47 (39.2%) con histoloxía normal, 57 (47.5%) con gastrite crónica non atrófica/atrofia leve, y 16 (13.3%) con atrofia moderada/grave (10 de corpo e 6 de antro). Non se identificou ningún caso con atrofia moderada/grave multifocal. Na análise multivariable, só os anticorpos anti-CPG se asociaron significativamente coa atrofia de corpo gástrico (O.R. 17.622, IC95% 1.982-156.663, p=0.01). Ningunha variable se asociou de forma estadísticamente significativa coa presenza de atrofia de antro gástrico.
- d) Incluíronse 120 pacientes consecutivos con DPNI (idade media 63.5 anos (rango 50-86), 60% mulleres, 52.5% *H.pylori* positivo). Según GP, 12 pacientes (10%) presentaron GA: 9 atrofia de corpo e 3 atrofia de antro. Mediante histoloxía (USS), observouse GA2+ en 16 casos (13.3%): 10 GAC2+ y 6 GAA2+. A concordancia global entre USS y GP fue de 85.8% (103/120; índice kappa ponderado: 0.75). Para o diagnóstico de GAC2+, a eficacia global de PG-I e PG-I/PG-II foi respectivamente de 97.5% (IC95% 92.9-99.1) y 95.8% (IC95% 90.6-98.2), AUC-ROC 0.965 (IC95% 0.920-1) para PG-I y 0.966 (IC95% 0.918-1) para PG-I/PG-II. Para o diagnóstico de GAA2+, a eficacia global de G-17 foi 82.5% (IC95% 74.7-88.3), AUC-ROC: 0.743 (IC95% 0.581-0.904).

#### CONCLUSIÓNS:

- e) A taxa de resistencia de *H. pylori* a los antibióticos é alta no noroeste de España. A alta resistencia a levofloxacino e claritromicina desaconsella o seu extendido uso nos rexímenes empíricos de erradicación.
- f) O uso de tanto CQT como BQT como tratamento de primeira liña contra *H. pylori* é unha estratexia igualmente eficaz e segura nun área de alta resistencia á claritromicina.
- g) A prevalencia de gastrite atrófica en pacientes dispépticos no noso medio é elevada. A presenza de anticorpos anti-CPG podería ser un complemento útil de outros marcadores xa establecidos, como os pepsinóxenos, na detección non invasiva da atrofia do corpo gástrico.
- h) O panel de biomarcadores serolóxicos GastroPanel® constitúe unha ferramenta eficaz para o cribado non invasivo de pacientes dispépticos, detectando eficazmente aqueles pacientes con maior risco de desenrolar CG (fundamentalmente, GAC moderada/grave).

## Abstract

### BACKGROUND:

Atrophic gastritis and acid-free stomach are the most important known risk factors for the development of gastric adenocarcinoma, while chronic gastritis, usually caused by *H. pylori*, represents the first step in the carcinogenic cascade that leads from inflammation to cancer. Therefore, given that effective antibiotic treatment can interrupt the progression in the carcinogenesis cascade, early eradication of this microorganism is essential to avoid future sequelae. To increase the effectiveness of eradication treatment, it is essential to periodically evaluate both the local sensitivity of *H. pylori* to different antibiotics and the effectiveness of eradication regimens used.

Nowadays, the diagnosis of premalignant gastric lesions, mainly gastric atrophy, is based on performance of endoscopy with usually random biopsies, an invasive and high-cost procedure with a low profitability that does not justify a population screening in our setting. Non-invasive serological tests have therefore been developed allowing physiological evaluation of the gastric mucosa, providing non-invasive information on the morphological and functional integrity of the stomach. Therefore, it could be a useful tool for the selection of patients at risk of gastric cancer.

### STUDY AIMS:

- a) To determine the resistance patterns of *H. pylori* strains to clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, levofloxacin, rifampicin and tetracycline in our area.
- b) To compare the efficacy, safety, and compliance of CQT and BQT as first-line therapy for *H. pylori* eradication in real clinical practice in our area.
- c) To evaluate the prevalence and clinical and analytical characteristics associated with atrophic gastritis (clinical predictors) in patients with uninvestigated dyspepsia.
- d) To assess the diagnostic accuracy of a serological biomarker panel, GastroPanel® (GP) to predict the presence of moderate-severe AG in the corpus (CAG2+) and/or antrum (AAG2+) in patients with uninvestigated dyspepsia.

### METHODS:

- a) Biopsies from gastric corpus for microbiological culture and antibiotic resistance were obtained in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy for dyspepsia. Selective Agar Pylori for isolation of the bacteria and Agar Mueller-Hinton supplemented with blood to test the sensitivity to antibiotics were used. Presence of *H. pylori* was confirmed using direct observation with phase-contrast microscopy and/or smears stained with acridine orange. In vitro bacterial susceptibility to amoxicillin, clarithromycin, rifampicin, tetracycline, metronidazole, and levofloxacin was tested using diffusion MIC test strips. Minimum inhibitory concentration values were determined based on the 6th version of the EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Clinical Breakpoint (2016).

- b) A prospective, open, comparative cross-sectional study including dyspeptic patients >18 years with *H. pylori* infection and with no previous eradication treatment was performed. CQT (omeprazole 20 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicillin 1 g + metronidazole 500 mg, all given twice daily, for 14 days) or BQT (omeprazole 20 mg twice daily + 3 capsules of Pylera® 4 times a day, for 10 days) was prescribed at the discretion of the prescribing physician. Eradication was tested by <sup>13</sup>C-urea breath test. Efficacy was assessed by intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analyses.
- c) Patients with uninvestigated dyspepsia without alarm symptoms, over 50 years and with an indication for upper gastrointestinal endoscopy with gastric biopsies, were included. The main variable evaluated was the prevalence of moderate-severe atrophic gastritis (AG2+). Other variables such as sex and age, family history of gastric cancer, *H. pylori* and Cag A status prevalence, clinical comorbidities, tobacco and ethanol consumption (> 40 g / day), chronic ingestion of PPIs and/or NSAIDs, analytical variables (hemoglobin, MCV, vitamin B12, folic acid, anti-CPG and anti-FI antibodies) as well as predominant dyspeptic symptoms and its time of evolution, were assessed. Histological data were assessed according the updated Sydney System (USS) and the OLGA staging system, and a multivariate analysis was performed to assess those variables independently associated with the presence of gastric mucosa atrophy.
- d) A prospective observational study was conducted. Inclusion criteria: patients >50 years, with uninvestigated dyspepsia, submitted to our Endoscopic Unit for upper GI endoscopy. PPIs were discontinued 4 weeks before fasting levels of PG-I, PG-II, G-17 and HpAb were determined by ELISA method. Five gastric biopsies were obtained (2 antrum, 2 body and 1 incisura) during endoscopy, that were independently evaluated by two pathologists blinded to the GP result. In case of discrepancy, histologic slides were reviewed by a third external pathologist. Updated Sydney System (USS) was used to grade the presence of AG: 0 (absent), 1 (mild), 2 (moderate) or 3 (severe). Concordance between GP and histology was assessed using the weighted kappa index. The accuracy and area under the ROC curve (CI95%) of PG-I <30 µg/l and PG-I/PG-II ratio <3 for the diagnosis of CAG2+ and of G-17 <1 pmol/l for the diagnosis of AAG2+ were calculated.

## RESULTS:

- a) Two hundred and seventeen patients were included (58.1% female, median age 64 years, range 25-92). *H. pylori* was identified in 108 patients (49.8%); culture and antibiogram were completed in 77 of them (71.3% of *H. pylori*-positive patients). The resistance rates were as follows: levofloxacin 38.7%, rifampicin 33.3%, metronidazole 27% and clarithromycin 22.4%. No case of amoxicillin or tetracycline resistance was identified. Dual clarithromycin-metronidazole resistance was observed in 10% of strains, whereas multiple drug-resistant was observed in 14.2%.
- b) One hundred and four consecutive patients were included (64.4% female, age 52.9 years). Fifty patients received CQT and 54 BQT. Eradication rate was similar with both therapies at the PP (CQT 97.9%, 95% CI: 93.9-100 vs BQT 96.2%, 95% CI: 90.9-100, P = 0.605) and ITT analyses (CQT 98.0%, 95% CI: 94-100 vs BQT 94.4%, 95% CI: 88.1-100, P = 0.346). The rate of adverse events was also similar with CQT (56%) and BQT (46.3%). One patient in each group discontinued the treatment due to significant adverse events.
- c) 120 patients (72 women, mean age 63.5 ± 0.76 years, range 50-86) were prospectively and consecutively included. Among them, 47 (39.2%) with normal histology, 57 (47.5%) with chronic non-atrophic gastritis/mild atrophy, and 16 (13.3%) with moderate/severe atrophy

(10 CA and 6 AA). No case with moderate/severe multifocal atrophy was identified. In the multivariate analysis, only anti-CPG antibodies were significantly associated with corpus atrophy (O.R. 17.622, 95% CI 1.982-156.663,  $p = 0.01$ ). No variable was significantly associated with the presence of antrum atrophy.

- d) 120 consecutive patients were included (mean 63.5 years (range 50-86), 60% women, 52.5% *H.pylori* positive). According to GP results, 12 patients (10%) presented AG: 9 CAG and 3 AAG, while AG was observed in histological analysis in 16 cases (13.3%): 9 CAG2+ and 6 AAG2+. The overall agreement between USS histology and GP was 85.8% (103/120; weighted kappa index: 0.75). For the diagnosis of CAG2+, the overall efficacy of PG-I <30 µg/l and PG-I/PG-II ratio <3 was respectively 97.5% (CI95%: 91.4-98.4) and 95.8% (CI95%: 90.4-97.9), with AUC-ROC 0.965 (CI95%: 0.920-1) for PG-I and 0.966 (CI95%: 0.918-1) for PG-I/PG-II ratio. For the diagnosis of AAG2+, the overall efficacy of G-17 <1 pmol/l was 82.5% (CI95%: 74.2-87.4) with AUC-ROC 0.743 (CI95%: 0.581-0.904).

#### CONCLUSIONS:

- a) Resistance rate of *H. pylori* to antibiotics is high in the northwest of Spain. The high resistance to levofloxacin and clarithromycin advises against their wide empirical use of these antibiotics in eradication regimens.
- b) The use of CQT and BQT as first-line treatment against *H. pylori* is similarly effective and safe strategy in an area of high clarithromycin resistance.
- c) The prevalence of atrophic gastritis in dyspeptic patients is high in our setting. The presence of anti-CPG antibodies could be an useful tool, in addition to other already established markers such as pepsinogens, in the non-invasive detection of corpus atrophy.
- d) The serological biomarker panel GastroPanel® is an effective tool for the non-invasive screening of patients with uninvestigated dyspepsia, that allows detecting those patients at the highest risk of developing GC (basically, moderate-severe CAG).





## **LISTA DE ACRÓNIMOS**



- ACh**, acetilcolina
- ADH**, alcohol deshidrogenasa
- AEMPS**, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AINEs**, antiinflamatorios no esteroideos
- ALDH**, aldehído deshidrogenasa
- AMPc**, adenosín monofosfato cíclico
- ATP**, adenosín trifosfato
- AUC-ROC**, área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*)
- BAO**, secreción basal de ácido
- BQT**, terapia cuádruple con bismuto empleada en la erradicación de *H. pylori*
- <sup>13</sup>C-UBT**, test de aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C
- CCK**, colecistoquinina
- CG**, cáncer gástrico
- CGRP**, gen de la calcitonina
- CLA**, claritromicina
- CMI**, concentración mínima inhibitoria
- CQT**, terapia cuádruple concomitante sin bismuto empleada en la erradicación de *H. pylori*
- CPG**, células parietales gástricas
- DPNI**, dispepsia no investigada
- EC**, célula enterocromafín
- ECL**, célula enterocromafín-like
- EEM**, error estándar de la media
- ELISA**, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*
- EPA-OD**, Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo
- EPOC**, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- EUCAST**, Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana
- FI**, factor intrínseco
- G-17**, gastrina-17
- G-17b**, gastrina-17 en ayunas
- G-17s**, gastrina-17 estimulada
- GA**, gastritis atrófica

**GAA2+**, gastritis atrófica moderada o grave de antro gástrico  
**GAC2+**, gastritis atrófica moderada o grave de cuerpo gástrico  
**GP**, panel de biomarcadores serológicos Gastropanel®  
**HDE-LW**, endoscopia de alta definición con luz blanca  
**HE**, hematoxilina-eosina  
**IBP**, inhibidor de la bomba de protones  
**IC95%**, intervalo de confianza del 95%  
**ITT**, análisis por intención de tratar  
**LEV**, levofloxacino  
**LR -**, razón de probabilidad negativa  
**LR +**, razón de probabilidad positiva  
**MAO**, secreción máxima de ácido  
**MALT**, tejido linfoide asociado a mucosas  
**MET**, metronidazol  
**NADPH**, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida  
**OLGA**, *Operative Link on Gastritis Assessment*  
**OLGIM**, *Operative Link on Gastritis/Intestinal-Metaplasia Assessment*  
**OR**, *odds ratio*  
**PACAP**, polipéptido pituitario activador de la adenilato ciclasa  
**PCR**, reacción en cadena de la polimerasa  
**PG-I**, pepsinógeno I  
**PG-II**, pepsinógeno II  
**PMN**, polimorfonucleares neutrófilos  
**PP**, análisis por protocolo  
**PYY**, péptido YY  
**RIF**, rifampicina  
**RR**, riesgo relativo  
**SPEM**, metaplasia que expresa polipéptido espasmolítico  
**STARD**, *Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies*  
**STROBE**, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*  
**TGF- $\alpha$** , factor de crecimiento transformante alfa

**TNE**, tumor neuroendocrino  
**UFC**, unidad formadora de colonias  
**USS**, Sistema Sidney revisado  
**VCM**, volumen corpuscular medio  
**VPN**, valor predictivo negativo  
**VPP**, valor predictivo positivo  
**VIP**, péptido intestinal vasoactivo  
**ZES**, síndrome de Zollinger-Ellison







## **INTRODUCCIÓN**



La prevalencia de *H. pylori* está disminuyendo globalmente por lo que parece probable asumir, con los conocimientos actuales sobre la epidemiología y el curso natural de la gastritis crónica por *H. pylori*, que ésta podrá finalmente desaparecer de la sociedad en un futuro. Todo ello en conjunción con las mejoras en la higiene y en el nivel socioeconómico que nos transportarán a un escenario donde las úlceras pépticas serán raras y el cáncer gástrico se convertirá en una enfermedad maligna poco frecuente. Pero mientras tanto, probablemente aún durante décadas, la gastritis crónica seguirá siendo una enfermedad frecuente a nivel mundial, y sus consecuencias, fundamentalmente asociadas con el riesgo de cáncer gástrico, seguirán interesándonos y motivarán trabajos de investigación como el presente. Y es que la gastritis atrófica y el estómago libre de ácido son los factores de riesgo conocidos más importantes para el desarrollo del cáncer gástrico. De hecho, la probabilidad de desarrollar un cáncer gástrico en la gastritis por *H. pylori* aumenta exponencialmente con la progresión de la gastritis de una forma no atrófica a una atrófica, en comparación con el riesgo de cáncer en sujetos con una mucosa gástrica normal y sana.<sup>1</sup>

El interés y los objetivos de este trabajo son múltiples, por lo que hemos pretendido resumirlos en los siguientes puntos de interés. En primer lugar, el conocimiento de la fisiopatología gástrica, con sus intrincados mecanismos reguladores, resulta básico para comprender y afrontar al reto diagnóstico y terapéutico que suponen tanto las lesiones premalignas como el cáncer gástrico. Y dado que en la mayoría de los casos la cascada inflamatoria que conduce de la gastritis al cáncer es iniciada por el *H. pylori*, hoy en día resulta evidente que la eliminación precoz de este patógeno es crucial para evitar las complicaciones evolutivas relacionadas con la atrofia gástrica. En este contexto, nos hemos planteado conocer la situación real del tratamiento erradicador de *H. pylori* en la práctica clínica en nuestro medio, analizando en primer término el perfil de resistencias primaria de *H. pylori*, para posteriormente evaluar el éxito de los tratamientos erradicadores de primera línea en nuestro contexto.

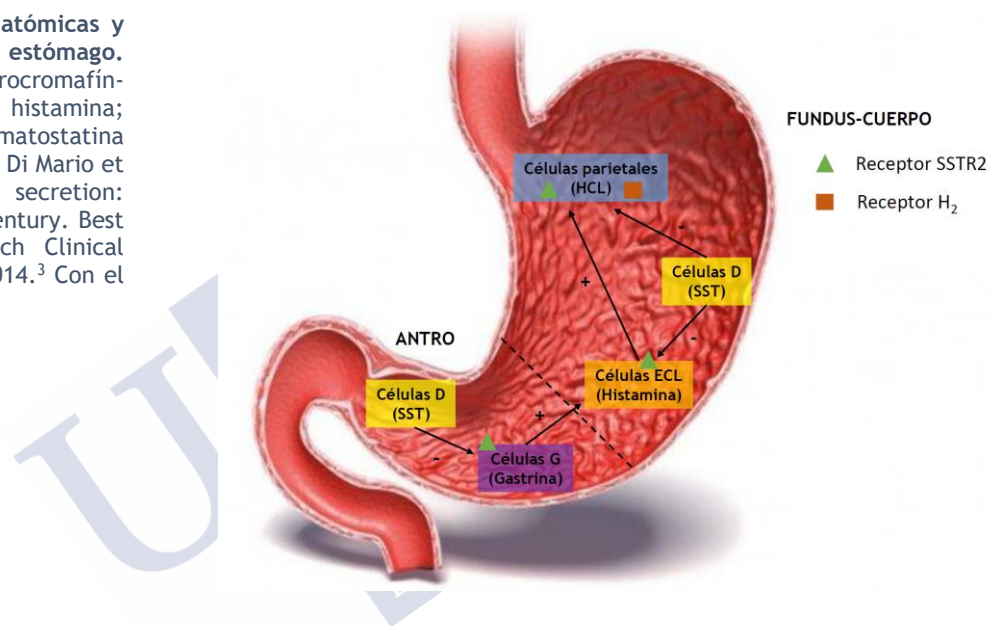
Por otro lado, la gastritis crónica clásicamente se ha definido como una enfermedad silente, sin patrones o pautas sintomáticas definidas que nos permitan identificar clínicamente a los pacientes en riesgo. Además, la sintomatología dispéptica justifica un elevadísimo porcentaje de las consultas médicas en nuestra especialidad, cuyo manejo, según las guías de práctica clínica actuales, solo en determinadas ocasiones justifica la realización de una exploración endoscópica del tracto digestivo superior.<sup>2</sup> Por todo ello, otro de nuestros objetivos ha sido describir la situación real de la gastritis por *H. pylori* en el contexto de la dispepsia no investigada en nuestro medio, evaluando tanto la prevalencia de la infección por *H. pylori*, con los distintos estadios evolutivos de la gastritis, como su posible asociación con la sintomatología dispéptica referida o con otras variables clínico-analíticas potencialmente asociadas con la enfermedad.

Finalmente, para mejorar el pronóstico del cáncer gástrico resulta absolutamente imprescindible investigar en su diagnóstico precoz así como en el de las lesiones preneoplásicas. Con este objetivo, hemos evaluado la eficacia diagnóstica de un panel de biomarcadores serológicos, con la intención de implementar una herramienta en la práctica clínica diaria que permita la detección no invasiva de los pacientes con gastritis atrófica avanzada, principal precursor del cáncer gástrico de tipo intestinal. El diagnóstico no invasivo de estas condiciones preneoplásicas facilitará la identificación de los sujetos en riesgo de desarrollar cáncer gástrico en los que estaría indicado la realización de una endoscopia digestiva alta diagnóstica así como su posterior inclusión en programas de vigilancia.

## 1. HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA GÁSTRICA

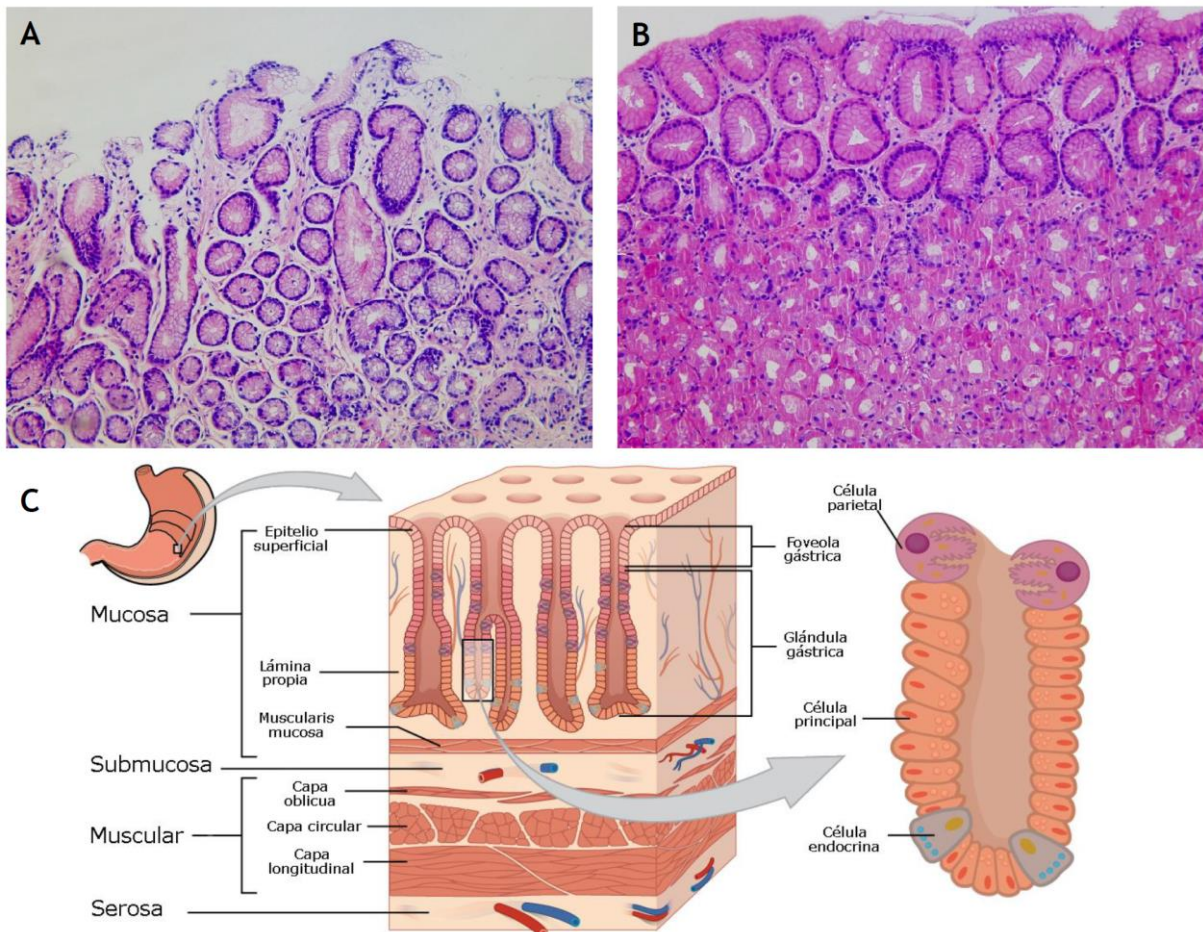
El estómago consta de tres áreas anatómicas (*fundus*, cuerpo y antro) y dos áreas funcionales, las glándulas oxínticas y las glándulas pilóricas (Figura 1). El área oxíntica comprende aproximadamente el 80% del estómago y contiene las células parietales que producen ácido gástrico. En las glándulas oxínticas también están presentes las células neuroendocrinas que producen agentes paracrinos y hormonales que modifican la actividad de las células parietales. El antro gástrico contiene glándulas pilóricas y su característica principal es la presencia de células G secretoras de gastrina. Las células D secretoras de somatostatina están presentes tanto en las glándulas pilóricas como en las oxínticas y modulan la liberación de gastrina.

**Figura 1. Áreas anatómicas y funcionales del estómago.** ECL, células enterocromafín-like; H<sub>2</sub>, receptor histamina; SSTR2, receptor somatostatina tipo 2. Adaptado de Di Mario et al, Gastric acid secretion: Changes during a century. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2014.<sup>3</sup> Con el permiso de Elsevier.



La mucosa glandular está organizada en unidades tubulares verticales que constan de varias regiones (Figura 2): las células mucosecretoras de la superficie columnar, el istmo, donde residen las células progenitoras multipotenciales, y la región de la glándula real,<sup>4</sup> que forma la parte inferior de la unidad glandular. Las células productoras de moco migran hacia arriba desde la célula progenitora hacia la luz gástrica. Las células parietales secretoras de ácido migran hacia las regiones media e inferior de la glándula.<sup>5</sup> Las células principales predominan en la base y secretan pepsinógeno y leptina. La glándula contiene además una variedad de tipos de células neuroendocrinas distintas, pero solo a algunos de sus productos se les han asignado funciones fisiológicas. Estas células neuroendocrinas incluyen: a) células enterocromafines (EC), que contienen péptido natriurético auricular (PNA), somatostatina, serotonina y adrenomedulina; b) células enterocromafín-like (ECL), que contienen histamina; c) células D, que contienen amilina; d) Células tipo A o Gr, que contienen grelina y obestatina.

**Figura 2. Histología gástrica normal.** A. Mucosa gástrica antral o pilórica normal, compuesta por glándulas de tipo mucoprodutor B. Mucosa gástrica corporal o fúndica normal, compuesta por glándulas de tipo oxíntico. Imágenes A y B, cortesía del Dr. H. Lázare. C. Esquema en el que se muestra la estructura microscópica de la pared del estómago y las principales células que la componen. Fuente wikimedia commons, OpenStax College. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2415\\_Histology\\_of\\_StomachN\\_esp.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2415_Histology_of_StomachN_esp.png) Licencia Creative-Commons: by-nc-sa.



### 1.1. Regulación de la secreción ácida

La secreción de ácido gástrico ocurre en tres fases: cefálica, gástrica e intestinal. La mayor parte de la secreción ocurre durante la fase gástrica, cuando la comida está presente en el estómago; la secreción de otros productos gástricos suele ser paralela a la del ácido.

#### Fase cefálica

Incluso antes de ingerir la comida, el estómago ya está preparado para recibirla mediante la llamada fase cefálica de la secreción. La fase cefálica se activa con el pensamiento, el gusto, el olfato y la vista de los alimentos y la deglución. Está mediada principalmente por mecanismos colinérgicos/vagales. De hecho, durante la fase cefálica, las funciones de varios sistemas gastrointestinales además del estómago comienzan a regularse, incluidos el páncreas y la

vesícula biliar. La existencia de una fase cefálica de la secreción se demostró mediante experimentos denominados "alimentación simulada". Asimismo, los experimentos de Pavlov, en los que se condicionaba a los perros para asociar el sonido de una campana con una comida, demostraron que la anticipación de la comida por sí sola es un poderoso desencadenante de un aumento de la secreción gástrica.

### Fase gástrica

La fase gástrica se debe a los efectos químicos de los alimentos y la distensión del estómago, siendo la gastrina el principal mediador. La fase gástrica de secreción es cuantitativamente la más importante. Además de las influencias vagales que continúan desde la fase cefálica, la secreción ahora se amplifica aún más por estímulos mecánicos y químicos que surgen de la presencia de la comida en la luz gástrica. Esta fase de la secreción también se acompaña de un marcado aumento en el flujo sanguíneo gástrico, que suple los requisitos metabólicos de los tipos de células secretoras activas. Por otro lado, muchas sustancias dietéticas, incluidas las proteínas, son tampones muy eficaces, por lo que, mientras que las tasas de secreción de ácido permanecen altas, el pH efectivo en la mayor parte de la luz puede elevarse a pH 5. Esto asegura que la tasa de secreción de ácido durante la fase gástrica no sea atenuada por una inhibición de la liberación de gastrina, que de otro modo estaría mediada por la somatostatina.

### Fase intestinal

La fase intestinal representa sólo una pequeña proporción de la respuesta secretora de ácido a una comida, y sus mediadores siguen siendo controvertidos. A medida que la comida sale del estómago hacia el duodeno, la capacidad amortiguadora de la luz se reduce y el pH comienza a descender. Se cree que esta respuesta de retroalimentación involucra varios factores endocrinos y paracrinicos, incluidos GIP y CCK (que se une a los receptores CCK1 en las células D).

## **1.2. Fisiología de la secreción gástrica**

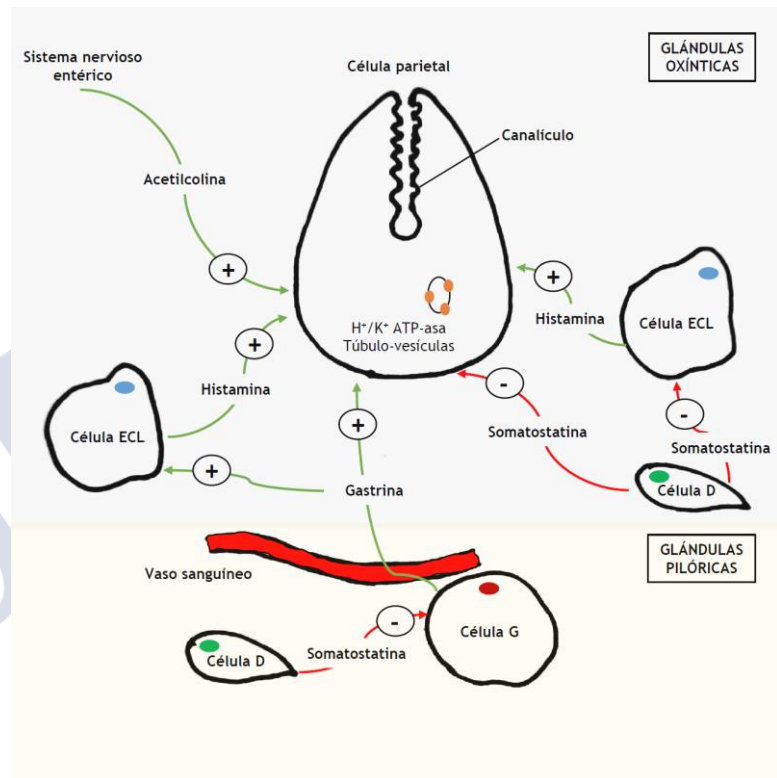
La regulación de la secreción de ácido y pepsina está controlada por un intrincado equilibrio de quimiotransmisores (Figura 3), tanto estimulantes como inhibidores.<sup>6</sup> Además, existen mecanismos encargados de la defensa y reparación de las lesiones provocadas por la actividad ácido/péptica en la mucosa gastroduodenal. Todos estos mecanismos de secreción, defensa y curación están regulados por el mismo tipo de vías de control superpuestas, neurales, endocrinas, paracrinicas y autocrinas.

La secreción de ácido gástrico por las células parietales está regulada por vías superpuestas redundantes, que incluyen factores endocrinos (gastrina), paracrinicos (histamina y somatostatina administrados localmente), neurales (acetilcolina) y probablemente factores autocrinos (factor de crecimiento transformante alfa).<sup>7</sup> El proceso secretor de ácido requiere además de un complejo sistema de receptores funcionales, vías de señalización, canales y transportadores, y bombas secretoras de ácido ( $H^+/K^+$  ATP-asa).

La bomba de protones o  $H^+/K^+$  ATP-asa consta de dos subunidades. La subunidad transportadora  $\alpha$  contiene muchas regiones que atraviesan la membrana, así como los sitios para

la unión y translocación de protones, potasio y la hidrólisis de ATP. La subunidad  $\beta$ , más pequeña, solo atraviesa la membrana una vez y no posee ninguna función catalítica o de transporte. En cambio, la subunidad  $\beta$  parece ser crítica para dirigir adecuadamente a las subunidades  $\alpha$  recién sintetizadas hacia las tubulovesículas, así como para la estabilización de la bomba en la membrana apical. Los fármacos capaces de inhibir esta bomba, conocidos como inhibidores de la bomba de protones o IBPs, se han convertido en el pilar del tratamiento de los trastornos digestivos que implican una secreción inadecuada de ácido. Estos IBPs se unen de forma reversible o irreversible a un sitio de la porción extracelular de la subunidad  $\alpha$ , lo que impide la actividad de transporte.<sup>8</sup>

**Figura 3. Regulación de la secreción ácida.** La liberación de histamina de las células enterocromafín-like (ECL, en verde), estimuladas por la gastrina parece ser el principal mecanismo fisiológico por el cual la gastrina estimula la secreción ácida, aunque las células parietales también tienen receptores de gastrina. Además, las células ECL integran mensajes estimulantes de los nervios colinérgicos e inhibitorios de la somatostatina liberada localmente.

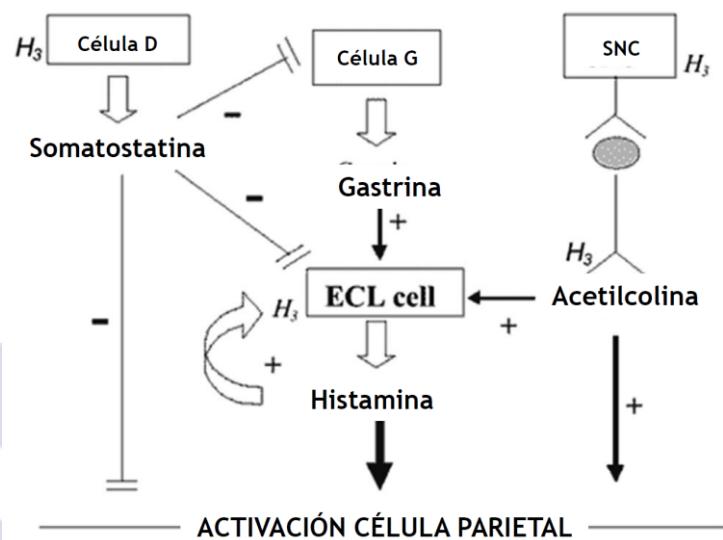


### 1.3. La célula parietal

La fuente de secreción de ácido gástrico es la célula parietal, ubicada en las glándulas de la mucosa oxíntica. Las células parietales secretan ácido clorhídrico a una concentración de aproximadamente 160 mMol o pH 0.8, consiguiendo un pH en ayunas de 1.5 (mediana), con un rango normal de 0.3-2.9. Este tipo de célula está notablemente especializada en su función, que es probablemente el proceso de transporte de electrolitos más costoso desde el punto de vista energético en cualquier parte del cuerpo. Las altas tasas de secreción por parte de la célula parietal son sostenidas por entradas reguladoras redundantes. Por ello, la membrana basolateral de la célula contiene receptores para histamina, gastrina y ACh, que provocan una secreción potenciada cuando todos estos mediadores están presentes simultáneamente (Figura 4). Los protones se generan adyacentes a la membrana apical como resultado de la actividad de la enzima anhidrasa carbónica II. Esta enzima genera protones (H<sup>+</sup>) e iones bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) a partir de la reacción del agua y el dióxido de carbono. Posteriormente, los protones se

bombean fuera de la célula a través de la membrana apical a cambio de iones de potasio, con el consumo de energía celular en forma de ATP. Se cree que los iones potasio se originan también en el citosol celular, donde se mantienen a niveles por encima de su equilibrio químico por la actividad de un transportador basolateral, la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-asa, y un cotransportador de sodio/potasio/cloruro, el NKCC1. Por tanto, pueden salir fácilmente a través de la membrana apical a través de canales de potasio que también se localizan en las tubulovesículas y que se abren cuando se estimula la célula parietal. Los canales de cloruro también están presentes en este sitio y sirven para permitir la salida apical de los iones de cloruro para que coincida con los protones bombeados desde la célula.

Figura 4. Mecanismos reguladores de la secreción ácida gástrica por la célula parietal. SNC, sistema nervioso central. Adaptado de Di Mario et al. Gastric acid secretion: Changes during a century. Best Practice & Research Clinical Gastro-enterology 2014.<sup>3</sup> Con el permiso de Elsevier



El producto secretado final es, por tanto, ácido clorhídrico. Por cada protón que se secreta se genera un ion bicarbonato, y si se permitiera que se acumularan en el citosol, el aumento resultante del pH produciría efectos perjudiciales sobre el metabolismo celular. Por lo tanto, como los protones se secretan apicalmente, las células parietales también descargan iones bicarbonato a través de la membrana basolateral para mantener el pH citosólico dentro de un límite. Al menos una parte de este transporte de bicarbonato se produce a cambio de los iones cloruro, necesarios para la secreción apical, a través de intercambiadores de cloruro y bicarbonato. El bicarbonato que sale de la célula es luego captado por el torrente sanguíneo, lo que resulta en un aumento medible en los valores de pH circulante cuando los procesos secretores gástricos están activos. La disposición de la microvasculatura en la mucosa gástrica también transporta una porción de este bicarbonato hasta el polo basolateral de las células epiteliales superficiales, que secretan bicarbonato para defenderse de los efectos potencialmente dañinos del ácido y la pepsina. Este movimiento de bicarbonato hacia el torrente sanguíneo durante la secreción gástrica se denomina “marea alcalina”.

Se han demostrado cambios morfológicos significativos cuando las células parietales pasan del reposo a la secreción. Cuando se estimula la célula parietal, los canalículos se fusionan con la membrana plasmática apical. Las tubulovesículas intracelulares, a su vez, se fusionan con los canalículos, amplificando aproximadamente de cinco a diez veces el área de superficie de la membrana apical que está en contacto con la luz de la glándula. Estos eventos de fusión

requieren la participación del citoesqueleto para mover las estructuras de la membrana juntas, así como la activación de proteínas de señalización específicas que promueven la fusión de la membrana. El cambio morfológico que se produce en las células parietales durante la transición del estado de reposo al secretorio también se acompaña de un cambio bioquímico. En reposo, las tubulovesículas son el lugar de almacenamiento de la mayor parte de la  $H^+/K^+$  ATP-asa o bomba de protones, por tanto alejadas de la luz gástrica. Sin embargo, tras la fusión de las tubulovesículas y los canalículos, sus membranas se ponen en continuidad con la membrana apical y, por tanto, la densidad de las bombas de protones en ese polo de la célula aumenta enormemente. La activación de las células parietales implica un aumento del calcio citoplásmico o la generación de AMPc (la unión de la histamina al receptor  $H_2$  de las células parietales provoca un aumento del AMPc, mientras que la unión de la gastrina al CCK2 y de la acetilcolina al receptor  $M_3$  provoca un aumento del calcio intracelular). Este efecto es seguido de la activación de una cascada proteín-quinasa dependiente de AMPc que desencadena la translocación de las membranas que contienen la bomba de protones a la superficie apical, con la activación concomitante de conductancias de la membrana luminal para  $K^+$  y  $Cl^-$ . El cese de la secreción de ácido se asocia con la reinternalización de la bomba  $H^+/K^+$  ATP-asa. Este proceso está mediado por la cola citoplásmica de la subunidad  $\beta$  de la bomba. Después de salir de la célula parietal, se cree que el ácido accede a la luz gástrica a través de canales en la capa mucosa creados por las presiones hidrostáticas intraglandulares relativamente altas (aproximadamente 17 mmHg), generadas durante la secreción.<sup>9</sup>

#### 1.4. Gastrina

La gastrina es el principal regulador endocrino de la respuesta secretora a una comida proteica. La gastrina es secretada por las células G, que se encuentran predominantemente en el antro del estómago y tiene funciones bien conocidas en la regulación de la secreción de ácido gástrico.<sup>10</sup> La gastrina se secreta en respuesta a la ingestión de alimentos y se une a los receptores CCK2 en las células gástricas enterocromafin-like (ECL) de la mucosa oxíntica, estimulándolas para que liberen histamina, que a su vez se une a los receptores  $H_2$  de las células parietales para estimularlas a secretar ácido clorhídrico.<sup>11</sup> Sin embargo, la gastrina también tiene acciones directas sobre las células parietales,<sup>12</sup> ya que es el regulador trófico mejor identificado de la masa de células parietales en humanos. Esta relación se evidencia por la presencia de hipertrofia gástrica en pacientes con gastrinoma que tienen exposición crónica a niveles elevados de gastrina, o con la atrofia de la masa de células parietales tras antrectomía, por disminución de los niveles de gastrina. Otras funciones de la gastrina incluyen su participación en la proliferación celular, la migración, la invasión, la angiogénesis, la apoptosis, así como el mantenimiento de las células gástricas pluripotenciales y la hipertrofia de las células tipo enterocromafines.<sup>13</sup> La secreción de gastrina es inhibida por la somatostatina (que es un potente inhibidor de la síntesis y liberación de gastrina e histamina y, por lo tanto, de la secreción de ácido gástrico), que es secretada por las células D del estómago y el intestino.

##### 1.4.1. Receptores de gastrina

La colecistoquinina y la gastrina tienen una secuencia terminal idéntica. La gastrina actúa mediante la activación del receptor de colecistoquinina CCK2 (también conocido como CCK-B o receptor de gastrina), que tiene la misma afinidad por la colecistoquinina (CCK) que por la gastrina. Estos receptores se han localizado en las células parietales y ECL, pero es

probable que el receptor de gastrina de las células ECL sea de mayor importancia en la regulación de la secreción ácida.<sup>11</sup> También se han encontrado "receptores" de gastrina en las células D secretoras de somatostatina. Sin embargo, este receptor es un CCK1 que tiene una afinidad mucho mayor por CCK que por gastrina. Esta diferencia en la afinidad del receptor puede explicar por qué la gastrina es mucho más eficaz como estimulante de la secreción ácida, mientras que la CCK induce una mayor liberación del inhibidor somatostatina.<sup>14</sup> La localización de los receptores responsables de las acciones tróficas de la gastrina sigue siendo incierta; el receptor primario parece estar en la célula ECL, aunque los receptores también pueden estar presentes en las células madre gástricas.

#### 1.4.2. Regulación de la secreción de gastrina

Diversos mecanismos complejos controlan la liberación de gastrina de las células G antrales. Los factores fisiológicos que aumentan la secreción de gastrina son la activación vagal, la comida (en particular los aminoácidos) y la distensión gástrica. Por el contrario, los carbohidratos y las grasas inhiben la secreción de ácidos, aunque se requiere exposición intestinal para el efecto de los carbohidratos, cuyos mecanismos son inciertos. La grasa estimula la liberación de CCK, que es un potente inhibidor de la secreción de ácido. Como se ha mencionado, dos factores relacionados con las comidas estimulan la secreción de gastrina: la distensión gástrica y los aminoácidos. El efecto de la distensión gástrica varía con el grado de distensión,<sup>15</sup> ya que la distensión de bajo grado activa las neuronas peptídicas intestinales vasoactivas, que estimulan la liberación de somatostatina y, por lo tanto, inhiben la secreción de gastrina, mientras que la distensión de mayor grado causa activación colinérgica, que invierte el patrón a uno de aumento de gastrina y menor secreción de somatostatina. Por otro lado, los aminoácidos inducen directamente la liberación de gastrina, pero también activan tanto las neuronas colinérgicas como las neuronas bombesina. La liberación de bombesina (también llamada péptido liberador de gastrina) estimula directamente las células G. La gastrina en sí misma contribuye a este proceso al potenciar la secreción de somatostatina. La activación colinérgica después de la distensión gástrica o en respuesta a una comida promueve la secreción de ácido al cambiar el equilibrio de los mecanismos estimulantes e inhibidores hacia el lado estimulante, activando directamente las células parietales y estimulando la liberación de gastrina mientras se suprime la liberación de somatostatina.<sup>6</sup>

#### 1.4.3. Interpretación de los niveles de gastrina

Las concentraciones elevadas de gastrina sérica en ayunas pueden resultar de una respuesta fisiológica adecuada a la hipoclorhidria gástrica (gastritis atrófica o por inhibición farmacológica de la secreción de ácido gástrico), o bien de una fuente ectópica como un gastrinoma. Esta última condición conduce al síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), que se caracteriza por una ulceración péptica florida y diarrea como resultado del aumento de la secreción de ácido gástrico. Sin embargo, la magnitud de la hipergastrinemia asociada con los estados hipoclorhídricos es variable. Por ejemplo, muchos pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones (IBPs) con regularidad tienen concentraciones normales de gastrina sérica en ayunas, mientras que otros desarrollan hipergastrinemia. Este último grupo incluye pacientes con gastritis atrófica concomitante y/o vaciamiento gástrico alterado.<sup>16</sup> Es posible que componentes del microbioma gástrico puedan afectar adicionalmente a las concentraciones séricas de gastrina en ayunas y que estas bacterias puedan actuar además como cofactores de la

hipergastrinemia para influir en la susceptibilidad al desarrollo de tumores gástricos. Evaluar la causa de la hipergastrinemia a veces puede resultar difícil, pero es esencial para orientar el manejo terapéutico, particularmente de pacientes con ZES. En algunos casos, una prueba de estimulación con secretina puede ser útil.<sup>17</sup> Aunque la medición de las concentraciones séricas de gastrina parece ser sencilla, datos recientes sugieren que algunos de los kits de ELISA disponibles comercialmente que se utilizan para realizar este ensayo pueden producir resultados variables y, por lo tanto, sus resultados deben interpretarse con cautela en determinadas situaciones clínicas.<sup>18</sup> Igualmente, la interpretación de estos niveles también debe tener en cuenta factores como el uso de IBP y la presencia o ausencia de infección por *H. pylori*.

#### 1.4.4. Hipergastrinemia como factor etiológico de tumores gástricos

La hipergastrinemia se ha asociado con el desarrollo de tumores gástricos. Los ratones transgénicos hipergastrinémicos (INS-GAS) desarrollan espontáneamente adenocarcinoma gástrico con la edad, y este proceso se acelera por la infección por *Helicobacter felis* o *H. pylori*,<sup>19</sup> así como por otros componentes del microbioma gástrico.<sup>20</sup> Por otro lado, la gastritis atrófica crónica inducida por la infección por *H. pylori* en humanos es un precursor del desarrollo del cáncer gástrico y se asocia con hipergastrinemia. Sin embargo, la evidencia de que la gastrina o sus péptidos precursores desempeñan un papel directo importante en el desarrollo del adenocarcinoma gástrico humano sigue siendo controvertida.<sup>21</sup> La medición de la concentración sérica de gastrina en ayunas en combinación con la proporción de pepsinógeno-I/pepsinógeno-II se ha propuesto como una herramienta de cribado no invasiva para detectar gastritis atrófica crónica y se utiliza para este propósito en varias regiones, aunque algún estudio relativamente reciente ha cuestionado la precisión de este enfoque.<sup>22</sup> Sin embargo, existen pruebas sólidas de que la gastrina desempeña un papel estimulante importante en el desarrollo de tumores neuroendocrinos gástricos (TNE) de tipo I y II. Los TNE gástricos de tipo I surgen en el contexto de gastritis atrófica autoinmune y anemia perniciosa, mientras que los TNE gástricos de tipo II se relacionan con un gastrinoma, por lo general en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1. La importancia crucial de la hipergastrinemia como causa de estas afecciones tiene importantes implicaciones terapéuticas. La antrectomía, la resección del gastrinoma para eliminar la fuente de hipergastrinemia,<sup>23</sup> o el tratamiento con el fármaco antagonista del receptor CCK2, netazepida, biodisponible por vía oral, pueden conducir a la resolución de algunos TNE gástricos tipo I en humanos.<sup>24</sup>

### 1.5. Histamina

La histamina es el principal mediador paracrino de la secreción de ácido. La histamina se localiza tanto en los mastocitos de la mucosa como en las células ECL (denominadas así debido a las propiedades de tinción plateada de sus gránulos). Las células ECL están localizadas en la mucosa oxíntica o corporal secretora de ácido, en proximidad directa a la célula parietal y la gastrina es el principal estímulo para la liberación de histamina de las células ECL. Las células ECL también son estimuladas directamente por el polipéptido pituitario activador de la adenilato ciclasa (PACAP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP).<sup>25</sup> La somatostatina es un importante inhibidor directo de la liberación de histamina, si bien el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el péptido YY, las prostaglandinas y la galanina también inhiben su liberación.<sup>6</sup> Las células ECL estimuladas se degranulan rápidamente, con liberación de histamina y pancreastatina de las vesículas; esto se continúa con un aumento en la síntesis de

histamina. Aunque los mastocitos gástricos superan en número a las células ECL, sólo se ha demostrado que la gastrina libera histamina de las células ECL.<sup>26</sup>

Los efectos de la histamina están mediados en gran medida por los receptores H<sub>2</sub>, lo que explica la eficacia de los bloqueadores del receptor H<sub>2</sub> en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica. Dado que la histamina desempeña un papel como mediador o modulador universal de la respuesta secretora de ácido, estos fármacos inhiben la secreción de ácido en respuesta a la gastrina, la comida y la estimulación neural. La histamina también puede actuar en los receptores H<sub>3</sub> para aumentar la secreción de ácido mediante la inhibición de la liberación de somatostatina.

### **1.6. Grelina**

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos presente principalmente en la mucosa oxíntica del estómago. La grelina aumenta la ingesta de alimentos y se ha informado que estimula la secreción de ácido mediante la liberación de histamina de las células ECL.

### **1.7. Somatostatina**

La somatostatina es un potente inhibidor de la secreción ácida. Se libera de las células D, que están presentes en toda la mucosa gástrica. Aunque la somatostatina tiene algunos efectos sobre las células parietales, sus efectos principales se ejercen sobre la inhibición de la liberación de histamina y, en menor medida, sobre la liberación de gastrina. La secreción de somatostatina aumenta por el ácido gástrico y por la gastrina misma, lo que sugiere que una función principal de la somatostatina es modular la inhibición por retroalimentación de la respuesta secretora de ácido a la gastrina. A pesar de que puede haber algún efecto sobre la liberación de gastrina, es probable que la somatostatina actúe principalmente suprimiendo la liberación de histamina estimulada por gastrina de las células ECL. La secreción de somatostatina también se ve afectada por estímulos neurales: es suprimida por la activación colinérgica y aumentada por la activación del péptido intestinal vasoactivo.<sup>15</sup>

### **1.8. Estimulación neural**

La estimulación neuronal interviene como un importante integrador de la función secretora. Los nervios de la mucosa, que contienen acetilcolina, bombesina, VIP y PACAP, median la respuesta a la fase cefálica de la secreción ácida y a la distensión gástrica y a los aminoácidos.<sup>17</sup> La acetilcolina es el principal mediador estimulante. Los principales efectos de la activación del receptor muscarínico son aumentar la liberación de gastrina, estimular las células parietales e inhibir la secreción de somatostatina. Los receptores muscarínicos de las células parietales son del tipo M<sub>3</sub> y estos receptores pueden ser estimulados por bebidas alcohólicas fermentadas, lo que aumenta la secreción ácida. La liberación de bombesina también estimula la secreción de ácido, un efecto que está mediado, al menos en parte, por una mayor liberación de gastrina. La liberación de VIP tiene un efecto doble: un leve aumento transitorio de la secreción de ácido, posiblemente debido a efectos directos sobre las células ECL, y una reducción sostenida debido a una mayor liberación de somatostatina. La orexina, el óxido nítrico y la galanina también pueden contribuir a la regulación neural de la secreción ácida.<sup>27</sup>

### 1.9. Prostaglandinas

Las prostaglandinas son factores autocrinos que inhiben la secreción de ácido, la función de las células parietales estimulada por histamina y la liberación de histamina estimulada por gastrina. Se generan a partir de células del epitelio y de la lámina propia. Los macrófagos y las células endoteliales capilares parecen ser la fuente principal.

### 1.10. Otros reguladores de la secreción

El factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ) es un factor autocrino que está presente en las células parietales e inhibe la secreción de ácido gástrico. El péptido YY (PYY) se libera posprandialmente de las células del íleon y el colon e inhibe las fases cefálica y gástrica de la secreción ácida a través de efectos centrales y periféricos. PYY se une a los receptores de las células ECL e inhibe la liberación de histamina estimulada por gastrina.

### 1.11. Pepsina

Los pepsinógenos son proteinasas aspárticas, que pueden distinguirse mediante electroforesis en dos grupos: pepsinógeno-I o A y pepsinógeno-II o C. El pepsinógeno-I puede caracterizarse además en varios isozimógenos. Las células principales y las células mucosas del cuello en el *fundus* y el cuerpo gástricos producen pepsinógeno-I, mientras que el pepsinógeno-II es producido por las células principales y las células mucosas del cuello glandular, por las glándulas pilóricas en el antro gástrico y por las glándulas de Brunner en el duodeno proximal. Los pepsinógenos se secretan en la luz gástrica, donde se convierten en pepsina como proteasa activa, aunque también se pueden detectar en suero. La secreción de pepsinógeno se ve reforzada por la acetilcolina y péptidos de la familia CCK/gastrina. Además, los agentes que aumentan el AMPc, como la secretina y el péptido intestinal vasoactivo, aumentan la secreción de pepsinógeno *in vitro*. La importancia patológica de la pepsina radica en que el ácido más pepsina es mucho más ulcerogénico que el ácido solo,<sup>28</sup> lo que deja pocas dudas de que la etiqueta "péptica" refleja apropiadamente el papel crítico en la formación de úlceras de la actividad proteolítica en el jugo gástrico.

### 1.12. Medición de la secreción de ácido gástrico

Las pruebas de secreción gástrica evalúan la capacidad basal y máxima del estómago para producir ácido. La metodología estándar para su medición es colocar una sonda nasogástrica en la porción más declive del estómago de un voluntario en ayunas y aspirar el jugo por succión.

La producción de ácido basal (BAO) es el nivel de secreción de ácido cuando el sujeto no está siendo estimulado, expresada como mMol/h de H<sup>+</sup>. Aunque las mediciones son muy variables entre individuos, el límite superior de la normalidad para la BAO es de aproximadamente 10 mMol/h de H<sup>+</sup> en los hombres y 5 mmol/h de H<sup>+</sup> en las mujeres. La BAO puede variar de una hora a otra en un individuo, observando las BAO más altas durante la fase III del complejo motor de migración gástrica y por la noche. La hipersecreción de ácido gástrico (caracterizada por una producción de ácido basal >15 mMol/h) se observa en aproximadamente el 30% de los pacientes con úlceras duodenales. La infección por *H. pylori* puede ser un factor contribuyente, pero algunos pacientes tienen hipersecreción de ácido independiente de *H.*

*pylori*. Otras afecciones poco frecuentes asociadas con la hipersecreción ácida incluyen el síndrome de Zollinger-Ellison (debido a un gastrinoma), mastocitosis o el síndrome del antro retenido después de una gastrectomía parcial.

La producción máxima de ácido (MAO) y la producción pico de ácido (PAO) estiman la respuesta secretora de ácido a un secretagogo exógeno, generalmente pentagastrina, un análogo sintético de gastrina que contiene la secuencia C-terminal biológicamente activa. MAO es la suma de la producción de ácido de cuatro períodos consecutivos de recolección de 15 minutos y PAO, que se correlaciona con la masa de células parietales, se calcula multiplicando por dos la suma de las dos determinaciones más altas registradas en los cuatro períodos de prueba. El rango para MAO es de 5 a 50 mMol/h de H<sup>+</sup> y para PAO el rango es de 10 a 60 mMol/h de H<sup>+</sup>.<sup>29</sup>

En la práctica clínica se asume que muchos síntomas, casi todos inespecíficos (dispepsia, trastornos funcionales del esófago,...), están provocados por el ácido, y por lo tanto se tratan empíricamente con antiácidos, preparaciones tampón o fármacos antisecretores ya que, por su complejidad, las pruebas de secreción de ácido gástrico no se realizan de manera generalizada en la práctica clínica ordinaria. Es por ello que la importancia clínica actual de la secreción gástrica está relacionada más con el empleo de estos fármacos que con la demostración objetiva de una verdadera hipersecreción ácida. Sin embargo, son mucho más preocupantes los estados de hipoacidez, como en la gastritis atrófica que como se verá más adelante, están fuertemente relacionados con la aparición de lesiones gástricas preneoplásicas.

Alternativamente, se puede emplear otros métodos para medir la secreción de ácido gástrico como el aspirado a través de un endoscopio durante un período de recolección de 15 minutos, la titulación intragástrica, que permite medir el nivel real de secreción de ácido según la cantidad de base requerida para mantener el pH gástrico en un nivel predeterminado, o mediante la colocación de una sonda de pH gástrico, que permite medir la concentración de iones de hidrógeno durante un período de 24 horas (aunque este método solo proporciona un indicador indirecto de la velocidad de secreción de ácido). Recientemente, se han obtenido resultados similares utilizando una cápsula de transmisión inalámbrica que registra el pH, la temperatura y la presión luminal durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal. Otra prueba relativamente simple para detectar hipo o aclorhidria es la aplicación endoscópica de rojo Congo, un colorante sensible al pH que cambia de color de rojo a azul-negro en presencia de ácido, combinado con pentagastrina intravenosa para estimular la secreción gástrica.<sup>30-33</sup> Otros métodos prometedores, aunque no probados, incluyen la 13-epigastriografía por impedancia eléctrica y la prueba del aliento con carbonato de calcio marcado. Sin embargo, tal como se verá más adelante, en la actualidad la mejor prueba no invasiva para valorar indirectamente la masa de células oxínticas y, secundariamente, la secreción de ácido es cuantificar en sangre el nivel de pepsinógenos.

## 2. HELICOBACTER PYLORI

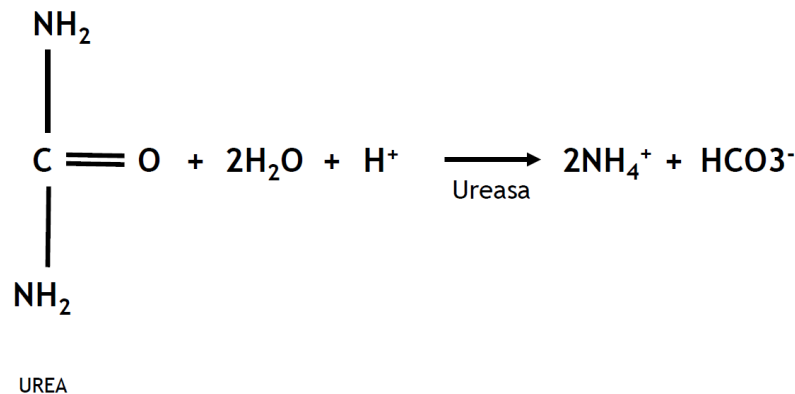
Tras el descubrimiento de *H. pylori* la creencia predominante de que el estómago era esencialmente estéril, debido a su medio ácido, fue descartada,<sup>34</sup> ya que en la actualidad se ha demostrado que el estómago puede mantener una comunidad bacteriana con cientos de filotipos.<sup>35</sup> Aunque los valores de pH <4 previenen el crecimiento excesivo de bacterias, el medio ácido no es capaz de esterilizar el estómago, siendo la densidad microbiana del estómago de 1-10<sup>2</sup> UFC/ml,<sup>36</sup> junto con el esófago y el duodeno, la región menos colonizada del tracto gastrointestinal. Como se ha mencionado, el estómago secreta jugo gástrico, compuesto principalmente por enzimas proteolíticas y ácido clorhídrico, que proporciona el ambiente necesario para la desnaturalización de proteínas y facilita la absorción de nutrientes; por otro lado, el ácido gástrico también restringe la cantidad de microorganismos que ingresan al intestino delgado, reduciendo el riesgo de infección por patógenos.<sup>37</sup> Pero mientras que la luz gástrica humana mantiene un pH entre 1-2, la capa de moco aumenta el pH a 6-7 en la superficie de la mucosa.<sup>38</sup> Esta capa de moco consta de varias mucinas que forman dos subcapas, una capa interna de moco que está firmemente adherida al epitelio y una capa de moco variable que interactúa con la luz.<sup>39</sup>

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacilo gramnegativo, oxidasa y catalasa positivo, flagelado y con forma helicoidal, que habita en el epitelio gástrico humano. Mide alrededor de 3 µm de largo y posee un diámetro aproximado de unas 0.5 µm. (Figura 5).

Figura 5. Microfotografía electrónica de *H. pylori* con sus múltiples flagelos (tinción negativa). Fuente Yutaka Tsutsumi, M.D. Department of Pathology Fujita. Health University School of Medicine. Permitido uso libre protegido por derechos de autor. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:EMpylori.jpg>



Es una bacteria microaerófila, es decir, requiere oxígeno pero a concentraciones más bajas de las encontradas en la atmósfera, y usa hidrógeno y metanogénesis como fuente de energía. Con su flagelo y su forma espiral, la bacteria "taladra" literalmente la capa de moco del estómago, pudiendo después quedarse suspendida en la mucosa gástrica o adherirse a células epiteliales mediante adhesinas. *H. pylori* posee una enzima llamada "ureasa" que transforma la urea en amoníaco y en dióxido de carbono mediante la reacción (Figura 6):

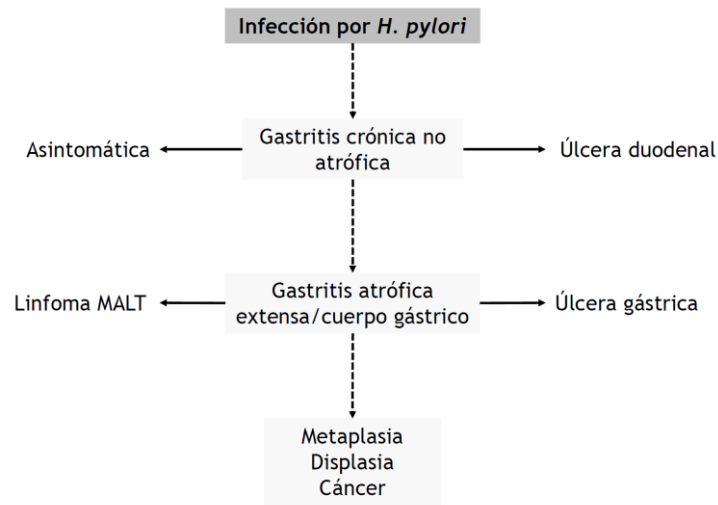
Figura 6. Actividad ureasa de *H. pylori*

El amoníaco producido consigue neutralizar parcialmente la acidez gástrica pero, secundariamente puede dañar también la superficie de las células epiteliales participando así en el proceso de formación de las úlceras.

### 2.1. Epidemiología del *H. pylori*

El conocimiento de la epidemiología de la infección por *H. pylori* es la clave para comprender la epidemiología de la gastritis crónica y también de sus secuelas (fundamentalmente, la úlcera péptica y el cáncer gástrico), ya que las características epidemiológicas de éstas siguen los mismos principios “pandémicos” que los de la infección por *H. pylori*. Según el análisis genético obtenido de poblaciones de todo el mundo, el posible origen de *H. pylori* se remonta a África, desde donde se supone que migró dentro de los estómagos de los primeros humanos,<sup>40</sup> convirtiéndose en probablemente la infección crónica más prevalente de la especie humana, ya que es conocido que *H. pylori* ha infectado a todas las poblaciones humanas por todo el mundo. Según estimaciones de prevalencia regional, aproximadamente 4.400 millones de personas, más de la mitad de la población mundial, estaban infectadas por *H. pylori* en todo el mundo en 2015.<sup>41</sup> Pero la prevalencia de la infección por *H. pylori* varía significativamente entre distintas áreas geográficas; por ejemplo, en España *H. pylori* infecta aproximadamente al 50% de la población,<sup>42</sup> siendo la prevalencia incluso mayor en el noroeste de España (70%).<sup>43</sup>

La infección por *H. pylori* se adquiere usualmente en la primera infancia.<sup>44</sup> El estatus socioeconómico en la infancia, la higiene ambiental y familiar, la densidad del hogar, los hábitos culinarios, etc., son factores que determinan la probabilidad de adquirir la infección por *H. pylori*. La adquisición de la infección por *H. pylori* durante la primera infancia, con la consiguiente evolución de la gastritis crónica durante años/décadas, representa un ejemplo típico de efecto de “cohorte de nacimiento”, ya que los patrones epidemiológicos de ambas enfermedades reflejan las condiciones ambientales en el momento de la adquisición de la enfermedad (Figura 7). El nivel socioeconómico y la higiene ambiental son los factores más importantes en la transmisión de la infección por *H. pylori* en todo el mundo, siendo estos factores socioeconómicos los factores más importantes también en la epidemiología de la gastritis crónica y sus secuelas.<sup>45</sup>

Figura 7. Curso natural de la infección crónica por *H. pylori*

Aunque la ruta de transmisión de *H. pylori* todavía no ha sido del todo aclarada, en la actualidad se asume generalmente que la caída en la tasa de infección por *H. pylori* se debe al aumento de los estándares de higiene, ya que las mejoras en estas condiciones higiénicas disminuyen la probabilidad de contraer la infección, o de transmitirla probablemente por una ruta gastro-oral.<sup>46</sup> De todos estos datos se deduce que una disminución de la tasa de infección en la infancia inevitablemente resultará, con el tiempo, en una disminución de la prevalencia de gastritis por *H. pylori* y sus secuelas en la población general.

La infección por *H. pylori*, como ya se ha mencionado previamente, se considera el principal factor etiológico del cáncer gástrico no cardial,<sup>47</sup> asociándose con al menos el 90% de estos tumores.<sup>48</sup> De forma anecdótica, algunos autores han cuestionado el papel del *H. pylori* en la patogénesis del cáncer gástrico, escudándose en la baja incidencia de cáncer gástrico en algunas regiones de Asia y África a pesar de una alta tasa de infección por *H. pylori* (el llamado “enigma indio/africano”).<sup>49</sup> La infección por *H. pylori* también está relacionada con la enfermedad ulcerosa gastroduodenal, el linfoma gástrico tipo MALT y, sin conocerse bien los mecanismos patogénicos, también puede ser causa de anemia ferropénica, de púrpura trombopénica y de déficit de vitamina B12.

## 2.2. Efectos de la infección por *H. pylori* en la secreción gástrica

La infección aguda por *H. pylori* causa una hipoclorhidria transitoria que puede ayudar al microorganismo a colonizar el estómago, mientras que la infección crónica por *H. pylori* puede asociarse con un aumento o disminución de la secreción de ácido, según la gravedad de la gastritis y la distribución anatómica de la misma. La pangastritis crónica se asocia con una producción reducida de ácido, que inicialmente es causada por una inhibición funcional de las células parietales por citoquinas inflamatorias y productos de *H. pylori*, pero que con el tiempo, al causar atrofia gástrica, resulta en hipoclorhidria irreversible y, finalmente, aclorhidria. Este patrón de gastritis se observa en aproximadamente el 85% de los pacientes. El restante 15% de pacientes tiene un patrón de gastritis que involucra predominantemente al antro. Este patrón de gastritis se asocia con niveles reducidos de somatostatina, niveles altos de gastrina y aumento de la producción de ácido.<sup>50</sup>

### 2.3. Diagnóstico de la infección por *H. pylori*

En la actualidad disponemos de dos modalidades diagnósticas para el *H. pylori*: los métodos diagnósticos que no precisan de la realización de una gastroscopia (denominados pruebas indirectas o no invasivas), y las pruebas que necesariamente deben realizarse mediante gastroscopia (denominadas pruebas directas o invasivas). Para decidir emplear una u otra modalidad diagnóstica, debe valorarse inicialmente la necesidad de realizar o no una gastroscopia, decisión que usualmente está ligada a la situación clínica que determina el tratamiento del *H. pylori*. Del mismo modo, debe valorarse si se trata de una prueba diagnóstica de cribado (pre-tratamiento), o de un control de erradicación tras el mismo.

El problema fundamental que afecta a la precisión diagnóstica de todas las pruebas diagnósticas, a excepción de la serología, es que la cantidad de bacterias presentes en la mucosa gástrica puede afectar al resultado diagnóstico. De hecho, todas estas pruebas pueden dar resultados falsos negativos hasta en un porcentaje elevado de los pacientes con atrofia de la mucosa gástrica y estómago libre de ácido.<sup>51</sup> También pueden dar resultados falsos negativos en situaciones como en el sangrado digestivo o si el paciente está recibiendo o ha recibido recientemente antibióticos (hasta cuatro semanas antes) o inhibidores de la bomba de protones (hasta dos semanas antes).<sup>52</sup>

#### 2.3.1. Pruebas directas o invasivas

Se realizan tras la obtención de una o más muestras de biopsia de la mucosa gástrica durante la gastroscopia, valorando la presencia de *H. pylori* mediante la detección de la actividad ureasa de éste, su visualización mediante tinciones histológicas o inmunohistoquímicas específicas, o mediante su aislamiento en un medio de cultivo.

El test de la ureasa rápida se basa en la actividad ureasa del *H. pylori*; se realiza habitualmente con una biopsia del antro gástrico tomada durante la endoscopia, que se coloca en un tubo con urea y un indicador de pH; si la muestra contiene *H. pylori*, se detecta actividad ureasa y aumenta el pH, de modo que la alcalinización del medio cambia el color de la solución.

Los análisis histológicos aportan información respecto a la presencia o no de *H. pylori*, y además permiten establecer el nivel de daño histológico, informando del grado de gastritis y/o atrofia en el tejido analizado. Las principales desventajas del diagnóstico histológico son que se requiere de personal e infraestructura especializados, lo cual encarece la técnica, requiriéndose asimismo de un mayor tiempo hasta la obtención del resultado. Además, su rentabilidad diagnóstica depende significativamente del nivel de experiencia del patólogo responsable.

El cultivo es una técnica más compleja y costosa, disponible en un número limitado de laboratorios, por lo que no se realiza de forma rutinaria. Aunque presenta la máxima especificidad, su sensibilidad parece estar por debajo de los otros métodos invasivos (no suele alcanzar el 90%), fundamentalmente por la elevada exigencia y el conjunto de requisitos específicos de *H.pylori* para crecer en el medio de cultivo (de ahí su catalogación como microorganismo “*fastidious*”). La gran ventaja de este método diagnóstico frente a todos los demás es que permite realizar un estudio *in vitro* de sensibilidad a los distintos antibióticos (de hecho, ésta es su principal indicación).

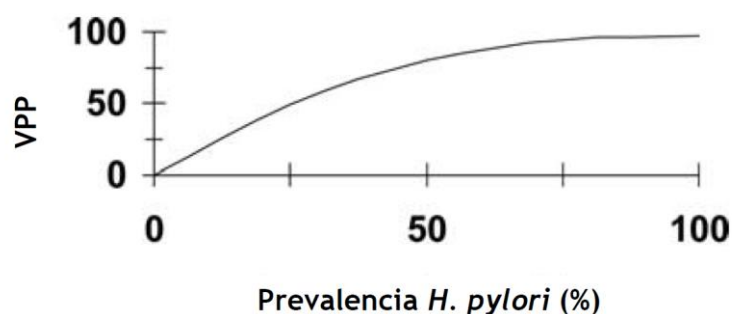
Mediante la técnica de PCR es posible detectar el ADN del *H. pylori* en concentraciones mínimas a partir de biopsias gástricas, con una sensibilidad prácticamente del 100%. La PCR también permite detectar los genes de factores de patogenia específicos del *H. pylori* como CagA y VacA y, además, el estudio de mutaciones relacionadas con la resistencia a antibióticos. Su principal inconveniente es su complejidad y el elevado coste, y al igual que para el cultivo y la histología, la sensibilidad de la PCR se puede ver afectada por la desigual colonización de la mucosa gástrica por el *H. pylori*. Es importante indicar que la PCR también se puede realizar en saliva o heces, lo cual podría simplificar su realización. Esta técnica, aunque muy prometedora, no sido todavía introducida en la práctica clínica habitual.

### 2.3.2. Pruebas indirectas o no invasivas

Se basan en la determinación de la capacidad ureasa que presenta el *H. pylori*, como la prueba de aliento  $^{13}\text{C}$ -urea ( $^{13}\text{C}$ -UBT), en la determinación del antígeno del *H. pylori* en las heces, o en la determinación de anticuerpos IgG frente al *H. pylori* en sangre. El III Consenso Español sobre la infección de *H. pylori*<sup>53</sup> recomienda, para el diagnóstico no invasivo de la infección por *H. pylori*, la prueba del aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -UBT), con administración previa de ácido cítrico dado que en caso contrario aumenta el riesgo de resultados falsamente positivos y/o negativos de la prueba. El  $^{13}\text{C}$ -UBT es una prueba sencilla, tiene un coste moderado y es la prueba no invasiva más sensible y específica.<sup>54</sup> Alternativamente, podría emplearse una prueba de antígeno en heces, siempre que se utilice un método de ELISA monoclonal.

En los casos donde el resto de pruebas puede ver afectada su precisión diagnóstica (disminución densidad microbiana, hipo o aclorhidria, sangrado digestivo, consumo IBPs o antibióticos), es donde las pruebas serológicas de anticuerpos han mostrado su superioridad diagnóstica, pero siempre que se haya comprobado la calidad técnica y la validez diagnóstica de los anticuerpos aplicados.<sup>55</sup> De hecho, el Consenso de Maastricht V<sup>47</sup> sobre el manejo de la infección por *H. pylori* acepta la realización de pruebas serológicas validadas entre las opciones de primera línea para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. Debe tenerse en cuenta que en poblaciones con baja prevalencia de infección por *H. pylori*, el valor predictivo positivo (VPP) de la serología cae drásticamente, mientras que éste aumenta conforme aumenta la prevalencia del *H. pylori* (Figura 8).<sup>56</sup>

Figura 8. Dependencia del valor predictivo positivo (VPP) de la serología según la prevalencia de *H. pylori*. Chey et al. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *H. pylori* infection. Am J Gastroenterol 2007. Con el permiso de Wolters Kluwer Health, Inc



Por último, debe mencionarse que la serología no es una prueba útil para comprobar la erradicación del *H. pylori*, dado que los niveles de anticuerpos pueden permanecer elevados meses o incluso años tras la erradicación del microorganismo.

El rendimiento de las pruebas diagnóstica para *H. pylori* se resume en la Tabla 1:

**Tabla 1. Ventajas y desventajas de las distintas modalidades diagnósticas de *H. pylori*.** \*Sensibilidad reducida en caso de ingesta reciente de IBPs, antibióticos o bismuto. VPP, valor predictivo positivo, VPM, valor predictivo negativo, UBT, test de aliento con urea marcada con <sup>13</sup>C

PRUEBA INVASIVA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Histología*	Excelente sensibilidad y especificidad	Caro y requiere infraestructuras y personal entrenado
Test ureasa rápida*	Barato y resultado rápido. Excelente especificidad y muy buena sensibilidad en pacientes seleccionados	Sensibilidad reducida significativamente en postratamiento
Cultivo*	Excelente especificidad. Permite determinación de resistencias antibióticas	Caro, exigente y no ampliamente aplicable
PCR*	Excelente sensibilidad y especificidad. Permite determinación de resistencias antibióticas	Metodología no estandarizada entre laboratorios y no ampliamente aplicable
PRUEBA NO INVASIVA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Serología	Barato, ampliamente aplicable, muy buen VPN	VPP depende de la prevalencia de <i>H. pylori</i> . No recomendable en control postratamiento
<sup>13</sup> C-UBT*	Identifica infección activa por <i>H. pylori</i> . Excelente VPP y VPN, independientemente de la prevalencia <i>H. pylori</i> . Útil antes y tras tratamiento	Disponibilidad variable
Antígeno en heces*	Identifica infección activa por <i>H. pylori</i> . Excelente VPP y VPN, independientemente de la prevalencia <i>H. pylori</i> . Útil antes y tras tratamiento	Test policlonales no tan bien validados como <sup>13</sup> C-UBT en el postratamiento. Test monoclonales parecen fiables pre y postratamiento

Otra característica común a todas estas pruebas diagnósticas, a excepción de la histología, es que solo aportan información sobre la presencia o ausencia de una infección por *H. pylori*, pero no ofrecen información acerca de la presencia o ausencia de atrofia de la mucosa gástrica que, como ya se ha mencionado, es el factor predisponente más importante para el desarrollo del cáncer gástrico. En este sentido, la estrategia "test and treat", propuesta por las sucesivas reuniones del Consenso de Maastricht para el manejo de la dispepsia en pacientes menores de 45 años y sin datos de alarma, recomienda determinar solo inicialmente la presencia de *H. pylori* y erradicar los casos positivos. Sin embargo, esta estrategia ha sido criticada en varios estudios, en particular de Asia,<sup>57</sup> ya que se considera que el cribado de *H. pylori* por sí solo no es lo suficientemente fiable para excluir el riesgo de cáncer gástrico en poblaciones en las que este tumor (al igual que la gastritis superficial por *H. pylori* y la gastritis atrófica) es frecuente también entre sujetos menores de 45 años.

## 2.4. Tratamiento de la infección por *H. pylori*

Dado que la gastritis por *H. pylori* se considera una enfermedad infecciosa orgánica, hoy en día existe un claro consenso en tratar a todos los sujetos infectados.<sup>58</sup> La erradicación de *H. pylori* mejorará inevitablemente la salud del estómago en sujetos con gastritis no atrófica, e incluso con atrofia gástrica leve, como se deduce, por ejemplo, del aumento en los niveles séricos de pepsinógenos después de un tratamiento erradicador eficaz contra *H. pylori*. Se ha observado una reducción significativa en la incidencia de cáncer gástrico únicamente en los sujetos que tienen pepsinógeno-I sérico normal,<sup>59</sup> lo que sugiere que los tumores gástricos que se desarrollan después de la erradicación están relacionados con la presencia de gastritis atrófica extensa presente antes de que se administrara el tratamiento ya que, las lesiones premalignas más graves, como la gastritis atrófica extensa, no suelen retroceder ni desaparecer, pudiendo incluso progresar a carcinoma invasivo a pesar de la erradicación exitosa de *H. pylori*,<sup>60,61</sup> incluso a intervalos superiores a una década.<sup>62</sup> De hecho, tras la aparición de displasia de alto grado se considera inevitable la progresión a cáncer.<sup>63</sup> Por todo ello, resulta evidente recomendar el tratamiento precoz de la infección por *H. pylori*, ya que es la única manera eficaz de cortar o al menos enlentecer la posibilidad de progresión de la gastritis por la “cascada de Correa”.<sup>64</sup>

### 2.4.1. Factores relacionados con la eficacia del tratamiento erradicador

En los últimos años, la tasa de erradicación de *H. pylori* con las triples terapias convencionales ha disminuido drásticamente.<sup>65</sup> Para evaluar la eficacia de los tratamientos frente a *H. pylori* se debe tener en cuenta que ésta depende de múltiples factores, siendo los más relevantes la resistencia de la bacteria a los antibióticos<sup>66</sup> y la mala adherencia del paciente a los tratamientos.<sup>67</sup> Otros factores menos relevantes, pero que también pueden interferir con la eficacia del tratamiento, incluyen a determinadas indicaciones de erradicación (eficacia mayor en la dispepsia funcional que en la enfermedad ulcerosa péptica), edad menor de 60 años, tabaquismo activo, ausencia de atrofia en la mucosa gástrica, utilización de una dosis estándar de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) en comparación con dosis doble o el empleo de regímenes de tratamiento más cortos.

La prevalencia de resistencia a los antibióticos de *H. pylori* se ha relacionado con el uso previo de antibióticos, especialmente de antibióticos de amplio espectro,<sup>68,69</sup> y varía entre las diferentes regiones pero con un aumento progresivo significativo en la mayoría de los países.<sup>70,71</sup> Por ello, las guías de consenso actuales destacan por un lado, la importancia de conocer los patrones de resistencia locales de *H. pylori*, recomendando la implementación de programas de vigilancia locales/regionales para comprobar la tasa local de resistencias primarias a antibióticos de *H. pylori*, y por otro, el empleo de regímenes terapéuticos que puede garantizar al menos una tasa de éxito del 90% en una región en particular.<sup>42,47,58</sup>

### 2.4.2. Resistencias antibióticas de *H. pylori*

El concepto de resistencia antimicrobiana de un microorganismo es dependiente de su susceptibilidad *in vitro*, y se define por la concentración mínima inhibitoria (CMI) con capacidad de impedir el crecimiento de un inóculo estándar de la bacteria en el medio cultivo. De este modo se establecen unos puntos de corte para cada antimicrobiano, a partir del cual el

germen se considera resistente a dicho antibiótico. Las resistencias bacterianas, en general y del *H. pylori* en particular, pueden ser de varias clases: a) natural (o primaria), que se define como la imposibilidad intrínseca del antibacteriano para erradicar la infección, la mayoría de las veces, debido a un efecto barrera que impide la penetración del compuesto antibacteriano; b) adquirida, que es la que aparece frente a antibióticos a los que la bacteria era inicialmente susceptible, debido a la transmisión vertical de mutaciones genéticas o a la transmisión horizontal entre cepas coexistentes a través de plásmidos; c) farmacológica, aplicable a cepas de *H. pylori* que muestran susceptibilidad a un antibiótico *in vitro* y, sin embargo, son resistentes *in vivo*; este hecho es debido fundamentalmente a la dificultad del antibiótico en llegar al foco de infección a concentraciones suficientes para alcanzar el efecto antimicrobiano.

Existen diversos factores que pueden influir en la aparición de resistencias de *H. pylori*, pudiendo éstos depender tanto del huésped como del propio microorganismo. Entre los factores dependientes del huésped destacan: a) el área geográfica, con diferencias entre continentes (más frecuentes en África, América del Sur y Asia que en Europa y EE.UU.), pero también entre países de un mismo continente (menos frecuentes en países europeos nórdicos que en los del centro y vertiente mediterránea), aunque los flujos migratorios pueden modificar la frecuencia de resistencias dentro del mismo país y dentro de las ciudades; b) el consumo previo de antibióticos, que es el factor más importante para la aparición de resistencias a los antimicrobianos previamente usados; c) la disminución del pH gástrico, que aumenta la CMI; d) el genotipo del citocromo P450C19 (isoenzima CYP2C19), implicado en el metabolismo de los IBP, ya que los homocigotos del gen salvaje son considerados metabolizadores rápidos, con menor acción del IBP, lo que puede influir en la aparición de resistencias y el éxito de la terapia erradicadora; e) la respuesta inmunológica celular a *H. pylori* es variable, y se ha constatado que se favorece la aparición de resistencias cuando predomina la respuesta de linfocitos T-helper (Th1) y existe disminución de la producción de IL-4; f) algunos estudios apoyan que la ingesta de ácidos grasos, como el ácido linolénico liposomal, produce un efecto sinérgico potenciador de los antimicrobianos y disminuye la aparición de resistencias. Entre los factores dependientes del microorganismo destacan: a) la forma geométrica del mismo, ya que tras terapias erradicadoras sin éxito, los organismos no eliminados pueden transformarse en formas cocoides, volviéndose resistentes a los fármacos antibacterianos; b) El desarrollo de mutaciones genéticas.

#### 2.4.3. Diagnóstico de las resistencias antibióticas de *H. pylori*

Los métodos diagnósticos empleados para evaluar la existencia de resistencias antimicrobianas del *H. pylori* son de dos tipos: a) fenotípicos, que se realizan sobre cultivos de biopsias gástricas, e incluyen el test de dilución en agar y el E-test (método del epsilómetro, que es el más utilizado). Son métodos definitivos, pero precisan bacterias viables, por lo que son lentos y con una tasa de fracasos no despreciable (sobre un 10%, por contaminación o porque la bacteria no crece en el cultivo). Se usan para calcular el CMI y establecer los puntos de corte diagnósticos b) genotípicos (test moleculares). Son más rápidos y no precisan viabilidad del germen, pero son costosos ya que precisan de un laboratorio molecular. Detectan mutaciones cromosómicas, pero tienen baja especificidad, lo que conlleva una alta tasa de falsos negativos. Incluyen la hibridación *in situ* (inmunofluorescencia) y la PCR convencional (PCR-RFLP) o PCR en tiempo real, que puede realizarse sobre biopsias gástricas o muestras de heces.

#### 2.4.4. Resistencias antibióticas de *H. pylori* más relevantes en la práctica clínica

Las resistencias de *H. pylori* a la claritromicina y al metronidazol son las más frecuentes y relevantes clínicamente, ya que condicionan la eficacia de los tratamientos erradicadores. Un estudio multicéntrico europeo reciente, desarrollado en 18 países, ha comunicado tasas de resistencia a claritromicina, metronidazol y levofloxacino de 17,5%, 34,9% y 14,1%, respectivamente, cuestionando así el uso de estos antibióticos en regímenes distintos a las terapias cuádruples.<sup>68</sup> En la Tabla 2 se resumen las tasas de resistencia más representativas de *H. pylori* a los diferentes antibióticos empleados en primera línea de tratamiento, por zonas geográficas y especialmente en España:

**Tabla 2. Tasas de resistencias más representativas de *H. pylori* a los diferentes antibióticos empleados en primera línea de tratamiento, por zonas geográficas y, especialmente, en España. Adaptado de Ghotaslou et al, World J Methodol 2015<sup>72</sup>**

Tasa de resistencia antibiótica (%)	Claritromicina	Metronidazol	Levofloxacino	Amoxicilina	Tetraciclina	Rifampicina
ASIA	27.46	46.57	25.28	23.61	7.38	12.45
SUDAMÉRICA	12.88	52.85	21.23	6.56	0	-
NORTEAMÉRICA	30.8	30.5	19	2	0	-
ÁFRICA	5.46	75.02	15	40.87	50	-
EUROPA	22.11	31.19	14.19	0.35	1.15	1
España						
Alarcón et al, 2017 <sup>75</sup>	51.2	39.2	6.7	8.5	0.6	32
Cuadrado-Lavín et al, 2012 <sup>76</sup>	14.7	45.1	14.5	1.4	0	-
Agudo et al, 2010 <sup>199</sup>	27.2	-	-	-	-	-
Navarro-Jarabo et al, 2015 <sup>200</sup>	17.9	-	13.9	-	-	-
Tamayo et al, 2017 <sup>201</sup>	17.1	-	-	-	-	-
Molina-Infante et al, 2012 <sup>202</sup>	20.0	34.0	-	-	-	-
Cosme et al, 2012 <sup>203</sup>	21.1	37.2	15.1	0	0	-

##### 2.4.4.1. Resistencia a claritromicina

La claritromicina es un macrólido bacteriostático y es el antimicrobiano más potente frente a *H. pylori*, fundamentalmente por su mejor absorción y mayor estabilidad en medio ácido. Su acción frente a *H. pylori* consiste en bloquear la síntesis de proteína bacteriana ribosomal (subunidad 50S). El mecanismo de desarrollo de resistencia es mediante una mutación del gen 23SrRNA, que provoca alteración de la estructura ribosomal, que impide la unión con el antibiótico.

Las tasas de resistencia se encuentran en ascenso frente a décadas previas, por lo que hoy en día existe consenso para no emplear este antibiótico en régimen erradicador de primera línea en zonas de alta resistencia a claritromicina (>15-20%), al menos en terapias triples. En una revisión reciente se ha observado que la prevalencia de resistencia a claritromicina en España oscila entre el 14 y el 21% en las distintas provincias estudiadas, sin observarse diferencias geográficas notables,<sup>73</sup> si bien con posterioridad se han publicado tasas de resistencia significativamente más elevadas (51.2%).<sup>74</sup>

#### 2.4.4.2. Resistencia a metronidazol

El metronidazol es un antibiótico del grupo de los nitroimidazoles con acción bactericida. Este grupo de antibióticos son activados por la enzima NADPH nitrorreductasa, produciendo daño sobre el ADN bacteriano. La mutación que confiere resistencia se produce en los genes *rdxA* y *frxA*, ocasionando la pérdida de la activación de los nitroimidazoles. En estudios recientes se ha comprobado que la adición de nanopartículas de óxido de Zinc (ZnO NPs) disminuye la resistencia a metronidazol, y a las concentraciones utilizadas no tiene toxicidad humana.

Las resistencias en España, según estudios publicados, arrojan cifras de resistencias a metronidazol entre el 37% y el 57%, así como tasas de resistencia dual para claritromicina y metronidazol, entre el 12 y el 8,9%.<sup>75</sup>

#### 2.4.4.3. Resistencia a quinolonas

Las quinolonas son antibióticos bactericidas que bloquean la replicación del ADN bacteriano mediante la unión con la enzima ADN girasa, codificada por el gen *gyrA*. El mecanismo de resistencias se produce al desarrollar una mutación en la región determinante de resistencia a quinolonas o QRDR (quinolone resistance-determining región) del gen *gyrA*.

#### 2.4.4.4. Resistencia a amoxicilina

La amoxicilina es un antibiótico betalactámico con potente acción bactericida frente a *H. pylori*. Inhibe la síntesis de la pared bacteriana a través de la interferencia del anillo betalactámico una vez internalizado, tras su unión con proteínas de unión a penicilina o PBPs (*penicillin binding proteins*), que se encuentran localizadas en la superficie de la membrana bacteriana, induciendo una lisis celular por desequilibrio osmótico. El mecanismo por el que *H. pylori* desarrolla resistencia a la amoxicilina consiste en mutaciones del gen *pbp*, lo que origina PBPs alteradas con menor afinidad por el antimicrobiano. Otro mecanismo adicional para inducir resistencia es que es el antimicrobiano más favorecedor de conversión a formas cocoides (por tanto, más resistentes).

#### 2.4.4.5. Resistencia a tetraciclinas

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos que actúan bloqueando la síntesis proteica bacteriana a nivel ribosomal. El mecanismo de adquisición de resistencias es a través de mutación del gen 16SrRNA, que impide el bloqueo de la síntesis de proteínas.

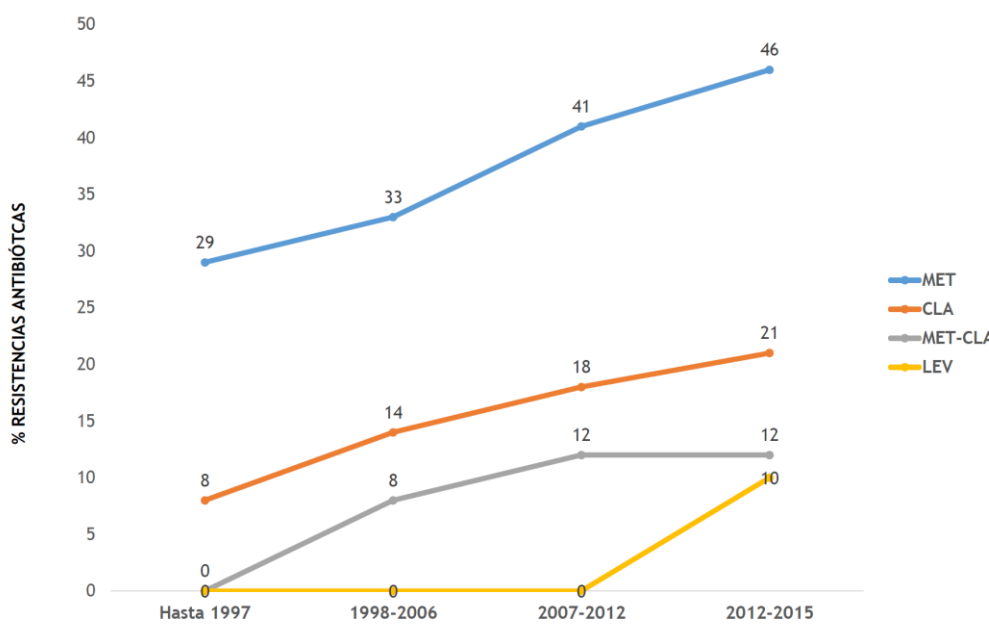
#### 2.4.4.6. Resistencias a rifabutina

La rifabutina es un antiparasitario con uso excepcional frente al *H. pylori* por su mielotoxicidad. El mecanismo de resistencia es secundario a mutaciones en el gen *rprB*. Sin embargo, las resistencias son escasas y poco relevantes desde el punto de vista clínico.

#### 2.4.5. Evolución de las resistencias antibióticas en España

En las dos últimas décadas se ha producido en España un incremento continuado en la prevalencia de las resistencias a los antibióticos más usados en terapias de primera línea, como claritromicina y metronidazol, así como de resistencia dual a claritromicina y metronidazol; igualmente, la tasa de resistencia a levofloxacino ha aumentado significativamente (Figura 9). Estos datos refuerzan la importancia de usar la combinación más eficaz de antibióticos en las primeras líneas de tratamiento erradicador frente a *H. pylori*.

**Figura 9. Evolución de las resistencias antibióticas más relevantes de *H. pylori* en España durante las últimas décadas.** Adaptado del Manual SEPD: Curso avanzado sobre diagnóstico y tratamiento *H. pylori* 2015. Con permiso de la Sociedad Española de Patología Digestiva.



#### 2.4.6. Eficacia del tratamiento erradicador de *H. pylori* en la práctica clínica

En la actualidad, y en líneas generales, para seleccionar el tratamiento erradicador de *H. pylori* se contemplan dos escenarios contrapuestos: o bien guiar por antibiograma el tratamiento de cada cepa de *H. pylori*, o bien escoger una pauta empírica global, basada en experiencias previas. En España, en estos momentos, aunque se reconoce la utilidad de guiar el tratamiento mediante el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana de cada cepa de *H. pylori*,<sup>42</sup> por motivos asistenciales y organizativos en general se recomienda utilizar un tratamiento empírico.

Los tratamientos utilizados con más frecuencia para tratar la infección por *H. pylori* en los últimos años han sido las triples terapias, que incluyen un inhibidor de la bomba de protones (IBP) combinado con dos antibióticos, claritromicina y amoxicilina o metronidazol durante 7-14 días. Pero el consenso actual es que solo deben emplearse como terapia empírica los tratamientos con una tasa de éxito local confirmada de al menos el 90%.<sup>58</sup> Esta cifra está lejos de la alcanzada en nuestro medio por los tratamientos empíricos triples (fracaso

generalmente en más del 20% de los casos), por lo que hoy en día estos tratamientos deberían ser abandonados.<sup>76</sup> En concreto y en este contexto, las guías más recientes desaconsejan el uso de pautas empíricas triples que contengan claritromicina si la resistencia local a la claritromicina es mayor del 15%, recomendándose la terapia cuádruple concomitante (CQT) o la terapia cuádruple con bismuto (BQT) como tratamiento de primera línea para *H. pylori* en dichas áreas. Sin embargo, en áreas de resistencia dual alta a claritromicina y a metronidazol (mayor del 15%), solo se recomienda la terapia cuádruple con bismuto.<sup>47</sup>

Y es que la eficacia final del tratamiento elegido para eliminar la infección por *H. pylori* influyen múltiples factores, además de la presencia de resistencias bacterianas, como son la elección de los fármacos a administrar, la dosis empleada, los intervalos de administración y la duración del tratamiento. Igualmente, las pautas empleadas están influidas por las preocupaciones respecto a la seguridad, la tolerancia y el cumplimiento terapéutico. De cualquier modo, el objetivo esperado al evaluar el éxito del tratamiento debería ser de al menos el 90% de eficacia en intención de tratar (ITT) o del 95% de eficacia en análisis por protocolo (PP).<sup>77</sup> Hoy en día y en nuestro medio, la opción más recomendable como tratamiento empírico de primera línea parece la utilización de combinaciones de cuatro fármacos (secuencial, concomitante, híbrido o regímenes con bismuto) durante 10-14 días (ver Tabla 3), salvo que otras pautas más cortas o con menos fármacos hayan demostrado eficacia a nivel local.

El objetivo al asociar dosis altas de IBP es eludir cepas de *H. pylori* no replicativas, aumentar la eficacia de amoxicilina y claritromicina y lograr tasas de eficacia similares en metabolizadores rápidos y lentos CYP2C19.

Tabla 3. Resumen de las pautas cuádruples para la erradicación *H.pylori*. IBP, inhibidor de la bomba de protones

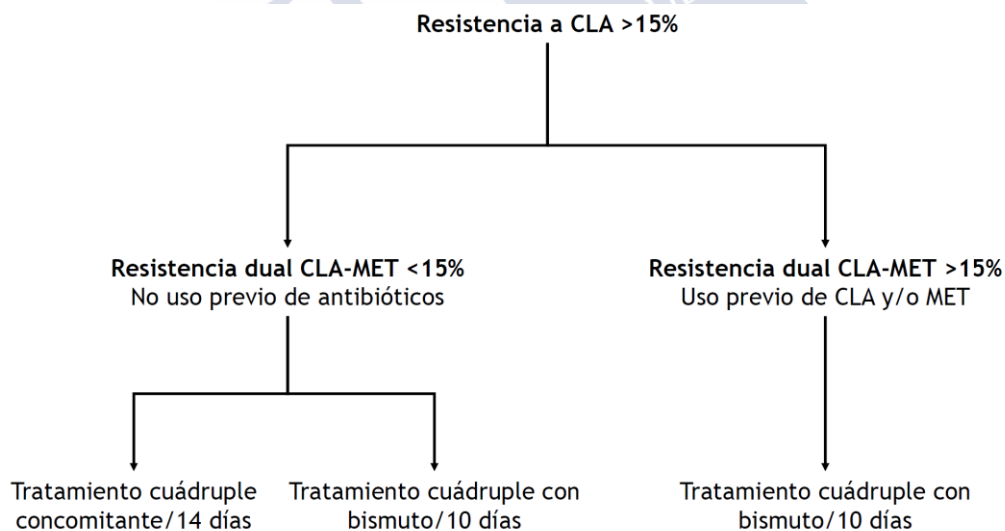
Tratamiento	Descripción
Secuencial (14 días)	IBP/12 h Amoxicilina 1 g/12h, durante los 7 primeros días Claritromicina 500 mg/12 h, durante los últimos 7 días Metronidazol 500 mg/12 h, durante los últimos 7 días
Concomitante (10-14 días)	IBP/12 h Amoxicilina 1 g/12h Claritromicina 500 mg/12 h Metronidazol 500 mg/12 h
Híbrido secuencial-concomitante (14 días)	IBP/12 h Amoxicilina 1 g/12h, durante 14 días Claritromicina 500 mg/12 h, durante los últimos 7 días Metronidazol 500 mg/12 h, durante los últimos 7 días
Cuádruple con bismuto (10 días)	IBP/12 h Subcitrato de bismuto de potasio 420 mg/6 h Metronidazol 375 mg/6 h Clorhidrato de tetraciclina 375 mg/6 h

Estudios previos han sugerido que las terapias cuádruples, secuenciales y concomitantes, son opciones efectivas para los pacientes que muestran resistencia a la claritromicina,<sup>78-80</sup> por lo que todavía podrían ser opciones válidas en áreas con altas tasas de

resistencia a la claritromicina, siempre y cuando la tasa de resistencia dual a claritromicina y metronidazol sea menor de 15%.<sup>81,82</sup> Sin embargo, el tratamiento secuencial está limitado por las elevadas resistencias a claritromicina y metronidazol en nuestro medio, por lo que en la actualidad el tratamiento secuencial durante 10 días no se puede considerar una buena opción terapéutica. La utilización de una pauta secuencial con duración de 14 días podría ser una opción planteable, pero únicamente en el caso de cepas con resistencia dual claritromicina-metronidazol <5%.

La terapia cuádruple con bismuto (BQT), posee una serie de ventajas en áreas de elevada resistencia a antibióticos, ya que las sales de bismuto tienen acción local y no se han descrito resistencias, ya que su desarrollo requeriría de tres mutaciones adyacentes que excepcionalmente pueden presentarse en el mismo germen; además, las resistencias *in vitro* al metronidazol son muy frecuentes, pero su impacto clínico es limitado y fácilmente subsanable aumentando la dosis o la duración del tratamiento. La principal desventaja de esta pauta es el difícil cumplimiento, por la ingesta de múltiples comprimidos varias veces al día. Por otro lado, en pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda como primera línea una pauta cuádruple con bismuto. En la Figura 10 se muestra una propuesta de algoritmo terapéutico para la erradicación empírica en primera línea de *H. pylori*, en áreas de elevada resistencia a claritromicina (>15%).

Figura 10. Propuesta de algoritmo terapéutico para la erradicación empírica de *H. pylori* (primera línea), en un área de elevada resistencia a claritromicina.<sup>47</sup> CLA, claritromicina. MET, metronidazol.



### 3. GASTRITIS CRÓNICA Y ATRÓFICA

El término histológico "gastritis" define cualquier inflamación confirmada histológicamente de la mucosa gástrica, y suele clasificarse como aguda o crónica,<sup>83</sup> si bien la mayor parte de la inflamación de la mucosa gástrica tiene un curso autolimitado (clínicamente agudo) por lo que no es causante de cambios histológicos permanentes. La etiología de la gastritis crónica es diversa, pero su epidemiología mundial se superpone a la de la infección por *H. pylori*.<sup>84,85</sup> El término "gastritis crónica" es conocido desde las primeras décadas del siglo XX, aunque no recibió demasiada atención hasta el descubrimiento del *Helicobacter pylori* por Warren y Marshall en 1982.<sup>34</sup> Aunque la prevalencia de la gastritis crónica ha disminuido notablemente en paralelo a la disminución de la prevalencia de *H. pylori*, ésta sigue siendo una de las enfermedades crónicas más comunes en los seres humanos, habiéndose estimado que más de la mitad de la población mundial puede contraer esta enfermedad en algún grado y extensión.<sup>86</sup>

#### 3.1. Curso natural de la gastritis crónica

La gastritis crónica es una inflamación crónica, normalmente de por vida, que evoluciona progresivamente en varios pasos o escalones, comenzando habitualmente en la infancia como una simple inflamación mononuclear crónica ("superficial") en coexistencia con un componente de inflamación neutrofílica aguda ("activa") de grado variable. La gastritis puede progresar gradual y lentamente (durante años o décadas), a gastritis atrófica que se caracteriza por una pérdida de las glándulas mucosas normales. Los cambios en la mucosa gástrica que pueden conducir desde un proceso inflamatorio crónico al cáncer gástrico de tipo intestinal han sido plasmados mediante la denominada "cascada de Correa". Se trata de un modelo progresivo escalonado, en el que se describe la evolución desde la gastritis crónica superficial al cáncer, pasando por la aparición de atrofia, metaplasia intestinal y displasia.<sup>87</sup> Por tanto el papel del *H. pylori*, responsable etiológico fundamental de la gastritis crónica, resulta crucial en la carcinogénesis del adenocarcinoma gástrico no cardial de tipo intestinal, al establecer el primer escalón en la secuencia carcinogénica de esta neoplasia.<sup>88</sup> Se ha estimado que el riesgo anual de progresión de un paso al siguiente es de un 2-3% en promedio.<sup>89</sup>

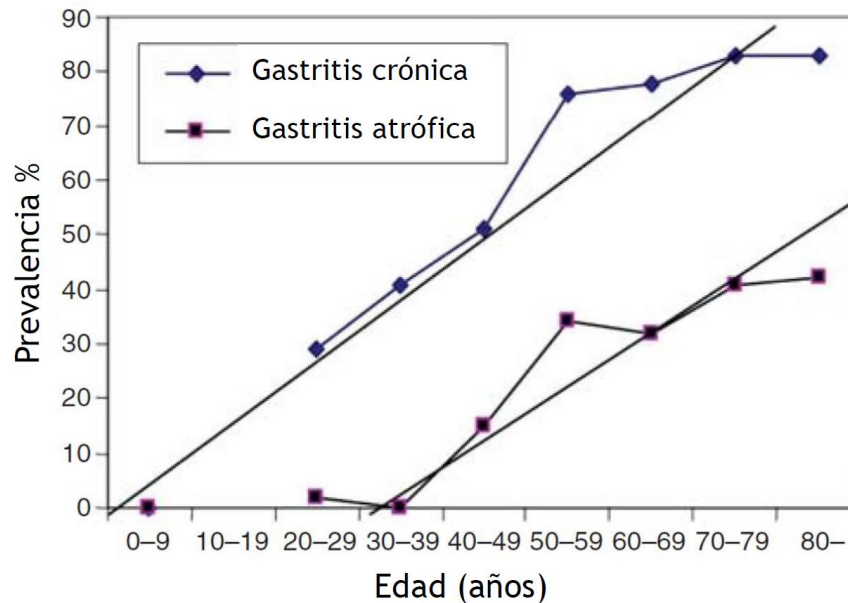
#### 3.2. Epidemiología de la gastritis crónica

Por lo general, en todas las poblaciones, la prevalencia específica por edad de la gastritis crónica no atrófica y atrófica tiende a aumentar con la edad (Figura 11). Con el paso del tiempo (años, décadas), se ha descrito que hasta un 50% de los pacientes con gastritis crónica por *H. pylori* desarrollarán algún grado de atrofia de la mucosa gástrica, progresando ésta a un grado moderado o grave en alrededor del 10% de los casos.<sup>90</sup> En esta última categoría, entre un 2.5 a 5% pueden desarrollar un cáncer,<sup>91</sup> ya que las lesiones premalignas, al igual que el cáncer gástrico, suelen asentar sobre mucosa gástrica marcadamente atrófica.

El nivel socioeconómico también condiciona la existencia de diferencias en la prevalencia de la gastritis crónica, ya que en los países en desarrollo el aumento de la prevalencia específica por edad de la gastritis crónica es más pronunciado y abrupto que en las poblaciones desarrolladas, es decir, la prevalencia de gastritis en grupos de edad jóvenes, o incluso en la

infancia, en mucho mayor del 50% en las poblaciones en desarrollo, mientras que esta prevalencia en la población desarrollada es típicamente mucho menor.

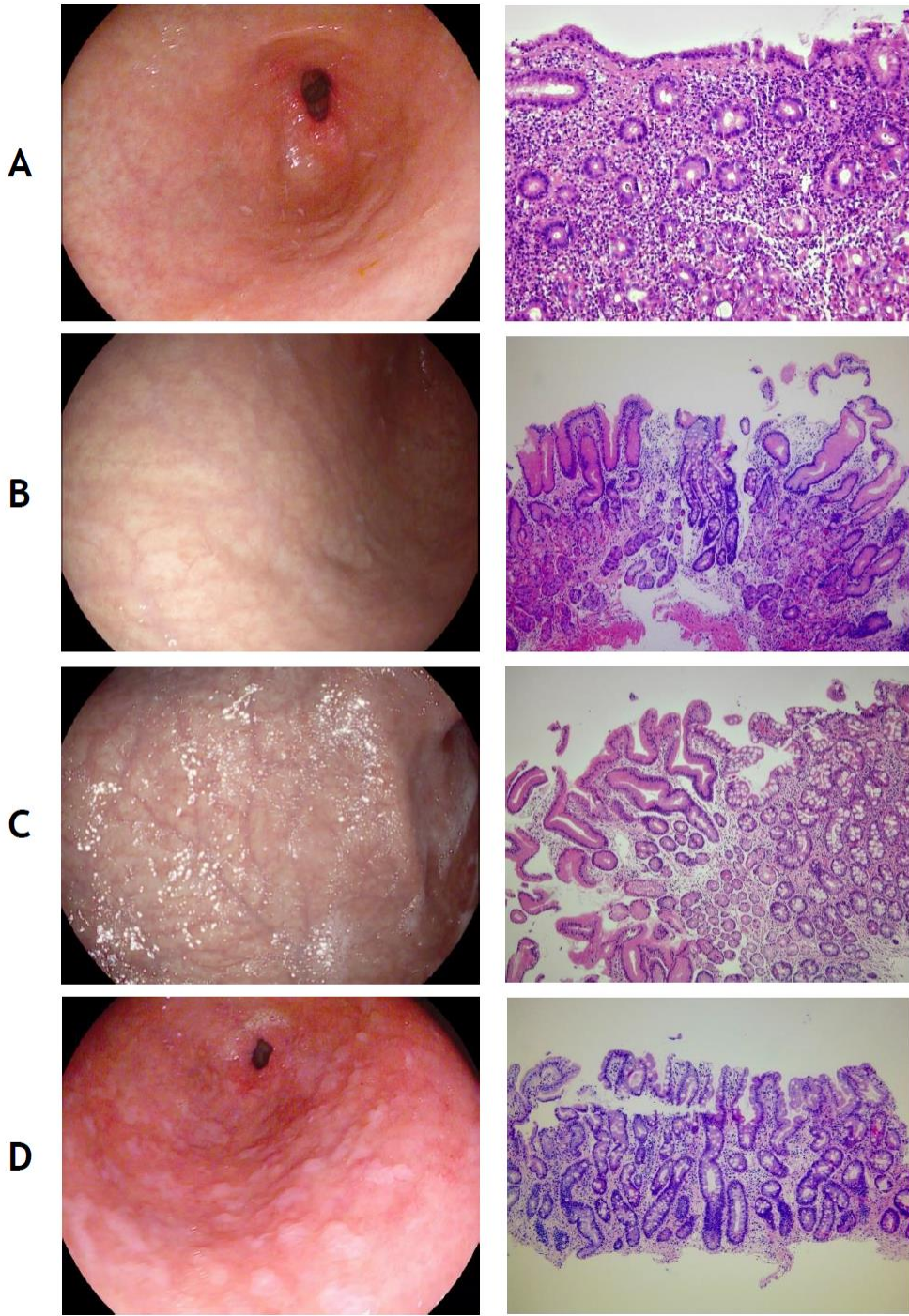
Figura 11. La prevalencia media específica por edad de la gastritis crónica y de la gastritis atrófica aumenta con la edad. Adaptado de Sipponen P et al. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol. 2015.<sup>44</sup> Licencia abierta Creative Commons



### 3.3. Progresión histológica y topográfica de la gastritis crónica

La inflamación crónica y activa de larga duración (en ocasiones “de por vida”) resultará en la destrucción de la mucosa del estómago a través de varios mecanismos que pueden afectar a la renovación, el crecimiento, la integridad, la diferenciación y la función del epitelio gástrico. Histológicamente se distinguen dos fenotipos principales de gastritis: no atrófica y atrófica (Figura 12). En la gastritis crónica no atrófica, el infiltrado inflamatorio es “superficial” (ocupa las capas superiores de la mucosa), y está compuesto principalmente por células inflamatorias mononucleares y células plasmáticas. Además, la inflamación crónica se asocia además con una inflamación neutrofílica, siendo la intensidad de este componente agudo y “activo” de la gastritis muy probablemente dependiente de la citotoxicidad de la cepa de *H. pylori*. Cuanto más citotóxica es la cepa, más activa y, obviamente, más agresiva es la gastritis crónica. Las formas más agresivas de gastritis crónica son aquellas que resultan más probablemente en estadios avanzados de gastritis atrófica, es decir, son formas de gastritis por *H. pylori* con mayor probabilidad de progresar a atrofia avanzada.<sup>92</sup>

**Figura 12. Graduación histológica de la gastritis.** A. Gastritis crónica no atrófica con marcado infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico y presencia de neutrófilos en lámina propia e intraepiteliales (actividad). B-D. Gastritis con distintos grados de atrofia metaplásica de tipo intestinal (presencia de células caliciformes y de Paneth). B. Atrofia metaplásica intestinal leve (centro de la imagen). C. Atrofia metaplásica intestinal moderada (derecha de la imagen). D. Atrofia metaplásica intestinal severa (sustitución completa de la mucosa gástrica por metaplasia intestinal). Imágenes histológicas cortesía del Dr. H. Lázare.



La definición actual de atrofia gástrica incluye la “pérdida de las glándulas apropiadas”, que puede presentarse con dos fenotipos distintos: en el primero, denominado atrofia no metaplásica, la desaparición o merma de las unidades glandulares originales se asocia con fibrosis de la lámina propia circundante; esta situación resulta en una reducción de la masa glandular, pero no implica ninguna modificación del fenotipo del epitelio original. El segundo fenotipo es el reemplazo metaplásico de las glándulas nativas por glándulas distintas a las originales (atrofia metaplásica) y se cree que es una adaptación a una lesión crónica; en este caso, el número global de glándulas no es necesariamente menor. El tipo más común que se encuentra en el estómago es la metaplasia intestinal, si bien también es frecuente la presencia de metaplasia pseudopilórica, también llamada metaplasia que expresa polipéptido espasmolítico (SPEM) que, por definición, solo afecta el cuerpo/*fundus*. En este subtipo de metaplasia, las glándulas oxínticas nativas son reemplazadas por unidades glandulares de tipo antral secretoras de moco. Por el contrario, la metaplasia intestinal puede afectar tanto al epitelio nativo antral (secretor de moco) como al epitelio oxíntico metaplásico tipo SPEM (pseudoañtralizado).

El diagnóstico histológico de la metaplasia intestinal se basa en la detección de células caliciformes productoras de mucina y/o células de Paneth. Dentro de la metaplasia intestinal, se distinguen varios subtipos: la metaplasia intestinal completa o tipo I, que muestra células caliciformes y absortivas, niveles disminuidos de expresión de mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC y MUC6) y expresión de mucina intestinal (MUC2); y la metaplasia intestinal incompleta, que presenta células caliciformes y columnares no absortivas con coexpresión de mucinas gástricas junto con la mucina intestinal, englobando la metaplasia intestinal de tipos II (enterocólica) y III (colónica). Estas variantes metaplásicas pueden detectarse mediante métodos histoquímicos y/o inmunohistoquímicos sofisticados; el problema es que requieren mucho tiempo, son costosos y, lo que es más importante, tienen un impacto discutible en la práctica clínica rutinaria. Existe poca evidencia científica al respecto, si bien un artículo reciente sugiere que quizá la metaplasia intestinal incompleta conlleve un mayor riesgo evolutivo.<sup>93</sup> De cualquier modo, en la actualidad no está indicada la realización de técnicas de inmunohistoquímica en la práctica clínica rutinaria para distinguir los subtipos de metaplasia intestinal.

Se han descrito diferentes patrones de gastritis atrófica, según el lugar afectado principalmente, aunque también es posible que exista una superposición de diferentes formas de gastritis atrófica. Por ejemplo, en la infección por *H. pylori* es típica la gastritis atrófica antral y/o multifocal, mientras que la gastritis atrófica restringida al cuerpo a menudo se relaciona con un proceso autoinmune. Sea cual sea el fenotipo, la atrofia de la mucosa gástrica constituye el mayor factor predisponente para el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal,<sup>85,94</sup> pudiendo progresar lentamente a atrofia grave de la mucosa (pérdida total o prácticamente total de las glándulas normales). Los cambios atróficos ocurren inicialmente en la mucosa de transición de la *incisura angularis*, afectando más tarde al estómago distal (gastritis atrófica restringida al antro), antes de extenderse a la mucosa oxíntica proximal (gastritis atrófica multifocal o pangastritis atrófica).<sup>95</sup> Esta delimitación de la gastritis se conoce con el término “borde atrófico”, que puede ser visible incluso mediante endoscopia ordinaria (Figura 13).

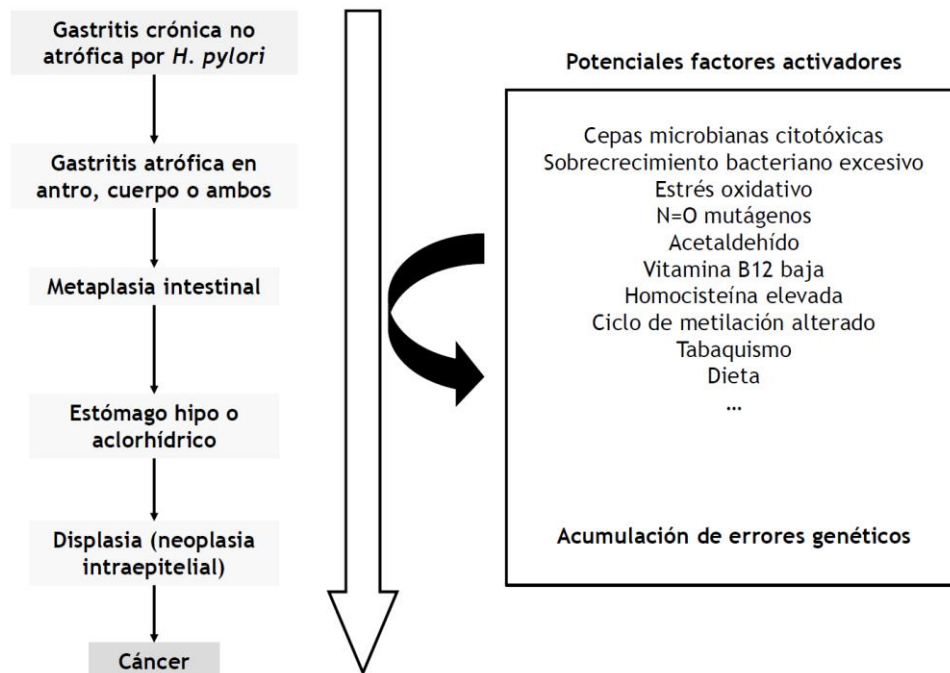
Figura 13. Imagen clásica del denominado signo del “borde atrófico”, ocasionada por la transición entre la gastritis crónica atrófica en el antro con mucosa conservada en el cuerpo gástrico.



La diseminación distal-proximal (píloro-cardial) de los cambios atróficos debe asumirse como un indicador de la progresión escalonada de la enfermedad atrófica y, como se verá más adelante, esta diseminación proximal asociada con el empeoramiento gradual de la gastritis (aparición y progresión de la atrofia) se asocian con cambios marcados en la función de la mucosa del estómago.<sup>96</sup>

Durante la progresión de la gastritis crónica no atrófica a fenotipos atróficos, se desencadenan múltiples procesos potencialmente patogénicos coincidentes, incluso algunos carcinogénicos, que pueden contribuir finalmente a la aparición del cáncer gástrico.<sup>97</sup> Numerosas expresiones anormales de genes funcionales y reguladores (sobre o infraexpresiones), mutaciones genéticas, alteraciones epigenéticas, apariciones variables de citoquinas o factores de crecimiento tisular ocurren en los procesos tisulares reguladores de la mucosa gástrica y las células epiteliales en relación con la gastritis por *H. pylori*. Algunas de estas alteraciones son reversibles y pueden aparecer incluso en las primeras etapas de la inflamación, pudiendo acumularse con el tiempo en las condiciones premalignas, como la atrofia y la metaplasia intestinal, siendo extremadamente comunes y múltiples en las lesiones precancerosas (displasia o neoplasia intraepitelial) y en el cáncer (Figura 14).

Figura 14. Esquema del curso natural y progresión de la gastritis por *H. pylori* de forma no atrófica al cáncer gástrico (“Cascada de Correa”). Varios factores y mecanismos potencialmente patogénicos, relacionados con la carcinogénesis, participan y se activan gradualmente durante el curso y la progresión de la cascada. Adaptado de Sipponen P et al. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol. 2015.<sup>44</sup> Licencia abierta Creative Commons



Pero el hecho más significativo es que las glándulas metaplásicas/atróficas sean biológicamente inestables y propensas a una mayor desdiferenciación. Esto da como resultado un “neopitelio” que alberga la mayoría de los rasgos biológicos de las células neoplásicas, pero que carece de capacidad de invasión, por lo que está confinado topográficamente dentro de la membrana basal de la estructura glandular (neoplasia intraglandular, neoplasia intraepitelial, o neoplasia no invasiva).<sup>98</sup> A medida que progresan los trastornos moleculares, éstos se combinan con la pérdida de adhesión de célula a célula y con la capacidad de proliferación e invasión lo que finalmente da como resultado un carcinoma invasivo “precoz”.<sup>99</sup> Este proceso oncogénico, coincidente evolutivamente con la cascada de Correa, proporciona el fundamento biológico para estrategias de prevención secundaria efectivas para el cáncer gástrico.

Por último, es interesante destacar que en la atrofia avanzada de la mucosa del cuerpo gástrico, debido a la propia hipo o aclorhidria intragástrica por pérdida de glándulas oxínticas y células parietales, la infección inicial por *H. pylori* puede llegar a “desaparecer espontáneamente” dejando como única secuela “visible” la atrofia avanzada secundaria.

### 3.4. Consecuencias de la atrofia gástrica

El cáncer gástrico y las úlceras pépticas son las enfermedades más graves relacionadas con la gastritis crónica por *H. pylori* por lo que, en la actualidad, se considera que la erradicación de *H. pylori* es un hecho clave para prevenir tanto la recurrencias de las úlceras como, en determinadas poblaciones, el desarrollo del cáncer gástrico.<sup>100</sup> Existen ciertas peculiaridades

que merecen ser mencionadas: por ejemplo, las úlceras pépticas duodenales ocurren típicamente en personas con gastritis no atrófica por *H. pylori*, pero son poco frecuentes o están ausentes en sujetos en quienes la gastritis ha progresado a formas atróficas en el cuerpo y en quienes el estómago es, consecuentemente, hipo o aclorhídrico; por otro lado, las úlceras gástricas se asocian a menudo, con los fenotipos de gastritis en los que se produce una atrofia marcada en el antro y la incisura pero sin afectar a la mucosa del cuerpo gástrico, por lo que el estómago nunca es aclorhídrico; por último, el cáncer gástrico de tipo intestinal se observa en pacientes con un estómago hipoclorhídrico o aclorhídrico y puede ocurrir particularmente en sujetos con estadios avanzados de atrofia tanto en el antro como en el cuerpo.

#### 3.4.1. Riesgo de cáncer

Como ya se ha mencionado, la presencia de atrofia avanzada es un claro factor de riesgo para el cáncer gástrico, considerándose en la actualidad que la atrofia de la mucosa gástrica constituye el predictor independiente más potente para la aparición del adenocarcinoma gástrico no cardial de tipo intestinal. De forma menos frecuente, el cáncer gástrico también puede presentarse en pacientes con *H. pylori* y gastritis crónica no atrófica secundaria, ya que se ha descrito que la gastritis crónica no atrófica por *H. pylori* incrementa el riesgo promedio de cáncer gástrico unas 4 veces, llegando éste a aumentar hasta 15 veces en casos de gastritis atrófica.<sup>101</sup> En pacientes con panatrofia o atrofia multifocal grave (atrofia grave tanto en la mucosa de antro como en la de cuerpo), independientemente de la presencia o ausencia de una infección por *H. pylori* activa, el riesgo de cáncer puede incluso ser hasta 90 veces mayor en comparación con el riesgo en sujetos con una mucosa gástrica sana.<sup>102</sup> Paradójicamente, la densidad o carga de *H. pylori* tiende a disminuir cuando aumenta el riesgo de cáncer, esto es, en el caso de atrofia avanzada. Como ya se ha visto, en estos pacientes puede incluso no apreciarse signos objetivos de una infección activa por *H. pylori*.

Otro factor relevante a considerar es que el riesgo de desarrollo de cáncer gástrico aumenta con la gravedad de la afección premaligna en el momento del diagnóstico inicial,<sup>62</sup> así como con la extensión/topográfica de la atrofia.<sup>103</sup> Por ello, conocer tanto la existencia de la gastritis atrófica, como su gravedad y distribución topológica es fundamental para intentar predecir el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en el futuro.

Toda esta información se traduce en que la clave para minimizar el riesgo de aparición del cáncer gástrico es la correcta selección del subgrupo de pacientes que se deben incluir en los programas de seguimiento endoscópico. De hecho, en la actualidad la vigilancia endoscópica únicamente está recomendada a los pacientes con mayor riesgo de cáncer gástrico, esto es, con displasia o con gastritis atrófica grave y extensa.<sup>104,105</sup>

#### 3.4.2. Otras consecuencias de la de la hipoclorhidria

El riesgo de cáncer no es la única consecuencia médica asociada con la atrofia de la mucosa gástrica y la aclorhidria secundaria, ya que este escenario también puede favorecer la aparición de otras enfermedades, como por ejemplo la malabsorción de vitamina B12 y/o malabsorción de ciertos micronutrientes y productos farmacéuticos, así como un mayor riesgo de infecciones gastrointestinales y pulmonares, especialmente entre los ancianos. Desde el punto de vista de la salud pública, estas consecuencias no neoplásicas y “extragástricas” de la atrofia de la mucosa gástrica y el estómago libre de ácido pueden incluso ser más importantes que el propio cáncer.

#### 3.4.2.1. Deterioro de la absorción de vitamina B12, micronutrientes y productos farmacéuticos en el estómago sin ácido:

A medida que la atrofia de la mucosa gástrica progresa por el cuerpo y el fundus gástrico, la secreción de factor intrínseco de las glándulas oxínticas disminuye y finalmente se suprime por completo. Por otro lado, la hipoclorhidria altera la liberación de la vitamina B12 unida a proteínas de la dieta y la falta de factor intrínseco impide la absorción adecuada de la vitamina B12 en el intestino delgado. Por tanto, los sujetos con atrofia de la mucosa de cuerpo moderada o grave están en riesgo de sufrir esta malabsorción de vitamina B12 y, por tanto, de sufrir las consecuencias neurológicas y metabólicas que se sabe que están relacionadas con la deficiencia de vitamina B12,<sup>106</sup> entre las que se encuentran la alteración del metabolismo de la metionina, la homocisteína o el folato, que pueden contribuir a la aparición de daños epigenéticos en el ADN a través de alteraciones en función del ciclo de metilación celular.

Por otro lado, al disminuir la secreción de ácido gástrico, la absorción de ciertos micronutrientes divalentes como hierro, calcio, magnesio y zinc también puede verse afectada, ya que la liberación y conversión de los micronutrientes en iones activamente absorbibles requieren la presencia de ácido del estómago. Es posible entonces que en una proporción significativa de personas mayores, las alteraciones cognitivas, los trastornos neurodegenerativos y vasculares, las encefalopatías, las anemias y la osteoporosis pudieran ser causadas por una malabsorción no diagnosticada de los micronutrientes esenciales y la vitamina B12 en un contexto de una mucosa gástrica atrófica con un estómago hipoclorhídrico o libre de ácido.

La influencia de la aclorhidria en la absorción de fármacos administrados por vía oral es menos conocida. Sin embargo, muchos productos farmacéuticos necesitan la presencia de ácido intragástrico para una absorción adecuada. Por ejemplo, se sabe que la absorción de carbonato cálcico, dipiridamol, algunas formulaciones de hierro y medicamentos antimicóticos (fluconazol e itraconazol), tiroxina y atazanavir, está alterada en sujetos sin ácido.

#### 3.4.2.2. Riesgo de infecciones gastrointestinales y pulmonares cuando el estómago libre de ácido:

El ácido del estómago constituye una defensa natural contra los microbios orales; de hecho el riesgo de neumonía o infecciones intestinales (por ejemplo, giardiasis, *Clostridium difficile*...) aumentan en sujetos hipoclorhídricos.

### 3.5. Diagnóstico clásico de la gastritis crónica y atrófica

La elevada prevalencia de síntomas dispépticos justifica en gran medida el por qué la evaluación del estómago es un procedimiento común, que se realiza con frecuencia para la exclusión de patología en el tracto digestivo superior. Y es que, aunque la evaluación gástrica también puede realizarse en el contexto de un programa de cribado, ya sea debido a un riesgo de poblacional o a un riesgo de cáncer hereditario, en la mayoría de las ocasiones el estómago es evaluado mediante una gastroscopia debido a una importante variedad de síntomas dispépticos. En este sentido, las guías clínicas actuales aconsejan que los pacientes con síntomas de alarma (hemorragia digestiva, anemia, masa palpable, pérdida de peso, signos de obstrucción, etc.) sean remitidos para la realización de una gastroscopia sin demora y sin necesidad de ninguna otra prueba previa,<sup>2</sup> pero en el resto de pacientes la decisión de realizar o

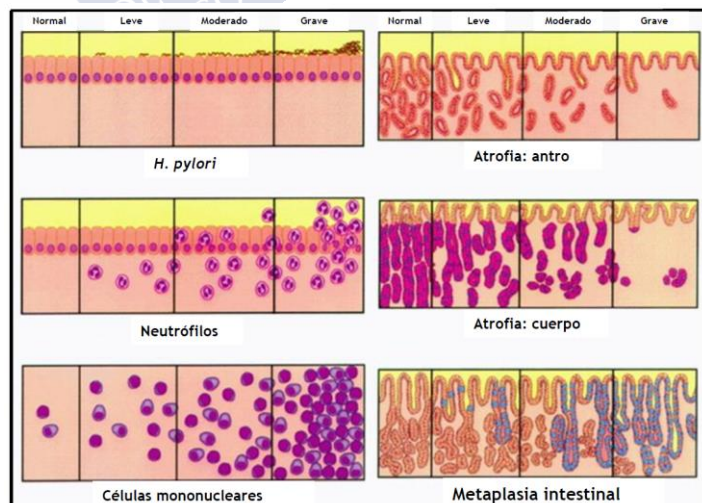
no procedimientos invasivos no es siempre evidente. Quizá disponer de una estimación no invasiva de la salud del estómago podría ayudar a decidir qué pacientes deberían someterse a una endoscopia diagnóstica y cuáles podrían manejarse de forma conservadora. Para ello sería de gran utilidad disponer en la rutina diaria de un método no invasivo que informase del estado de la totalidad de la mucosa gástrica y detectase de forma fiable la presencia de gastritis atrófica. Pero, por el momento, el manejo de la gastritis crónica y atrófica requiere de la exploración invasiva del tracto digestivo superior, mediante la realización de una gastroscopia con obtención de biopsias gástricas para estudio histológico.

### 3.5.1. Diagnóstico histológico de la gastritis crónica y atrófica

En la actualidad, la prueba de referencia para el diagnóstico de las lesiones precursoras del cáncer gástrico sigue siendo la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias, normalmente aleatorias y excepcionalmente dirigidas en caso de anomalía macroscópica de la mucosa.<sup>2</sup> El problema de este abordaje es que la endoscopia es un método incómodo, que requiere mucho tiempo y además es caro. Por otro lado, dado el carácter normalmente aleatorio de las biopsias, es más que justificable pensar que dichas muestras no reflejen toda la extensión de la atrofia.

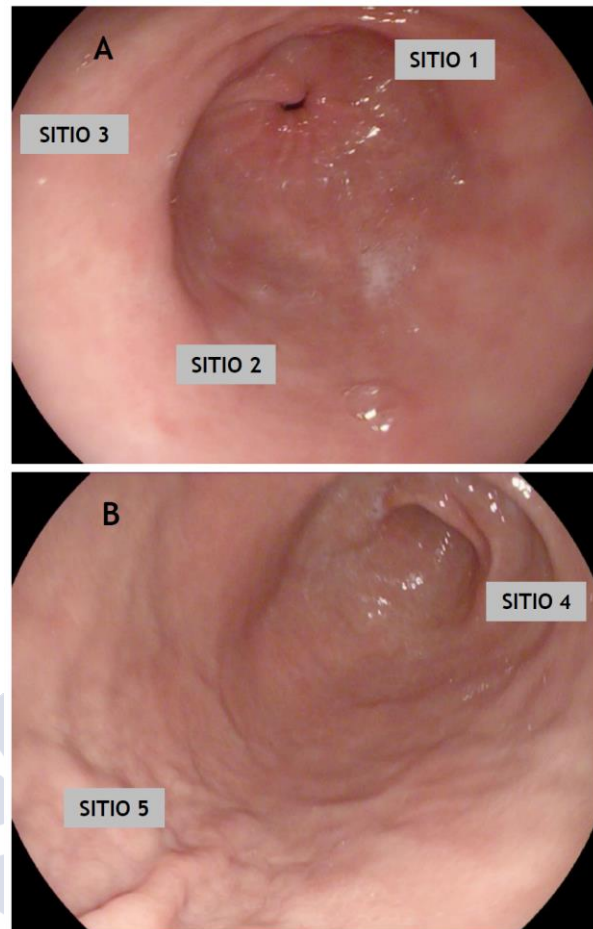
Para evaluar la presencia y grado de la gastritis crónica, clásicamente se ha empleado el sistema Sidney,<sup>107</sup> y posteriormente el sistema Sidney revisado.<sup>92</sup> Este sistema de graduación de la gastritis crónica se basa en la aplicación de escalas visuales que facilitan la correcta evaluación histológica de la gastritis crónica. Los parámetros histológicos evaluados por este sistema incluyen la presencia y tipo del infiltrado inflamatorio (agudo o crónico), la presencia de atrofia, de metaplasia intestinal y de *H. pylori*, clasificando estos parámetros como normales o alterados de forma leve, moderada o grave (Figura 15).

**Figura 15.** Parámetros histológicos evaluados por el sistema Sidney revisado.<sup>92</sup> Adaptado de Dixon MF et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. Am J Surg Pathol 1996. Con permiso de Wolters Kluwer Health, Inc.



Deben obtenerse biopsias de cada compartimento mucoso con la intención de intentar “representar” a la totalidad de la mucosa gástrica (según el protocolo de Sidney modificado (Figura 16), son necesarias al menos tres biopsias del compartimento antral, incluida la incisura angularis, y dos biopsias del oxíntico).

Figura 16. Protocolo para la toma de biopsias según el Sistema Sidney modificado<sup>3</sup>. Se deben obtener tres biopsias del compartimento antral, incluida la *incisura angularis*, y dos biopsias del oxíntico.



La principal carencia de este sistema de clasificación histológica de la gastritis es que el resultado histológico no se asocia con un pronóstico o estimación del riesgo de cáncer gástrico asociado al grado de gastritis observado. Por ello, en el año 2005, un grupo internacional de gastroenterólogos y patólogos desarrolló un sistema de estadificación de la gastritis atrófica en biopsias endoscópicas, denominado sistema OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*),<sup>108</sup> con el que se ha mejorado significativamente la información aportada por la clasificación convencional de la gastritis. El estadio OLGA combina el grado de atrofia (evaluada histológicamente e interpretada según las escalas visuales del sistema Sidney revisado) con la extensión topográfica de la misma (mapeo endoscópico sugerido también por el sistema Sidney revisado). Este sistema permite clasificar a los pacientes en cinco estadios (0-IV), según la probabilidad individual de desarrollar una neoplasia maligna gástrica (Figura 17). En un estudio de seguimiento multicéntrico, solo los estadios III y IV se asociaron significativamente con un aumento del riesgo de cáncer gástrico.<sup>109</sup> En otro estudio prospectivo más reciente, que incluyó a 1755 pacientes seguidos durante 5 años, el riesgo de neoplasia epitelial fue nulo en los pacientes con estadios OLGA 0, I y II, 36.5 por 1000 personas/año y 63.1 por 1000 personas/año en pacientes con OLGA III y IV, respectivamente.<sup>110</sup> Este hecho facilita la discriminación del subgrupo de pacientes con mayor riesgo de progresión a cáncer gástrico a los que se podría ofrecer un programa de cribado endoscópico.

**Figura 17. Sistema OLGA para la estadificación de la gastritis.** La gastritis se estadifica combinando las puntuaciones de atrofia obtenidas para el estómago distal con las obtenidas para la mucosa gástrica proximal.

**PUNTUACIÓN DE ATROFIA**

Score 0: no evidencia de atrofia en ninguna de la biopsias obtenidas de un mismo compartimento  
 Score 1: atrofia de 1-30% en las biopsias de un mismo compartimento  
 Score 2: atrofia de 31-60% en las biopsias de un mismo compartimento  
 Score 3: atrofia de >60% en las biopsias de un mismo compartimento

**BIOPSIAS DE CUERPO**

Puntuación global de atrofia en las 2 biopsias obtenidas de la mucosa oxíntica

		Cuerpo gástrico			
Puntuación atrofia		No atrofia (score 0)	Atrofia leve (score 1)	Atrofia moderada (score 2)	Atrofia grave (score 3)
Antro gástrico	No atrofia (score 0) (incluyendo <i>incisura angularis</i> )	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio II
	Atrofia leve (score 1) (incluyendo <i>incisura angularis</i> )	Estadio I	Estadio I	Estadio II	Estadio III
	Atrofia moderada (score 2) (incluyendo <i>incisura angularis</i> )	Estadio II	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
	Atrofia grave (score 3) (incluyendo <i>incisura angularis</i> )	Estadio III	Estadio III	Estadio IV	Estadio IV

**BIOPSIAS DE ANTRO**

Puntuación global de atrofia en las 3 biopsias obtenidas, 2 de antro y 1 de *incisura angularis*

El principal inconveniente del sistema OLGA es el hecho de que su parámetro principal sea la valoración histológica de la presencia de atrofia, ya que diversos estudios han demostrado que la concordancia inter-observador para la evaluación de la atrofia es baja,<sup>111</sup> incluso empleando las escalas visuales del sistema Sídney revisado. Por ello, tras el sistema OLGA surgió en 2010 un nuevo sistema de clasificación histológica denominado OLGIM (*Operative Link on Intestinal Metaplasia Assessment*), que reemplaza la puntuación "global" para la atrofia (en sus diferentes variantes fenotípicas) con la evaluación histológica única de la metaplasia intestinal.<sup>112</sup> La metaplasia intestinal se define como la sustitución de células columnares gástricas por células de morfología intestinal, y se caracteriza por la presencia de células calciformes que contienen mucina, células de Paneth y células de absorción;<sup>113</sup> dado que estas células que no se encuentran presentes en la mucosa gástrica sana, este concepto histológico se asocia con una mayor concordancia inter-observador (*kappa* 0,9).<sup>114</sup> Igualmente, el sistema OLGIM distingue cinco estadios evolutivos (estadios 0-IV), asociados con un riesgo de cáncer gástrico que aumenta progresivamente. Aunque existe debate sobre qué enfoque de estadificación es más eficiente, ambos sistemas cumplen la prioridad clínica de estratificar a los pacientes con gastritis según el riesgo de cáncer.<sup>103,109,112,115-117</sup> Se ha sugerido que el sistema OLGIM, dada la mayor concordancia inter-observador, podría aportar una identificación más precisa de la subpoblación de pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico. Sin embargo, otros estudios recalcan el valor del sistema OLGA, sugiriendo que la estadificación OLGIM es menos sensible que la estadificación OLGA en la identificación de pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico, ya que no tiene en cuenta al subgrupo de pacientes con atrofia no metaplásica. De cualquier modo, ambos sistemas identifican a los pacientes en estadio III/IV como de mayor riesgo y recomiendan una vigilancia endoscópica con biopsias restringido solo para esta población.

El valor pronóstico de la estadificación de la gastritis, ya reconocido por la IV Conferencia de Consenso de Maastricht,<sup>118</sup> fue posteriormente refrendado en la Reunión de Consenso Global de Kyoto sobre la gastritis por *H. pylori*.<sup>58</sup> De hecho, las guías clínicas actuales sobre el manejo de lesiones preneoplásicas gástricas inciden en el valor pronóstico de la estadificación y basan sus recomendaciones en la "extensión" topográfica de la atrofia.<sup>104,105</sup>

Por ello, en la actualidad, se considera imprescindible el fenotipado de la gastritis crónica/atrófica mediante una evaluación topográfica de dichos cambios inflamatorios/atróficos.

Por otro lado, hay que destacar que el estadio de estas lesiones histológicas gástricas se correlaciona además con los niveles de otros parámetros 'funcionales' de la mucosa gástrica, y de los pepsinógenos séricos en particular.<sup>115</sup> Este vínculo entre enfermedad gástrica “orgánica” y “funcional” es fundamental para identificar serológicamente a los pacientes con atrofia.

### 3.5.2. Diagnóstico endoscópico empleando endoscopia de alta resolución con luz blanca (HDE-WL)

El desarrollo tecnológico ha contribuido a mejorar la calidad de las imágenes obtenidas durante la endoscopia, facilitando tanto la interpretación de las imágenes como la obtención de biopsias de forma dirigida, permitiendo así optimizar el rendimiento diagnóstico de la endoscopia. A pesar de ello, hasta el momento no se ha conseguido demostrar una adecuada concordancia entre los hallazgos histológicos y endoscópicos para el diagnóstico de gastritis crónica y/o *H. pylori*,<sup>119</sup> aunque en los últimos años, y potenciado por el desarrollo de la endoscopia de alta resolución, se han intentado redefinir los criterios endoscópicos para el diagnóstico de gastritis crónica<sup>120</sup> y gastritis atrófica,<sup>121</sup> aunque por ahora toda esta nueva información debe aún ser refrendada en la práctica clínica diaria.

Los datos de que disponemos en la actualidad para el diagnóstico endoscópico de la metaplasia intestinal son superponibles a los encontrados para la gastritis crónica y atrófica, ya que la posibilidad de diagnosticar la metaplasia intestinal exclusivamente mediante endoscopia convencional de “luz blanca” es todavía muy baja, aunque la experiencia con distintos métodos endoscópicos de mayor complejidad técnica, coste y mayor tiempo necesario para su realización, como la cromoendoscopia con azul de metileno y la NBI con magnificación,<sup>122</sup> ha demostrado mejores resultados en este campo. Del mismo modo, la deficiente correlación observada hasta el momento entre la endoscopia e histología para la evaluación de la presencia de metaplasia intestinal ha sido recientemente revisada en otro estudio asiático con prometedores resultados,<sup>123</sup> que también tendrán que ser confirmados en la práctica clínica rutinaria.

## 3.6. Biomarcadores serológicos en el cribado de la gastritis atrófica

La gastritis atrófica se define en la actualidad como la pérdida de las glándulas apropiadas de la mucosa gástrica, que pueden ser reemplazadas bien por tejido conectivo/fibrosis o bien por epitelio metaplásico.<sup>92</sup> Este concepto histológico va ligado, a medida que progresa la alteración morfológica, a una alteración fisiológica secundaria. Los efectos de la atrofia de la mucosa gástrica sobre la fisiología gástrica y los biomarcadores plasmáticos pueden ser múltiples y varían según la región afectada de la mucosa gástrica.

### 3.6.1. Atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico

En el caso de atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico, las células parietales productoras de ácido y las células principales secretoras de pepsinógenos (PGs) irán

desapareciendo, por lo que disminuirá la secreción de ácido gástrico, pepsinógenos y factor intrínseco. El estómago se vuelve hipoclorhídrico y finalmente aclorhídrico. Es por ello que, si cuantificamos los niveles séricos de pepsinógenos, observaremos un reflejo del estado funcional y morfológico de la mucosa del cuerpo gástrico. Existen dos tipos básicos de pepsinógenos: pepsinógeno I o A y pepsinógeno II o C. El pepsinógeno I (PG-I) es producido exclusivamente por las células principales de las glándulas fúndicas, mientras que el pepsinógeno II (PG-II) es secretado por estas células y también por las células mucosas del cuello glandular de todo el estómago y por las glándulas de Brunner del duodeno proximal.<sup>124</sup> PG-I y PG-II son secretados fundamentalmente en la luz gástrica, pero aproximadamente el 1% de la secreción se puede encontrar en el suero,<sup>125</sup> por lo que la medición de estos marcadores séricos puede ayudar a estimar indirectamente el estado histológico de la mucosa gástrica.<sup>126-128</sup>

Empleando la histología o la prueba de pentagastrina como “patrón de referencia” se ha demostrado una buena correlación entre el grado y la extensión de la atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico con la disminución de la producción de ácido, la disminución de los niveles plasmáticos de PG-I y la proporción PG-I/PG-II;<sup>129</sup> de hecho, los niveles plasmáticos de PG-I y la gravedad de la atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico muestran una relación prácticamente lineal.<sup>1</sup> Es importante mencionar que, dado que el PG-II se sintetiza en las glándulas de todo el estómago y también en las glándulas de Brunner del duodeno proximal, a medida que avanza la atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico, el nivel de PG-I disminuye gradualmente mientras que los niveles de PG-II permanecen casi constantes. Por lo tanto, una reducción gradual de la proporción PG-I/PG-II también se ha relacionado con la progresión de una mucosa normal a una gastritis atrófica extensa,<sup>130-133</sup> habiéndose sugerido que la proporción PG-I/PG-II incluso podría ser un biomarcador más fiable que PG-I para detectar la atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico.<sup>134</sup> Por ello, desde hace años, tanto los niveles de PG-I como la proporción PG-I/PG-II han sido empleados en multitud de estudios como diagnóstico no invasivo de la gastritis atrófica del cuerpo gástrico ya que, en la práctica, se asume que los niveles de PG-I  $<25 \mu\text{g/l}$  y la proporción PG-I/PG-II  $<3$  son indicativos de la presencia de atrofia moderada o grave del cuerpo gástrico.<sup>135</sup> En un estudio de casos y controles de Japón, el mayor riesgo de cáncer (OR 25) se observó en pacientes con niveles plasmáticos bajos de PG-I (o proporción PG-I/PG-II) y con G-17 amidada concomitantemente baja, ya que todos estos pacientes presentaban atrofia multifocal de la mucosa gástrica.<sup>136</sup> En otro estudio asiático que incluyó a 5209 pacientes, seguidos durante 10 años, el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico fue mayor entre los pacientes que presentaban niveles plasmáticos elevados de anticuerpos contra *H. pylori* y los niveles plasmáticos bajos de PG-I y/o de proporción PG-I/PG-II: el OR fue de 3.5 (IC95%: 2,0-6,4) cuando se utilizó un PG-I  $\leq 30 \mu\text{g/l}$  y de 3.0 (IC95%: 2,5-7,3) cuando se empleó PG-I/PG-II  $\leq 3$ .<sup>137</sup>

Cabe destacar además que, en la infección activa por *H. pylori*, los niveles plasmáticos de PG-II tienden a aumentar y a menudo son altos ( $>10 \mu\text{g/l}$ ), por lo que el aumento de los niveles plasmáticos de PG-II se puede interpretar como un indicador accesorio de una infección por *H. pylori* en curso y un signo indirecto de la "actividad" de la infección.<sup>138</sup> Sin embargo, esta alteración no es específica, ya que los niveles plasmáticos de PG-II también pueden aumentar ante cualquier irritación gástrica importante, como el daño ocasionado por AINEs.

Por último, es importante destacar que la atrofia leve del cuerpo gástrico, por su limitada rentabilidad diagnóstica (probablemente por la menor concordancia inter-observador, así como su relativa influencia en la fisiología gástrica), no debe utilizarse como criterio

diagnóstico para calcular los indicadores de rendimiento de PG-I ni de la proporción PG-I/PG-II.<sup>133,139</sup> La forma adecuada de calcular los indicadores predictivos de PG-I y de la proporción PG-I/PG-II para la atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico es utilizar la atrofia moderada/grave como el objetivo diagnóstico del estudio, con el cual se han obtenido valores de AUC-ROC superiores a 0.970 para el diagnóstico de atrofia de cuerpo gástrico empleando PG-I  $\leq 30$   $\mu\text{g/l}$ , y superiores a 0.950 empleando la proporción PG-I/PG-II  $\leq 3$ .<sup>130</sup>

### 3.6.2. Atrofia de la mucosa del antro gástrico

La gastrina es producida casi exclusivamente por las células G del antro y su producción está regulada por la secreción de ácido gástrico. Más del 90% de la gastrina producida en el antro corresponde al péptido gastrina-17 amidada (G-17 amidada), que es el péptido de gastrina biológicamente más activo, estimulando la secreción de ácido gástrico con una potencia 6 veces mayor que la siguiente gastrina biológicamente más activa, la G-34 (que además también se deriva de fuentes distintas de las células G). La gastritis atrófica antral se acompaña de una pérdida de células G antrales, cuya pérdida celular da como resultado niveles plasmáticos bajos de G-17 amidada,<sup>90</sup> tanto en ayunas como tras estimular su secreción.<sup>129,140</sup> Por el contrario, en sujetos con un número normal de células G antrales, el nivel plasmático de G-17 amidada aumentará significativamente después de cualquier estimulación.

Los niveles plasmáticos de G-17 amidada varían extremadamente rápido durante el día, lo que refleja el mecanismo fisiológico normal de retroalimentación ácido-gastrina en el control diurno de la secreción ácida, y son sensibles a múltiples estímulos fisiológicos, fármacos y dieta. En la práctica clínica, se puede estimular su secreción mediante la ingesta de una solución proteica, administrando bombesina (que es un péptido liberador de gastrina) o tras estimulación con inhibidores de la bomba de protones (IBPs). En concreto, el uso prolongado de IBPs eleva los niveles plasmáticos de G-17 amidada de dos a cinco veces en promedio, siendo este aumento dependiente de la dosis y del tiempo de uso de los fármacos; por otro lado, el uso prolongado de IBPs y el consiguiente aumento de G-17 amidada también dará como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de PGs (hasta el doble), debido a la hipertrofia de las glándulas oxínticas consecuencia de las acciones tróficas de la gastrina en la mucosa del cuerpo gástrico.<sup>141</sup>

El papel del biomarcador G-17 amidada es más complejo que el de los PGs. A nivel práctico, ante un nivel plasmático de G-17 amidada bajo en ayunas ( $\leq 1$  pmol/l) habría que valorar dos escenarios: o existe una gastritis atrófica avanzada en el antro (OLGA III-IV) o es la consecuencia de un estado de hiperacidez intragástrica. Aunque en la práctica ambas opciones podrían justificar la realización de una endoscopia digestiva alta, por el riesgo de cáncer gástrico debido a una posible atrofia antral o por el riesgo de úlcera péptica debido a la hiperclorhidria, para distinguir entre estas dos posibles causas de niveles bajos de G-17 amidada, su medición en ayunas podría complementarse midiendo los niveles de G-17 amidada después de su estimulación (habitualmente con la ingesta de una solución proteica): la falta de aumento de la producción de G-17 amidada después de tal estimulación implica la falta de células G y la presencia de atrofia de la mucosa de antro.<sup>142</sup> Por otro lado, en sujetos que reciben tratamiento crónico con IBPs, los niveles plasmáticos en ayunas bajos o normales de G-17 amidada también sugerirían la presencia de atrofia de la mucosa antral.

Por el contrario, el nivel de la G-17 amidada aumenta (a través de un circuito de retroalimentación negativa) por el bajo contenido de ácido del cuerpo, causado por atrofia de la

mucosa de cuerpo gástrico o por un uso prolongado de IBPs.<sup>1,142</sup> En la atrofia limitada de la mucosa del cuerpo gástrico, los niveles plasmáticos en ayunas de G-17 amidada siempre aumentan notablemente (normalmente, entre 2 a 5 pmol/l),<sup>131</sup> en asociación con niveles plasmáticos bajos de PG-I y/o de la proporción PG-I/PG-II (si la G-17 amidada no estuviera elevada, indicaría que la atrofia de la mucosa ocurriría tanto en el antro como en el cuerpo, es decir, correspondería con una pangastritis atrófica o multifocal grave, correspondiente con estadios III-IV OLGA). Por otro lado, un nivel plasmático alto de gastrina-17 amidada en usuarios de IBPs podría verse como un indicador de mucosa antral normal y de que el tratamiento con IBPs ha reducido la producción de ácido adecuadamente.

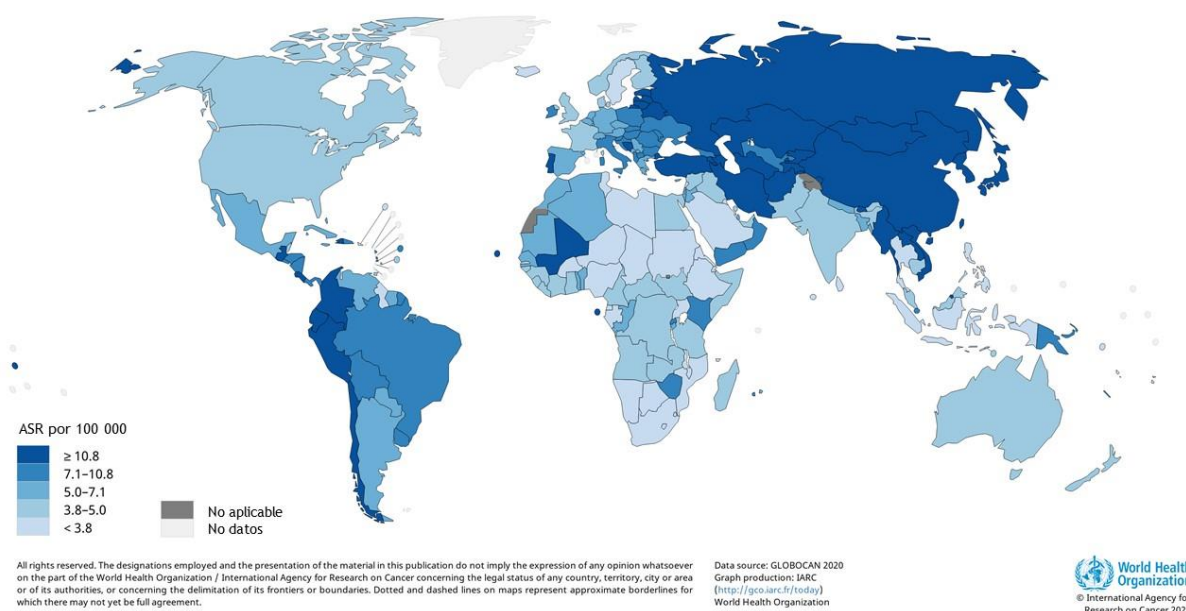
### 3.6.3. Evaluación combinada de los biomarcadores

En resumen, la determinación simultánea de los biomarcadores PG-I, proporción PG-I/PG-II y de G-17 amidada, refleja la existencia, extensión y el grado de inflamación/atrofia de la mucosa gástrica, así como la capacidad residual de la mucosa existente para secretar ácido y gastrina. En este sentido, la ausencia de anticuerpos contra *H. pylori* junto con la presencia de niveles plasmáticos normales de PG-I, de la proporción de PG-I/PG-II y de G-17 amidada, sugiere claramente la presencia de una mucosa gástrica normal y normofuncionante (correspondiente, por tanto, con OLGA 0). El riesgo de cáncer y úlcera péptica en estos sujetos “sanos” es extremadamente bajo, prácticamente nulo. Sin embargo, el riesgo de cáncer gástrico es alto en sujetos con niveles bajos en ayunas de PG-I (<30 µg/l) o con una proporción baja de PG-I/PG-II (<3). En estos casos (OLGA III-IV), el estómago está libre de ácido y el riesgo de cáncer gástrico es alto, independientemente de si el paciente tiene o no una infección activa por *H. pylori*.<sup>1</sup>

#### 4. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO

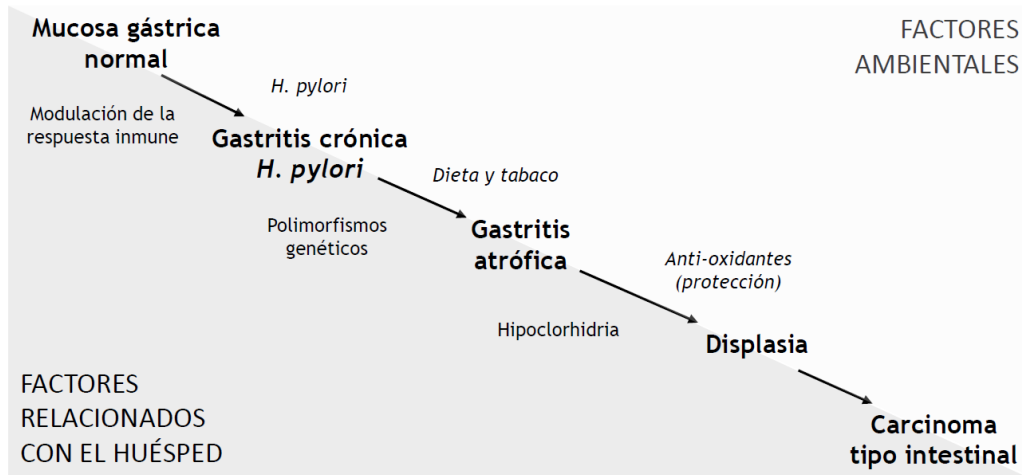
El cáncer gástrico supone la quinta neoplasia maligna más frecuente en el mundo, constituyendo la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Más del 70% de los casos de cáncer gástrico ocurren en países en desarrollo, con la mayor incidencia en Asia oriental, Europa oriental y partes de América Central y del Sur. En España, la tasa de incidencia estandarizada por edad es de 5.8 por cada 100000 habitantes, mientras que la tasa de mortalidad estandarizada por edad es de 4.1 por cada 100000 habitantes.<sup>143</sup> La estimación de nuevos casos incidentes de cáncer gástrico en 2020 en todo el mundo se muestra en la Figura 18.

Figura 18. Incidencia estimada del cáncer gástrico ajustada por edad en 2020 en todo el mundo (ambos sexos, todas las edades). En España, incidencia estimada de 5.8/100000 habitantes. Fuente GLOBOCAN 2020. <http://gco.iarc.fr/today>, acceso 27/1/21. Con permiso de IARC/WHO



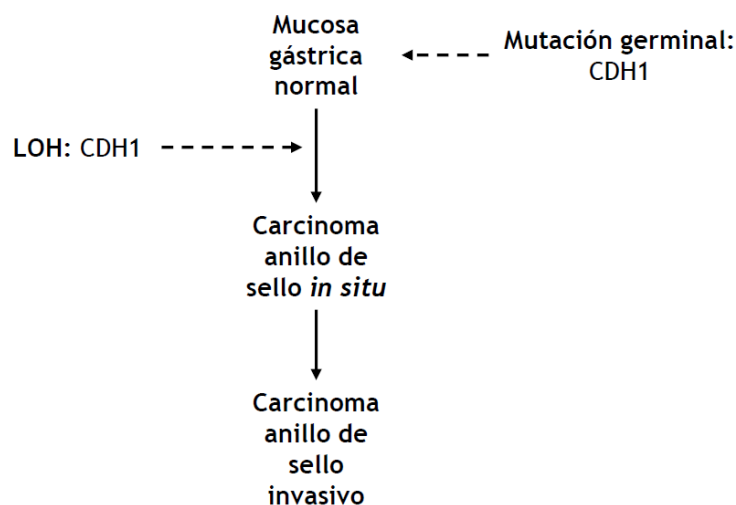
Histológicamente, existen dos tipos clásicos de cáncer gástrico, el intestinal y el difuso. Se cree que ambos subtipos son el resultado de dos vías patogénicas distintas, que han sido explicadas mediante dos modelos: la vía de Correa para el tipo intestinal<sup>87,144</sup> y el modelo de Carneiro para el adenocarcinoma hereditario difuso.<sup>145</sup> Según Correa, el subtipo intestinal del adenocarcinoma gástrico es la consecuencia de cambios progresivos en la mucosa gástrica, desde la mucosa gástrica normal hasta el carcinoma, pasando por la atrofia, metaplasia y displasia (Figura 19), en un proceso que puede tardar años o incluso décadas en completarse.

Figura 19. Cascada de Correa de la carcinogénesis gástrica. El tipo intestinal de adenocarcinoma gástrico se desarrolla mediante un proceso de varios pasos, con múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas e influenciado por factores ambientales, que puede tardar años o incluso décadas en desarrollarse. Adaptado de Rugge M, Gastroenterol Clin North Am 2015.<sup>146</sup> Con el permiso de Elsevier.



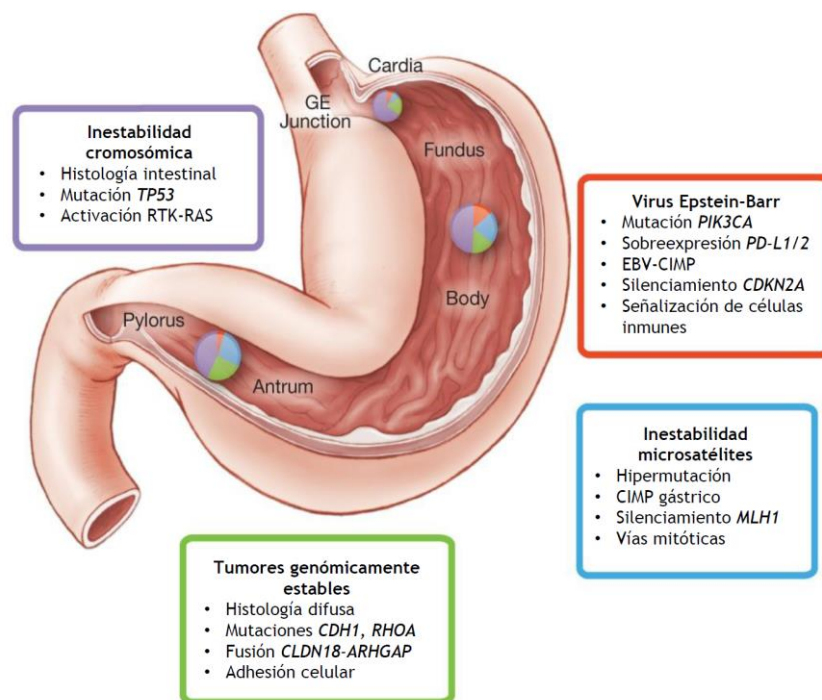
El modelo de Carneiro para el desarrollo de cáncer gástrico difuso procede del examen histológico detallado de toda la mucosa gástrica a partir de muestras de gastrectomía profiláctica de portadores de la mutación de la línea germinal CDH1. Según este modelo, la lesión precursora del carcinoma de células en anillo de sello es el carcinoma de células en anillo de sello *in situ*.<sup>147</sup> El segundo evento se produce en la mayoría de los casos por silenciamiento epigenético del promotor CDH1 por hipermetilación (Figura 20). Las mutaciones de la línea germinal en el gen CDH1 de la E-cadherina son responsables del 30% al 40% del síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario.

Figura 20. Modelo de Carneiro para el cáncer gástrico difuso hereditario. LOH, pérdida de heterocigosidad. Adaptado de Yakirevich E, et al. Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions 2013<sup>147</sup>



Pero lejos de ser un proceso simple, el concepto actual del cáncer gástrico es el de una enfermedad multifacética con diferentes etiologías, cambios genéticos y fenotípicos.<sup>148</sup> A modo de simplificación, datos recientes sugieren que el cáncer gástrico podría clasificarse en cuatro subclases según el patrón de expresión genética (Figura 21).<sup>149</sup>

**Figura 21. Características clave de los subtipos de cáncer gástrico.** La distribución de subtipos moleculares en tumores obtenidos de distintas regiones del estómago se representa mediante gráficos insertados. CIMP, Fenotipo metilador de isla CpG, EBV, virus Epstein-Barr. Adaptado de The Cancer Genome Atlas Research Network 2014. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma.<sup>149</sup> Con el permiso de Springer Nature (Licencia Creative Commons).



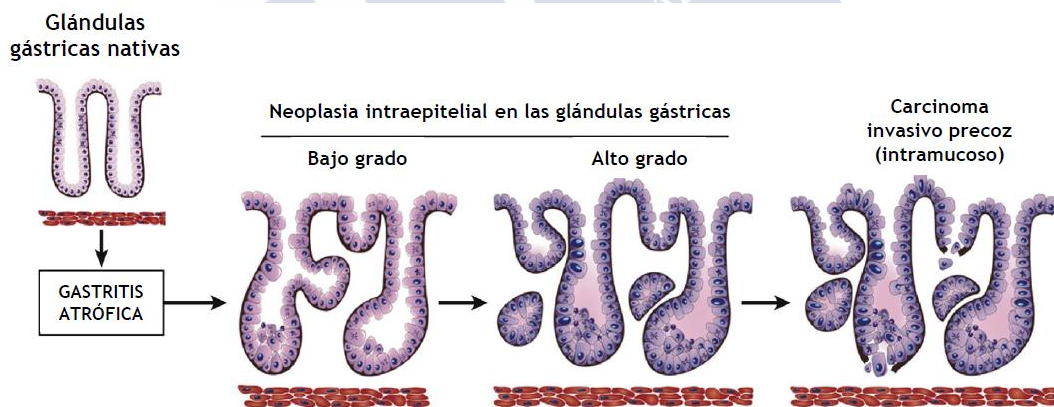
En los raros casos asociados con errores genéticos hereditarios, el cáncer suele aparecer antes de los 60 años, afectar a generaciones sucesivas y suele ser del subtipo histológico difuso.

#### 4.1. *Helicobacter pylori* como principal factor de riesgo asociado con el cáncer gástrico:

Desde la catalogación de *H.pylori* como carcinógeno clase I en el año 1994,<sup>150</sup> la infección por *H. pylori* se considera hoy en día el factor de riesgo más importante asociado al cáncer gástrico, interviniendo de forma fundamental en el desarrollo de esta neoplasia. En la mayoría de los países, incluso en aquellos con una prevalencia relativamente baja de *H. pylori*, menos del 10% de los pacientes con cáncer gástrico tienen una mucosa gástrica normal.<sup>1</sup> Por ello que se considera que, en ausencia de errores genéticos hereditarios o síndromes neoplásicos específicos,<sup>151,152</sup> el riesgo de cáncer gástrico es insignificante, prácticamente nulo, en personas con una mucosa gástrica normal y sana, es decir, sin infección por *H. pylori* o atrofia de la mucosa gástrica.

El *H. pylori* es la principal causa de gastritis crónica (en más del 90% de los casos), condicionando la existencia de una gastritis crónica activa que puede acabar provocando con el paso del tiempo, y en una pequeña proporción de pacientes infectados, la aparición de una gastritis crónica atrófica con la consiguiente hipo o aclorhidria secundarias. Esta secuencia gastritis-carcinoma es conocida como la cascada de Correa<sup>144</sup> (Figura 19), y permite explicar al menos la mitad de los casos de cáncer gástrico. Es conocido que en la gastritis crónica atrófica pueden surgir focalmente lesiones displásicas con potencial de progresión hacia una neoplasia maligna invasiva (ver Figura 22). Sin embargo, los mecanismos concretos mediante los cuales la infección por *H. pylori* acaba ocasionando el cáncer gástrico no cardial no han sido enteramente aclarados hasta el momento. Además, se desconoce la importancia real de la autoinmunidad o la genética en el desarrollo y progresión de la gastritis crónica por *H. pylori*. Y además, los mecanismos moleculares y el papel de otros factores ambientales en el curso de la gastritis crónica, como la dieta o de otros microbios distintos de *H. pylori*, también son en gran parte desconocidos. Todo ello nos conduce a un escenario donde, hasta el momento, no ha sido posible predecir con fiabilidad qué pacientes progresarán a estadios finales atróficos y cuáles no.<sup>44</sup>

Figura 22. Fenotipos de lesiones precancerosas avanzadas en la carcinogénesis gástrica (se incluyen como referencia glándulas normales). La desestructuración progresiva de la arquitectura glandular se acompaña de desdiferenciación epitelial. Se observa actividad mitótica desde la porción basal de las glándulas hasta la capa epitelial superficial. El paso más avanzado de la cascada neoplásica temprana muestra la interrupción de la membrana basal, lo que permite que el epitelio neoplásico se extienda hacia la lámina propia (en rojo la *muscularis mucosae*). Reproducido Ruggie et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2017.<sup>153</sup> Con el permiso de Elsevier.



Por último, existe cierta evidencia de que la gastritis crónica se puede curar con la erradicación de *H. pylori*, dando como resultado la normalización de la mucosa gástrica, al menos en los casos en los que la gastritis no ha evolucionado a estadios terminales atróficos.<sup>154</sup> Pero aunque la erradicación de *H. pylori* dé como resultado la curación de la inflamación y detenga la progresión del daño, el aumento del riesgo se detiene en el momento en que se erradicó la infección.<sup>155</sup>

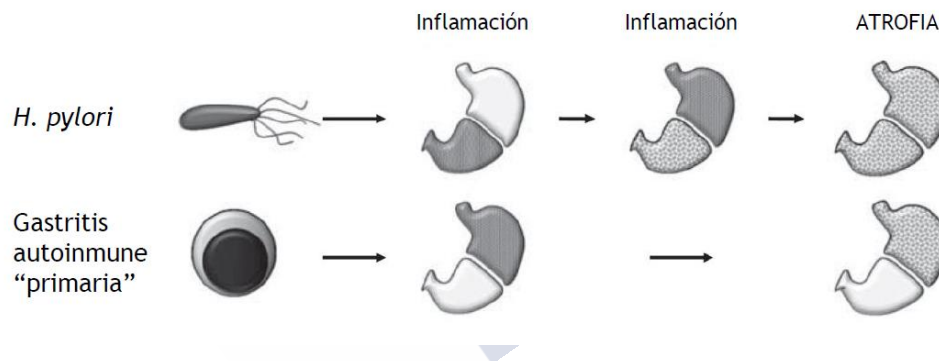
#### 4.2. Otros factores de riesgo de cáncer gástrico

Aunque, como ya se ha mencionado, la infección por *H. pylori* es el principal factor determinante para la aparición del cáncer gástrico,<sup>148</sup> existen otras entidades gástricas menos

frecuentes que también pueden promover la carcinogénesis gástrica, justificando entre el 3-10% de las neoplasias. Entre ellas destacan la infección por el virus de Epstein-Barr, la gastritis autoinmune, la enfermedad de Ménétrier y la enfermedad por reflujo alcalino.<sup>156,157</sup>

La gastritis autoinmune es el otro gran mecanismo etiopatogénico clásico de la atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico,<sup>158</sup> por lo que también constituye un grupo de riesgo especial para el cáncer gástrico. La gastritis crónica de tipo autoinmune consiste en una inflamación mononuclear crónica (gastritis) en presencia de autoanticuerpos contra las células parietales y/o factor intrínseco y sin evidencia de infección por *H. pylori* (Figura 23). Existen aparentes diferencias entre ambas entidades, que pueden resumirse en que la infección por *H. pylori* origina inicialmente una inflamación antral no atrófica, que puede progresar a estadios atróficos; al mismo tiempo, también se desarrolla la inflamación del cuerpo que, cuando progresa a atrofia conduce al desarrollo de gastritis atrófica multifocal. Sin embargo, la gastritis autoinmune primaria inicialmente produce una inflamación restringida al cuerpo gástrico (no atrófica), que finalmente progresa a una gastritis atrófica restringida al cuerpo.

Figura 23. Gastritis crónica: etiología y topografía. Color gris oscuro = inflamación; gris medio = atrofia. Reproducido de Mescoli C, et al. Gastritis staging as a clinical priority 2018.<sup>159</sup> Con el permiso de Wolters Kluwer Health, Inc.



Sin embargo, es discutible si esta gastritis de tipo "autoinmune" es un trastorno independiente o si estas reacciones autoinmunes pueden estar desencadenadas por *H. pylori*, en individuos susceptibles.<sup>160</sup> Estudios previos realizados en Europa indican que la infección por *H. pylori* es la causa más importante de atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico en Europa, incluyendo también a los casos en los que la atrofia de la mucosa se limita al cuerpo gástrico y en los que el fenotipo de atrofia gástrica se asemeja al de la enfermedad autoinmune. En estos estudios, se pueden encontrar signos de una infección por *H. pylori* activa o pasada en el 70-80% de las personas con atrofia avanzada de la mucosa del cuerpo gástrico.<sup>161</sup> Una posible explicación para este fenómeno es que es posible que la infección inicial por *H. pylori* pueda desaparecer espontáneamente cuando la gastritis atrófica se desarrolla hasta un estadio atrófico avanzado y aclorhídrico, dando, por tanto, una falsa impresión de una etiología autoinmune pura de la enfermedad.

Por otro lado la infección por el virus de Epstein-Barr se asocia con el 90% de las neoplasias gástricas de tipo linfopitelioma, es más común en hombres y en tumores proximales (13% en cardias/cuerpo versus 5% en el antro), siendo más frecuente (35%) en tumores que surgen en el muñón gástrico posquirúrgico.<sup>162</sup>

Entre los factores ambientales no infecciosos y de estilo de vida, los metanálisis de estudios observacionales han demostrado una asociación positiva entre el consumo de alimentos curados con sal (pescado, carne, verduras) y el cáncer gástrico, siendo ésta más fuerte en sujetos con infección por *H. pylori*.<sup>163</sup> Por otro lado, también existe una interacción positiva entre el tabaquismo y la infección por *H. pylori*,<sup>164</sup> pero la información disponible sobre el papel del consumo de alcohol es contradictoria.<sup>165</sup> Sin embargo, un estilo de vida saludable (es decir, tabaquismo negativo, consumo limitado de alcohol y dieta mediterránea) se asocia con un riesgo significativamente menor de cáncer gástrico no cardial.<sup>166</sup> No se ha demostrado que otros factores dietéticos como el té verde<sup>167</sup> o el consumo de ácidos grasos omega-3<sup>168</sup> afecten el riesgo de cáncer gástrico.

Entre los factores dependientes del huésped, un historial familiar de cáncer gástrico confiere un riesgo de 2 a 10 veces mayor.<sup>169</sup> Sujetos con síndrome de cáncer gástrico hereditario difuso, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers y síndrome de Li-Fraumeni, así como pacientes con síndrome de Lynch, particularmente en aquellos con mutaciones MLH1 o MSH2, o pacientes con inmunodeficiencias (es decir, síndrome de inmunodeficiencia adquirida e inmunodeficiencia postrasplante, entre otros), tienen un riesgo aumentado de cáncer gástrico.

Aunque la incidencia de cáncer gástrico aumenta exponencialmente con la edad, ésta no parece ser un factor de riesgo independiente de cáncer gástrico, sino más bien sólo un marcador indirecto, ya que el riesgo de cáncer es el resultado de la prevalencia de la gastritis por *H. pylori* y de la presencia de atrofia de la mucosa gástrica en la cohorte de personas bajo examen, no de la edad de las personas en dicha cohorte.<sup>102</sup> En la práctica, el riesgo de cáncer gástrico en un sujeto de 70 años con una mucosa gástrica normal y sana (sin gastritis por *H. pylori* ni atrofia) es tan bajo como el riesgo de cáncer en una persona de 30 años con un estómago sano.<sup>151</sup> En relación con el sexo, a nivel mundial la incidencia específica por edad del cáncer gástrico de tipo intestinal es aproximadamente el doble en hombres que en mujeres. Existen ciertas evidencias que sugieren que esta diferencia podría estar causada por los estrógenos que protegen a las mujeres del cáncer gástrico en lugar de ser el resultado de cualquier diferencia en la prevalencia de gastritis o atrofia entre los sexos.

#### **4.3. Aparición de carcinógenos en el estómago libre de ácido.**

Un estómago atrófico y aclorhídrico se va a colonizar progresivamente por bacterias y hongos de la flora bucal normal.<sup>170</sup> Esta colonización conduce a la reducción de los nitrosos a nitritos y a la formación en el estómago de carcinógenos, como los compuestos N-nitrosos y el acetaldehído.<sup>171</sup> El acetaldehído es un compuesto cancerígeno abundante en el tracto gastrointestinal superior, en particular en el estómago. En 2009, la IARC catalogó al acetaldehído, derivado de bebidas alcohólicas o formado a partir de etanol de forma endógena, como un carcinógeno de clase I en humanos. Esta conclusión está basada en evidencia epidemiológica, genética, bioquímica y microbiológica uniforme de estudios con individuos consumidores de alcohol que portaban, por ejemplo, mutaciones en los genes de la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH2). En presencia de etanol, estas mutaciones conducen a una mayor exposición de la mucosa del tracto digestivo superior al acetaldehído,<sup>172</sup> lo que resulta en un mayor riesgo de cáncer.<sup>173,174</sup> El tabaquismo, que es otra fuente importante de acetaldehído en el tracto gastrointestinal superior, también es otro factor de riesgo independiente conocido para el cáncer de estómago.<sup>170,175</sup>

El polimorfismo funcional del gen que resulta en una capacidad deficiente para detoxificar el acetaldehído cancerígeno caracteriza a algunos grupos específicos de personas con mayor riesgo de cáncer gástrico. En este sentido, un estudio japonés comunicó un aumento del riesgo de cáncer gástrico (RR 3.5) entre los pacientes con consumo crónico excesivo de etanol que presentaban deficiencia de ALDH2.<sup>176</sup> 281 controles, la OR para aquellos pacientes con atrofia grave de la mucosa del cuerpo gástrico y deficiencia de ALDH2 fue 39 en comparación con un OR 18 para aquellos con atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico solo y OR 10 para aquellos con deficiencia de ALDH2 sola.<sup>174</sup> Aunque la mutación de ALDH2 de tipo asiático es casi inexistente en Europa, un estudio europeo multicéntrico que incluyó 811 casos y 1083 controles encontró que otra variante de ALDH2 con una capacidad deficiente para detoxificar el acetaldehído se asociaba con un riesgo (OR) 1.8 veces mayor de neoplasias malignas del tracto aerodigestivo superior entre los bebedores moderados y de 6 entre los bebedores excesivos.<sup>177</sup> En otro estudio polaco se encontró que la misma variante ALDH2 estaba asociada con un riesgo de cáncer gástrico 2.3 veces mayor entre los bebedores diarios y de un riesgo 3 veces mayor entre aquellos pacientes con 40 o más años de consumo.<sup>178</sup>







**JUSTIFICACIÓN**  
**HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## JUSTIFICACIÓN

La evaluación periódica de la eficacia local de las pautas empíricas frente a *H. pylori* es imprescindible para guiar el tratamiento erradicador, ya que la elección del tratamiento erradicador de *H. pylori* dependerá de los patrones locales de resistencias bacterianas, de la experiencia clínica local y del consumo previo de antibióticos por parte del paciente. En este sentido, no disponemos de datos actualizados acerca de las tasas de resistencias bacterianas de este microorganismo en el noroeste de España (Galicia), una región con una alta prevalencia de *H. pylori*. Por otro lado, las guías clínicas más recientes desaconsejan el uso de pautas empíricas triples que contengan claritromicina si la resistencia local a la claritromicina es mayor del 15%, recomendándose la terapia cuádruple concomitante (CQT) o la terapia cuádruple con bismuto (BQT) como tratamiento de primera línea para *H. pylori* en dichas áreas, mientras que en áreas de resistencia dual alta a claritromicina y a metronidazol (mayor del 15%), solo se recomienda la terapia cuádruple con bismuto.<sup>47</sup>

Por otro lado, la dispepsia es una de las patologías más comunes en la práctica clínica diaria, con una prevalencia superior al 10% en la población adulta española.<sup>179</sup> Es una causa frecuente de demanda de asistencia médica, siendo responsable de hasta un 40% de las consultas en Gastroenterología.<sup>180</sup> La definición actual de dispepsia incluye cualquier dolor o molestia localizada en la parte central del hemiabdomen superior, y puede estar relacionado con trastornos orgánicos o funcionales. El término dispepsia no investigada (DPNI) se aplica a aquellos pacientes que presentan síntomas de reciente aparición o de carácter recidivante pero que nunca han sido sometidos a una evaluación diagnóstica, no pudiendo, por tanto, excluir una causa específica de sus síntomas. En la actualidad existe evidencia de que, en este contexto, la endoscopia precoz, realizada en condiciones favorables, es decir, sin tratamiento antisecretor previo que pueda haber resuelto las lesiones mucosas agudas, es discretamente más efectiva que la estrategia “test and treat” o el tratamiento antisecretor empírico, en el abordaje inicial de la dispepsia no investigada, considerándose de elección en caso de síntomas de inicio después de los 50-55 años, fracaso del tratamiento empírico inicial o, evidentemente, ante la existencia de síntomas de alarma (anemia, pérdida de peso, hematemesis, melenas o vómitos de repetición). Pero dado que no se han descrito síntomas gástricos específicos de atrofia de la mucosa, rara vez se sospecha clínicamente la presencia de gastritis atrófica en función de los síntomas gastrointestinales presentes.

Por último, el diagnóstico de las lesiones premalignas de la mucosa gástrica en la actualidad se basa en la realización de una endoscopia con toma de biopsias, normalmente aleatorias, procedimiento invasivo de elevado coste y escasa rentabilidad que no justifica la realización de un cribado poblacional. Las alteraciones en los niveles plasmáticos de los biomarcadores reflejan cambios en la estructura y función de la mucosa gástrica, es decir, los niveles anormales son signos de una mucosa gástrica “enferma” e indican fallos en el mecanismo de retroalimentación que controla la producción de ácido en el estómago. Sin embargo, los niveles normales de estos biomarcadores indican que la mucosa del estómago está “sana”, con una estructura y función mantenidas. En este sentido, las guías de práctica clínica actuales consideran que las pruebas serológicas pueden ser de gran utilidad para identificar a los individuos con gastritis atrófica que deben someterse a una endoscopia,<sup>47,58,104</sup> ya que la medición del pepsinógeno sérico detecta afecciones preneoplásicas graves (esto es, atrofia grave). Recientemente se han desarrollado test serológicos no invasivos que evalúan fisiológicamente la presencia de atrofia de la mucosa del cuerpo o del antro gástrico.

## HIPÓTESIS

- a) La tasa de resistencia de *H. pylori* a diferentes antibióticos ampliamente usados para su tratamiento está aumentando progresivamente a nivel mundial. En concreto, valores de resistencia a claritromicina superiores al 15% se consideran inaceptables para el empleo de este antibiótico en terapias triples.
- b) Las cuádruples terapias, con o sin bismuto, son igualmente eficaces como primera línea de tratamiento frente a *H. pylori* en nuestro medio, dada la elevada resistencia a claritromicina (>20%) pero relativamente baja resistencia dual a claritromicina-metronidazol (10%).
- c) La prevalencia de la gastritis atrófica en la dispepsia no investigada es mayor del 5% descrito previamente en nuestro medio.
- d) Los biomarcadores serológicos gástricos proporcionan información sobre la salud del estómago y sobre la función de la mucosa gástrica, por lo que pueden emplearse como una herramienta no invasiva para el diagnóstico de la gastritis atrófica moderada o grave en pacientes con dispepsia no investigada.

## OBJETIVOS PRINCIPALES

- a) Determinar las tasas de resistencia primaria de las cepas de *H. pylori* a claritromicina, amoxicilina, metronidazol, levofloxacino, rifampicina y tetraciclina, en el noroeste de España (Galicia).
- b) Comparar la eficacia de la cuádruple terapia con bismuto frente a la cuádruple terapia concomitante sin bismuto como primera línea de tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en nuestro medio.
- c) Evaluar la prevalencia de la gastritis atrófica en la dispepsia no investigada.
- d) Comparar la exactitud diagnóstica del panel de biomarcadores serológicos (GastroPanel®) frente a la histología (prueba de referencia), para determinar la presencia de gastritis atrófica moderada o grave en pacientes con dispepsia no investigada.

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Evaluar la prevalencia de *H. pylori* en la dispepsia no investigada.
- b) Evaluar la distribución de la concentración mínima inhibitoria para cada antibiótico frente a *H. pylori*.
- c) Evaluar la tasa de resistencia dual y múltiple de *H. pylori*.
- d) Evaluar la tasa de resultados falsos negativos en el cultivo de *H. pylori* en nuestro medio.
- e) Evaluar la relación entre las resistencias antibióticas de *H. pylori* y los hallazgos demográficos (edad, sexo) o endoscópicos.
- f) Evaluar la frecuencia de eventos adversos con la cuádruple terapia con bismuto y con la cuádruple terapia concomitante sin bismuto en nuestro medio.
- g) Evaluar la tasa de cumplimiento terapéutico con la cuádruple terapia con bismuto y con la cuádruple terapia concomitante sin bismuto en nuestro medio.
- h) Evaluar las características clínico-analíticas asociadas con la gastritis atrófica (predictores clínicos), en la dispepsia no investigada.
- i) Evaluar la prevalencia de lesiones premalignas (gastritis crónica no atrófica, gastritis atrófica con/sin metaplasia y displasia) en la dispepsia no investigada.
- j) Evaluar la prevalencia de mucosa gástrica sana según el panel de biomarcadores serológicos Gastropanel® en la dispepsia no investigada

- k) Evaluar la concordancia entre los diagnósticos histológicos entre los distintos parámetros evaluados.
- l) Evaluar la prevalencia de alteraciones macroscópicas endoscópicas en pacientes con dispepsia no investigada.







## **MÉTODOS**



## PARTE I: ESTUDIO TRANSVERSAL DE PREVALENCIA DE RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS DE *HELICOBACTER PYLORI* EN EL NOROESTE DE ESPAÑA

### DISEÑO

Entre enero de 2014 y julio de 2016 se llevó a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela un estudio observacional y transversal para evaluar las resistencias primarias de *H. pylori* a seis antibióticos de uso frecuente para erradicar esta infección. Se evaluaron las tasas de resistencia a claritromicina, amoxicilina, metronidazol, levofloxacin, rifampicina y tetraciclina. También se evaluó la resistencia a fármacos dual y múltiple, esta última definida como la resistencia a tres o más antibióticos. Se evaluaron además variables demográficas (edad, sexo), así como los hallazgos endoscópicos.

### SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluyeron consecutivamente a pacientes programados para una endoscopia digestiva alta por sintomatología dispéptica no investigada, sin síntomas ni signos de alarma, y previa firma del correspondiente consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes que habían recibido previamente algún tratamiento de erradicación de *H. pylori*. Dado que el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) puede inhibir el crecimiento de *H. pylori*,<sup>181</sup> cualquier tratamiento con IBP fue interrumpido al menos 2 semanas antes de la endoscopia.

### PROCEDIMIENTOS

Para el cultivo de *H. pylori*, durante la endoscopia digestiva alta se obtuvieron dos biopsias del cuerpo gástrico distal. Además, se obtuvieron biopsias adicionales del antro, incisura angularis, cuerpo y fundus gástrico para la evaluación histológica de la presencia de gastritis.<sup>92</sup> Por último, se obtuvo otra biopsia adicional del antro para la prueba rápida de ureasa (Jatrox®, CHR Heim Arzneimittel GmbH, Darmstadt, Alemania). Se consideró confirmada la presencia de infección por *H. pylori* si al menos dos de los siguientes métodos diagnósticos resultaron positivos: histología, prueba rápida de la ureasa, observación directa con microscopía de contraste de fase y/o frotis teñidos con naranja de acridina, o el cultivo.

Las biopsias para cultivo fueron enviadas inmediatamente al laboratorio de Microbiología donde fueron preparadas con un homogeneizador manual desechable en 2 mL de solución salina estéril. Parte de la suspensión se sembró inmediatamente en placas selectivas de agar Pylori® (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia) con suplementos antimicrobianos para inhibir el crecimiento excesivo con bacterias y hongos contaminantes,<sup>182</sup> y medios no selectivos (agar Schaedler con vitamina K1 y 5% de sangre de carnero, BD®, Heidelberg, Alemania). Las placas se incubaron a 35°C en un frasco en una atmósfera microaeróbica (5% O<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub> y 85% N<sub>2</sub>) creado por un sistema de gas (Anoxomat, Mart® Microbiology, Lichtenvoorde the Netherlands) y se observó el crecimiento después de 3 días, y diariamente durante 10 días antes de descartarse si resultaron negativos. Las colonias que sugirieron *H. pylori* se analizaron en busca de actividad oxidasa, catalasa y ureasa, y fueron evaluadas mediante microscopía,<sup>183</sup> mediante observación directa con microscopía de contraste de fase y/o frotis teñidos con naranja de acridina. Cuando se obtuvo un cultivo positivo, se procedió a realizar la prueba de

susceptibilidad antimicrobiana, extendiendo una suspensión bacteriana equivalente a la turbidez de McFarland 3 sobre agar Mueller-Hinton con sangre de carnero al 5% (BD®, Alemania) y posteriormente aplicando las tiras de prueba la concentración mínima inhibitoria (CMI) (Liofilchem®, Roseto degli Abruzzi, Italia) en los medios de cultivo. Después de 72 horas de incubación en atmósfera microaeróbica, se determinó la CMI de cada antibiótico testado. Las cepas sensibles (S) y resistentes (R) se definieron de acuerdo con los puntos de corte clínicos propuestos por el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST, 6a versión, 2016) para *H. pylori*.<sup>184</sup> La cepa de *H. pylori* ATCC 43504 fue empleada como control de calidad. Finalmente, las cepas aisladas se almacenaron a -80 °C, en crioviales con glicerol al 20% (Microkit® S.L, Madrid, España) para su revalorización en caso necesario.

#### VARIABLES DEL ESTUDIO

La variable principal evaluada fue la tasa de resistencia primaria de *H. pylori* a los seis antibióticos evaluados. Las variables secundarias incluyeron la distribución de la CMI para cada antibiótico, la tasa de resistencia a múltiples fármacos, la tasa de falsos negativos en el cultivo, así como la relación entre la resistencia de *H. pylori* y los hallazgos demográficos (edad, sexo) o endoscópicos. Los pacientes se clasificaron según la edad en tres grupos:  $\leq 55$  años, 56-69 años y  $\geq 70$  años según la distribución de edad en el grupo *H. pylori* positivo.

#### CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Basado en una sensibilidad y especificidad conocidas para el cultivo de *H. pylori* de 87% y 100% respectivamente,<sup>66</sup> una prevalencia de la infección en nuestra área del 70%<sup>43</sup> y asumiendo un margen de error del 10% y un nivel de confianza del 95%, se calculó un tamaño muestral necesario de 63 cultivos para evaluar los patrones de resistencia a los antibióticos en nuestra área.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las tasas de resistencia a los antimicrobianos evaluados se expresaron como porcentajes e intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Se utilizaron las pruebas exacta de Fisher, chi-cuadrado y t de Student para evaluar la relación entre los hallazgos demográficos (sexo, edad) o endoscópicos, la infección por *H. pylori* y la resistencia a los antibióticos de las cepas de *H. pylori*. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística multivariante para valorar aquellas variables asociadas independientemente con la resistencia a los antibióticos. Se calcularon las odds ratio (OR) y el IC del 95%. La significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ . Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico SPSS (versión 22; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Para realizar este estudio se siguieron las pautas STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para informar los resultados de estudios transversales.<sup>185</sup>

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Galicia (código de registro: 2013/199). El diseño y el desarrollo se adecuaron a la WMA Declaración de Helsinki de 1964 y sus revisiones y todas las regulaciones aplicables.



**PARTE II: ESTUDIO TRANSVERSAL, ABIERTO Y COMPARATIVO SOBRE EFICACIA DE LA TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO FRENTE A LA TERAPIA CUÁDRUPLE CONCOMITANTE COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* EN UN ÁREA DE ALTA RESISTENCIA A LA CLARITROMICINA**

**DISEÑO**

Durante 2017, se llevó a cabo un estudio transversal, abierto, prospectivo y comparativo en el Hospital Universitario de Santiago de Compostela, con la intención de comparar la eficacia y seguridad en la práctica clínica de las dos pautas cuádruples aconsejadas como tratamiento de primera línea de erradicación de *H. pylori* (CQT frente a BQT).

**SELECCIÓN DE PACIENTES**

Se incluyeron consecutivamente pacientes ambulatorios mayores de 18 años con infección confirmada por *H. pylori*. El diagnóstico de infección por *H. pylori* se basó en un resultado positivo de la prueba de aliento con urea (<sup>13</sup>C-UBT), un resultado positivo en la prueba del antígeno en heces o en la combinación de un test de ureasa rápido positivo y la presencia de *H. pylori* en la evaluación histológica de las biopsias de la mucosa gástrica. Los criterios de exclusión fueron personas menores de 18 años, intento previo de erradicación de *H. pylori* o pacientes que no dieron su consentimiento informado para el estudio.

**PROCEDIMIENTOS**

Siendo este un estudio de práctica clínica, los pacientes no fueron aleatorizados, sino que recibieron CQT o BQT a discreción del médico que prescribió cada tratamiento. Los pacientes con alergia a cualquiera de los fármacos de un brazo del estudio se incluyeron, por tanto, en el otro brazo del estudio. La pauta CQT incluyó omeprazol 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1 g + metronidazol 500 mg, todos administrados dos veces al día durante 14 días, mientras que la pauta BQT incluyó omeprazol 20 mg dos veces al día + 3 cápsulas de Pylera® (Allergan Pharmaceuticals International Limited) 4 veces al día, durante 10 días (cada cápsula de Pylera® contiene 140 mg de subcitrate de bismuto de potasio, 125 mg de metronidazol y 125 mg de clorhidrato de tetraciclina). Todos los pacientes fueron informados de los efectos secundarios comunes del tratamiento en el momento de la prescripción de cada tratamiento.

Al final del tratamiento se llevó a cabo una entrevista presencial con cada paciente y se cumplimentó un formulario predefinido por cada caso, registrando el cumplimiento terapéutico así como la aparición de eventos adversos. Los eventos adversos evaluados incluyeron candidiasis oral o genital, así como otras infecciones oportunistas, pérdida de apetito, ansiedad o depresión, insomnio, disgeusia (incluido el sabor metálico), dolor de cabeza, mareos, cansancio o debilidad inusual, amnesia, escalofríos, vértigo, diarrea o estreñimiento, náuseas y vómitos, dolor abdominal, dispepsia, heces anormales (incluyendo heces negras, que es habitual tras la ingesta de bismuto), boca seca, hinchazón, eructos, lengua negra u oscura, garganta seca o dolorida, erupción cutánea, urticaria, fotosensibilidad, cromaturia, astenia y dolor en el pecho. Cada paciente evaluó subjetivamente cada síntoma, graduándolos como ausente, leve,

moderado o grave. El cumplimiento terapéutico por parte del paciente se definió como el consumo de más del 90% de la terapia prescrita.

La eficacia de las dos pautas de erradicación fue evaluada al menos 6 semanas después de la finalización del tratamiento, mediante la prueba de aliento  $^{13}\text{C}$ -UBT (TAU - KIT®, Isomed, SL, Madrid, España). La  $^{13}\text{C}$ -UBT se realizó con el protocolo europeo, que incluye la administración de ácido cítrico antes de la ingesta de 100 mg de  $^{13}\text{C}$ -urea. Se utilizó un límite de delta  $^{13}\text{CO}_2 < 2,0 \text{ ‰}$  para confirmar la erradicación en este estudio. Todos los pacientes interrumpieron cualquier tratamiento con inhibidores de la bomba de protones al menos dos semanas antes de la prueba de aliento.

## VARIABLES

La variable principal del estudio fue la tasa de erradicación obtenida con cada pauta de erradicación. Las variables secundarias incluyeron la frecuencia de eventos adversos, así como el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las continuas como media y error estándar de la media (EEM) y se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado y la prueba t de Student, respectivamente. Las tasas de erradicación obtenidas con los dos regímenes se compararon mediante análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP), y los resultados se mostraron como porcentajes e intervalos de confianza del 95% (IC95%). La significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ . Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico SPSS (versión 22; SPSS Inc, Chicago, IL).

Dado que no se conocía el número de pacientes a incluir en el estudio para mostrar superioridad de cualquiera de las terapias para un área de alta resistencia de *H. pylori* a la claritromicina, se decidió hacer un análisis intermedio después de la inclusión de los primeros cien pacientes para posteriormente calcular el tamaño de muestra necesario para demostrar la superioridad de cualquiera de los tratamientos probados (en un hipotético segundo estudio).

Para presentar los resultados de este estudio se siguieron las directrices STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).<sup>185</sup>

## ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue catalogado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como EPA-OD (Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo) y aprobado posteriormente por el Comité de Ética de Investigación de Santiago-Lugo (código de registro: 2016/510). El diseño y el desarrollo del mismo se adecuaron a la WMA Declaración de Helsinki de 1964, sus revisiones y todas las regulaciones aplicables.

### **PARTE III: ESTUDIO OBSERVACIONAL, TRANSVERSAL, DE PREVALENCIA Y FACTORES PREDICTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS DE LA PRESENCIA DE GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA EN UNA MUESTRA CONSECUTIVA DE PACIENTES CON DISPEPSIA NO INVESTIGADA**

#### **DISEÑO**

Se realizó un estudio observacional, transversal *post-hoc* en el Hospital Universitario de Santiago de Compostela, entre enero de 2015 y diciembre de 2017, para evaluar la prevalencia de gastritis atrófica en pacientes con DPNI, así como para identificar las posibles características clínico-analíticas asociadas con la gastritis atrófica (predictores clínicos) en este contexto.

#### **SELECCIÓN DE PACIENTES**

La prevalencia de la atrofia aumenta significativamente con la edad, habiéndose descrito en el 10.2% entre 15-49 años, pero aumentando hasta el 17.2% entre 50-64 años y hasta el 39.6% en > 65 años.<sup>186</sup> Sin embargo, la prevalencia descrita de la gastritis atrófica en nuestro medio y en el contexto de la DPNI es baja (5%).<sup>187</sup> Por ello, se incluyeron pacientes con DPNI, mayores de 50 años y sin datos de alarma, a los que se les indicó la realización de una endoscopia digestiva alta, según práctica clínica habitual. El consentimiento informado fue obtenido por escrito de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

Se consideraron como criterios de exclusión los siguientes criterios: síntomas de alarma (pérdida de peso, vómitos recurrentes, disfagia u odinofagia progresiva, hemorragia digestiva, masa palpable), tratamiento de erradicación previo de *H. pylori*, estudio endoscópico previo del tracto digestivo superior, cirugía gástrica mayor, enfermedad concurrente grave o maligna, embarazo o lactancia, o incapacidad o renuncia para la firma del consentimiento informado para el estudio.

#### **PROCEDIMIENTOS**

Antes de la realización de la endoscopia digestiva alta, se recopilaron los datos demográficos y clínico-analíticos, mediante la cumplimentación de un cuestionario que incluía el hábito tabáquico, el consumo de etanol, los antecedentes familiares de cáncer gástrico, la presencia de comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hipotiroidismo o EPOC), el consumo de IBPs, el consumo de AINEs, la duración de la sintomatología dispéptica así como el síntoma dispéptico predominante (plenitud postprandial, distensión saciedad precoz, dolor epigástrico, náuseas, vómitos y pirosis). Cada paciente puntuó dicho síntoma predominante de forma subjetiva de 0 a 3 según intensidad (0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: intenso) y de 1 a 3 según frecuencia (1: 1-2 días/semana, 2: 3-4 días/semana, 3: 5-7 días/semana); mediante el producto entre intensidad y frecuencia de dicho síntoma se obtuvo la puntuación final del mismo (de 0 a 9). De no disponer de una determinación reciente (<3 meses), se realizó en todos los casos una analítica de sangre, incluyendo entre otros los siguientes parámetros: hemoglobina, vitamina B12 y ácido fólico, así como de anticuerpos anti-células parietales gástricas (anti-CPG) y anti-factor intrínseco.

Todas las gastroscopias se realizaron con un gastroscopio Pentax® de alta resolución (EG-2990i, Pentax Europe GmbH, Hamburgo, Alemania), y por un mismo endoscopista (autor de la

Tesis). Durante la endoscopia, se obtuvieron dos biopsias del antro (alrededor de 2-3 cm del píloro en la curvatura mayor y alrededor de 2-3 cm del píloro en la curvatura menor), una de la *incisura angularis* (en la curvatura menor), y dos del cuerpo (a unos 8 cm del cardias en la curvatura mayor y a unos 4 cm de la incisura en la curvatura menor), siguiendo el protocolo de Sidney.<sup>92</sup> Adicionalmente, cualquier anormalidad mucosa observada fue descrita, fotografiada y sometida a una biopsia adicional según criterio del endoscopista.

Las biopsias se enviaron en botes de formol al laboratorio de Anatomía Patológica donde las muestras fueron incluidas en parafina y se tallaron siguiendo los procedimientos habituales. Posteriormente los bloques se tiñeron con hematoxilina-eosina (HE) de forma rutinaria para la evaluación histológica (patrón de referencia), que fue llevada a cabo de forma independiente por dos patólogos expertos en patología digestiva (Dr. Pérez Becerra y Dr. Lázare), ambos ciegos para el resultado del resto de variables del estudio. En caso de discrepancia, un tercer patólogo externo (Dr. Sipponen) revisó los cortes histológicos, emitiendo su correspondiente diagnóstico histológico. Dicho informe histológico fue elaborado conforme a la escala analógica visual del Sistema Sydney actualizado (USS) para la clasificación de gastritis,<sup>92</sup> empleando además el sistema de estadificación OLGA (clasificando a cada paciente en uno de los cinco estadios, 0 a IV).<sup>103</sup> En cada biopsia, (siguiendo la definición del sistema OLGA), la atrofia se puntuó como porcentaje de glándulas atróficas y/o porcentaje de metaplasia intestinal. Para cada muestra de biopsia, la atrofia se puntuó en una escala de cuatro niveles (sin atrofia = 0%, puntuación = 0; atrofia leve = 1-30%, puntuación = 1; atrofia moderada = 31-60%, puntuación = 2; y atrofia grave  $\geq 60\%$ , puntuación = 3); este sistema permitió calcular una puntuación de atrofia para el antro y el cuerpo por separado. El estadio global OLGA se obtuvo combinando la puntuación del antro con la puntuación del cuerpo.

Para el análisis de los predictores clínicos de atrofia de la mucosa gástrica se definió la atrofia global como la presencia de atrofia en cualquier compartimento; la atrofia exclusivamente antral se definió como la presencia de cambios atróficos solo en la mucosa antral, con mucosa de cuerpo sana; la atrofia exclusivamente de cuerpo se definió como la presencia de cambios atróficos solo en la mucosa del cuerpo gástrico, con mucosa de antro sana; la pangastritis atrófica o multifocal se definió como la presencia de atrofia en ambos compartimentos; para este estudio, se definió la normalidad como mucosa normal o con presencia de gastritis crónica no atrófica.

La presencia de infección por *H. pylori* se evaluó mediante técnicas estándar (hematoxilina y eosina) y tinción de Giemsa modificada en casos dudosos.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

Con la intención de minimizar la variabilidad inter-observador en la valoración de la atrofia (motivada fundamentalmente por la inclusión de los casos leves), se empleó la prevalencia de gastritis atrófica moderada-grave (GA2+) como la variable principal del estudio. Entre las variables secundarias se analizaron variables demográficas como el sexo y la edad (se estableció un punto de corte en 60 años, según la distribución de este parámetro en nuestra muestra), los antecedentes familiares de primer grado de cáncer gástrico, la prevalencia *H. pylori* y Cag A, comorbilidades clínicas (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, hipotiroidismo, EPOC), consumo de tabaco y etanol ( $>40$  g/día), la ingesta crónica de IBPs y AINEs, la sintomatología dispéptica predominante (plenitud postprandial, distensión saciedad precoz, dolor epigástrico, náuseas, vómitos y pirosis) y su tiempo de evolución (punto de corte en 12 meses, también

según la distribución de este factor en nuestra muestra) y variables analíticas (hemoglobina, VCM, vitamina B12, ácido fólico, anticuerpos anti-CPG y anti-FI), así como la prevalencia de mucosa gástrica normal en pacientes con dispepsia no investigada.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresaron como valor global y porcentaje y las continuas como media y error estándar de la media (EEM). Se utilizaron la prueba exacta de Fisher, chi-cuadrado y t de Student, respectivamente, para evaluar la relación entre los hallazgos demográficos y clínicos con la presencia de atrofia. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística multivariante para valorar aquellas variables asociadas independientemente con la presencia de atrofia de la mucosa gástrica. Se calcularon las odds ratio (OR) y el IC del 95%. La significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ . Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico SPSS (versión 22; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Para realizar este estudio se siguieron las pautas STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para informar los resultados de estudios observacionales.<sup>185</sup>

### ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Galicia (código de registro: 2013/199). El diseño y el desarrollo siguieron la WMA Declaración de Helsinki de 1964, sus revisiones y todas las regulaciones aplicables.

Todos los pacientes que fueron incluidos en el presente estudio habían sido inicialmente evaluados ambulatoriamente por miembros de nuestro Servicio de Gastroenterología, y en todos los casos, según la clínica referida y atendiendo a las recomendaciones vigentes, se indicó la realización de una gastroscopia. La obtención de muestras histológicas de la mucosa gástrica durante la gastroscopia es un procedimiento de rutina para la evaluación de gastritis en pacientes con dispepsia. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su participación y fueron informados de los resultados de la gastroscopia y de la histología, así como de las medidas terapéuticas indicadas en cada caso.

#### **PARTE IV: EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE UN PANEL DE BIOMARCADORES SEROLÓGICOS (GASTROPANEL®) EN EL CRIBADO DE GASTRITIS ATRÓFICA MODERADA/GRAVE EN PACIENTES CON DISPEPSIA NO INVESTIGADA**

##### **DISEÑO**

Se diseñó un estudio abierto, prospectivo y comparativo para evaluar la precisión diagnóstica del panel de biomarcadores serológicos Gastropanel® para el diagnóstico de gastritis atrófica moderada a grave (GA2+) en pacientes con DPNI. El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Santiago de Compostela, desde enero de 2015 hasta diciembre de 2017.

##### **SELECCIÓN DE PACIENTES**

Dado que la prevalencia de la GCA aumenta significativamente con la edad,<sup>186</sup> se incluyeron de forma prospectiva y consecutiva a pacientes ambulatorios mayores de 50 años, con DPNI de al menos 6 meses de evolución, remitidos a nuestra Unidad de Endoscopia para la realización de una endoscopia digestiva alta, según la práctica clínica habitual.<sup>180</sup> Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio. Se consideraron como criterios de exclusión del estudio los siguientes criterios: síntomas de alarma (pérdida de peso, vómitos recurrentes, disfagia u odinofagia progresiva, hemorragia digestiva, masa palpable), tratamiento de erradicación previo de *H. pylori*, estudio endoscópico previo del tracto digestivo superior, cirugía gástrica mayor, enfermedad concurrente grave o maligna, embarazo o lactancia, o incapacidad o renuncia para la firma del consentimiento informado para el estudio. Por otro lado, dado que el consumo crónico de inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede afectar a los niveles basales de gastrina y pepsinógenos (sobre todo PG-I), y éstos pueden permanecer elevados hasta 2-4 semanas tras la retirada del fármaco,<sup>129</sup> se decidió suspender dicha medicación al menos 4 semanas antes de la inclusión en el estudio.

##### **PROCEDIMIENTOS**

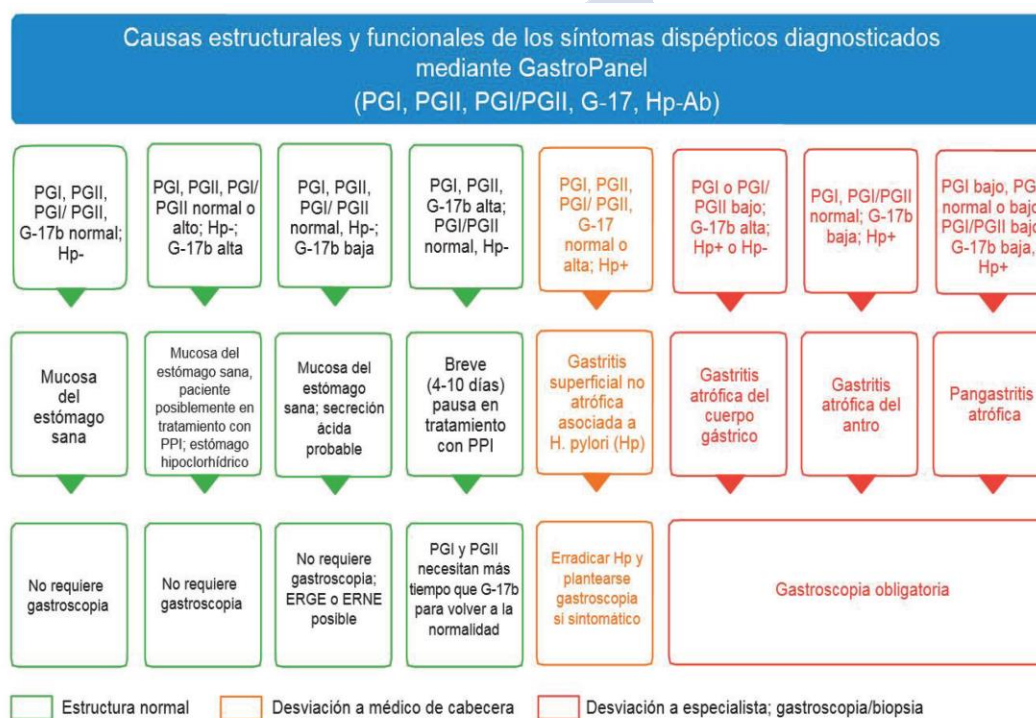
En el momento de la inclusión de cada paciente se rellenó un formulario de datos demográficos y clínicos, incluyendo factores de estilo de vida (consumo etanol y tabaco), uso de medicamentos potencialmente gastrolesivos e historial familiar de cáncer gástrico.

Desde hace tiempo se dispone de varios radioinmunoensayos comerciales y pruebas ELISA tanto para la determinación del PG-I como del PG-II. Sin embargo, estas pruebas tienen la limitación fundamental de que sólo informan sobre la presencia de gastritis atrófica en el cuerpo gástrico, pero sin embargo es en el antro gástrico el lugar donde suelen aparecer en primer lugar las alteraciones atróficas. Quizá por ello, a pesar de la abundante evidencia a favor de su uso, el empleo de las pruebas de pepsinógenos no se ha generalizado en la práctica clínica diaria o en el contexto de programas de cribado o prevención del cáncer gástrico.<sup>188</sup> Por este motivo, intentando mejorar el diagnóstico no invasivo de la gastritis atrófica, recientemente se han desarrollado varios test serológicos, entre los que se encuentra el panel de biomarcadores GastroPanel® (Biohit Oyj, Helsinki, Finland), kit que incluye tres marcadores séricos de

atrofia mucosa (PG-I y PG-II para el cuerpo gástrico, G-17 para el antro), combinados con anticuerpos IgG de *H. pylori*. Este panel informa acerca de la posible existencia de atrofia tanto en la mucosa de cuerpo como en la de antro gástrico, facilitando por tanto, una clasificación no invasiva semejante al estadio OLGA,<sup>90</sup> permitiendo identificar así a los pacientes con mayor riesgo de cáncer gástrico, úlcera péptica o malabsorción de micronutrientes (vitamina B12, calcio, hierro,...),<sup>1</sup> a los que se les debería recomendar la realización de una gastroscopia. Sin embargo, esta exploración invasiva podría evitarse en aquellos sujetos cuyo resultado del test sea compatible con gastritis no atrófica o con un estómago sano.

Una característica fundamental del test GastroPanel® es que la interpretación de los resultados se realiza mediante un software específico denominado GastroSoft® (Biohit Oyj, Helsinki, Finlandia); este software interpreta los resultados analíticos de cada biomarcador y clasifica a cada paciente en uno de siguientes grupos (Figura 24).

Figura 24. Interpretación del panel de biomarcadores Gastropanel®. Con el permiso de Biohit Healthcare.



Dos estudios recientes han resultado claves para evaluar la eficacia diagnóstica del panel de biomarcadores gástricos GastroPanel®. El primero, una serie consecutiva de 404 pacientes ambulatorios con dispepsia y el segundo, una muestra poblacional de aproximadamente 1000 sujetos del norte de Europa sometidos a gastroscopia.<sup>131,140</sup> De ambos estudios resultan una sensibilidad y especificidad del panel de biomarcadores GastroPanel® para el diagnóstico de gastritis atrófica, de 71-83% y 95-98%, respectivamente, al compararlo con los hallazgos de la histología. Por otro lado, cuando el objetivo fue evaluar la presencia de normalidad histológica y correcto funcionamiento de la mucosa gástrica (esto es, ausencia de *H. pylori* y/o gastritis atrófica), la sensibilidad y especificidad del GastroPanel® en la muestra poblacional de los 1000 sujetos fue del 89% (IC del 95%: 86-92 %) y 92% (90-95%), respectivamente.

Especialmente relevante, entonces, podría ser esta capacidad de GastroPanel® para identificar a los pacientes dispépticos que realmente requieren una gastroscopia, reduciendo significativamente el número de estos procedimientos.<sup>140</sup> Varios estudios han evaluado la utilidad del GastroPanel® en la práctica clínica para el diagnóstico no invasivo de la atrofia de la mucosa gástrica; algunos con resultados alentadores,<sup>139,140,189</sup> pero también se han publicado otros estudios con resultados que no respaldan su utilización.<sup>22,190</sup>

Se obtuvo una muestra de sangre (10 mL), inmediatamente antes de la realización de la endoscopia digestiva alta y tras ayuno durante la noche, de la cual se obtuvo el suero por centrifugación a  $1500 \times g$  durante 10 min; posteriormente se introdujo un mínimo de 2 ml de suero en un tubo con EDTA y se almacenó inmediatamente congelado a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de acuerdo con las instrucciones del fabricante, hasta la determinación analítica de los biomarcadores. Los biomarcadores PG-I y PG-II del GastroPanel® se determinaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante a partir de muestras de suero, empleando el Kit ELISA de PG-I (Biohit Cat. N° 601 010.01) y Kit ELISA de PG-II (Biohit Cat. N° 601 020.02). Los ELISA para PG-I y PG-II se basan en una técnica de inmunoensayo enzimático tipo sándwich, con anticuerpo de captura específico de PG-I y PG-II adsorbido en una microplaca, y con el anticuerpo de detección marcado con peroxidasa de rábano picante (HRP). La fracción G-17 de la gastrina total se puede medir con alta especificidad mediante el kit de ELISA Gastrin-17 (Biohit Cat. N° 601 035). El método ELISA G-17 en el GastroPanel® es específico para la molécula G-17 amidada, por lo que no reacciona con G-34 u otros fragmentos de gastrina (como referencia, los test de gastrina que se utilizan actualmente en la mayoría de los laboratorios hospitalarios miden el nivel de gastrina total, es decir, de todos los péptidos de gastrina biológicamente activos). Por último, el ELISA para *H. pylori* (HpAb) (Biohit Cat. N° 601 040.02) se basa en una técnica de inmunoensayo enzimático, con antígeno bacteriano de *H. pylori* purificado, adsorbido en una microplaca y un anticuerpo de detección marcado con peroxidasa de rábano picante (HRP). Los valores de referencia del fabricante para cada marcador fueron los siguientes (Biohit Oyj, Finlandia): PG-I (30-160  $\mu\text{g/l}$ ), PG-II (3-15  $\mu\text{g/l}$ ), PG-I/PG-II (3-20), G-17 (1-7 pmol/l), HpAb ( $<30$  EIU). Los resultados del test Gastropanel® se evaluaron mediante el software de interpretación GastroSoft®, versión 1.46 v6 (Biohit Oyj, Helsinki, Finland).<sup>139</sup> El algoritmo utilizado por el software GastroSoft® se basa en el protocolo actualizado del Sistema Sydney (USS) para la clasificación de gastritis. Basado en los valores de corte clínicamente validados para cada biomarcador, el software clasifica los resultados del panel en una de las cinco categorías: a) resultado normal, b) gastritis no atrófica por *H. pylori* c) gastritis atrófica en el cuerpo gástrico (GAC), d) gastritis atrófica en el antro gástrico (GAA) y e) pangastritis atrófica.

Todas las gastroscopias fueron realizadas por un mismo endoscopista (autor de la Tesis), con un gastroscopio Pentax® de alta resolución (EG-2990i, Pentax Europe GmbH, Hamburgo, Alemania). Durante dicha exploración se obtuvieron dos biopsias del antro (alrededor de 2-3 cm del píloro en la curvatura mayor y alrededor de 2-3 cm del píloro en la curvatura menor), una de la incisura angularis (en la curvatura menor), y dos del cuerpo (a unos 8 cm del cardias en la curvatura mayor y a unos 4 cm de la incisura en la curvatura menor), siguiendo el protocolo de Sidney modificado.<sup>92</sup> Adicionalmente, todas las anomalías mucosas observadas se describieron, fotografiaron y se sometieron a una biopsia adicional, según criterio del endoscopista.

Las biopsias se enviaron en botes de formol al laboratorio de Anatomía Patológica donde las muestras fueron incluidas en parafina y se tallaron siguiendo los procedimientos habituales.

Posteriormente los bloques se tiñeron con hematoxilina-eosina (HE) de forma rutinaria para la evaluación histológica y con la tinción Giemsa modificada para la identificación de *H. pylori* en las muestras. La histología se empleó como patrón de referencia para calcular el rendimiento diagnóstico del panel de biomarcadores. Todas las biopsias gástricas fueron evaluadas de forma independiente por dos patólogos expertos en patología digestiva (Dr. Pérez Becerra y Dr. Lázare), ambos no conocedores del resultado del Gastropanel®. En los casos en los que hubo discrepancia, un tercer patólogo externo (Dr. P. Sipponen) revisó los cortes histológicos. La atrofia gástrica se definió como la "pérdida de las glándulas adecuadas", que incluye tanto el fenotipo metaplásico como el no metaplásico (fibrosis).<sup>191</sup> El diagnóstico histológico se emitió conforme a la escala analógica visual del Sistema Sydney actualizado (USS) para la clasificación de gastritis,<sup>92</sup> utilizando las mismas cinco categorías de diagnóstico que el Gastropanel®.<sup>139</sup> Se evaluó además la presencia y grado de la gastritis atrófica mediante los sistemas de estadificación OLGA (estadios 0 a IV),<sup>108</sup> asignando a cada paciente un diagnóstico global basado en la lesión más grave encontrada entre todas las muestras de biopsia. En cada biopsia, (siguiendo la definición del sistema OLGA), la atrofia se puntuó como porcentaje de glándulas atróficas y/o porcentaje de metaplasia intestinal. Para cada muestra de biopsia, la atrofia se puntuó en una escala de cuatro niveles (sin atrofia = 0%, puntuación = 0; atrofia leve = 1-30%, puntuación = 1; atrofia moderada = 31-60%, puntuación = 2; y atrofia grave  $\geq 60\%$ , puntuación = 3); este sistema permitió calcular una puntuación de atrofia para el antro y el cuerpo por separado. El estadio global OLGA se obtuvo combinando la puntuación del antro con la puntuación del cuerpo. Por último, la presencia y el grado de displasia fueron evaluados de acuerdo con la clasificación revisada de Viena.<sup>192</sup>

#### VARIABLES DEL ESTUDIO

La variable principal del estudio fue la evaluación de la precisión diagnóstica del Gastropanel® para predecir la presencia de gastritis atrófica moderada-grave en el cuerpo (GAC2+) y/o antro (GAA2+), en pacientes con dispepsia no investigada.

Las variables secundarias incluyeron la prevalencia de lesiones premalignas (gastritis crónica no atrófica, gastritis atrófica con/sin metaplasia y displasia) y de *H. pylori* en pacientes con DPNI, la prevalencia de pacientes dispépticos con mucosa gástrica sana según Gastropanel®, concordancia entre los dos patólogos principales del estudio para los distintos parámetros histológicos evaluados, así como la prevalencia de las alteraciones macroscópicas endoscópicas en pacientes con DPNI. Igualmente, se recogieron variables clínico-patológicas, como edad, sexo, comorbilidades, tiempo de evolución de la sintomatología, ingesta habitual de alcohol o tabaco, consumo AINEs y tipo de síntomas dispépticos. Entre estos últimos se evaluó la presencia de dolor epigástrico, pirosis, náuseas, vómitos, distensión, plenitud postprandial, saciedad precoz, seleccionando cada paciente un síntoma predominante.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó un tamaño muestral de 108 pacientes, con una precisión absoluta del 80% y un nivel de confianza del 95%, utilizando la sensibilidad y especificidad medias del panel de biomarcadores serológicos GastroPanel® para el diagnóstico de gastritis atrófica del 77% y 95%, respectivamente, y una proporción de individuos no enfermos/enfermos de 5:1 (prevalencia de AG: 17.2% en el grupo de 50 a 64 años).<sup>186</sup> Las variables categóricas se

expresaron como valor global y porcentaje y las continuas como media y error estándar de la media (EEM), y se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado y la prueba t de Student, respectivamente. Se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), y exactitud diagnóstica (con IC del 95%), como indicadores de rendimiento del GastroPanel® en la detección no invasiva de la gastritis atrófica moderada/grave confirmada por biopsia, de cuerpo y antro gástrico (GAC2+ y GAA2+, respectivamente). La concordancia entre GastroPanel® e histología se evaluó mediante el índice kappa ponderado (denominado también coeficiente de correlación intraclase), ya que, con variables cualitativas politómicas y con variables ordinales, el índice kappa tiene la limitación de que no tiene en cuenta el grado de desacuerdo, por lo que en estos casos la alternativa la constituye el índice kappa ponderado. La precisión y el área bajo la curva ROC (IC95%) de PG-I <30 µg/l y de la proporción PG-I/PG-II <3 para el diagnóstico de CAG2+ y de G-17 <1 pmol/l para el diagnóstico de AAG2+, fueron también calculadas. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ . Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico SPSS (versión 22; SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Para comunicar los resultados de este estudio se empleó la guía STARD (*Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies*).<sup>193</sup>

#### ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Galicia (código de registro: 2013/199). El diseño y el desarrollo siguieron la WMA Declaración de Helsinki de 1964, sus revisiones y todas las regulaciones aplicables.

Los pacientes que fueron incluidos en el presente estudio fueron todos inicialmente evaluados ambulatoriamente por miembros de nuestro Servicio de Gastroenterología, y en todos los casos, según la clínica referida y atendiendo a las recomendaciones vigentes, se indicó la realización de una gastroscopia. Las biopsias de la mucosa gástrica son un procedimiento de rutina para la evaluación de gastritis en pacientes con dispepsia. La única intervención adicional que se realizó a los pacientes del estudio fue la toma de muestras de sangre (cantidad máxima de sangre venosa extraída es de 10 ml). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su participación. Los pacientes fueron informados de los resultados del GastroPanel®, la gastroscopia y la histología, así como de las medidas terapéuticas indicadas en cada caso.





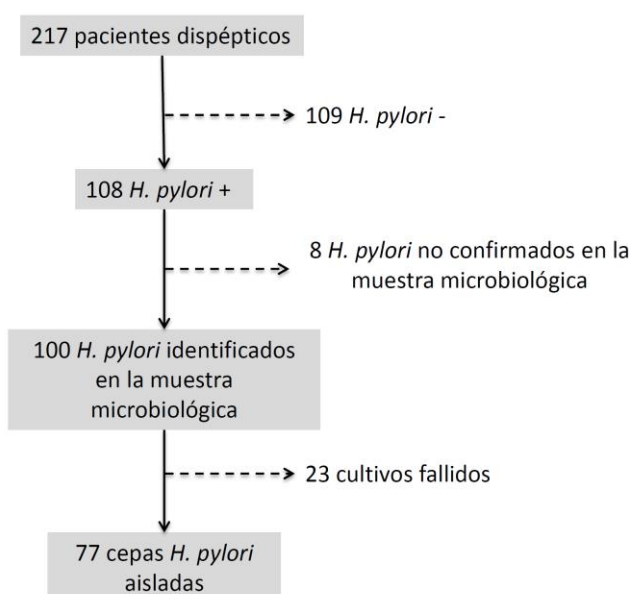
## **RESULTADOS**



**PARTE I: ESTUDIO TRANSVERSAL DE PREVALENCIA DE RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS DE *HELICOBACTER PYLORI* EN EL NOROESTE DE ESPAÑA**

Un total de 217 pacientes consecutivos con dispepsia no investigada (58.1% mujeres, edad media 64 años, rango 25-92) aceptaron participar en el estudio y fueron evaluados endoscópicamente entre enero de 2014 y julio de 2016. El diagrama de flujo del estudio se muestra en la Figura 25.

Figura 25. Diagrama de flujo que ilustra los casos incluidos en el estudio de resistencias antibióticas primarias de *H. pylori*



Se detectó la presencia de *H. pylori* en 108 casos (49.8%; IC del 95%: 43.1-56.5), aunque en 8 casos éste no se pudo detectar en la muestra remitida al laboratorio de Microbiología. El cultivo y el antibiograma se pudieron completar en 77 casos (71.3% de los pacientes *H. pylori* positivos).

Las características basales de los pacientes *H. pylori* positivos y *H. pylori* negativos se muestran en la Tabla 4. De los 77 cultivos, no se pudo valorar la susceptibilidad a metronidazol en 3 casos, para amoxicilina, rifampicina, tetraciclina y levofloxacino en 2 casos cada uno, y para claritromicina en un caso.

Tabla 4. Características basales de los pacientes *H. pylori* positivos y *H. pylori* negativos

Variables	Pacientes Hp + (n=108)	Pacientes Hp - (n=109)	Valor p
Sexo (hombres/mujeres), n	45/63	46/63	0.936
Edad (años), mediana (rango)	63 (49-91)	66 (25-92)	0.082
Hallazgos endoscópicos, n			0.367
Normal	55	59	
Esofagitis por reflujo	9	8	
Erosiones gástricas/duodenales	37	38	
Úlcera gástrica	5	2	
Úlcera duodenal	1	2	
Tumor gástrico	1	0	
Hallazgos histológicos, n			<0.001
Normal	-	83	
Gastritis no atrófica	76	9	
Gastritis atrófica (cualquier grado)	32	17	

Las tasas de resistencia a los antibióticos observadas fueron las siguientes: claritromicina 22.4%, levofloxacin 38.7%, rifampicina 33.3% y metronidazol 27% (Tabla 5). No se identificó ninguna cepa resistente a tetraciclina ni a amoxicilina.

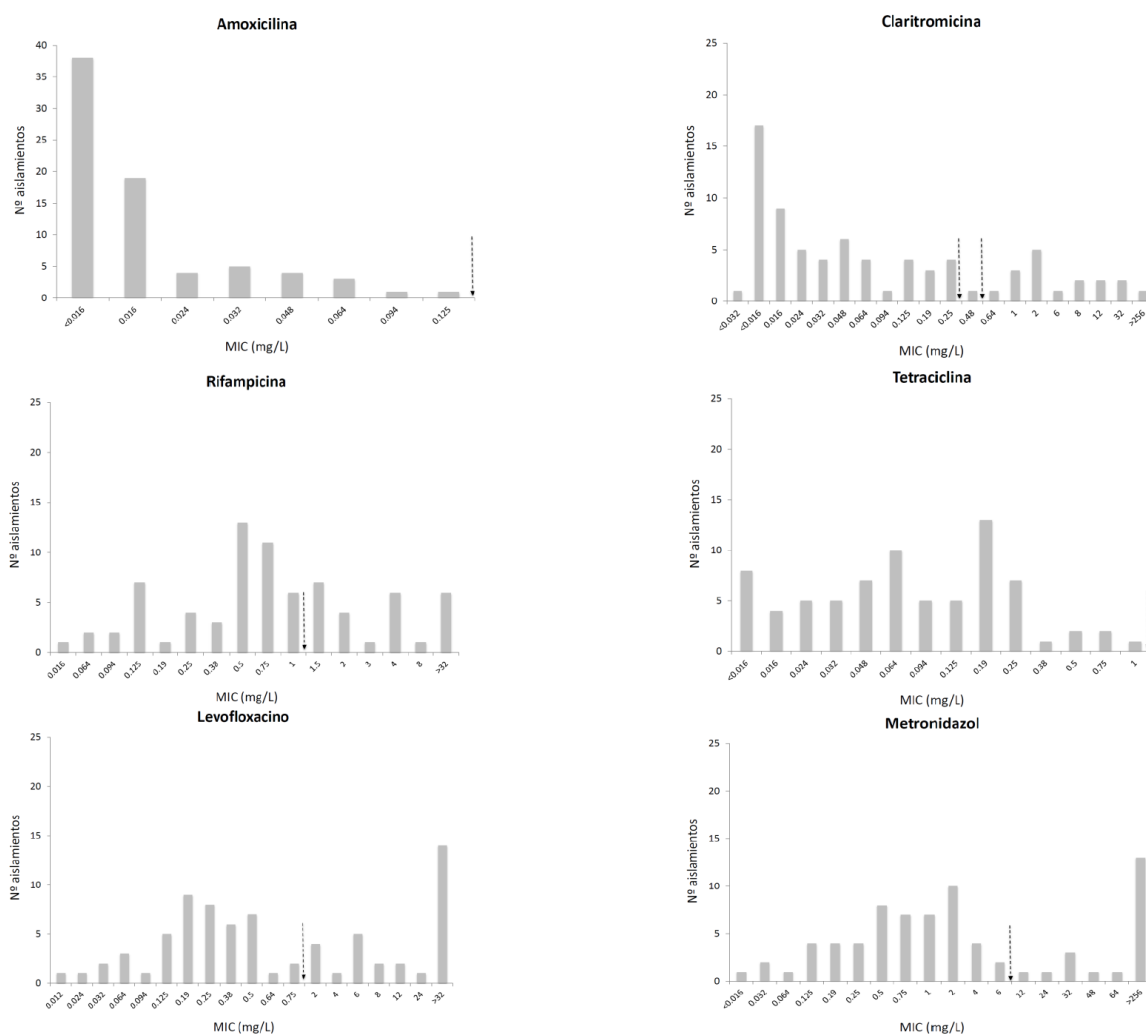
Tabla 5. Susceptibilidad antibiótica de cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes dispépticos en el noroeste de España. IC95%, intervalo de confianza del 95%. <sup>a</sup>CMI, concentración inhibitoria mínima. La susceptibilidad y la resistencia se definieron de acuerdo con EUCAST, 6<sup>a</sup> versión.<sup>184</sup>

Antibióticos	Cepas testadas (n)	Cepas con Resistencia (n)	% Resistencia (IC95%)	Susceptibilidad MIC (mg/L) <sup>a</sup>	Resistencia MIC (mg/L) <sup>a</sup>
Amoxicilina	75	0	0	≤0.125	>0.125
Claritromicina	76	17	22.4 (12.8-31.9)	≤0.25	>0.5
Rifampicina	75	25	33.3 (22.4-44.2)	≤1	>1
Tetraciclina	75	0	0	≤1	>1
Levofloxacin	75	29	38.7 (27.4-49.9)	≤1	>1
Metronidazol	74	20	27.0 (16.7-37.4)	≤8	>8

Aunque seis cepas parecían inicialmente resistentes a la amoxicilina, no se pudo confirmar dicha resistencia en ninguna de ellas tras repetir la prueba con Tiras Reactivas CMI

(Liofilchem®, Italia) y E-test (BioMérieux®, Francia). Las distribuciones de las CMI se muestran en la Figura 26.

**Figura 26. Distribución de las concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) para cada antibiótico en las cepas aisladas de *H. pylori*.** Las CMI se determinaron mediante tiras reactivas y se expresaron en mg/L. Las flechas discontinuas indican los puntos de corte según la 6ª edición EUCAST (2016).



De las 70 cepas con todos los antibióticos probados, solo 20 (28.6%) fueron sensibles a todos los antibióticos, mientras que 26 (37.2%), 14 (20%), 9 (12.8%) y 1 (1.4%) cepas fueron resistentes a 1, 2, 3 o 4 antibióticos, respectivamente. Se observó resistencia simultánea a claritromicina y metronidazol en 7 cepas (10%). Diez cepas (14.2%) fueron resistentes a tres o más antibióticos. El patrón de resistencia múltiple se muestra en la Tabla 6.

**Tabla 6. Patrones de resistencia múltiple de las 70 cepas de *H. pylori* con todos los antibióticos utilizados.** LEV, levofloxacin; CLA, claritromicina; RIF, rifampicina; MET, metronidazol.

Patrones de resistencia dual y múltiple	n (%)
<b>Resistencia doble</b>	
CLA + LEV	6 (8.6)
RIF + MET	4 (5.8)
CLA + MET	1 (1.4)
LEV + MET	1 (1.4)
CLA + RIF	1 (1.4)
RIF + LEV	1 (1.4)
<b>Resistencia triple</b>	
RIF + LEV + MET	4 (5.7)
CLA + LEV + MET	4 (5.7)
CLA + RIF + MET	1 (1.4)
<b>Resistencia cuádruple</b>	
CLA + RIF + LEV + MET	1 (1.4)

En relación con los posibles factores que influyen en la resistencia a los antibióticos, la edad fue el único factor asociado significativamente con la resistencia a metronidazol (OR 0,246, IC 95%: 0,092-0,656,  $p = 0,005$ ) y claritromicina (OR 0,304, IC 95%: 0,113-0,817,  $p = 0,018$ ) (Tabla 7).

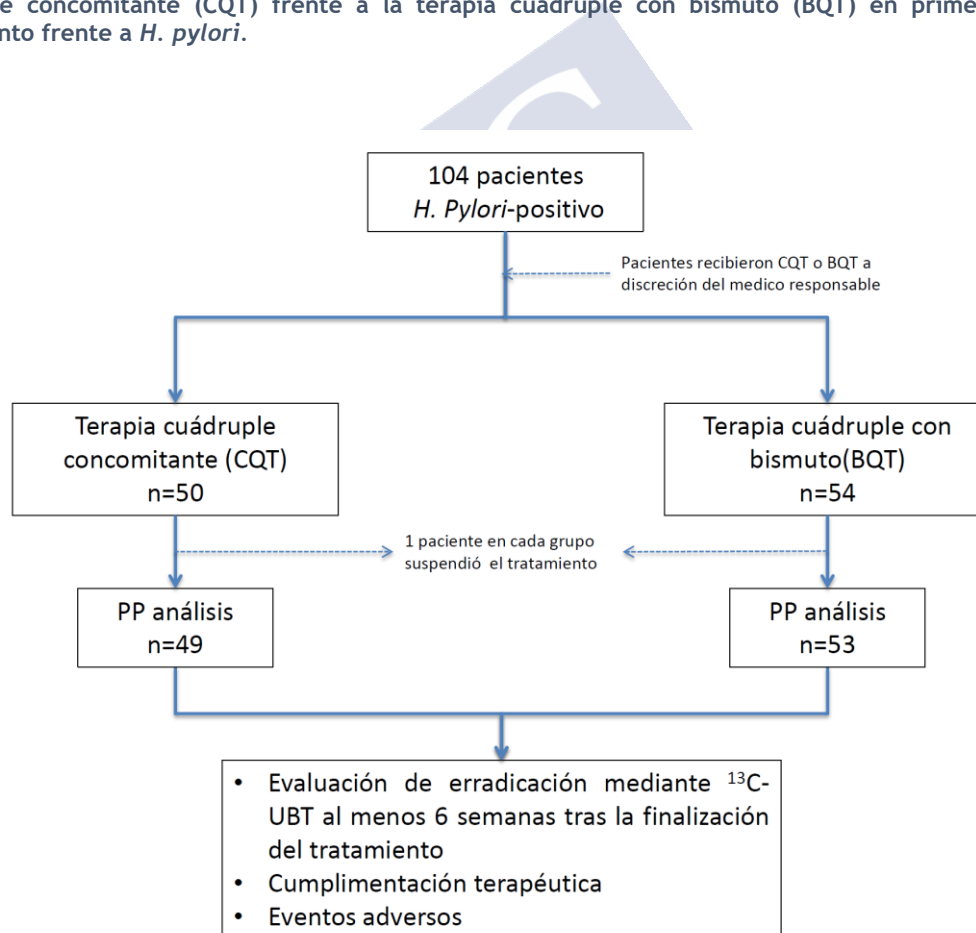
**Tabla 7. Factores potenciales que influyen en la resistencia a los antibióticos de las cepas de *Helicobacter pylori*.** EUP: enfermedad ulcerosa péptica. <sup>a</sup> $p = 0,051$ , la diferencia significativa en la tasa de resistencia a claritromicina se observó entre los diferentes grupos de edad (OR 0,304; IC del 95%: 0,113-0,817;  $p = 0,018$ ). <sup>b</sup> $p = 0,011$ , la diferencia significativa en la tasa de resistencia al metronidazol se observó entre los diferentes grupos de edad (OR 0,246; IC del 95%: 0,092-0,656;  $p = 0,005$ ).

Tasa de Resistencia (%)	Sexo		p	Edad (años)			p	Hallazgos endoscópicos		p
	Hombres (n=30)	Mujeres (n=47)		≤ 55 (n=16)	56-69 (n=44)	≥70 (n=17)		EUP (n=43)	No EUP (n=34)	
Claritromicina <sup>a</sup>	27.6	19.1	0.391	31.3	27.3	0	0.051	26.2	17.6	0.374
Levofloxacino	32.1	42.6	0.371	31.3	45.2	29.4	0.417	39.5	37.5	0.858
Metronidazol <sup>b</sup>	34.5	22.2	0.246	43.8	31.7	0	0.011	23.3	32.3	0.390
Rifampicina	34.5	32.6	0.867	25	37.2	31.3	0.663	31.7	35.3	0.743

**PARTE II: ESTUDIO TRANSVERSAL, ABIERTO Y COMPARATIVO SOBRE EFICACIA DE LA TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO FRENTE A LA TERAPIA CUÁDRUPLE CONCOMITANTE COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* EN UN ÁREA DE ALTA RESISTENCIA A LA CLARITROMICINA**

Se incluyeron consecutivamente a 104 pacientes (67 mujeres (64.4%), edad media 52,9 años). Ningún paciente declinó participar en el estudio. La principal indicación para evaluar el estado de *H. pylori* fue la dispepsia no investigada (78,8%), seguida de úlcera péptica (10,6%), familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico (7,7%), anemia ferropénica (1,9%) y púrpura trombocitopénica idiopática (1%). Cincuenta pacientes recibieron CQT mientras que 54 recibieron BQT (Figura 27).

Figura 27. Diagrama del estudio que ilustra los casos incluidos en el estudio de eficacia de la terapia cuádruple concomitante (CQT) frente a la terapia cuádruple con bismuto (BQT) en primera línea de tratamiento frente a *H. pylori*.



Las características basales de los pacientes se distribuyeron uniformemente en ambos grupos CQT y BQT, y no se observaron diferencias en términos de edad, distribución de género, proporción de fumadores e indicación para realizar la prueba de infección por *H. pylori* (Tabla 8).

Tabla 8. Características basales de los pacientes tratados con terapia cuádruple concomitante (CQT) o terapia cuádruple con bismuto (BQT). <sup>a</sup>media ± EEM, <sup>b</sup>n(%)

VARIABLES	CQT (n=50)	BQT (n=54)	p
Edad (años) <sup>a</sup>	55.4 ± 2.28	50.7 ± 1.9	0.111
Sexo (femenino) <sup>b</sup>	30 (60.0)	37(68.5)	0.365
Consumo tabaco <sup>b</sup>	8 (16.0)	14 (25.9)	0.216
Indicación diagnóstica para testar <i>H.pylori</i> <sup>b</sup>			0.773
Dispepsia no investigada	38 (76.0)	44 (81.5)	
Úlcera péptica	6 (12.0)	5 (9.3)	
Historia familiar de cáncer gástrico	4 (8.0)	3 (5.5)	
Otras	2 (4.0)	2 (3.7)	

En el análisis por protocolo (PP), la tasa de erradicación fue similar con ambos tratamientos: CQT 97.9% (IC95%: 93.9-100%) y BQT 96.2% (IC95%: 90.9-100%), p=0.605. Similares resultados se observaron en el análisis por intención de tratar (ITT): CQT 98.0% (IC95%: 94-100%) y BQT 94.4% (IC95%: 88.1-100%), p=0.346. Basándonos en estos resultados, el número calculado de pacientes necesarios para demostrar la superioridad de una de las terapias sería de 5722 (2861 en cada brazo), por lo que se optó por dar por finalizada la inclusión de pacientes. El cumplimiento terapéutico de los pacientes con ambos tratamientos también fue similar (98.0% en el grupo CQT y 98.1% en el grupo BQT, p=0.956). La tasa de eventos adversos también fue similar entre ambos: CQT 56% y BQT 46.3%, p=0.323. Los principales eventos adversos incluyeron diarrea (28% en CQT frente a 14.9% en BQT; p=0.257); náuseas y vómitos (8% en CQT frente a 16.7% en BQT; p=0.357); dolor abdominal (6% en CQT frente a 14.9% en BQT; p=0.414); y heces negras (0% en CQT vs 11.1% en BQT; p=0.015). Solo un paciente de cada grupo tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos significativos: un paciente en el grupo CQT debido a dolor abdominal y náuseas/vómitos, y un paciente en el grupo BQT debido a diarrea y náuseas/vómitos (2% CQT vs 1.9 % BQT, p=0.956). Los resultados generales del estudio se resumen en la Tabla 9.

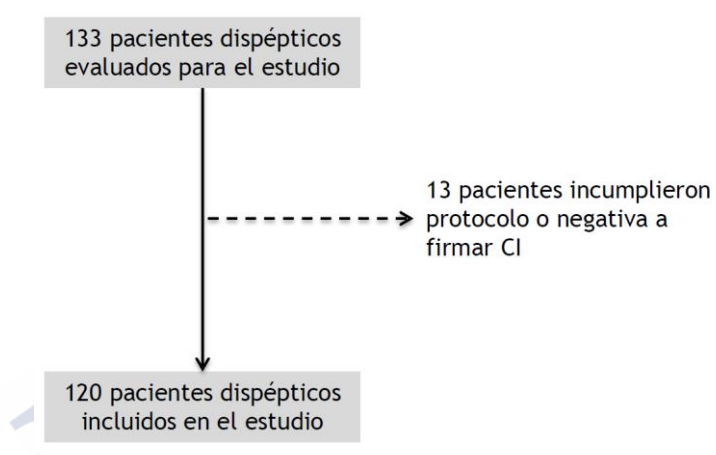
Tabla 9. Eficacia y eventos adversos de la terapia cuádruple concomitante (CQT) y la terapia cuádruple con bismuto (BQT) como tratamiento de primera línea contra *Helicobacter pylori* en un área con alta tasa de resistencia al CLA (>20%). <sup>a</sup>n, % (IC95%), <sup>b</sup>n (%)

Variable	CQT (n=50)	BQT (n=54)	p
Eficacia <sup>a</sup> :			
Por protocolo (PP)	48/49, 97.9% (93.9-100)	51/53, 96.2% (90.9-100)	0.600
Intención de tratar (ITT)	49/50, 98.0% (94-100)	51/54, 94.4 (88.1-100)	0.346
Eventos adversos <sup>b</sup>	28 (56.0)	25 (46.3)	0.323
Candidiasis	2 (4.0)	3 (5.6)	0.379
Pérdida de apetito	-	3 (5.6)	0.239
Disgeusia	7 (14.0)	7 (13.0)	0.307
Diarrea	14 (28.0)	8 (14.9)	0.257
Náuseas/vómitos	4 (8.0)	9 (16.7)	0.357
Dolor abdominal	3 (6.0)	8 (14.9)	0.414
Heces de aspecto anormal (incluyendo heces negras)	-	6 (11.1)	0.015
Boca seca	1 (4.0)	5 (9.3)	0.240
Cromaturia	2 (4.0)	1 (1.9)	0.513
Astenia	6 (12.0)	7 (13)	0.870
Cumplimentación del tratamiento <sup>b</sup>	49 (98.0)	53 (98.1)	0.956

**PARTE III: ESTUDIO OBSERVACIONAL, TRANSVERSAL, DE PREVALENCIA Y FACTORES PREDICTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS DE LA PRESENCIA DE GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA EN UNA MUESTRA CONSECUTIVA DE PACIENTES CON DISPEPSIA NO INVESTIGADA**

Se incluyeron prospectiva y consecutivamente a 120 pacientes en el estudio, entre ellos 72 mujeres (60%) y 48 hombres (40%), con una media de 63.5 años  $\pm$  0.76 (rango 50-86). El diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio se muestra en la Figura 28.

Figura 28. Diagrama que muestra los pacientes incluidos en el estudio de prevalencia de gastritis atrófica en la dispepsia no investigada.



Entre los 120 pacientes incluidos se detectó un único caso de cáncer gástrico (0.8%). Se objetivó la presencia de *H. pylori* en el 52.5% de los pacientes dispépticos de nuestra serie (63 pacientes). Las variables clínicas más relevantes del conjunto de pacientes se resumen en la Tabla 10.

Según el análisis histológico, los pacientes se clasificaron del siguiente modo (Figura 29): 47 pacientes con histología normal (39.2%), 49 pacientes con gastritis crónica no atrófica (40.8%), 14 pacientes con atrofia de cuerpo (11.7%), 7 pacientes con atrofia de antro (5.8%) y 3 pacientes con atrofia multifocal (2.5%). Entre los pacientes con atrofia de antro, ésta se clasificó como leve en 2 pacientes (1.7%), moderada en 4 pacientes (3.3%) y grave en 1 paciente (0.8%); entre los pacientes con atrofia de cuerpo gástrico, ésta se clasificó como leve en 5 pacientes (4.2%), moderada en 6 pacientes (5%) y grave en 3 pacientes (2.5%); y finalmente, entre los pacientes con atrofia multifocal, ésta se clasificó en antro como leve en 2 pacientes (1.7%), grave en 1 paciente (0.8%), y en cuerpo como leve en 2 pacientes (1.7%) y moderada en 1 paciente (0.8%).

En la Figura 30 se muestra el porcentaje de atrofia (cualquier grado y localización), según el intervalo de edad: 50-60 años, 8/45 pacientes (17.8%); 60-70 años, 12/50 pacientes (24%); 70-80 años, 3/21 pacientes (14.3%); >80 años, 1/4 pacientes (25%).

**Tabla 10. Variables clínicas de los 120 pacientes incluidos en el estudio de prevalencia de gastritis atrófica en dispepsia no investigada.** <sup>a</sup> media  $\pm$  EEM, <sup>b</sup>n (%); IBP, inhibidor de la bomba de protones; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Variables clínicas	n=120
Edad (años) <sup>a</sup>	63.5 $\pm$ 0.76
Normal/Gastritis no atrófica	63 $\pm$ 1
Gastritis atrófica moderada/grave	64 $\pm$ 2
Cáncer gástrico	64
Sexo (mujeres/hombres) <sup>b</sup>	72 (60%) / 48 (40%)
Antecedentes familiares primer grado cáncer gástrico <sup>b</sup>	8 (6.7%)
<i>H. Pylori</i> positivo <sup>b</sup>	63 (52.5%)
Hipertensión <sup>b</sup>	28 (23.3%)
Diabetes mellitus <sup>b</sup>	12 (10%)
Dislipemia <sup>b</sup>	24 (20%)
Hipotiroidismo <sup>b</sup>	13 (10.8%)
EPOC <sup>b</sup>	5 (4.2%)
Consumo tabaco <sup>b</sup>	15 (12.5%)
Consumo alcohol (>40 g/día) <sup>b</sup>	3 (2.5%)
Consumo AINEs <sup>b</sup>	7 (5.8%)
Consumo IBPs <sup>b</sup>	97 (80.8%)
Síntoma dispéptico predominante <sup>b</sup>	
Plenitud posprandial	26 (21.7%)
Distensión	32 (26.7%)
Saciedad precoz	5 (4.2%)
Dolor epigástrico	44 (36.7%)
Náuseas	4 (3.3%)
Vómitos	1 (0.8%)
Pirosis	8 (6.7%)
Tiempo de evolución (meses) <sup>b</sup>	
< 6 m	30 (25%)
6-12 m	22 (18.3%)
12-60 m	25 (20.8%)
>60 m	43 (35.8%)

Figura 29. Distribución de los pacientes según el tipo histológico y la distribución de la gastritis. Para el diagnóstico de atrofia se han tenido en cuenta todos los casos de atrofia (leve, moderada o grave).

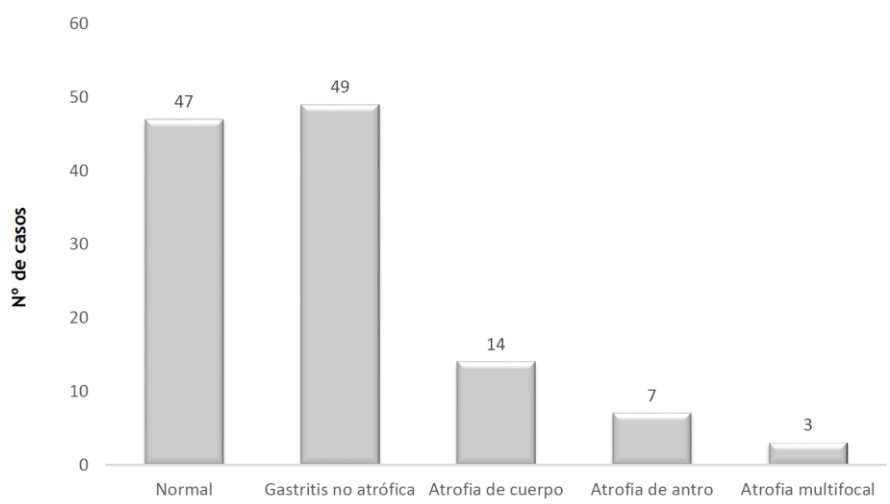
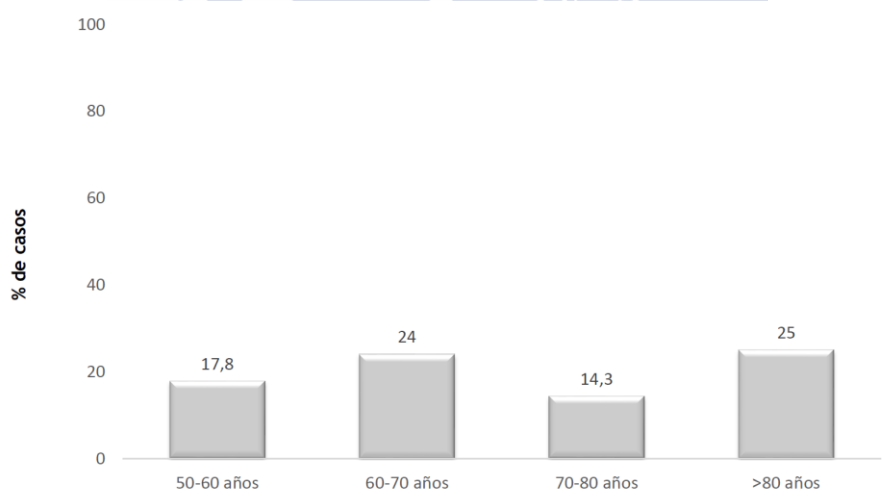
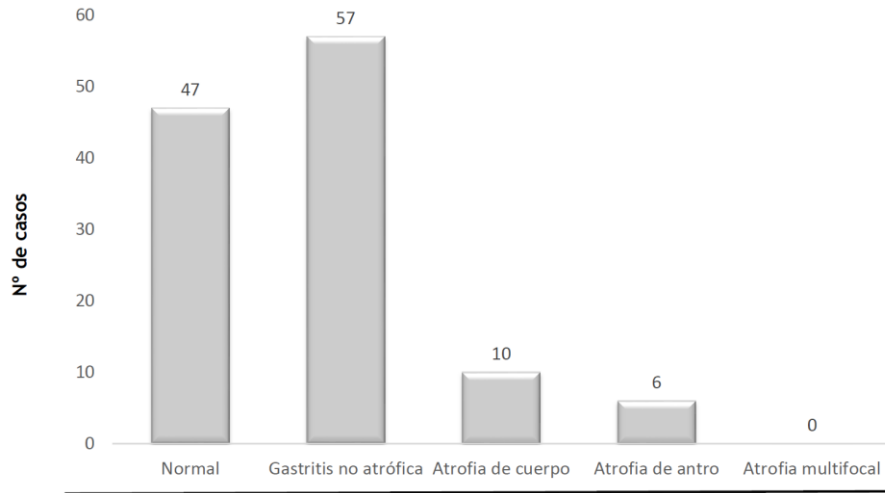


Figura 30. Porcentaje de atrofia (cualquier localización y grado) según el intervalo de edad, en pacientes con dispepsia no investigada.



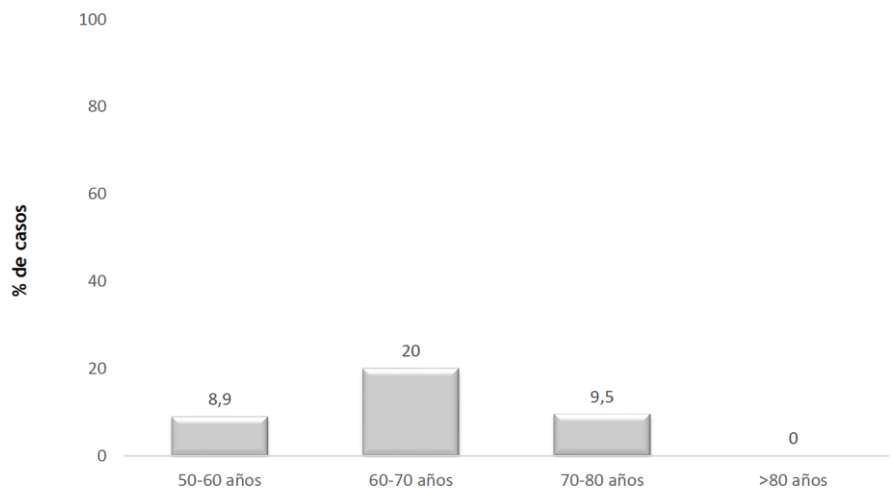
Sin embargo, para este estudio la clasificación “efectiva” de los pacientes según el tipo y distribución de la gastritis, se realizó teniendo en cuenta solo los casos con atrofia moderada o grave (GA2+), variable principal del estudio. Esta distribución se muestra en la Figura 31: histología normal en 47 pacientes (39.2%), gastritis no atrófica y/o atrofia leve en cualquier localización en 57 pacientes (47.5%), atrofia de cuerpo moderada o grave en 10 pacientes (8.3%), atrofia de antro moderada o grave en 6 pacientes (5%). No se identificó ningún caso con atrofia multifocal.

Figura 31. Distribución de los pacientes según el tipo histológico y la distribución de la gastritis. Para el diagnóstico de atrofia se han tenido en cuenta solo los casos con atrofia moderada o grave (GA2+).



En la Figura 32 se muestra el porcentaje de atrofia moderada o grave (GA2+), en cualquier localización, según el intervalo de edad: 50-60 años, 4/45 pacientes (8.9%); 60-70 años, 10/50 pacientes (20%); 70-80 años, 2/21 pacientes (9.5%); >80 años, 0/4 pacientes (0%).

Figura 32. Porcentaje de atrofia moderada o grave (GA2+) en cualquier localización según el intervalo de edad, en pacientes con dispepsia no investigada.



En relación con la etiología de la gastritis (Tabla 11), de los 73 casos con gastritis, en 66 casos (90.4%) ésta se relacionó directamente con *H. pylori*; aunque éste solo se había detectado histológicamente en 63 casos, los tres casos adicionales se correspondían con pacientes con gastritis atrófica de antro, sin *H. pylori* en la muestra histológica pero con anticuerpos anti-*H.pylori* positivos, por lo que se asumió probable eliminación previa de *H. pylori*. El origen inmunológico se identificó en solo 7 casos (9.6%).

Tabla 11. Etiología de la gastritis y variables histológicas de los 120 pacientes incluidos en el estudio de prevalencia de gastritis atrófica en dispepsia no investigada. <sup>a</sup>n (%); GA2+, gastritis atrófica moderada o grave

Variables etiológicas e histológicas	n=120
<b>Etiología<sup>a</sup></b>	
Normal (no gastritis)	47 (39.2%)
<i>H. pylori</i>	66 (55%)
Autoinmune	7 (5.8%)
<b>Estadio OLGA<sup>a</sup></b>	
0	96 (80%)
I	8 (6.7%)
II	14 (11.7%)
III	2 (1.7%)
IV	-
<b>Displasia<sup>a</sup></b>	
Ausente	112 (93.3%)
Indefinido	1 (0.8%)
Displasia de bajo grado	6 (5%)
Cáncer invasivo	1 (0.8%)

En relación con las variables analíticas evaluadas destacar que, si bien se detectaron 41 casos con anticuerpos anti-CPG, solo 7 casos (5.8%) fueron finalmente etiquetados de gastritis de etiología autoinmune. Las variables analíticas evaluadas se resumen en la Tabla 12.

**Tabla 12. Variables analíticas de los 120 pacientes incluidos en el estudio.** <sup>a</sup>n (%); <sup>b</sup>media ± EEM. CPG, células parietales gástricas; VCM, volumen corpuscular medio

VARIABLES ANALÍTICAS	n=120
<i>H. Pylori</i> Cag A <sup>a</sup>	
Negativo	101 (84.2%)
Positivo	15 (12.5%)
Indeterminado	4 (3.3%)
Anticuerpos anti-CPG <sup>a</sup>	
Negativo	79 (65.8%)
Positivo	41 (34.2%)
Anticuerpos anti-factor intrínseco <sup>a</sup>	
Negativo	109 (90.8%)
Positivo	9 (7.5%)
No disponible	2 (1.7%)
Hemoglobina (g/dL) <sup>b</sup>	14.4 ± 1.1
VCM <sup>b</sup>	89.4 ± 0.3
Vitamina B12 (pg/mL) <sup>b</sup>	473.9 ± 33.4
Ácido fólico (ng/mL) <sup>b</sup>	10.9 ± 1.1

Por último, en la Tabla 13 se muestra la distribución por grupos histológicos de los síntomas dispépticos evaluados. En los pacientes con histología normal, el síntoma más frecuente fue la epigastralgia (46.8%); en los pacientes con gastritis crónica no atrófica/atrofia leve, la distensión abdominal (31.6%) y la epigastralgia (28.1%) fueron los síntomas predominantes; en los pacientes con atrofia de cuerpo gástrico (2+), la epigastralgia fue el síntoma predominante (50%); finalmente en los pacientes con atrofia de antro (2+), la distensión abdominal fue el síntoma más frecuente (33.3%).

**Tabla 13. Frecuencia (n) de cada síntoma dispéptico en cada subgrupo histológico.** GA2+, atrofia moderada o grave.

SÍNTOMAS DISPÉPTICOS	Normal	Gastritis crónica no atrófica/atrofia leve	Atrofia de cuerpo GA2+	Atrofia de antro GA2+	Total
Plenitud posprandial	11	11	3	1	26
Distensión	10	18	2	2	32
Saciedad precoz	3	2	0	0	5
Dolor epigástrico	22	16	5	1	44
Náuseas	1	3	0	0	4
Vómitos	0	0	0	1	1
Pirosis	0	7	0	1	8
Total	47	57	10	6	120

Los resultados del análisis univariable se muestran en la Tabla 14. Únicamente se identificaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la presencia y tipo de gastritis atrófica entre las siguientes variables: antecedentes familiares de primer grado de cáncer gástrico, presencia de *H. pylori* y Cag A positivo, presencia de vómitos, y anticuerpos anti-células parietales gástricas y anti-factor intrínseco.

**Tabla 14. Resultados del análisis univariable para la detección de atrofia moderada/grave (GA2+).** Se muestran en rojo las diferencias estadísticamente significativas. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; IBP, inhibidor de la bomba de protones; VCM, volumen corpuscular medio, CPG, células parietales gástricas; FI, factor intrínseco.

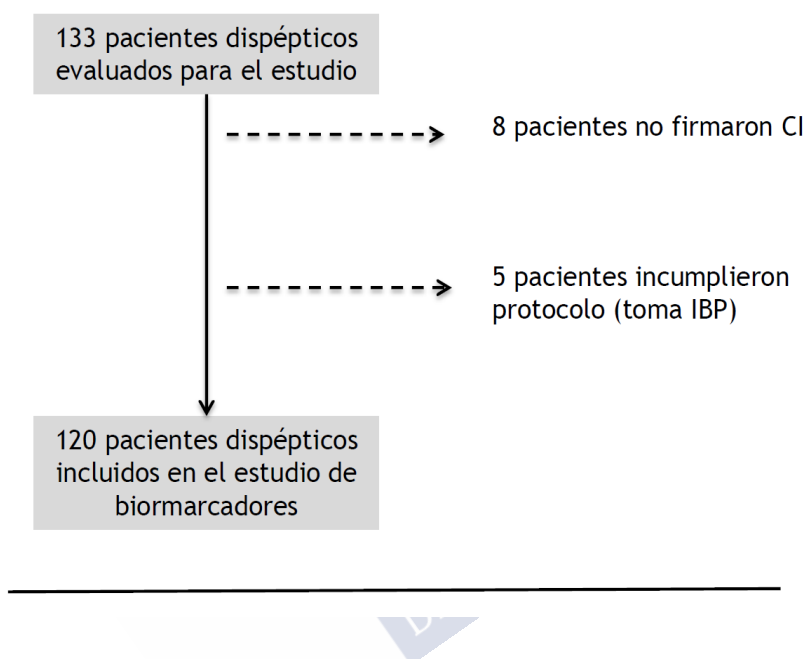
VARIABLES CLÍNICAS	No atrofia	Atrofia cualquier localización	Atrofia de cuerpo	Atrofia de antro
Edad >60 años	0.637	0.267	0.325	0.829
Sexo	0.264	0.742	0.258	0.171
Antecedentes familiares primer grado cáncer gástrico	0.714	0.315	0.404	<b>0.007</b>
<i>H. Pylori</i> positivo	0.273	0.452	<b>0.059</b>	0.476
Cag A	0.103	0.783	0.400	<b>0.040</b>
Consumo tabaco	0.490	1.000	0.238	0.113
Consumo alcohol (>40 g/día)	0.380	0.491	0.617	0.687
Consumo AINEs	0.559	0.285	0.438	0.532
Consumo IBPs	0.817	0.964	0.523	0.366
Comorbilidades				
Hipertensión	0.829	0.421	0.935	0.552
Diabetes mellitus	0.761	0.720	0.298	0.577
Dislipemia	0.304	0.420	0.119	0.402
Hipotiroidismo	0.660	0.818	0.253	0.381
EPOC	0.253	0.370	0.515	0.600
Síntoma dispéptico predominante				
Plenitud posprandial	0.912	0.728	0.996	0.760
Distensión	0.757	0.871	0.754	0.705
Saciedad precoz	0.253	0.370	0.515	0.600
Dolor epigástrico	0.705	0.941	0.221	0.297
Náuseas	0.127	0.425	0.562	0.641
Vómitos	<b>0.045</b>	<b>0.010</b>	0.775	<b>&lt;0.001</b>
Pirosis	0.583	0.943	0.404	0.314
Tiempo de evolución síntomas (< o > 12 meses)	0.854	0.563	0.442	0.735
VARIABLES ANALÍTICAS				
Hb (g/dL)	0.740	0.503	0.678	0.115
VCM	0.073	0.130	<b>0.017</b>	0.525
Vit. B12 (pg/mL)	0.364	0.567	0.381	0.730
Fólico (ng/mL)	0.533	0.990	0.782	0.667
Ac. anti-CPG	<b>0.005</b>	<b>0.045</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.070
Ac. anti-FI	0.275	<b>0.053</b>	<b>0.001</b>	0.470

En el análisis multivariable, solo los anticuerpos anti-CPG se asociaron significativamente con la atrofia gástrica, ya que su ausencia se asoció con la ausencia de atrofia (O.R. 0.252, IC95% 0.097-0.649, p=0.004), y su presencia se asoció con la presencia de atrofia moderada/grave de cuerpo gástrico (O.R. 17.622, IC95% 1.982-156.663, p=0.01). Ninguna variable se asoció de forma estadísticamente significativa con el diagnóstico de atrofia de antro gástrico ni de atrofia en cualquier localización.

**PARTE IV: EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE UN PANEL DE BIOMARCADORES SEROLÓGICOS (GASTROPANEL®) EN EL CRIBADO DE GASTRITIS ATRÓFICA MODERADA/GRAVE EN PACIENTES CON DISPEPSIA NO INVESTIGADA**

Finalmente 120 pacientes fueron incluidos en el estudio (Figura 33), entre ellos 72 mujeres (60%) y 48 hombres (40%), con una media de 63.5 años  $\pm$  0.76 (rango 50-86).

Figura 33. Diagrama que muestra los pacientes incluidos en el estudio de biomarcadores serológicos en el cribado de gastritis atrófica moderada o grave en pacientes con dispepsia no investigada.



Entre los 120 pacientes incluidos se detectó un único caso de cáncer gástrico, localizado en el antro (0.8%). Se objetivó la presencia de *H. pylori* en el 52.5% de los pacientes dispépticos de nuestra serie (63 pacientes). En relación con la edad, la edad media fue de  $63 \pm 1$  años (rango-50-86) en los pacientes catalogados como mucosa normal/gastritis crónica no atrófica, mientras que en los pacientes con atrofia la media fue de  $64 \pm 2$  años (rango 53-84) y el caso con cáncer gástrico, 64 años. No se identificaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes catalogados como normal/gastritis crónica no atrófica y el grupo de pacientes con atrofia ( $p=0.860$ ). Las variables clínicas más relevantes del conjunto de pacientes se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15. Variables clínicas de los 120 pacientes incluidos en el estudio de biomarcadores serológicos en el cribado de gastritis atrófica moderada o grave en pacientes con dispepsia no investigada. <sup>a</sup> media  $\pm$  EEM, <sup>b</sup>n (%)

Variables clínicas	n=120
Edad (años) <sup>a</sup>	63.5 $\pm$ 0.76
Normal/Gastritis no atrófica	63 $\pm$ 1
Gastritis atrófica	64 $\pm$ 2
Cáncer gástrico	64
Sexo (mujeres/hombres) <sup>b</sup>	72 (60%) / 48 (40%)
<i>H. Pylori</i> positivo <sup>b</sup>	63 (52.5%)
Consumo tabaco <sup>b</sup>	15 (12.5%)
Consumo alcohol (>40 g/día) <sup>b</sup>	3 (2.5%)
Consumo AINEs <sup>b</sup>	7 (5.8%)
Consumo IBPs <sup>b</sup>	97 (80.8%)

Según el análisis histológico, los pacientes se clasificaron del siguiente modo (Figura 29): 47 pacientes con histología normal (39.2%), 49 pacientes con gastritis crónica no atrófica (40.8%), 14 pacientes con atrofia de cuerpo (11.7%), 7 pacientes con atrofia de antro (5.8%) y 3 pacientes con atrofia multifocal (2.5%). Entre los pacientes con atrofia de antro, ésta se clasificó como leve en 2 pacientes (1.7%), moderada en 4 pacientes (3.3%) y grave en 1 paciente (0.8%); entre los pacientes con atrofia de cuerpo gástrico, ésta se clasificó como leve en 5 pacientes (4.2%), moderada en 6 pacientes (5%) y grave en 3 pacientes (2.5%); y finalmente, entre los pacientes con atrofia multifocal, ésta se clasificó en antro como leve en 2 pacientes (1.7%), grave en 1 paciente (0.8%), y en cuerpo como leve en 2 pacientes (1.7%) y moderada en 1 paciente (0.8%).

Sin embargo, para este estudio la clasificación “efectiva” de los pacientes según el tipo y distribución de la gastritis, esto es, teniendo en cuenta solo los casos con atrofia moderada o grave (GA2+), objetivo diagnóstico del estudio. Esta distribución se muestra en la Figura 35: histología normal en 47 pacientes (39.2%), 57 pacientes con gastritis no atrófica y/o atrofia leve en cualquier localización (47.5%), 10 pacientes con atrofia de cuerpo moderada o grave (8.3%), 6 pacientes con atrofia de antro moderada o grave (5%) y ningún caso con atrofia multifocal.

Figura 34. Distribución de los pacientes según el tipo histológico y la distribución de la gastritis. Para el diagnóstico de atrofia se han tenido en cuenta todos los casos de atrofia (leve, moderada o grave).

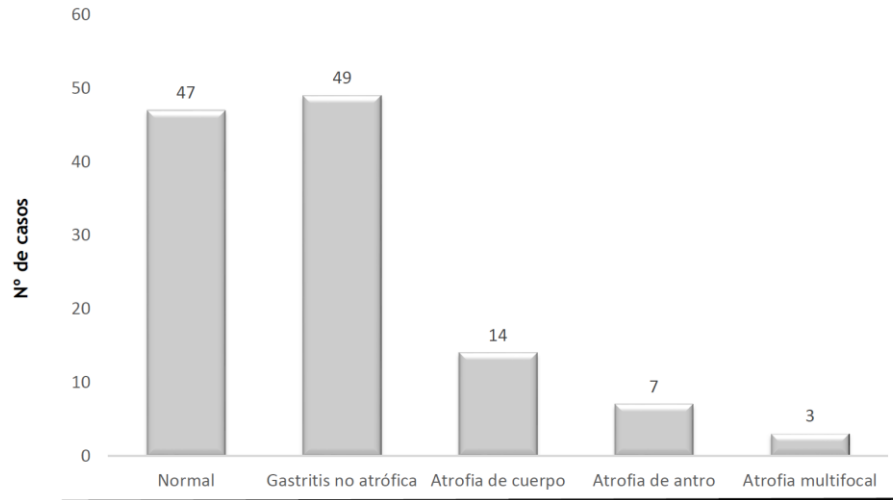
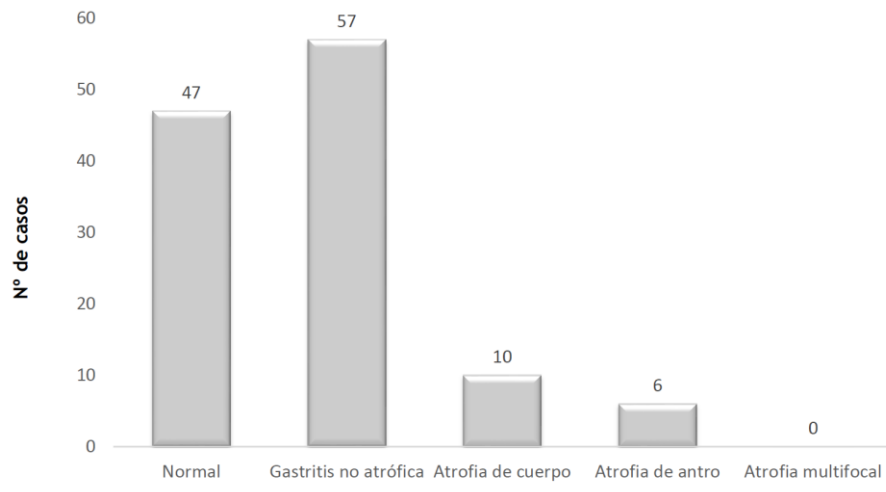


Figura 35. Distribución de los pacientes según el tipo histológico y la distribución de la gastritis. Para el diagnóstico de atrofia se han tenido en cuenta solo los casos con atrofia moderada o grave (GA2+).



En relación con las variables histológicas más relevantes, que se resumen en la Tabla 16, destacar que teniendo en cuenta solo los casos con atrofia moderada o grave (GA2+), hemos observado una prevalencia de gastritis atrófica del 13.3% (al tener en cuenta también los casos con atrofia leve, esta prevalencia fue del 20%). En relación con el estadio OLGA, solo 2 pacientes (1.7%) fueron catalogados como OLGA III y ningún paciente fue catalogado como OLGA IV.

Tabla 16. Variables histológicas de los 120 pacientes incluidos en el estudio de biomarcadores serológicos en el cribado de gastritis atrófica moderada o grave en pacientes con dispepsia no investigada. <sup>a</sup>n (%)

Variables histológicas	n=120
Tipo de gastritis (AG2+) <sup>a</sup>	
Normal	47 (39.2%)
Gastritis no atrófica/atrofia leve	57 (47.5%)
Gastritis atrófica moderada/grave de cuerpo	10 (8.3%)
Gastritis atrófica moderada/grave de antro	6 (5%)
Gastritis atrófica multifocal	-
Estadio OLGA <sup>a</sup>	
0	96 (80%)
I	8 (6.7%)
II	14 (11.7%)
III	2 (1.7%)
IV	-
Displasia <sup>a</sup>	
Ausente	112 (93.3%)
Indefinido	1 (0.8%)
Displasia de bajo grado	6 (5%)
Cáncer invasivo	1 (0.8%)

En relación con los subtipos de atrofia, en el 50% de los pacientes que presentaron atrofia ésta era del tipo metaplásico y, en el otro 50%, del tipo no metaplásico, tanto al analizar todos los casos de atrofia (12/24 pacientes), como al tener en cuenta solo los casos con atrofia moderada o grave (8/16 pacientes). Se evaluó además la concordancia entre los dos patólogos principales del estudio, para cada uno de los parámetros histológicos evaluados (Tabla 17).

Tabla 17. Concordancia para el diagnóstico de los distintos parámetros histológicos evaluados entre los dos patólogos principales. USS (*Updated Sidney System*). PMN, polimorfonucleares neutrófilos

Variables histológicas (USS)	<i>kappa</i> ponderado
Atrofia antro	0.26
Atrofia cuerpo	0.43
Metaplasia intestinal antro	0.69
Metaplasia intestinal cuerpo	0.93
<i>H. pylori</i>	0.70
PMN	0.65
Mononucleares	0.61
Displasia	0.60

Entre los hallazgos macroscópicos detectados durante la endoscopia, destacar que se identificaron 4 pacientes con úlcera gástrica (3.3%), 2 pacientes con pólipos gástricos (1.7%), además del caso con cáncer gástrico antral (0.8%). En el resto de los casos (94.2%), la endoscopia digestiva alta no identificó la presencia de alteraciones macroscópicas significativas.

Los resultados analíticos de los biomarcadores se obtuvieron empleando el software específico GastroSoft®, mediante el cual los pacientes fueron clasificados en cinco grupos: normal, 51 pacientes (42.5%); gastritis crónica no atrófica, 57 pacientes (47.5%); atrofia de cuerpo, 9 pacientes (7.5%); y finalmente, atrofia de antro, 3 pacientes (2.5%). Esta clasificación funcional permitió etiquetar a los pacientes según su riesgo de desarrollar cáncer gástrico según el Gastropanel®: atrofia funcional/alto riesgo según el panel de biomarcadores (12 pacientes, 10%), y grupo sin atrofia funcional/bajo riesgo (108 pacientes, 90%). La concordancia entre los resultados del Gastropanel® y la histología, medida mediante el índice *kappa* ponderado, fue de 0.65 cuando se incluyó en el análisis todos los subtipos de atrofia (Tabla 18), y de 0.75 cuando solo se incluyó únicamente a la atrofia moderada o grave (GA2+) (Tabla 19).

Tabla 18. Concordancia entre Gastropanel® e histología, incluyendo todo tipo de atrofia. Índice *Kappa* ponderado: 0.65

Gastrosoft	Histología					Total
	Normal	Gastritis crónica	Atrofia de cuerpo	Atrofia de antro	Atrofia multifocal	
Normal	42	5	2	1	1	51
Gastritis crónica	5	44	4	3	1	57
Atrofia de cuerpo	0	0	8	0	1	9
Atrofia de antro	0	0	0	3	0	3
Atrofia multifocal	0	0	0	0	0	0
Total	47	49	14	7	3	120

Tabla 19. Concordancia entre Gastropanel® e histología, incluyendo solo atrofia moderada o grave (GA2+). Los casos con atrofia leve han sido incluidos en el grupo de gastritis crónica no atrófica. Índice *Kappa* ponderado: 0.75

Gastrosoft	Histología					Total
	Normal	Gastritis crónica	Atrofia de cuerpo	Atrofia de antro	Atrofia multifocal	
Normal	42	6	2	1	0	51
Gastritis crónica	5	50	0	2	0	57
Atrofia de cuerpo	0	1	8	0	0	9
Atrofia de antro	0	0	0	3	0	3
Atrofia multifocal	0	0	0	0	0	0
Total	47	57	10	6	0	120

A continuación se muestran los resultados analíticos de los biomarcadores, para cada grupo histológico (en el grupo atrofia, solo se tuvo en cuenta la atrofia moderada o grave, GA2+) (Tabla 20) y para cada grupo funcional según el resultado del Gastropanel® (Tabla 21). Los resultados se expresan en media  $\pm$  error estándar de la media (EEM):

**Tabla 20. Resultados biomarcadores según el grupo histológico (GA2+).** Diferencias significativas: **PG-I:** normal vs atrofia de cuerpo ( $p<0.001$ ), gastritis crónica no atrófica vs atrofia de cuerpo ( $p<0.001$ ), atrofia de cuerpo vs atrofia de antro ( $p<0.001$ ); **PG-II:** normal vs gastritis crónica no atrófica ( $p=0.043$ ); **PG-I/PG-II:** normal vs gastritis crónica no atrófica ( $p<0.001$ ), normal vs atrofia de cuerpo ( $p<0.001$ ), gastritis crónica no atrófica vs atrofia de cuerpo ( $p<0.001$ ), atrofia de cuerpo vs atrofia de antro ( $p=0.07$ ); **G-17:** normal vs gastritis crónica no atrófica ( $p<0.001$ ), normal vs atrofia de cuerpo ( $p=0.004$ ), gastritis crónica no atrófica vs atrofia de cuerpo ( $p=0.007$ ), atrofia de cuerpo vs atrofia de antro ( $p=0.003$ ); **AcHp:** normal vs gastritis crónica no atrófica ( $p<0.001$ ), normal vs atrofia de antro ( $p=0.021$ ), gastritis crónica no atrófica vs atrofia de cuerpo ( $p=0.001$ ), atrofia de cuerpo vs atrofia de antro ( $p=0.018$ ).

	Normal (n=47)		Gastritis no atrófica (n=57)		Atrofia de cuerpo (n=10)		Atrofia de antro (n=6)	
	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM
PGI	97.07	9.15	100.83	7.24	19.99	5.57	74.91	7.53
PGII	9.98	2.09	15.09	1.48	9.16	1.66	11.89	3.23
PG-I/PG-II	12.75	0.95	8.41	0.71	2.07	0.44	9.75	3.35
G-17	2.61	0.57	9.52	1.74	63.99	15.78	1.76	0.77
Hp-ab	12.94	2.02	89.09	7.75	22.28	9.05	68.89	16.98

**Tabla 21. Resultados biomarcadores según el resultado analítico del Gastropanel®.** Diferencias significativas: **PG-I:** normal vs atrofia de cuerpo ( $p<0.001$ ), gastritis crónica no atrófica vs atrofia de cuerpo ( $p<0.001$ ), atrofia de cuerpo vs atrofia de antro ( $p<0.001$ ); **PG-II:** normal vs gastritis crónica no atrófica ( $p=0.017$ ); **PG-I/PG-II:** normal vs gastritis crónica no atrófica ( $p<0.001$ ), normal vs atrofia de cuerpo ( $p<0.001$ ), gastritis crónica no atrófica vs atrofia de cuerpo ( $p<0.001$ ); **G-17:** normal vs gastritis crónica no atrófica ( $p=0.025$ ), normal vs atrofia de cuerpo ( $p<0.001$ ), gastritis crónica no atrófica vs atrofia de cuerpo ( $p=0.009$ ), atrofia de cuerpo vs atrofia de antro ( $p=0.05$ ); **AcHp:** normal vs gastritis crónica no atrófica ( $p<0.001$ ), gastritis crónica no atrófica vs atrofia de cuerpo ( $p=0.001$ ), atrofia de cuerpo vs atrofia de antro ( $p=0.046$ ).

	Normal (n=51)		Gastritis no atrófica (n=57)		Atrofia de cuerpo (n=9)		Atrofia de antro (n=3)	
	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM	Media	EEM
PG-I	91.93	8.22	103.14	7.46	14.76	3.64	86.33	8.22
PG-II	9.72	1.94	15.52	1.46	8.80	1.56	10.60	4.52
PG-I/PG-II	12.80	0.97	7.91	0.58	1.60	0.21	13.27	6.39
G-17	4.10	1.08	8.71	1.66	67.49	17.19	0.78	0.08
Hp-ab	9.90	1.23	93.15	7.30	30.34	10.31	78.54	20.17

A continuación se evaluó el rendimiento diagnóstico del panel de biomarcadores Gastropanel® para cada estadio patológico, teniendo en cuenta solo los pacientes con atrofia moderada o grave (GA2+). Los parámetros analizados se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Rendimiento diagnóstico del panel de biomarcadores Gastropanel®, según el estadio patológico y teniendo en cuenta solo los casos con atrofia moderada o grave (GA2+). Los resultados se expresan en % (IC95%). VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR +, cociente de probabilidad positiva; LR -, cociente de probabilidad negativa.

	Normal, % (IC95%)	Gastritis no atrófica, % (IC95%)	Atrofia de cuerpo, % (IC95%)	Atrofia de antro, % (IC95%)	Atrofia multifocal, % (IC95%)
Sensibilidad	89.4 (77.4-95.4)	89.8 (78.2-95.6)	52.9 (31-73.8)	30 (10.8-60.3)	-
Especificidad	87.7 (78.2-93.4)	81.7 (71.2-89)	100 (96.4-100)	100 (96.6-100)	-
VPP	82.4 (69.7-90.4)	77.2 (64.8-86.2)	100 (70.1-100)	100 (43.8-100)	-
VPN	92.8 (84.1-96.9)	92.1 (82.7-96.6)	92.8 (86.4-96.3)	94 (88.2-97.1)	-
LR+	7.25 (3.90-13.47)	4.90 (2.97-8.09)	-	-	-
LR-	0.12 (0.05-0.28)	0.12 (0.05-0.29)	0.47	0.7	-
Índice J de Youden	0.8	0.7	0.5	0.3	-
Exactitud	88.3 (81.4-92.9)	85.0 (77.5-90.3)	93.3 (87.4-96.6)	94.2 (88.4-97.1)	-

Profundizando en la evaluación de otros indicadores de rendimiento del GastroPanel®, se calculó además la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), cociente de probabilidad positiva y negativa (LR + y LR -), índice de J de Youden y exactitud diagnóstica (con IC del 95%), de PG-I <30 µg/l y de la proporción PG-I/PG-II <3 en la detección no invasiva de la gastritis atrófica moderada/grave de cuerpo (GAC2+), y de G-17 <1 pmol/l para el diagnóstico no invasivo de la gastritis atrófica moderada/grave de antro (GAA2+). Los resultados se muestran en las Tablas 23 y 24, respectivamente.

Tabla 23. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud diagnóstica de pepsinógeno-I y de la proporción pepsinógeno-I/pepsinógeno-II para diagnosticar la presencia de gastritis atrófica moderada o grave de cuerpo gástrico. Los resultados se expresan en % (IC95%). VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR +, cociente de probabilidad positiva; LR -, cociente de probabilidad negativa.

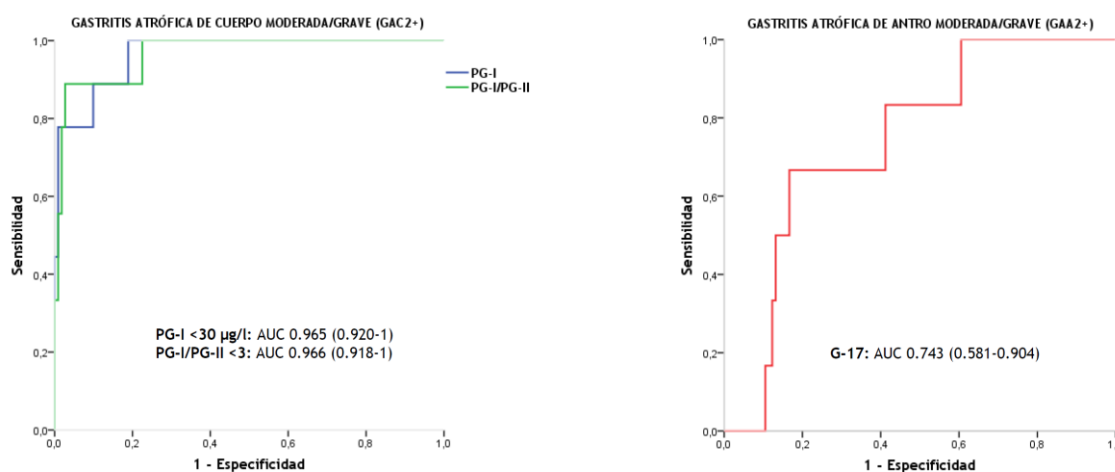
	PG-I < 30 µg/l	PG-I/PG-II < 3
Sensibilidad	77.8 (45.3-93.7)	88.9 (56.5-98.0)
Especificidad	99.1 (95.1-99.8)	96.4 (91.1-98.6)
VPP	87.5 (52.9-97.8)	66.7 (39.1-86.2)
VPN	98.2 (93.7-99.5)	99.1 (94.9-99.8)
LR+	86.33 (11.89-626.64)	24.67 (21.32-2147.54)
LR-	0.22 (0.07-0.76)	0.12 (0.02-0.73)
Índice J de Youden	0.8	0.9
Exactitud	97.5 (92.9-99.1)	95.8 (90.6-98.2)

Tabla 24. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud diagnóstica de gastrina-17 para diagnosticar la presencia de gastritis atrófica moderada o grave de antro gástrico. Los resultados se expresan en % (IC95%). VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR +, cociente de probabilidad positiva; LR -, cociente de probabilidad negativa.

	G-17 <1 pmol/l
<b>Sensibilidad</b>	66.7(30.1-90.3)
<b>Especificidad</b>	83.3 (75.4-89.1)
<b>VPP</b>	17.4 (7.0-37.1)
<b>VPN</b>	97.9 (92.8-99.4)
<b>LR+</b>	4.00 (1.99-8.05)
<b>LR-</b>	0.40 (0.13-1.26)
<b>Indice J de Youden</b>	0.5
<b>Exactitud</b>	82.5 (74.7-88.3)

Finalmente, se calculó la precisión diagnóstica de PG-I <30 µg/l y de la proporción PG-I/PG-II <3 para el diagnóstico de GAC2+ y de G-17 <1 pmol/l para el diagnóstico de GAA2+, respectivamente, mediante el área bajo la curva ROC (IC95%) (Figura 36).

Figura 36. Curvas ROC y área bajo la curva ROC (IC95%) para el diagnóstico de gastritis atrófica moderada/grave de cuerpo (GAC2+), según niveles PG-I y PG-I/PG-II, y de antro (GAA2+), según niveles de G-17.



Con estas curvas hemos podido optimizar los puntos de corte para estas 3 variables que, con los resultados de nuestra muestra quedarían de la siguiente manera: PG-I: 28.91 (S: 0.778, E: 0.991), PG-I/PG-II: 2.855 (S: 0.889, E: 0.973) y G-17: 0.985 (S: 0.667, E: 0.833).





## **DISCUSIÓN**



El presente estudio confirma las elevadas tasas de resistencia de *H. pylori* a los antibióticos de uso habitual en España, principalmente a levofloxacino (38.7%), rifampicina (33.3%), metronidazol (27%) y claritromicina (22.4%).<sup>194</sup> No se han detectado cepas resistentes a amoxicilina o tetraciclina. Cabe destacar además la elevada prevalencia de cepas resistentes a múltiples fármacos (14.2% de las cepas fueron resistentes a tres o cuatro antibióticos). En este contexto tanto el uso de CQT como BQT, como tratamiento erradicador de primera línea frente a *H. pylori*, son estrategias igualmente eficaces. La tasa de erradicación obtenida por ambos tratamientos fue similar y claramente superior a la tasa de erradicación recomendada del 90% (CQT 98.0% y BQT 94.4% en el análisis ITT).<sup>195</sup> Por otro lado, hemos observado una elevada prevalencia de gastritis atrófica moderada o grave (GA2+) en pacientes con DPNI (13.3%). Al evaluar todos los casos de atrofia (incluyendo también el grado leve), esta prevalencia aumentó hasta el 20%. Finalmente, el panel de biomarcadores serológicos GastroPanel® ha demostrado su utilidad en el cribado no invasivo de pacientes con atrofia moderada o grave de cuerpo gástrico (GAC2+), con una exactitud diagnóstica de 93.3% (IC95%: 87.4-96.6%). Además, para este objetivo diagnóstico, se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.965 (IC95%: 0.920-1) para PG-I <30 µg/l y de 0.966 (IC95%: 0.918-1) para la proporción PG-I/PG-II <3.

La eficacia de las pautas erradicadoras de *H. pylori* depende de múltiples factores, siendo la resistencia a los antibióticos<sup>66</sup> y el mal cumplimiento del paciente<sup>67</sup> los más relevantes. La mala adherencia al tratamiento es secundaria a varios factores, principalmente a regímenes de tratamiento complejos que requieren múltiples dosis diarias de diferentes fármacos o por efectos adversos de los antimicrobianos.<sup>196</sup> La prevalencia de la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos ha aumentado en todo el mundo durante las últimas dos décadas y es conocido que el consumo significativo de macrólidos está asociado con la aparición de resistencias a claritromicina.<sup>68,197</sup> Por ello, las guías recientes de práctica clínica recomiendan evaluar las resistencias locales para optimizar las estrategias de erradicación en cada país.<sup>47</sup>

Resulta evidente que la prevalencia de la gastritis atrófica, causada fundamentalmente por *H. pylori* y principal factor de riesgo conocido para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico, se encuentra infravalorada en el contexto de una patología tan frecuente como la dispepsia no investigada. Probablemente, el hecho de que no dispongamos de sintomatología específica de la presencia de atrofia de la mucosa gástrica, el significativo volumen de pacientes y que hasta el momento el pilar diagnóstico haya sido la evaluación de muestras histológicas obtenidas endoscópicamente, hayan contribuido a la subestimación de este problema. Por ello, disponer de una herramienta diagnóstica no invasiva, como los biomarcadores serológicos, permitirá identificar fácilmente a los sujetos en riesgo de desarrollar cáncer gástrico en los que estaría indicado su inclusión en programas específicos de vigilancia endoscópica.

#### **PARTE I: RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS DE *H. PYLORI* EN EL NOROESTE DE ESPAÑA**

La alta tasa de resistencia a claritromicina observada en este estudio (22.4%) es similar a la descrita en otras publicaciones recientes: 14.7%,<sup>75</sup> 17.9%,<sup>198</sup> 21.5%,<sup>199</sup> 17.6%,<sup>200</sup> 20%<sup>201</sup> o 21.1%<sup>202</sup> en otras zonas de España; 22.2% en Francia;<sup>203</sup> 17.5% en Europa,<sup>68</sup> o 23.7% en Corea.<sup>204</sup> Se han comunicado tasas incluso más altas de resistencia a claritromicina en España (51.2%),<sup>74</sup> Japón (38.8%),<sup>205</sup> y China (52.6%),<sup>206</sup> y, de forma anecdótica, también tasas de resistencia significativamente menor, como en Irlanda (9,3%).<sup>207</sup> Dado que la resistencia a la claritromicina puede disminuir la eficacia de la triple terapia estándar basada en claritromicina (omeprazol + claritromicina + amoxicilina) hasta en un 70%,<sup>208</sup> nuestros resultados refuerzan

la recomendación actual de evitar la triple terapia estándar con claritromicina como tratamiento erradicador de primera línea en España.<sup>47</sup> Sin embargo, algunos estudios han sugerido que las terapias cuádruples, secuenciales y concomitantes, son opciones efectivas para los pacientes que muestran resistencia a la claritromicina,<sup>78-80</sup> por lo que todavía podrían ser opciones válidas en áreas con altas tasas de resistencia a la claritromicina, pero teniendo en cuenta que la efectividad de estos regímenes terapéuticos se reduce en caso de resistencia dual a claritromicina y metronidazol.<sup>81,82</sup> En este sentido, nuestros datos muestran una tasa de resistencia dual claritromicina-metronidazol relativamente baja del 10%, por lo que teóricamente la terapia cuádruple concomitante todavía podría utilizarse como tratamiento de primera línea frente a *H. pylori* en nuestro medio.

Cabe señalar que la resistencia observada a levofloxacino (38.7%), una quinolona que se utiliza cada vez más en la terapia de erradicación de segunda línea, ha sido significativamente mayor de lo esperado en España y Europa. El estudio multicéntrico europeo mencionado anteriormente informó una tasa de resistencia al levofloxacino del 14.1%;<sup>68</sup> igualmente se han descrito tasas similares en Francia (15.4%)<sup>203</sup> y de 14.5%,<sup>75</sup> 13.9%,<sup>199</sup> y 6.7%<sup>74</sup> en España. En Asia se han descrito tasas de resistencia primaria incluso más altas a levofloxacino, hasta 28.1% en Corea,<sup>204</sup> 34% en Japón,<sup>205</sup> y 54.8% en China.<sup>206</sup> La tasa creciente de resistencias a levofloxacino en nuestro país está en consonancia con el alto consumo de quinolonas,<sup>68</sup> y podría traducirse en una reducción futura en la eficacia erradicadora de los regímenes que incluyen este antibiótico,<sup>209</sup> por lo que la evolución de la resistencia a levofloxacino debe ser reevaluada especialmente durante los próximos años. En conclusión, nuestros resultados desaconsejan el uso de levofloxacino como tratamiento empírico de *H. pylori* en nuestro medio, al menos como parte de regímenes triples.

En relación con la resistencia primaria a tetraciclina, nuestros resultados fueron los esperados (0%). Se han notificado tasas similares de resistencia a la tetraciclina en Europa (0.9%),<sup>68</sup> España (0%<sup>75</sup> y 0.6%<sup>74</sup>), y Francia (0%).<sup>203</sup> Estos resultados confirman que el uso de este antibiótico en terapias cuádruples con bismuto parece una opción ideal como tratamiento inicial frente a *H. pylori* en España.

El metronidazol se ha utilizado ampliamente para tratar infecciones, como las parasitarias o las infecciones genitales femeninas, y ese hecho podría contribuir a la alta tasa de resistencia que se encuentra en diferentes áreas geográficas. Sin embargo, en este estudio, la resistencia al metronidazol (27%) fue ligeramente más baja que la comunicada anteriormente: 45.1%<sup>75</sup> y 39.2%<sup>74</sup> en España, 34.9% en toda Europa,<sup>68</sup> 45.9% en Francia,<sup>203</sup> 29.1% en Irlanda,<sup>207</sup> o 63.4% en China.<sup>206</sup> Es conocido que la resistencia al metronidazol tiene un impacto clínico limitado en el tratamiento de *H. pylori*,<sup>208</sup> pero aun así podría estar indicado aumentar la dosis y/o la frecuencia de dosificación de este antibiótico, o administrarlo como parte de una terapia cuádruple con bismuto, para evitar cualquier impacto negativo de la resistencia al metronidazol en la erradicación de *H. pylori*.<sup>210-212</sup>

La resistencia de *H. pylori* a la amoxicilina es inusual. Además, existe evidencia previa que sugiere que la resistencia a la amoxicilina no reduce la eficacia del tratamiento.<sup>213</sup> Diversos estudios han comunicado resistencias a amoxicilina tan altas como el 8.5% en España<sup>74</sup> o el 4.4% en China<sup>206</sup> o más bajas como el 1.4% también en España,<sup>75</sup> 0.7% en Francia,<sup>203</sup> o 0.7% en toda Europa.<sup>68</sup> En nuestro caso, seis cepas parecían inicialmente ser resistentes a la

amoxicilina pero, ante este resultado inesperado, se volvió a comprobar la sensibilidad a la amoxicilina en todas ellas y ésta no pudo ser confirmada en ningún caso.

Aunque la rifampicina se utiliza raramente para el tratamiento de *H. pylori* en España, debe destacarse que en el presente estudio la resistencia a la rifampicina fue significativamente mayor (33.3%) que la observada previamente en Europa (1.1%),<sup>68</sup> Francia (0.7%),<sup>203</sup> o incluso en China (18.2%);<sup>206</sup> aunque recientemente también se han comunicado resultados similares en España (32%).<sup>74</sup> Este hecho puede relacionarse con el uso común de rifampicina para la tuberculosis, una enfermedad con una alta prevalencia en el noroeste de España.

Como se ha mencionado anteriormente, el amplio y frecuentemente uso inadecuado de antibióticos en muchas situaciones clínicas diferentes ha llevado a la aparición de cepas con múltiples resistencias a fármacos.<sup>214</sup> En nuestro estudio, encontramos una tasa preocupante de resistencia múltiple (14.2%), incluso más alta que la tasa mundial informada anteriormente (9.6%).<sup>215</sup>

Por otro lado, aunque estudios anteriores habían sugerido una mayor relación entre la tasa de resistencia a claritromicina en pacientes con enfermedad no ulcerosa frente a aquellos con enfermedad ulcerosa péptica,<sup>206,216,217</sup> nosotros no observamos dicha asociación. Sin embargo, sí identificamos una asociación entre la resistencia a claritromicina y a metronidazol y los diferentes grupos de edad, dado que no se encontró ningún caso de resistencia a claritromicina ni a metronidazol en pacientes mayores de 70 años, lo que podría explicarse, al menos en parte, por el patrón de consumo de estos antibióticos en nuestro medio. Aunque el número de casos puede ser escaso, este hecho podría sugerir que la triple terapia empírica clásica podría seguir siendo una alternativa válida en nuestro medio, pero exclusivamente pacientes mayores de 70 años.

De entre los distintos métodos que se pueden emplear para evaluar la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos, las tiras de prueba de CMI tras el cultivo convencional siguen siendo la técnica de referencia en la práctica clínica.<sup>218</sup> Este es un método fenotípico definitivo, pero lento y que requiere bacterias viables, pudiendo tener hasta un 10% de resultados falsos negativos debido a la contaminación de la muestra o la ausencia de crecimiento bacteriano en los medios de cultivo. Entre las técnicas basadas en cultivo, el método de dilución en agar es práctico para analizar un gran número de cepas,<sup>219</sup> pero cuando se analiza una cepa única o una pequeña cantidad de cepas, se prefieren las tiras reactivas de CMI.<sup>220</sup> El empleo de la técnica del cultivo tiene el principal inconveniente de testar solo una cepa de *H. pylori*.<sup>70</sup> Las pruebas moleculares son más rápidas y no requieren bacterias viables, pero son más caras y tienen una baja especificidad y una alta tasa de resultados falsos negativos.

Los puntos fuertes del presente estudio son el diseño prospectivo y el uso de una metodología uniforme, ya que todas las biopsias fueron obtenidas y procesadas en una instalación común y siguiendo un estricto protocolo. Además, se empleó el método habitualmente más utilizado en la práctica clínica para evaluar la resistencia a los antibióticos. En cuanto a los inconvenientes del estudio deben mencionarse algunos factores: en primer lugar, observamos una prevalencia de *H. pylori* (49.8%) inferior a la esperada (70%),<sup>43</sup> lo que posiblemente ha llevado a una subestimación del tamaño muestral (se muestra el IC del 95% de las tasas de resistencia para minimizar esta limitación); en segundo lugar, hemos observado una tasa de cultivos fallidos (23%) superior a la esperada (10%), a pesar de la manipulación inmediata de las muestras; por último, dado que las resistencias antibióticas dependen principalmente del patrón local de uso

de antibióticos en la población general, las altas tasas de resistencia aquí observadas no deberían generalizarse a otras áreas geográficas.

En conclusión, las resistencias primarias de *H. pylori* a diferentes antibióticos son elevadas en el noroeste de España. La alta resistencia a la claritromicina implica que la terapia triple estándar ya no puede considerarse como un régimen de erradicación empírico de primera línea eficaz en nuestro medio. Además, el rápido aumento de la tasa de resistencia a levofloxacino también puede desaconsejar su uso en regímenes de erradicación empíricos en nuestra región.

## **PARTE II: EFICACIA DE LAS TERAPIAS CUÁDRUPLES COMO PRIMERA LÍNEA FRENTE A *H. PYLORI* EN UN ÁREA DE ALTA RESISTENCIA A LA CLARITROMICINA**

El presente estudio muestra que el uso de tanto CQT como de BQT, como tratamientos de erradicación de primera línea contra *H. pylori*, es una estrategia igualmente eficaz y segura en un área de alta resistencia a claritromicina (22.4%) pero relativamente baja resistencia dual claritromicina-metronidazol (10%). Estos resultados fueron incluso ligeramente superiores a lo esperado según los estudios más recientes que informaron tasas de erradicación que oscilan entre el 83% y el 95% con CQT<sup>80,201,221-232</sup> y entre el 80% y el 95% con BQT.<sup>79,212,233-240</sup> Dado que las tasas de erradicación con las diferentes terapias dependen del patrón de resistencia local de *H. pylori* a los antibióticos, nuestros resultados son específicos de nuestra región y solo se podrían aplicar en áreas con tasas similares de resistencia a los antibióticos principales.

En relación con la frecuencia de eventos adversos, ésta fue similar con ambos tratamientos (56% con CQT vs 46.3% con BQT,  $p=0.323$ ). Estos resultados también concuerdan con los aportados por estudios previos.<sup>212,233</sup> Los eventos adversos referidos fueron generalmente leves e incluyeron diarrea, náuseas y vómitos y dolor abdominal. Como era de esperar, solo los pacientes que recibieron BQT informaron de la presencia de heces negras (este hecho debe explicarse claramente a los pacientes en el momento de la prescripción para evitar cualquier mala interpretación). Solo un paciente de cada grupo tuvo que suspender el tratamiento en nuestro estudio debido a eventos adversos significativos. Los efectos secundarios gastrointestinales más comunes asociados con la terapia con antibióticos incluyen diarrea, náuseas, vómitos, distensión abdominal y dolor abdominal que pueden afectar la adherencia al tratamiento,<sup>241</sup> con el consiguiente riesgo de fracaso terapéutico y desarrollo de resistencia a los antibióticos. La adición de ciertos probióticos (diferentes cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, *S. boulardii*) puede disminuir los efectos de los antibióticos en la microbiota intestinal,<sup>242</sup> mejorando la adherencia al tratamiento y conduciendo a una mayor tasa de erradicación de *H. pylori*. A pesar de su beneficio potencial, los Consensos actuales no recomiendan la asociación de los probióticos a los tratamientos de erradicación,<sup>42,47</sup> por lo que, conforme a esta evidencia, nosotros tampoco asociamos probióticos al tratamiento erradicador en el presente protocolo.

Entre las limitaciones del estudio debemos mencionar el limitado tamaño muestral y la no aleatorización de los pacientes a cada uno de los brazos de tratamiento. En cuanto al tamaño de la muestra, la inclusión de pacientes se interrumpió una vez analizados los datos de los primeros cien pacientes, dado que los resultados obtenidos con ambos tratamientos fueron muy similares, se consideró muy improbable la posibilidad de informar sobre la superioridad de cualquiera de ellos. La no aleatorización fue incluida en el diseño del estudio para describir la eficacia en la práctica clínica real; de esta manera, los pacientes recibieron una terapia u otra a discreción del médico que prescriptor. Las características basales de los pacientes que recibieron CQT y BQT

fueron similares y, por lo tanto, el impacto de un posible sesgo de selección de pacientes es limitado. Finalmente, aunque cabe mencionar que no se realizó cultivo de *H. pylori*, lo que podría considerarse como una limitación del estudio, recientemente habíamos evaluado los patrones de resistencia de las cepas de *H. pylori* en nuestra área, por lo que muy probablemente éstas permanecieron igual en el momento en que se llevó a cabo el presente estudio.

En conclusión, tanto el uso de CQT o BQT como tratamiento de primera línea contra *H. pylori* en un área con una alta tasa de resistencia a la claritromicina pero baja resistencia dual a la claritromicina y al metronidazol, es una estrategia segura y eficaz.

### PARTE III: PREVALENCIA DE GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA EN PACIENTES CON DISPEPSIA NO INVESTIGADA

La prevalencia de atrofia en DPNI observada en el presente estudio (13.3% de atrofia moderada o grave (GA2+); 20% de cualquier grado de atrofia), es claramente superior a lo esperado y publicado en nuestro medio (prevalencia de atrofia en pacientes dispépticos en España: 5%).<sup>187</sup>

Aunque algún estudio previo ha sugerido la posible asociación entre síntomas y la presencia de atrofia de la mucosa gástrica,<sup>243,244</sup> clásicamente la gastritis atrófica ha sido habitualmente considerada como una enfermedad “asintomática”. De hecho, en el actual estudio no se ha podido demostrar ninguna asociación entre sintomatología dispéptica y la presencia de atrofia de la mucosa gástrica. Solo los vómitos se asociaron con la presencia de atrofia gástrica en el antro en el análisis univariable, pero esta asociación no fue confirmada posteriormente en el análisis multivariable. De todos modos, podría ser planteable el empleo de este síntoma como una pista clínica para la indicación de la gastroscopia en la DPNI.

Sin embargo, se ha detectado una asociación entre la presencia de anticuerpos anti-CPG y la atrofia de la mucosa de cuerpo gástrico (O.R. 17.622, IC95% 1.982-156.663, p=0.01). Obviamente, todos los casos de atrofia de cuerpo gástrico catalogados como de origen autoinmune (7 casos, 5.8% de la muestra) presentaban anticuerpos anti-CPG, aunque en el global de la muestra se detectaron 41 casos (34.2%) con anticuerpos anti-CPG positivos. Este hecho debe explicarse teniendo en cuenta la íntima relación entre *H. pylori* y la autoinmunidad. La gastritis autoinmune es una forma especial de gastritis crónica atrófica, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos circulantes contra la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa) la bomba de protones gástrica localizada en las células parietales (anticuerpos anti-célula parietal).<sup>245</sup> Varios estudios previos han informado de que un número considerable de pacientes con infección por *H. pylori* (hasta el 20%) también expresaron autoanticuerpos contra H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa.<sup>246-248</sup> Sobre esta base, se ha planteado la hipótesis de que la gastritis autoinmune clásica podría estar desencadenada por la infección por *H. pylori*.<sup>249</sup> Por otro lado, más recientemente un extenso estudio poblacional en Alemania ha sugerido que la presencia de anticuerpos anti-CPG podría desempeñar un papel en el desarrollo de atrofia gástrica, independientemente de la infección por *H. pylori*.<sup>250</sup> La patogenia de esta respuesta inmunológica no está clara, e incluso la presencia de estos anticuerpos podría preceder muchos años a las lesiones atróficas en el estómago.

Por último, destacar la ausencia de asociación entre la presencia de *H. pylori* y la atrofia de la mucosa gástrica en nuestra serie, hecho que muy probablemente se explique por el limitado tamaño muestral evaluado. Precisamente ésta sería la limitación fundamental de este estudio, ya que éste no fue diseñado para el propósito para el cual se analizaron los datos, ya que se

emplearon las variables recogidas para los pacientes del estudio de biomarcadores (ver Parte IV: Biomarcadores serológicos en el cribado de gastritis atrófica moderada/grave en DPNI).

En conclusión, la prevalencia de gastritis atrófica en pacientes dispépticos en nuestro medio es significativamente mayor de la esperada. La presencia de anticuerpos anti-CPG podría ser un complemento útil de otros marcadores ya establecidos, como los pepsinógenos y *H. pylori* en la detección de la atrofia gástrica.

#### PARTE IV: BIOMARCADORES SEROLÓGICOS EN EL CRIBADO DE GASTRITIS ATRÓFICA MODERADA/GRAVE EN PACIENTES CON DISPEPSIA NO INVESTIGADA

El panel de biomarcadores serológicos GastroPanel® ha demostrado ser una herramienta eficaz para el cribado no invasivo de pacientes con dispepsia no investigada, permitiendo detectar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico, esto es, pacientes con atrofia moderada o grave de cuerpo gástrico (GAC2+). Estos datos demuestran consistentemente que PG-I y la proporción PG-I/PG-II son predictores sensibles y altamente específicos de la atrofia de cuerpo gástrico moderada o grave (GAC2+).

En nuestro estudio hemos comprobado además una buena correlación entre el diagnóstico funcional del Gastropanel® y el diagnóstico histológico (índice *kappa* ponderado: 0.75), cuando se fijó como objetivo la detección de atrofia moderada o grave (GA2+). Sin embargo, la concordancia entre ambos métodos es menor si se incluyen en el análisis los casos de atrofia leve (índice *kappa* ponderado: 0.65). Por ello, nuestros resultados respaldan el empleo de la atrofia moderada o grave (GA2+) como el objetivo diagnóstico para calcular los indicadores de rendimiento de PG-I y/o de la proporción PG-I/PG-II. Diversos estudios previos están en consonancia con nuestros resultados,<sup>132,134,136,139</sup> aunque otros han informado de resultados claramente inferiores.<sup>22</sup> Las posibles variaciones en los distintos estudios deberían relacionarse con los distintos valores de corte utilizados pero, sobre todo, con la exactitud del diagnóstico histológico de la gastritis atrófica, ya que muy probablemente han sido influidos negativamente al haber incluido a la atrofia leve en los análisis, ya que éste es un diagnóstico poco reproducible,<sup>251</sup> tanto en el antro como en el cuerpo (*kappa* ponderado 0.26 y 0.43, respectivamente). Por tanto, consideramos que la atrofia leve no debe ser incluida dentro del objetivo diagnóstico final del estudio, debido a un posible sesgo de clasificación errónea.<sup>139</sup>

El perfil de los cuadro biomarcadores analizados en este estudio sigue los patrones previstos, confirmando nuevamente la estrecha correlación entre las cinco categorías diagnósticas de GastroPanel® y las de la clasificación USS.<sup>1,131,139</sup> Además, el perfil de los biomarcadores resultó muy similar, tanto al clasificar los pacientes en grupos según el resultado histológico como al clasificarlos en grupos según los resultados analíticos de GastroPanel®. Hoy en día, está establecido que los niveles plasmáticos de PG-I y la gravedad de la atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico muestran una relación prácticamente lineal<sup>1</sup> y que tanto PG-I como la proporción PG-I/PG-II son en la actualidad, y según las Guías de Práctica Clínica, “la mejor prueba no invasiva para el diagnóstico de gastritis atrófica”.<sup>47,58,104</sup> Históricamente, se han utilizado varios puntos de corte de PGs para evaluar el riesgo de cáncer gástrico: (a) PGI  $\leq 70$   $\mu\text{g/l}$  y proporción PG-I/PG-II  $\leq 3$ , ampliamente aceptado en Japón, con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 73%;<sup>135</sup> b) PGI  $\leq 50$   $\mu\text{g/l}$  y proporción PG-I/PG-II  $\leq 3$ ; y (c) PGI  $\leq 30$   $\mu\text{g/l}$  y proporción PG-I/PG-II  $\leq 2$ . Estos últimos puntos de corte reflejan la atrofia más grave y, por tanto, el mayor riesgo de cáncer, con una sensibilidad del 37% y una especificidad del 96%.<sup>132</sup> En nuestro estudio, empleando los puntos de corte PGI  $< 30$   $\mu\text{g/l}$  y proporción PG-I/PG-

II <3, obtuvimos resultados muy superiores, con una sensibilidad de 77.8% y especificidad de 99.1% para PG-I  $\leq$ 30  $\mu$ g/l, y una sensibilidad de 88.9% y especificidad de 96.4% para PG-I/PG-II <3.

Como era previsible, el rendimiento diagnóstico de G-17b para el objetivo diagnóstico de gastritis atrófica de antro moderada/grave (GAA2+) fue inferior, con una sensibilidad de 66.7% (IC95%: 30.1-90.3%) y especificidad de 83.3% (IC95% 75.4-89.1), y con un área bajo la curva ROC de 0.743 (IC95%:0.581-0.904). A pesar de ello, estas cifras son incluso superiores a las publicadas en otros estudios donde se evaluó la G-17b como indicador de gastritis atrófica de antro.<sup>131,252</sup> De todos modos, el valor del Gastropanel® en la detección de atrofia moderada o grave de antro no es tan evidente como para la atrofia de cuerpo gástrico, probablemente interferido por el hecho de que la regulación de G-17 sea mucho más compleja que en el caso de los pepsinógenos ya que, como se ha visto previamente, los niveles bajos de G-17 no son exclusivamente inherentes a la atrofia de la mucosa de antro gástrico, sino que también pueden reflejar una elevada producción de ácido; una distinción precisa entre ambos escenarios solo podría hacerse midiendo los niveles de G-17 después de su estimulación (la falta de aumento de la producción de G-17 tras su estimulación es un indicador específico de atrofia de la mucosa de antro gástrico). Por tanto, cualquier biomarcador que esté regulado por más de un factor no puede ser un indicador muy específico de solo uno de ellos. De hecho, los fabricantes de los distintos paneles de biomarcadores, en concreto del Gastropanel®, no recomiendan el uso de G-17 para el diagnóstico de gastritis atrófica antral,<sup>139</sup> ya que los resultados publicados en este sentido son mucho más inconsistentes que con los pepsinógenos, indicando que la G-17 como marcador sérico de atrofia antral necesita de mayor evaluación.<sup>253</sup> Para simplificar la logística de nuestro protocolo, y al igual que en multitud de estudios previos, solo se determinó la G-17 en ayunas (G-17b), sin repetir su determinación tras estimulación proteica (G-17s), por lo que no es posible discriminar fehacientemente entre la presencia de gastritis atrófica antral y la elevada producción de ácido como causantes de los niveles bajos de G-17b. Además, dada la inestabilidad de G-17 en suero, su determinación puede requerir el uso previo de soluciones estabilizadoras. En nuestro protocolo no se contempló la adición del estabilizador de gastrina, dado que las muestras se procesaron y congelaron a -80 °C inmediatamente y, siguiendo las instrucciones del fabricante, no se considera necesaria la adición del estabilizador de gastrina si las muestras se procesan y congelan inmediatamente.

Por último, en relación con los biomarcadores no se debe olvidar que éstos son útiles como pruebas de detección de sujetos con alto riesgo de cáncer gástrico (gastritis atrófica moderada o grave), pero no han demostrado utilidad para la detección del cáncer gástrico por lo que no deben considerarse un marcador tumoral. Como se ha mencionado, los biomarcadores reflejan con fiabilidad el grado de atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico pero no poseen el mismo valor para evaluar la atrofia limitada a la mucosa del antro gástrico, un componente por otro lado frecuente en los procesos preneoplásicos gástricos.<sup>130</sup> Este hecho podría explicar la presencia de valores normales de PG-I en algunos pacientes con carcinoma gástrico distal;<sup>91</sup> de hecho, el caso de cáncer gástrico antral observado en nuestra serie presentaba niveles de PG-I normales (91.5  $\mu$ g/l) pero con una proporción PG-I/PG-II claramente patológica (2.6). Además, los biomarcadores son de mayor utilidad para predecir el riesgo de cáncer gástrico de tipo intestinal que de tipo difuso<sup>254,255</sup> ya que, muchos de los pacientes con adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal pueden presentar atrofia multifocal de la mucosa gástrica, incluidos cambios atróficos que afecten a la mucosa del cuerpo, con el consiguiente descenso de los niveles de PG-I.

En relación con la concordancia inter-observador al evaluar los distintos parámetros histológicos, y en consonancia con la evidencia previa,<sup>114</sup> nuestros datos muestran una mejor concordancia inter-observador para el diagnóstico histológico de metaplasia intestinal que para el de atrofia en general. A pesar de ello hemos decidido emplear el sistema OLGA frente al OLGIM porque la definición actual de atrofia tiene en cuenta a los dos fenotipos de atrofia, esto es, a la pérdida glandular con su reemplazo por fibrosis y al fenotipo metaplásico y, en nuestra serie, hemos observado un porcentaje considerable de atrofia no metaplásica (50%), que hubiera sido descartada en el caso de emplear solo el sistema OLGIM.

Por otro lado, los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), ampliamente empleados en la práctica clínica rutinaria pueden aumentar tanto el valor de PG en suero (especialmente PG-I) como el valor de G-17. En nuestro estudio, un porcentaje elevado de pacientes (80.8%) recibía dicho fármaco, que fue suspendido según protocolo al menos 4 semanas antes de la obtención de muestra para el estudio de biomarcadores, por lo que los niveles de los biomarcadores observados deben considerarse como los niveles basales de cada paciente.<sup>256</sup>

A pesar de que no se trataba del objetivo del estudio, hay que destacar la mínima prevalencia de lesiones macroscópicas significativas en nuestra serie endoscópica (5.8%). Teniendo en cuenta solo la presencia de displasia, OLGA III/IV o cáncer gástrico, la gastroscopia podría haberse evitado hasta en el 93.3% de los pacientes dispépticos evaluados (si añadimos los diagnósticos de úlcera y de pólipos gástricos, el porcentaje de gastroscopias necesarias habría aumentado ligeramente, ya que la endoscopia podría haberse evitado en el 88.3% de los casos).

Para finalizar, nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la población del estudio procedía de una zona de alta prevalencia de *H. pylori* en el noroeste de España (prevalencia *H. pylori* en la muestra de 52.5%), cifra incluso ligeramente más elevada que la observada previamente por nuestro grupo en el mismo contexto clínico (ver Parte I: Resistencias antibióticas de *H. pylori* en el Noroeste de España), por lo que este dato se debe tener en cuenta al generalizar nuestros resultados a otras poblaciones. En segundo lugar, la prevalencia en nuestra serie de atrofia moderada o grave de la mucosa gástrica (GA2+), que es la que se ha empleado como objetivo diagnóstico del estudio, ha sido ligeramente inferior a lo esperado (13.3%), ya que para el cálculo del tamaño muestral se utilizó una estimación de la prevalencia de atrofia global del 20% (esta cifra sí coincide con la prevalencia de cualquier tipo de atrofia en nuestra serie, incluyendo también los casos de atrofia leve); para contrarrestar este factor, al menos en parte, hay que tener en cuenta que el tamaño muestral final también fue ligeramente mayor que el calculado “*a priori*” (120 por 108 pacientes, respectivamente).

En conclusión, el panel de biomarcadores serológicos GastroPanel® constituye una herramienta eficaz para el cribado no invasivo de pacientes dispépticos, detectando eficazmente aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico, esto es, paciente con gastritis atrófica moderada o grave del cuerpo gástrico.



## **CONCLUSIONES**



**CONCLUSIONES PRINCIPALES**

1. Las resistencias primarias de *H. pylori* a diferentes antibióticos son elevadas en el noroeste de España. La alta resistencia a claritromicina observada (22.4%) implica el abandono de la triple terapia estándar empírica en nuestro medio. El rápido aumento de la tasa de resistencia a levofloxacin (38.7%) también puede desaconsejar su uso en regímenes de erradicación empíricos en nuestra región.
2. Como tratamiento de primera línea contra *H. pylori*, las cuádruples terapias, concomitante o con bismuto, son estrategias igualmente eficaces (eficacia 98% vs 94.4%, respectivamente).
3. La prevalencia de gastritis atrófica moderada o grave en pacientes con dispepsia no investigada en nuestro medio es elevada (13.3%) y es significativamente mayor de la esperado.
4. El panel de biomarcadores serológicos GastroPanel® constituye una herramienta eficaz para el cribado no invasivo de pacientes dispépticos, detectando eficazmente aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico, esto es, pacientes con gastritis atrófica moderada o grave del cuerpo gástrico (exactitud diagnóstica 93.3%).

**CONCLUSIONES SECUNDARIAS**

5. La mitad de los pacientes con dispepsia no investigada en nuestro medio están infectados por *H. pylori*.
6. La tasa de resistencia dual a claritromicina-metronidazol es relativamente baja (10%), por lo que la terapia cuádruple concomitante todavía es aplicable como tratamiento de primera línea frente a *H. pylori* en nuestro medio.
7. La tasa de resistencia múltiple de *H. pylori* (resistencia a más de 3 antibióticos) en nuestro medio es mayor de lo esperado (14.2%).
8. Pese a seguir un estricto protocolo microbiológico, la tasa de resultados falsos negativos del cultivo de *H. pylori* ha sido mayor de lo esperado (23%).
9. No se identificó ningún caso de resistencia a claritromicina ni a metronidazol en pacientes mayores de 70 años, por lo que la triple terapia empírica clásica podría seguir siendo una alternativa válida en nuestro medio únicamente en este subgrupo de pacientes.
10. La aparición de eventos adversos con las cuádruples terapias no es infrecuente (46.3% con la cuádruple terapia con bismuto frente a 56% frente a la cuádruple concomitante sin bismuto).
11. La mayoría de los efectos secundarios descritos con ambos tratamientos fueron de carácter leve.
12. El cumplimiento terapéutico con ambas terapias cuádruples fue excelente (98% en ambos casos).
13. No se ha podido identificar ningún síntoma específico de la presencia de atrofia de la mucosa gástrica.
14. La presencia de anticuerpos anti-células parietales gástricas podría ser un complemento útil de otros marcadores ya establecidos, como los pepsinógenos, en el cribado de la atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico.
15. En pacientes con dispepsia no investigada sin signos de alarma, la prevalencia de cambios displásicos en la mucosa gástrica no es despreciable (5.8%)

16. Según el panel de biomarcadores serológicos Gastropanel®, menos de la mitad de los pacientes con dispepsia no investigada en nuestro medio (42.5%) poseen una mucosa gástrica fisiológicamente normal.
17. La concordancia inter-observador es muy buena para el diagnóstico histológico de metaplasia intestinal y débil para el diagnóstico histológico de atrofia clásica.
18. La prevalencia de alteraciones endoscópicas significativas es baja en pacientes con dispepsia no investigada (5.8%).





## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskis L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):136-147. doi:10.3109/00365521.2011.645501
2. 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
3. Di Mario F, Goni E. Gastric acid secretion: changes during a century. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(6):953-965. doi:10.1016/j.bpg.2014.10.006
4. Hoffmann W. Regeneration of the gastric mucosa and its glands from stem cells. *Curr Med Chem.* 2008;15(29):3133-3144. doi:10.2174/092986708786848587
5. Karam SM. A focus on parietal cells as a renewing cell population. *World J Gastroenterol.* 2010;16(5):538-546. doi:10.3748/wjg.v16.i5.538
6. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1842-1860. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.021
7. Vakil N. Physiology of gastric acid secretion. En M. Feldman (Ed.), *UptoDate. UptoDate.* Published online 2020.
8. McColl KEL, El-Omar E. How does H. pylori infection cause gastric cancer? *Keio J Med.* 2002;51 Suppl 2:53-56. doi:10.2302/kjm.51.supplement2\_53
9. Johansson M, Synnerstad I, Holm L. Acid transport through channels in the mucous layer of rat stomach. *Gastroenterology.* 2000;119(5):1297-1304. doi:10.1053/gast.2000.19455
10. Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T. The gastrins: their production and biological activities. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:119-139. doi:10.1146/annurev.physiol.63.1.119
11. Waldum HL, Hauso Ø, Fossmark R. The regulation of gastric acid secretion - clinical perspectives. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(2):239-256. doi:10.1111/apha.12208
12. Bitziou E, Patel BA. Simultaneous detection of gastric acid and histamine release to unravel the regulation of acid secretion from the guinea pig stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(3):G396-403. doi:10.1152/ajpgi.00548.2011
13. Dimaline R, Varro A. Novel roles of gastrin. *J Physiol.* 2014;592(14):2951-2958. doi:10.1113/jphysiol.2014.272435
14. Schmidt WE, Schmitz F. Cellular localization of cholecystokinin receptors as the molecular basis of the periperipheral regulation of acid secretion. *Pharmacol Toxicol.* 2002;91(6):351-358. doi:10.1034/j.1600-0773.2002.910612.x
15. Schubert ML, Makhlof GM. Gastrin secretion induced by distention is mediated by gastric cholinergic and vasoactive intestinal peptide neurons in rats. *Gastroenterology.* 1993;104(3):834-839. doi:10.1016/0016-5085(93)91020-i
16. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, et al. Hypergastrinaemia during long-term omeprazole therapy: influences of vagal nerve function, gastric emptying and Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(7):605-612.

- doi:10.1046/j.1365-2036.1998.00349.x
17. Murugesan SVM, Varro A, Pritchard DM. Review article: Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(10):1055-1068. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03976.x
  18. Rehfeld JF, Gingras M-H, Bardram L, Hilsted L, Goetze JP, Poitras P. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology.* 2011;140(5):1444-1453. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.051
  19. Fox JG, Rogers AB, Ihrig M, et al. Helicobacter pylori-associated gastric cancer in INS-GAS mice is gender specific. *Cancer Res.* 2003;63(5):942-950. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615707>
  20. Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in Helicobacter pylori-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology.* 2011;140(1):210-220. doi:10.1053/j.gastro.2010.09.048
  21. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol.* 2009;15(1):1-16. doi:10.3748/wjg.15.1
  22. McNicholl AG, Forné M, Barrio J, et al. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(9):941-948. doi:10.1097/MEG.0000000000000132
  23. Higham AD, Dimaline R, Varro A, et al. Octreotide suppression test predicts beneficial outcome from antrectomy in a patient with gastric carcinoid tumor. *Gastroenterology.* 1998;114(4):817-822. doi:10.1016/s0016-5085(98)70596-7
  24. Moore AR, Boyce M, Steele IA, Campbell F, Varro A, Pritchard DM. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One.* 2013;8(10):e76462. doi:10.1371/journal.pone.0076462
  25. Zeng N, Athmann C, Kang T, et al. PACAP type I receptor activation regulates ECL cells and gastric acid secretion. *J Clin Invest.* 1999;104(10):1383-1391. doi:10.1172/JCI7537
  26. Kinoshita Y, Nakata H, Kishi K, Kawanami C, Sawada M, Chiba T. Comparison of the signal transduction pathways activated by gastrin in enterochromaffin-like and parietal cells. *Gastroenterology.* 1998;115(1):93-100. doi:10.1016/s0016-5085(98)70369-5
  27. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21(6):636-643. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220038>
  28. Samloff IM. Peptic ulcer: the many proteinases of aggression. *Gastroenterology.* 1989;96(2 Pt 2 Suppl):586-595. doi:10.1016/s0016-5085(89)80054-x
  29. Rotte A, Pasham V, Bhandaru M, et al. Regulation of gastric acid secretion by PKB/Akt2. *Cell Physiol Biochem.* 2010;25(6):695-704. doi:10.1159/000315089
  30. Ayazi S, Leers JM, Oezcelik A, et al. Measurement of gastric pH in ambulatory

- esophageal pH monitoring. *Surg Endosc.* 2009;23(9):1968-1973. doi:10.1007/s00464-008-0218-0
31. Giouvanoudi AC, Spyrou NM. Epigastric electrical impedance for the quantitative determination of the gastric acidity. *Physiol Meas.* 2008;29(11):1305-1317. doi:10.1088/0967-3334/29/11/006
  32. Clough MRI, Axon ATR. The Calcium Carbonate Breath Test, a noninvasive test of stimulated gastric acid secretion: preliminary communication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(3):266-272. doi:10.1097/MEG.0b013e328321837e
  33. Tóth E, Sjölund K, Thorsson O, Thorlaciuss H. Evaluation of gastric acid secretion at endoscopy with a modified Congo red test. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(2):254-259. doi:10.1016/s0016-5107(02)70187-9
  34. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet (London, England).* 1984;1(8390):1311-1315. doi:10.1016/s0140-6736(84)91816-6
  35. Li X-X, Wong GL-H, To K-F, et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One.* 2009;4(11):e7985. doi:10.1371/journal.pone.0007985
  36. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol.* 2012;4. doi:10.3402/jom.v4i0.9367
  37. Martinsen TC, Bergh K, Waldum HL. Gastric juice: a barrier against infectious diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96(2):94-102. doi:10.1111/j.1742-7843.2005.pto960202.x
  38. Manson JM, Rauch M, Gilmore MS. The commensal microbiology of the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol.* 2008;635:15-28. doi:10.1007/978-0-387-09550-9\_2
  39. Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(5):G922-9. doi:10.1152/ajpgi.2001.280.5.G922
  40. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature.* 2007;445(7130):915-918. doi:10.1038/nature05562
  41. 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
  42. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(10):697-721. doi:10.1016/j.gastrohep.2016.05.003
  43. Macenlle García R, Gayoso Diz P, Sueiro Benavides RA, Fernández Seara J. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the general adult population of the province of Ourense. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98(4):241-248. doi:10.4321/s1130-01082006000400003

44. Sipponen P, Maaros H-I. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):657-667. doi:10.3109/00365521.2015.1019918
45. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2014;19 Suppl 1:1-5. doi:10.1111/hel.12165
46. Axon AT. Review article: is Helicobacter pylori transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(6):585-588. doi:10.1111/j.1365-2036.1995.tb00426.x
47. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
48. IARC Helicobacter Pylori Working Group (2014). *Helicobacter Pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8). Available from: [Http://Www.Iarc.Fr/E/](http://www.iarc.fr/E/); 2014.
49. Ghoshal UC, Chaturvedi R, Correa P. The enigma of Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Indian J Gastroenterol*. 2010;29(3):95-100. doi:10.1007/s12664-010-0024-1
50. Feldman M, Cryer B, Lee E. Effects of Helicobacter pylori gastritis on gastric secretion in healthy human beings. *Am J Physiol*. 1998;274(6):G1011-7. doi:10.1152/ajpgi.1998.274.6.G1011
51. Karnes WE, Samloff IM, Siurala M, et al. Positive serum antibody and negative tissue staining for Helicobacter pylori in subjects with atrophic body gastritis. *Gastroenterology*. 1991;101(1):167-174. doi:10.1016/0016-5085(91)90474-y
52. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1005-1009. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07426.x
53. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, et al. [III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(5):340-374. doi:10.1016/j.gastrohep.2013.01.011
54. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of Helicobacter pylori infection. *Dig Liver Dis*. 2005;37(12):899-906. doi:10.1016/j.dld.2005.09.006
55. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(2):138-141. doi:10.1080/003655200750024290
56. Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1808-1825. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x
57. Bai Y, Li Z-S, Zou D-W, et al. Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of Helicobacter pylori infection and upper gastrointestinal malignancy: an

- endoscopic database review of 102,665 pat. *Gut*. 2010;59(6):722-728. doi:10.1136/gut.2009.192401
58. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-1367. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252
  59. Yanaoka K, Oka M, Ohata H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J cancer*. 2009;125(11):2697-2703. doi:10.1002/ijc.24591
  60. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med*. 2009;151(2):121-128. doi:10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00009
  61. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g3174. doi:10.1136/bmj.g3174
  62. de Vries AC, van Grieken NCT, Looman CWN, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945-952. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.071
  63. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut*. 2003;52(8):1111-1116. doi:10.1136/gut.52.8.1111
  64. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(9):2100-2115. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41688.x
  65. O'Connor A, Lamarque D, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2017. *Helicobacter*. 2017;22 Suppl 1. doi:10.1111/hel.12410
  66. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):280-322. doi:10.1128/CMR.00033-06
  67. O'Connor JPA, Taneike I, O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? *Therap Adv Gastroenterol*. 2009;2(5):273-279. doi:10.1177/1756283X09337342
  68. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42. doi:10.1136/gutjnl-2012-302254
  69. Graham DY, Shiotani A. Which Therapy for *Helicobacter pylori* Infection? *Gastroenterology*. 2012;143(1):10-12. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.012
  70. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):514-533. doi:10.1111/apt.13497
  71. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148(4):719-31.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.040

72. Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asl YM. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol.* 2015;5(3):164-174. doi:10.5662/wjm.v5.i3.164
73. Molina-Infante J, Gisbert JP. Actualización de la eficacia de la terapia triple para la infección por *Helicobacter pylori* y de la resistencia a claritromicina en España (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(6):375-381. doi:10.1016/j.gastrohep.2013.02.006
74. Alarcón T, Urruzuno P, Martínez MJ, et al. Antimicrobial susceptibility of 6 antimicrobial agents in *Helicobacter pylori* clinical isolates by using EUCAST breakpoints compared with previously used breakpoints. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(5):278-282. doi:10.1016/j.eimc.2016.02.010
75. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(1):170-173. doi:10.1093/jac/dkr410
76. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* “rescue” regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(6):1047-1057. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01276.x
77. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter.* 2007;12(4):275-278. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00518.x
78. Liou J-M, Chen C-CC-C, Chen M-J, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet (London, England).* 2013;381(9862):205-213. doi:10.1016/S0140-6736(12)61579-7
79. Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(2):79-88. doi:10.1038/nrgastro.2010.210
80. Wu D-C, Hsu P-I, Wu J-Y, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(1):36-41.e1. doi:10.1016/j.cgh.2009.09.030
81. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ.* 2013;347:f4587. doi:10.1136/bmj.f4587
82. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012;5:23-34. doi:10.2147/CEG.S25419
83. Pizzi M, Saraggi D, Fassan M, Megraud F, Di Mario F, Rugge M. Secondary prevention of epidemic gastric cancer in the model of *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Dig Dis.* 2014;32(3):265-274. doi:10.1159/000357857
84. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5191-5204. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5191
85. Rugge M, Capelle LG, Cappellesso R, Nitti D, Kuipers EJ. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Pract Res Clin*

- Gastroenterol.* 2013;27(2):205-223. doi:10.1016/j.bpg.2012.12.007
86. Telaranta-Keerie A, Kara R, Paloheimo L, Härkönen M, Sipponen P. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(9):1036-1041. doi:10.3109/00365521.2010.487918
  87. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988;48(13):3554-3560. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3288329>
  88. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ.* 2004;(157):301-310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15055303>
  89. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(6):546-550. doi:10.3109/00365529609009126
  90. Sipponen P, Härkönen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab.* 2002;48(9-10):505-515. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12389711>
  91. Varis K, Sipponen P, Laxén F, et al. Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. Helsinki Gastritis Study Group. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(9):950-956. doi:10.1080/003655200750023011
  92. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-1181. doi:10.1097/0000478-199610000-00001
  93. González CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):953-958. doi:10.1111/jgh.13249
  94. Rugge M, Fassan M, Graham DY. Clinical guidelines: Secondary prevention of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(3):128-129. doi:10.1038/nrgastro.2012.19
  95. Correa P, Piazuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis.* 2008;40(7):490-496. doi:10.1016/j.dld.2008.02.035
  96. Sipponen P, Kekki M, Seppälä K, Siurala M. The relationships between chronic gastritis and gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10 Suppl 1:103-118. doi:10.1046/j.1365-2036.1996.22164011.x
  97. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012;13(1):2-9. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
  98. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(2):167-176. doi:10.1097/0000478-200002000-00001
  99. Fassan M, Baffa R, Kiss A. Advanced precancerous lesions within the GI tract: the

- molecular background. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(2):159-169. doi:10.1016/j.bpg.2013.03.009
100. Lee Y-C, Chen TH-H, Chiu H-M, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62(5):676-682. doi:10.1136/gutjnl-2012-302240
  101. Wong BC-Y, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(2):187-194. doi:10.1001/jama.291.2.187
  102. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J cancer.* 1985;35(2):173-177. doi:10.1002/ijc.2910350206
  103. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut.* 2007;56(5):631-636. doi:10.1136/gut.2006.106666
  104. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Port. *Endoscopy.* 2019;51(4):365-388. doi:10.1055/a-0859-1883
  105. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019;68(9):1545-1575. doi:10.1136/gutjnl-2018-318126
  106. Sipponen P, Laxén F, Huotari K, Härkönen M. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(12):1209-1216. doi:10.1080/00365520310007224
  107. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol.* 6(3):209-222. doi:10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x
  108. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol.* 2005;36(3):228-233. doi:10.1016/j.humpath.2004.12.008
  109. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(10):1104-1111. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x
  110. Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut.* 2019;68(1):11-17. doi:10.1136/gutjnl-2017-314600
  111. Offerhaus GJ, Price AB, Haot J, et al. Observer agreement on the grading of gastric atrophy. *Histopathology.* 1999;34(4):320-325. doi:10.1046/j.1365-2559.1999.00635.x
  112. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(7):1150-1158. doi:10.1016/j.gie.2009.12.029

113. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007;12(1):1-15. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00475.x
114. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650-658. doi:10.1016/j.dld.2008.02.030
115. Daugule I, Sudraba A, Chiu H-M, et al. Gastric plasma biomarkers and Operative Link for Gastritis Assessment gastritis stage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(4):302-307. doi:10.1097/MEG.0b013e3283438ac3
116. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol*. 2011;17(41):4596-4601. doi:10.3748/wjg.v17.i41.4596
117. den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy*. 2013;45(4):249-256. doi:10.1055/s-0032-1326379
118. 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
119. Redéen S, Petersson F, Jönsson K-A, Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample. *Endoscopy*. 2003;35(11):946-950. doi:10.1055/s-2003-43479
120. Nomura S, Terao S, Adachi K, et al. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal activity and inflammation. *Dig Endosc*. 2013;25(2):136-146. doi:10.1111/j.1443-1661.2012.01357.x
121. Nomura S, Ida K, Terao S, et al. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal atrophy: multicenter prospective study. *Dig Endosc*. 2014;26(6):709-719. doi:10.1111/den.12286
122. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy*. 2006;38(8):819-824. doi:10.1055/s-2006-944632
123. Lim JH, Kim N, Lee HS, et al. Correlation between Endoscopic and Histological Diagnoses of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gut Liver*. 2013;7(1):41-50. doi:10.5009/gnl.2013.7.1.41
124. Kim N, Jung HC. The role of serum pepsinogen in the detection of gastric cancer. *Gut Liver*. 2010;4(3):307-319. doi:10.5009/gnl.2010.4.3.307
125. Huang Y, Yu J, Kang W, et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142080. doi:10.1371/journal.pone.0142080
126. Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(1):2-10. doi:10.1080/00365520600863720
127. Germaná B, Di Mario F, Cavallaro LG, et al. Clinical usefulness of serum pepsinogens

- I and II, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. *Dig Liver Dis.* 2005;37(7):501-508. doi:10.1016/j.dld.2005.01.016
128. Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HMT, et al. Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(3):306-314. doi:10.1016/j.cgh.2005.11.003
  129. Sipponen P, Ranta P, Helske T, et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(7):785-791. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12190091>
  130. Correa P. Serum pepsinogens in gastric cancer screening. *Dig Dis Sci.* 2010;55(8):2123-2125. doi:10.1007/s10620-010-1248-8
  131. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(12):1448-1455. doi:10.1080/00365520802273025
  132. Mizuno S, Kobayashi M, Tomita S, et al. Validation of the pepsinogen test method for gastric cancer screening using a follow-up study. *Gastric Cancer.* 2009;12(3):158-163. doi:10.1007/s10120-009-0522-y
  133. di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis.* 2008;40(7):523-530. doi:10.1016/j.dld.2008.02.028
  134. Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc.* 2009;21(2):78-81. doi:10.1111/j.1443-1661.2009.00839.x
  135. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen.* 2004;11(3):141-147. doi:10.1258/0969141041732184
  136. Kikuchi R, Abe Y, Iijima K, et al. Low serum levels of pepsinogen and gastrin 17 are predictive of extensive gastric atrophy with high-risk of early gastric cancer. *Tohoku J Exp Med.* 2011;223(1):35-44. doi:10.1620/tjem.223.35
  137. Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, et al. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody levels. *Int J cancer.* 2008;123(4):917-926. doi:10.1002/ijc.23571
  138. Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, et al. Usefulness of serum pepsinogens in Helicobacter pylori chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium. *Dig Dis Sci.* 2006;51(10):1791-1795. doi:10.1007/s10620-006-9206-1
  139. Syrjänen KJ, Sipponen P, Härkönen M, Peetsalu A, Korpela S. Accuracy of the GastroPanel test in the detection of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(1):102-104. doi:10.1097/MEG.0000000000000215
  140. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic

- gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(8):885-891. doi:10.1097/00042737-200308000-00009
141. Agréus L, Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, Sipponen P. Clinical use of proton-pump inhibitors but not H<sub>2</sub>-blockers or antacid/alginates raises the serum levels of amidated gastrin-17, pepsinogen I and pepsinogen II in a random adult population. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(5):564-570. doi:10.1080/00365520902745062
  142. Leja M, Kupcinskas L, Funka K, et al. Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy. *Adv Med Sci.* 2011;56(2):145-150. doi:10.2478/v10039-011-0040-0
  143. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* Published online February 4, 2021. doi:10.3322/caac.21660
  144. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735-6740. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1458460>
  145. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol.* 2004;203(2):681-687. doi:10.1002/path.1564
  146. Rugge M. Gastric Cancer Risk in Patients with Helicobacter pylori Infection and Following Its Eradication. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(3):609-624. doi:10.1016/j.gtc.2015.05.009
  147. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):261-284. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.004
  148. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease. *Gut.* 2015;64(10):1650-1668. doi:10.1136/gutjnl-2014-307595
  149. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-209. doi:10.1038/nature13480
  150. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans.* 1994;61:1-241. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715068>
  151. Capelle LG, Van Grieken NCT, Lingsma HF, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology.* 2010;138(2):487-492. doi:10.1053/j.gastro.2009.10.051
  152. van Lier MGF, Mathus-Vliegen EMH, Wagner A, van Leerdam ME, Kuipers EJ. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):940-945. doi:10.1038/ajg.2010.473
  153. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(12):1833-1843. doi:10.1016/j.cgh.2017.05.023

154. Annibale B, Di Giulio E, Caruana P, et al. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(10):1723-1731. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01336.x
155. Tan MC, Graham DY. Gastric cancer risk stratification and surveillance after *Helicobacter pylori* eradication: 2020. *Gastrointest Endosc.* 2019;90(3):457-460. doi:10.1016/j.gie.2019.05.034
156. Rugge M, Genta RM, Graham DY, et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut.* 2016;65(5):721-725. doi:10.1136/gutjnl-2015-310846
157. Nordenstedt H, Graham DY, Kramer JR, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastritis: prevalence and risk factors. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):65-71. doi:10.1038/ajg.2012.372
158. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis--pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(9):529-541. doi:10.1038/nrgastro.2013.101
159. Mescoli C, Gallo Lopez A, Taxa Rojas L, Jove Oblitas W, Fassan M, Rugge M. Gastritis staging as a clinical priority. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(2):125-129. doi:10.1097/MEG.0000000000001015
160. Vorobjova T, Maaros H-I, Uibo R. Immune response to *Helicobacter pylori* and its association with the dynamics of chronic gastritis in the antrum and corpus. *APMIS.* 2008;116(6):465-476. doi:10.1111/j.1600-0463.2008.00934.x
161. Annibale B, Negrini R, Caruana P, et al. Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2001;6(3):225-233. doi:10.1046/j.1083-4389.2001.00032.x
162. Chen X-Z, Chen H, Castro FA, Hu J-K, Brenner H. Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(20):e792. doi:10.1097/MD.0000000000000792
163. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211-217. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.002
164. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J cancer.* 2003;107(4):629-634. doi:10.1002/ijc.11426
165. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012;23(1):28-36. doi:10.1093/annonc/mdr135
166. Buckland G, Travier N, Huerta JM, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J cancer.* 2015;137(3):598-606. doi:10.1002/ijc.29411
167. Tsubono Y, Nishino Y, Komatsu S, et al. Green tea and the risk of gastric cancer in Japan. *N Engl J Med.* 2001;344(9):632-636. doi:10.1056/NEJM200103013440903

168. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA*. 2006;295(4):403-415. doi:10.1001/jama.295.4.403
169. González CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go. *Int J cancer*. 2012;130(4):745-753. doi:10.1002/ijc.26430
170. Salaspuro M. Acetaldehyde and gastric cancer. *J Dig Dis*. 2011;12(2):51-59. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00480.x
171. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1033-1034. doi:10.1016/s1470-2045(09)70326-2
172. Salaspuro M. Acetaldehyde as a common denominator and cumulative carcinogen in digestive tract cancers. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(8):912-925. doi:10.1080/00365520902912563
173. Yang S-J, Yokoyama A, Yokoyama T, et al. Relationship between genetic polymorphisms of ALDH2 and ADH1B and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(33):4210-4220. doi:10.3748/wjg.v16.i33.4210
174. Yokoyama A, Yokoyama T, Omori T, et al. Helicobacter pylori, chronic atrophic gastritis, inactive aldehyde dehydrogenase-2, macrocytosis and multiple upper aerodigestive tract cancers and the risk for gastric cancer in alcoholic Japanese men. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(2):210-217. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04377.x
175. Shikata K, Doi Y, Yonemoto K, et al. Population-based prospective study of the combined influence of cigarette smoking and Helicobacter pylori infection on gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol*. 2008;168(12):1409-1415. doi:10.1093/aje/kwn276
176. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis*. 1998;19(8):1383-1387. doi:10.1093/carcin/19.8.1383
177. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(4):696-703. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0710
178. Zhang FF, Hou L, Terry MB, et al. Genetic polymorphisms in alcohol metabolism, alcohol intake and the risk of stomach cancer in Warsaw, Poland. *Int J cancer*. 2007;121(9):2060-2064. doi:10.1002/ijc.22973
179. Caballero Plasencia AM, Sofos Kontoyannis S, Martín Ruiz JL, Valenzuela Barranco M. [The prevalence of dyspepsia in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 1994;103(18):717. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7808083>
180. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10263):1689-1702. doi:10.1016/S0140-6736(20)30469-4
181. McNulty CAM, Lasseter G, Shaw I, et al. Is Helicobacter pylori antibiotic resistance surveillance needed and how can it be delivered? *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(10):1221-1230. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05083.x

182. UK HPA. *Investigation of Gastric Biopsies for Helicobacter Pylori. Health Protection Agency Standards Unit, Standards and Evaluation Laboratory 2012.*
183. Mégraud F. A growing demand for Helicobacter pylori culture in the near future? *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997;29(6):574-576. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9513836>
184. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 6.0, 2016. Http://Www.Eucast.Org. Accessed March 2016.*
185. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet (London, England).* 2007;370(9596):1453-1457. doi:10.1016/S0140-6736(07)61602-X
186. Salomaa-Räsänen A, Kosunen TU, Mattila J, Sarna S, Rautelin H. Age-dependent accuracy of Helicobacter pylori antibody assays for adults, with special emphasis on atrophic gastritis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11(6):1185-1188. doi:10.1128/CDLI.11.6.1185-1188.2004
187. Pérez-Grueso Macías MJ, Valle Muñoz J, González De Frutos C, et al. Características clinicopatológicas de la dispepsia no investigada en España. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(1):1-6. doi:10.1157/13097442
188. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):493-498. doi:10.1038/ajg.2009.728
189. Syrjänen K. A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2016;36(10):5133-5144. doi:10.21873/anticancer.11083
190. Masci E, Pellicano R, Mangiavillano B, et al. GastroPanel® test for non-invasive diagnosis of atrophic gastritis in patients with dyspepsia. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2014;60(1):79-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24632770>
191. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(7):1249-1259. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x
192. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut.* 2002;51(1):130-131. doi:10.1136/gut.51.1.130
193. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015;351:h5527. doi:10.1136/bmj.h5527
194. Macías-García F, Llovo-Taboada J, Díaz-López M, Bastón-Rey I, Domínguez-Muñoz JE. High primary antibiotic resistance of Helicobacter Pylori strains isolated from dyspeptic patients: A prevalence cross-sectional study in Spain. *Helicobacter.* 2017;22(6). doi:10.1111/hel.12440
195. Macías-García F, Bastón-Rey I, de la Iglesia-García D, Calviño-Suárez C, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE. Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant

- quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter Pylori* infection in an area of high resistance to clarithromycin: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12546. doi:10.1111/hel.12546
196. Yazbek PB, Trindade AB, Chin CM, Dos Santos JL. Challenges to the Treatment and New Perspectives for the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):2901-2912. doi:10.1007/s10620-015-3712-y
  197. Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter*. 2002;7(5):306-309. doi:10.1046/j.1523-5378.2002.00096.x
  198. Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T, López-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3703-3707. doi:10.1128/JCM.00144-10
  199. Navarro-Jarabo JM, Fernández-Sánchez F, Fernández-Moreno N, et al. Prevalence of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain. *Digestion*. 2015;92(2):78-82. doi:10.1159/000435949
  200. Tamayo E, Montes M, Fernández-Reyes M, et al. Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* and its molecular determinants in Northern Spain, 2013-2015. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;9:43-46. doi:10.1016/j.jgar.2016.12.019
  201. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodríguez G, et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter*. 2012;17(4):269-276. doi:10.1111/j.1523-5378.2012.00947.x
  202. Cosme A, Montes M, Martos M, et al. Usefulness of antimicrobial susceptibility in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(4):379-383. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03844.x
  203. Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, Bessède E, Lehours P, Mégraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(8):715-718. doi:10.1016/j.cmi.2016.06.003
  204. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter*. 2013;18(3):206-214. doi:10.1111/hel.12031
  205. Yamade M, Sugimoto M, Uotani T, Nishino M, Kodaira C, Furuta T. Resistance of *Helicobacter pylori* to quinolones and clarithromycin assessed by genetic testing in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(9):1457-1461. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06815.x
  206. Zhang Y-X, Zhou L-Y, Song Z-Q, Zhang J-Z, He L-H, Ding Y. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study. *World J Gastroenterol*. 2015;21(9):2786-2792. doi:10.3748/wjg.v21.i9.2786
  207. O'connor A, Taneike I, Nami A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole

- and clarithromycin in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(9):1123-1127. doi:10.1097/MEG.0b013e328338e43d
208. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):343-357. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x
  209. Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis*. 2007;39(11):1001-1005. doi:10.1016/j.dld.2007.06.016
  210. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143-1153. doi:10.1136/gut.2009.192757
  211. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):465-480. doi:10.1016/j.gtc.2010.08.007
  212. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J-C, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9769):905-913. doi:10.1016/S0140-6736(11)60020-2
  213. Kim N, Kim JM, Kim CH, et al. Institutional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):683-687. doi:10.1097/00004836-200609000-00004
  214. Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J. *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem. *Helicobacter*. 2016;21(5):349-363. doi:10.1111/hel.12299
  215. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(4):409-414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21188333>
  216. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(4):68-73. doi:10.4292/wjgpt.v3.i4.68
  217. Zullo A, Perna F, Hassan C, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(12):1429-1434. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03331.x
  218. Grignon B, Tankovic J, Mégraud F, et al. Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Microb Drug Resist*. 2002;8(1):61-66. doi:10.1089/10766290252913773
  219. Hartzen SH, Andersen LP, Bremmelgaard A, et al. Antimicrobial susceptibility testing of 230 *Helicobacter pylori* strains: importance of medium, inoculum, and incubation time. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(12):2634-2639. doi:10.1128/AAC.41.12.2634
  220. Glupczynski Y, Broutet N, Cantagrel A, et al. Comparison of the E test and agar dilution

- method for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(7):549-552. doi:10.1007/s10096-002-0757-6
221. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Giorgio F, Ierardi E, Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt 5):748-752. doi:10.1099/jmm.0.072322-0
  222. Hsu P-I, Wu D-C, Chen W-C, et al. Randomized controlled trial comparing 7-day triple, 10-day sequential, and 7-day concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(10):5936-5942. doi:10.1128/AAC.02922-14
  223. Yanai A, Sakamoto K, Akanuma M, Ogura K, Maeda S. Non-bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: A randomized study in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(1):1-6. doi:10.4292/wjgpt.v3.i1.1
  224. Choe JW, Jung SW, Kim SY, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates of concomitant therapy vs modified quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, amoxicillin, and metronidazole in Korea. *Helicobacter*. 2018;23(2):e12466. doi:10.1111/hel.12466
  225. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(8):2376-2381. doi:10.1093/jac/dkv089
  226. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(6):581-589. doi:10.1111/apt.13069
  227. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology*. 2013;145(1):121-128.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.03.050
  228. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut*. 2014;63(2):244-249. doi:10.1136/gutjnl-2013-304820
  229. Cosme A, Lizasoan J, Montes M, et al. Antimicrobial Susceptibility-Guided Therapy Versus Empirical Concomitant Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* in a Region with High Rate of Clarithromycin Resistance. *Helicobacter*. 2016;21(1):29-34. doi:10.1111/hel.12231
  230. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzales B, et al. Randomized clinical trial comparing ten day concomitant and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area. *Eur J Intern Med*. 2016;32:84-90. doi:10.1016/j.ejim.2016.04.011
  231. Apostolopoulos P, Koumoutsos I, Ekmektzoglou K, et al. Concomitant versus sequential therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a Greek randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(2):145-151.

- doi:10.3109/00365521.2015.1079646
232. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, et al. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter*. 2013;18(6):459-467. doi:10.1111/hel.12062
  233. Liou J-M, Fang Y-J, Chen C-C, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10058):2355-2365. doi:10.1016/S0140-6736(16)31409-X
  234. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, Dominguez DC, Snyder LK, Graham DY. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti- *Helicobacter pylori* therapy: a pilot study in US Hispanics. *Helicobacter*. 2012;17(5):382-390. doi:10.1111/j.1523-5378.2012.00962.x
  235. Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(10):1134-1140. doi:10.1097/MEG.0b013e3283633b57
  236. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrato, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3):562-567. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07288.x
  237. Fiorini G, Zullo A, Saracino IM, Gatta L, Pavoni M, Vaira D. Pylora and sequential therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a culture-based study in real clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(6):621-625. doi:10.1097/MEG.0000000000001102
  238. Miehke S, Frederking D, Günther T, et al. Efficacy of three-in-one capsule bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice in a multinational patient population. *Helicobacter*. 2017;22(6). doi:10.1111/hel.12429
  239. Tursi A, Di Mario F, Franceschi M, et al. New bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with *Helicobacter pylori*: A first Italian experience in clinical practice. *Helicobacter*. 2017;22(3). doi:10.1111/hel.12371
  240. Wang L, Lin Z, Chen S, et al. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy is effective as first-line therapy for *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: a prospective randomized study in China. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(6):391-395. doi:10.1016/j.cmi.2016.12.032
  241. Marteau P, Rambaud JC. Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbiol Rev*. 1993;12(1-3):207-220. doi:10.1111/j.1574-6976.1993.tb00019.x
  242. Engelbrekton A, Korzenik JR, Pittler A, et al. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 5):663-670. doi:10.1099/jmm.0.47615-0

243. Lahner E, Carabotti M, Esposito G, Hassan C, Zullo A, Annibale B. Occurrence and predictors of metaplastic atrophic gastritis in a nation-wide consecutive endoscopic population presenting with upper gastrointestinal symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(11):1291-1296. doi:10.1097/MEG.0000000000001246
244. Chung SH, Lee KJ, Kim JY, et al. Association of the Extent of Atrophic Gastritis With Specific Dyspeptic Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(4):528-536. doi:10.5056/jnm15074
245. D'Elis MM, Bergman MP, Azzurri A, et al. H(+),K(+)-atpase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology*. 2001;120(2):377-386. doi:10.1053/gast.2001.21187
246. Claeys D, Faller G, Appelmelk BJ, Negrini R, Kirchner T. The gastric H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*. 1998;115(2):340-347. doi:10.1016/s0016-5085(98)70200-8
247. Faller G, Steininger H, Kränzlein J, et al. Antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection: implications of histological and clinical parameters of gastritis. *Gut*. 1997;41(5):619-623. doi:10.1136/gut.41.5.619
248. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies - diagnostic significance. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):175-179. doi:10.1016/j.advms.2015.12.004
249. Bergman MP, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Appelmelk BJ, et al. The story so far: *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity. *Int Rev Immunol*. 24(1-2):63-91. doi:10.1080/08830180590884648
250. Zhang Y, Weck MN, Schöttker B, Rothenbacher D, Brenner H. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):821-826. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-1343
251. Roman LD, Lukyanchuk R, Sablin OA, et al. Prevalence of *H. pylori* Infection and Atrophic Gastritis in a Population-based Screening with Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in St. Petersburg. *Anticancer Res*. 2016;36(8):4129-4138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27466521>
252. Iijima K, Abe Y, Kikuchi R, et al. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. *World J Gastroenterol*. 2009;15(7):853-859. doi:10.3748/wjg.15.853
253. Leja M, Kupcinskas L, Funka K, et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology. *Dig Dis Sci*. 2009;54(11):2377-2384. doi:10.1007/s10620-009-0947-5
254. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(7):657-667. doi:10.1111/apt.14248
255. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol*. 2006;163(7):629-637.

doi:10.1093/aje/kwj088

256. Freston JW. Clinical significance of hypergastrinaemia: relevance to gastrin monitoring during omeprazole therapy. *Digestion*. 1992;51 Suppl 1:102-114.  
doi:10.1159/000200923





## **ARTÍCULOS ORIGINALES**



La presente tesis doctoral reproduce las siguientes publicaciones derivadas de la investigación desarrollada, como artículos originales en revistas internacionales:

High primary antibiotic resistance of *Helicobacter Pylori* strains isolated from dyspeptic patients: A prevalence cross-sectional study in Spain. Macías-García F, Llovo-Taboada J, Díaz-López M, Bastón-Rey I, Domínguez-Muñoz JE. *Helicobacter*. 2017 Dec;22(6). doi: 10.1111/hel.12440. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28913872

Factor de impacto: 4.0

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913872>

Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter Pylori* infection in an area of high resistance to clarithromycin: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial. Macías-García F, Bastón-Rey I, de la Iglesia-García D, Calviño-Suárez C, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE. *Helicobacter*. 2019 Feb;24(1):e12546. doi: 10.1111/hel.12546. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30346636

Factor de impacto: 4.0

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30346636>







## **AGRADECIMIENTOS**



Esta Tesis Doctoral es el resultado de la colaboración desinteresada de muchos compañeros de trabajo, sin los cuales, no podría haber realizado este trabajo.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. J. Enrique Domínguez por haber conseguido transmitirme la motivación, el espíritu crítico y los conocimientos para desarrollar esta Tesis Doctoral.

Al Dr. José Llovo, por cuyo interés, ilusión y dedicación comencé a interesarme por el mundo de la Microbiología y, en concreto, por el *Helicobacter pylori*.

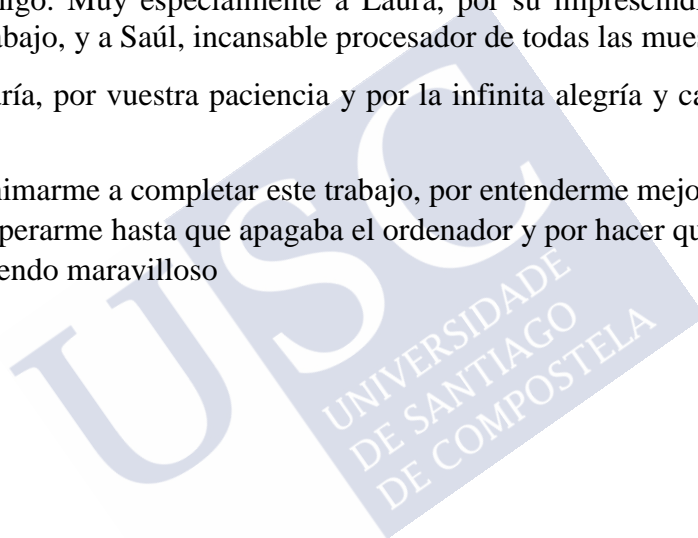
Al Dr. Luis Pérez, por tu ayuda desinteresada con toda la parte analítica de este trabajo.

A los compañeros del Servicio de Anatomía Patológica. En concreto, al Dr. Eugenio Becerra, quien inició este trabajo con una ilusión inesperada, y a Héctor Lázare, quien sin duda me ha ayudado a rematarlo.

A los compañeros del Servicio de Aparato Digestivo que, en mayor o menor medida, han colaborado conmigo. Muy especialmente a Laura, por su imprescindible ayuda en la parte clínica de este trabajo, y a Saúl, incansable procesador de todas las muestras analíticas.

A Daniel y a María, por vuestra paciencia y por la infinita alegría y cariño que me entregáis cada día.

Y a Lucía, por animarme a completar este trabajo, por entenderme mejor que nadie, por tu paciencia para esperarme hasta que apagaba el ordenador y por hacer que nuestro tiempo libre juntos siguiera siendo maravilloso





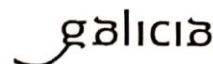


**ANEXOS**





Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia  
 Edificio Administrativo de San Lázaro  
 15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
 Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804  
 celc@sergas.es



## DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 28/05/2013 el estudio:

**Título:** Estudio prospectivo, abierto y comparativo sobre eficacia diagnóstica de un panel de biomarcadores serológicos (gastropanel®) y de la endoscopia de alta resolución con i-scan®, comparados con la histología para determinar la existencia de gastritis crónica atrofica, en pacientes con dispepsia no investigada

**Promotor:** Fernando Macías García

**Código de Registro CEIC de Galicia:** 2013/199

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, y la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio en los centros y con los investigadores siguientes

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de Santiago	Fernando Macías García

En Santiago de Compostela, a 03 de junio de 2013

La Secretaria



Paula M. López Vázquez

## DITAME DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Juan Manuel Vázquez Lago, Secretario do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo

### CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 22/11/16 o estudo:

**Título:** Estudio transversal, observacional y descriptivo para comparar en la practica clinica la eficacia de la cuadruple terapia concomitante frente a la cuadruple terapia con bismuto como primera linea de tratamiento erradicador de H. Pylori

**Promotor:** J. Enrique Domínguez Muñoz

**Tipo de estudo:** Outros

**Código de Rexistro:** 2016/510

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

- A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñible, así coma os requisitos legais aplicables, e en particular a Lei 14/2007, de investigación biomédica, o Real Decreto 1716/2011, de 18 de novembro, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humana, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, a ORDE SAS/3470/2009, de 16 de decembro, pola que se publican as Directrices sobre estudos Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, e o RD 1090/2015, de 4 de decembro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos, os Comités de Ética da Investigación con medicamentos e Rexistro Español de Estudos Clínicos
- A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsibles para o suxeito, así coma os beneficios esperados.
- Os principios éticos da Declaración de Helsinki vixente.
- Os Procedementos Normalizados de Traballo do Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para a realización do estudo polo/a investigador/a do centro:

Centros	Investigadores Principais
C.H. Universitario de Santiago	J. Enrique Domínguez Muñoz

En Santiago de Compostela, a 22 de novembro de 2016  
O secretario



Juan M. Vázquez Lago

JOHN WILEY AND SONS LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Feb 19, 2021

---

This Agreement between Mr. Macías- García Fernando ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 5012551276183

License date Feb 19, 2021

Licensed Content Publisher John Wiley and Sons

Licensed Content Publication Helicobacter

Licensed Content Title High primary antibiotic resistance of Helicobacter Pylori strains isolated from dyspeptic patients: A prevalence cross-sectional study in Spain

Licensed Content Author Fernando Macías-García, José Llovo-Taboada, Mario Díaz-López, et al

Licensed Content Date Sep 15, 2017

Licensed Content Volume 22

Licensed Content Issue 6

Licensed Content Pages 8

Type of use    Dissertation/Thesis

Requestor  
type            Author of this Wiley article

Format            Print and electronic

Portion            Full article

Will you be  
translating?    Yes, including English rights

Number of  
languages       1

Title                HELICOBACTER PYLORI CHRONIC GASTRITIS: NON-INVASIVE  
DIAGNOSIS, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THERAPEUTIC  
OPTIMIZATION

Institution  
name                University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

Expected  
presentation  
date                Apr 2021

Order  
reference  
number             1

Specific  
Languages         spanish

Requestor  
Location            Mr. Macías- García Fernando  
Choupana s/n, Santiado de Compoestela

Requestor  
Location            Santiago de Compostela, 15701  
Spain  
Attn: Mr. Macías- García fernando

Publisher Tax  
ID                    EU826007151

JOHN WILEY AND SONS LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Feb 19, 2021

---

This Agreement between Mr. Macías- García Fernando ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 5012560260395

License date Feb 19, 2021

Licensed Content Publisher John Wiley and Sons

Licensed Content Publication Helicobacter

Licensed Content Title Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant quadruple therapy as first-line treatment for Helicobacter Pylori infection in an area of high resistance to clarithromycin: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial

Licensed Content Author Juan Enrique Domínguez-Muñoz, Laura Nieto-García, Cristina Calviño-Suárez, et al

Licensed Content Date Oct 22, 2018

Licensed Content Volume 24

Licensed Content Issue 1

Licensed  
Content 6  
Pages

Type of use Dissertation/Thesis

Requestor  
type Author of this Wiley article

Format Print and electronic

Portion Full article

Will you be  
translating? Yes, including English rights

Number of  
languages 1

Title HELICOBACTER PYLORI CHRONIC GASTRITIS: NON-INVASIVE  
DIAGNOSIS, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THERAPEUTIC  
OPTIMIZATION

Institution  
name University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

Expected  
presentation Apr 2021  
date

Order  
reference 1  
number

Specific  
Languages spanish

Requestor Mr. Macías- García Fernando  
Location Choupana s/n, Santiado de Compoestela

Santiago de Compostela, 15701  
Spain  
Attn: Mr. Macías- García fernando

ELSEVIER LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Feb 17, 2021

---

---

This Agreement between Mr. Macías- García Fernando ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5011440180230
License date	Feb 17, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Best Practice & Research Clinical Gastroenterology
Licensed Content Title	Gastric acid secretion: Changes during a century
Licensed Content Author	Francesco Di Mario, Elisabetta Goni
Licensed Content Date	Dec 1, 2014
Licensed Content Volume	28
Licensed Content Issue	6
Licensed Content Pages	13
Start Page	953
End Page	965
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations

Number of figures/tables/illustrations 1

Format both print and electronic

Are you the author of this Elsevier article? No

Will you be translating? Yes, including English rights

Number of languages 1

Title HELICOBACTER PYLORI CHRONIC GASTRITIS: NON-INVASIVE DIAGNOSIS, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THERAPEUTIC OPTIMIZATION

Institution name University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

Expected presentation date Apr 2021

Order reference number 1

Portions Figure 1

Specific Languages english, spanish

Requestor Name Mr. Macías- García Fernando  
Choupana s/n, Santiado de Compoestela

Requestor Location Santiago de Compostela, 15701  
Spain  
Attn: Mr. Macías- García fernando

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

Total 0.00 EUR

Terms and Conditions

ELSEVIER LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Feb 17, 2021

---

---

This Agreement between Mr. Macías- García Fernando ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5011480181763
License date	Feb 17, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Best Practice & Research Clinical Gastroenterology
Licensed Content Title	Gastric acid secretion: Changes during a century
Licensed Content Author	Francesco Di Mario, Elisabetta Goni
Licensed Content Date	Dec 1, 2014
Licensed Content Volume	28
Licensed Content Issue	6
Licensed Content Pages	13
Start Page	953
End Page	965
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations

Number of figures/tables/illustrations 1

Format both print and electronic

Are you the author of this Elsevier article? No

Will you be translating? Yes, including English rights

Number of languages 1

Title HELICOBACTER PYLORI CHRONIC GASTRITIS: NON-INVASIVE DIAGNOSIS, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THERAPEUTIC OPTIMIZATION

Institution name University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

Expected presentation date Apr 2021

Order reference number 1

Portions Figure 2

Specific Languages spanish

Requestor Location Mr. Macías- García Fernando  
Choupana s/n, Santiado de Compoestela

Santiago de Compostela, 15701  
Spain  
Attn: Mr. Macías- García fernando

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

Total 0.00 EUR

Terms and Conditions

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Feb 18, 2021

---

---

This Agreement between Mr. Macías- García Fernando ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	5012091473611
License date	Feb 18, 2021
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	American Journal of Gastroenterology
Licensed Content Title	American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection
Licensed Content Author	William Chey, Benjamin Wong, and
Licensed Content Date	Aug 1, 2007
Licensed Content Volume	102
Licensed Content Issue	8
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic

Will this be posted online?	Yes, on a secure website
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Intend to modify/change the content	No
Title	HELICOBACTER PYLORI CHRONIC GASTRITIS: NON-INVASIVE DIAGNOSIS, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THERAPEUTIC OPTIMIZATION
Institution name	University Hospital of Santiago de Compostela, Spain
Expected presentation date	Apr 2021
Order reference number	1
Portions	Figure 1
Specific Languages	English, spanish
Requestor Location	Mr. Macías- García Fernando Choupana s/n, Santiado de Compoestela
	Santiago de Compostela, 15701 Spain Attn: Mr. Macías- García fernando
Publisher Tax ID	EU826013006

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Feb 20, 2021

---

This Agreement between Mr. Macías- García Fernando ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	5013190690894
License date	Feb 20, 2021
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	American Journal of Surgical Pathology, The
Licensed Content Title	Classification and Grading of Gastritis: The Updated Sydney System
Licensed Content Author	Michael Dixon, Robert Genta, John Yardley, et al
Licensed Content Date	Oct 1, 1996
Licensed Content Volume	20
Licensed Content Issue	10
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic

Will this be posted online?	Yes, on a secure website
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Intend to modify/change the content	No
Title	HELICOBACTER PYLORI CHRONIC GASTRITIS: NON-INVASIVE DIAGNOSIS, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THERAPEUTIC OPTIMIZATION
Institution name	University Hospital of Santiago de Compostela, Spain
Expected presentation date	Apr 2021
Portions	Figure 3
Specific Languages	spanish
Requestor Location	Mr. Macías- García Fernando Choupana s/n, Santiado de Compoestela
Publisher Tax ID	Santiago de Compostela, 15701 Spain Attn: Mr. Macías- García fernando
Total	EU826013006
	0.00 EUR

Dear Fernando,

Thank you for your request for permission to reproduce, reprint or translate certain IARC/WHO copyrighted material.

On behalf of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, we are pleased to authorize your request to reproduce the IARC/WHO materials as detailed in the form below, subject to the terms and conditions of the non-exclusive licence below.

If you have questions regarding this authorization, please contact [publications@iarc.fr](mailto:publications@iarc.fr).

We thank you for your interest in IARC/WHO published materials.

Kind regards,  
IARC Permissions team

**INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC/WHO)**  
**Non-exclusive licence to use selected IARC/WHO published materials**

You submitted a request, through IARC/WHO's online platform, for permission to reprint and reproduce certain IARC/WHO copyrighted material (the "Licensed Materials"). This is a legal agreement (the "Agreement") between you and IARC/WHO, granting you a licence to use the Licensed Materials subject to the terms and conditions herein.

Read this Agreement in its entirety before using the Licensed Materials.

By using the Licensed Materials, you enter into, and agree to be bound by, this Agreement. This licence is granted only for original materials belonging to IARC/WHO. If any part of the IARC/WHO published materials you wish to reproduce are credited by IARC/WHO to a source other than IARC/WHO, those materials are not covered by this Agreement and are not part of the Licensed Materials. You are responsible for determining if this is the case, and if so, you are responsible for obtaining any necessary permission from the source of those third-party materials prior to their use.

If you enter into this Agreement on behalf of an organization, by using the Licensed Materials you confirm (represent and warrant) that you are authorized by your organization to enter into this Agreement on the organization's behalf. In such a case, the terms "you" and "your" in this Agreement refer to, and this Agreement applies to, the organization.

IARC/WHO grants this licence to you based on the representations and warranties you made in the licence request you submitted through IARC/WHO's online platform. If any of those representations and/or warranties are or become false or inaccurate, this licence agreement shall automatically terminate with immediate effect, without prejudice to any other remedies which IARC/WHO may have.

If you have questions regarding this Agreement, please contact [publications@iarc.fr](mailto:publications@iarc.fr).

1. **Licence.** Subject to the terms and Conditions of this Agreement, IARC/WHO grants to you a worldwide, royalty free, non-transferable, non-sublicensable, non-exclusive licence to use, reproduce, publish, and display the Licensed Materials in the manner and using the media indicated in the Permissions Request Form you submitted to IARC/WHO (the "Licensed Use"). This licence is limited to the current edition of your publication. Future editions or a different use of the Licensed Materials will require additional permission from IARC/WHO. If your request includes translation into different languages, then non-exclusive permission is hereby granted to translate the Licensed Materials into the languages indicated.
2. **Retained Rights.** Copyright in the Licensed Materials remains vested in IARC/WHO, and IARC/WHO retains all rights not specifically granted under this Agreement.
3. **Mandatory Acknowledgement.** In every instance of the Licensed Use, you must make suitable acknowledgement of IARC/WHO, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows: "Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year)."

In addition, If the Licensed Materials originate from the IARC/WHO web site, you must also include the URL reference and the date accessed.

Translations of the Licensed Materials should be attributed as follows:

“Translated into insert language by insert name of Publisher from insert title in English, Year of Publication.

IARC/WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. In the event of any inconsistency between the English and the insert language translation, the original English version shall be the binding and authentic version.”

4. Altering or Modifying the Licensed Materials. As part of the Licensed Use, you may minimally alter or adapt figures and tables in the Licensed Materials to match the style of your publication. Any other alteration or modification of the Licensed Materials (including abbreviations, additions, or deletions) may be made only with the prior written authorization of IARC/WHO.
5. Appropriate and Prohibited Uses. You must use the Licensed Materials in a factual and appropriate context. You may not use the Licensed Materials in association with any product marketing, promotional, or commercial activities, including, without limitation, in advertisements, product brochures, company-sponsored web sites, annual reports, or other non-educational publications or distributions.
6. No IARC/WHO endorsement. You shall not state or imply that IARC/WHO endorses or is affiliated with your publication or the Licensed Use, or that IARC/WHO endorses any entity, organization, company, or product.
7. No use of the IARC/WHO logo. In no case shall you use the IARC/WHO name or emblem, or any abbreviation thereof. Notwithstanding the foregoing, if the IARC/WHO name and/or emblem appear as an integral part of the Licensed Materials (e.g. on a map) you may use the name and/or emblem in your use of the Licensed Materials, provided the name and/or logo is not used separately from the Licensed Materials.
8. No Warranties by IARC/WHO. All reasonable precautions have been taken by IARC/WHO to verify the information contained in the Licensed Materials. However, IARC/WHO provides the Licensed Materials to you without warranty of any kind, either expressed or implied, and you are entirely responsible for your use of the Licensed Materials. In no event shall IARC/WHO be liable for damages arising from your use of the Licensed Materials.
9. Your Indemnification of IARC/WHO. You agree to indemnify IARC/WHO for, and hold IARC/WHO harmless against, any claim for damages, losses, and/or any costs, including attorneys' fees, arising in any manner whatsoever from your use of the Licensed Materials or for your breach of any of the terms of this Agreement.
10. Termination. The licence and the rights granted under this Agreement shall terminate automatically upon any breach by you of the terms of this Agreement. Further, IARC/WHO may terminate this licence at any time with immediate effect for any reason by written notice to you.
11. Entire Agreement, Amendment. This Agreement is the entire agreement between you and IARC/WHO with respect to its subject matter. IARC/WHO is not bound by any additional terms that may appear in any communication from you. This Agreement may only be amended by mutual written agreement of you and IARC/WHO.
12. Headings. Paragraph headings in this Agreement are for reference only.
13. Dispute resolution. Any dispute relating to the interpretation or application of this Agreement shall, unless amicably settled, be subject to conciliation. In the event of failure of the latter, the dispute shall be settled by arbitration. The arbitration shall be conducted in accordance with the modalities to be agreed upon by the parties or, in the absence of agreement, with the rules of arbitration of the International Chamber of Commerce. The parties shall accept the arbitral award as final.
14. Privileges and immunities. Nothing in or relating to this Agreement shall be deemed a waiver of any of the privileges and immunities enjoyed by IARC/WHO under national or international law and/or as submitting IARC/WHO to any national court jurisdiction.

\*\*\*

Sylvia Lesage  
Publishing Assistant, Communications Group

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization  
150 cours Albert Thomas  
69372 Lyon CEDEX 08, France  
Off. +33 472 738 407  
Mob.  
E-mail: [lesages@iarc.fr](mailto:lesages@iarc.fr)

ELSEVIER LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Mar 21, 2021

---

---

This Agreement between Mr. Macías- García Fernando ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5033620177797
License date	Mar 21, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Gastroenterology Clinics of North America
Licensed Content Title	Gastric Cancer Risk in Patients with Helicobacter pylori Infection and Following Its Eradication
Licensed Content Author	Massimo Rugge
Licensed Content Date	Sep 1, 2015
Licensed Content Volume	44
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	16
Start Page	609
End Page	624
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation

Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title	HELICOBACTER PYLORI CHRONIC GASTRITIS: NON-INVASIVE DIAGNOSIS, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THERAPEUTIC OPTIMIZATION
Institution name	University Hospital of Santiago de Compostela, Spain
Expected presentation date	Apr 2021
Order reference number	1
Portions	Figure 1
Specific Languages	Spanish
Requestor Location	Mr. Macías- García Fernando Choupana s/n, Santiado de Compoestela
Publisher Tax ID	Santiago de Compostela, 15701 Spain Attn: Mr. Macías- García fernando
Total	GB 494 6272 12
Terms and Conditions	0.00 EUR

ELSEVIER LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Feb 11, 2021

---

---

This Agreement between Mr. Macías- García Fernando ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5005860697265
License date	Feb 11, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Clinical Gastroenterology and Hepatology
Licensed Content Title	Gastric Cancer as Preventable Disease
Licensed Content Author	Massimo Rugge,Robert M. Genta,Francesco Di Mario,Emad M. El-Omar,Hashem B. El-Serag,Matteo Fassan,Richard H. Hunt,Ernst J. Kuipers,Peter Malfèrtheiner,Kentaro Sugano,David Y. Graham
Licensed Content Date	Dec 1, 2017
Licensed Content Volume	15
Licensed Content Issue	12
Licensed Content Pages	11
Start Page	1833
End Page	1843

Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	print
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title	HELICOBACTER PYLORI CHRONIC GASTRITIS: NON-INVASIVE DIAGNOSIS, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THERAPEUTIC OPTIMIZATION
Institution name	University Hospital of Santiago de Compostela, Spain
Expected presentation date	Apr 2021
Order reference number	1
Portions	Figure 1
Specific Languages	spanish
Requestor Location	Mr. Macías- García Fernando Choupana s/n, Santiado de Compoestela
Publisher Tax ID	Santiago de Compostela, 15701 Spain Attn: Mr. Macías- García fernando
	GB 494 6272 12

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Feb 16, 2021

---



---

This Agreement between Mr. Macías- García Fernando ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	5011020853938
License date	Feb 16, 2021
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	European Journal of Gastroenerology and Hepatology
Licensed Content Title	Gastritis staging as a clinical priority
Licensed Content Author	Claudia Mescoli, Aly Gallo Lopez, Luis Taxa Rojas, et al
Licensed Content Date	Feb 1, 2018
Licensed Content Volume	30
Licensed Content Issue	2
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted	Yes, on a secure website

online?

Portion                      Figures/tables/illustrations

Number of  
figures/tables/illustrations    1

Author of this Wolters  
Kluwer article                      No

Will you be translating?    Yes

Number of languages            1

Intend to modify/change  
the content                      No

Title                                      HELICOBACTER PYLORI CHRONIC GASTRITIS: NON-  
INVASIVE DIAGNOSIS, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND  
THERAPEUTIC OPTIMIZATION

Institution name                      University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

Expected presentation  
date                                      Apr 2021

Portions                                      Figure 1

Specific Languages                      English, spanish

Requestor Location                      Mr. Macías- García Fernando  
Choupana s/n, Santiado de Compoestela

Requestor Location                      Santiago de Compostela, 15701  
Spain  
Attn: Mr. Macías- García fernando

Publisher Tax ID                      EU826013006

Total                                      0.00 EUR