

# **Análisis de la efectividad y eficiencia de distintos abordajes diagnósticos y terapéuticos de la úlcera duodenal no complicada. Recomendaciones**

Rueda, J. R.

**Diciembre-2001**

# **Osteba**



*Osasun Teknologien Ebaluazioa*  
*Evaluación de Tecnologías Sanitarias*



---

**Análisis de la efectividad y eficiencia de distintos abordajes diagnósticos y terapéuticos de la úlcera duodenal no complicada. Recomendaciones**

---

Rueda, J R.

**Proyecto de Investigación Comisionada**

**Diciembre-2001**

Este documento debe ser citado como:

**Rueda, J.R. *Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada*.** Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2000. Informe nº: **Osteba** D-00-01.

**Edita:** Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria.  
C/Donostia-San Sebastián, 1 01010- Vitoria-Gasteiz  
Tel.: 945 019250  
Fax: 945 01 9280  
e-mail: [osteba-san@ej-gv.es](mailto:osteba-san@ej-gv.es)  
web: [www.euskadi.net/sanidad](http://www.euskadi.net/sanidad)

**Financiación:** Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Depósito Legal: VI-421-00

© Copyright: Osasun Teknologiak Ebaluazioko Zerbitzua. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, **Osteba**. Osasun Saila-Departamento de Sanidad. Eusko Jaurlaritzza-Gobierno Vasco. 2000.

Las conclusiones y recomendaciones de este documento reflejan exclusivamente la opinión de los investigadores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos o por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

**Equipo de Investigación**

**Investigador principal**

**José Ramón Rueda.**  
(Bilbao)

**Investigadores**

**Iñigo Aizpurua.**  
(CEVIME, Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco. Vitoria -Gasteiz)

**Jorge Barrón.**  
(Servicio de Microbiología, Hospital de Cruces.Baracaldo)

**José Luis López.**  
(Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Vizcaya. Osakidetza. Bilbao)

**Enrique Ojembarrena.**  
(Servicio de Digestivo, Hospital de Cruces. Baracaldo)

**Javier Saez de la Maza.**  
(Comarca de A.P. Uribe Costa. Osakidetza. Leioa)

**Revisión Externa**

**Dr. Juan Ignacio Arenas,** Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Donostia. Osakidetza. San Sebastián.

**Dr. Ramón Cisterna,** Servicio de Microbiología, Hospital de Basurto, Osakidetza. Bilbao.

**Coordinación del Proyecto en Osteba**

**M<sup>a</sup> Asun Gutiérrez.**



**ÍNDICE**

ABSTRACT	<b>ix</b>
LABURPENA	<b>xiii</b>
RESUMEN	<b>xvii</b>
1. INTRODUCCIÓN	<b>3</b>
2. OBJETIVOS	<b>11</b>
3. MATERIAL Y MÉTODOS	<b>15</b>
4. RESULTADOS	<b>27</b>
5. DISCUSIÓN	<b>75</b>
5. CONCLUSIONES	<b>85</b>
6. RECOMENDACIONES	<b>89</b>
7. BIBLIOGRAFÍA	<b>93</b>





## ***Abstract***



## **TITLE**

Diagnostic and therapeutic approach to non complex duodenal ulcer

## **OBJETIVES**

This survey aims to assess the effectiveness and costs of different diagnostic and therapeutic approaches to non complicated duodenal ulcer in the Autonomous Community of the Basque Country.

## **MATERIAL AND METHODS**

Data was gathered on the prevalence of *Helicobacter pylori* infections in patients with duodenal ulcer in the Autonomous Community of the Basque Country, on the sensitivity and specificity of the different tests and diagnosis of infection.

A bibliographical search was made of Clinical Tests that analyse the different treatments and the prevention of recurring ulcers.

Data was gathered on the costs of different diagnostic and therapeutic strategies.

Using the aforementioned data, an analysis was made, on the one hand, of the clinical decisions taken in the different strategies, and an appraisal was made of their results in the prevention of recurring ulcers. On the other hand, a cost-efficiency analysis was made of costs per prevented ulcer for the different options.

## **CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS**

Eradicating treatments which include two or more antibiotics, are clinically the most effective treatments in patients infected with *Helicobacter pylori*, and these prevent a high number of recurring ulcers that would be produced with treatments with antisecretory drugs alone.

The best choice is to treat all duodenal ulcers with bismuth, metronidazol and tetraciline for 7 days, without making any diagnostic tests for infection. This option allows the prevention of most recurring ulcers and is, at the same time, what leads to the lowest average health care costs per patient treated.

## **Osteba 00-01**

The strategy of providing this eradicating treatment to all patients without making any diagnostic test of the infection is considered to be reasonable as a high infection rate of over 90% has been found in ulcerous patients and besides, the sensitivity of the diagnostic tests available is low.

The second most preferable option would be to make a series of up to three infection diagnoses as this provides clinical results only slightly lower than the previous one, and better economic results than all the other options apart from the one considered to be the best.

In the case of a negative result in the first diagnostic infection test, it is recommended to perform another, different test and even a third one should the second one prove to be negative.

In patients that give negative results in the three tests, it is recommended to treat with omeprazol for 29 days.

***Laburpena***



## **IZENBURUA**

### **Duodenoko ultzera ez-konplikatuaren diagnostia eta aurkako tratamenduak.**

## **HELBURUAK**

Lehen mailako asistentziako medikuek duodenoko ultzeraren aurka dauzkaten aukeren ondorio kliniko eta ekonomikoak aztertzea, eta bereziki *Helicobacter pylori*ren aurkako terapienak.

## **MATERIALA ETA METODOAK**

Ultzera duodenala daukaten gaixoetan *Helicobacter pylori*ren prebalentzia aztertzea, eta diagnostiko frogeen sentzibilitate eta espezifitatearekin bere aurrean balioa jakitea.

Datu-base bibliografikoetan duodenoko ultzera aztertzen dituzten Ausazko Ikerketa Klinikoen bilaketak egitea.

Aukera diagnostiko eta terapeutikoen kostuak ebaluatzea.

Datu horiekin, alde batetik, estrategi diagnostiko-terapeutikak erabaki klinikoen ebaluaketa egitea, ultzeraren berrerorpenetan aztertuz.

Beste aldetik, ultzeraren berrerorpen baten prebentzioaren kostu-efektibitatea jakitea.

Kasu bietan ondorioen sendotasuna sentzibilitate-analisiak aztertzea, hipotesi desberdinak erabiliz, bereziki infekzioaren prebalentzia aldatuz.

## **ONDORIOAK ETA GOMENDIOAK**

Infekzio erazgarri terapeiek, antibiotiko bat edo bi hartzen dutenak, ba dira gaixo infektatuetan eraginkortasun klinika handiena daukatena, zeren eta jariatzaile-kontrakoek baino ultzeraren berrerorpen gehiago aurrezaintzen dute.

Bismutoa, Metronidazola eta Tetriziklina, bakarrik edo Omeprazolekin, eraginkortasun klinika gehiago daukan farmakoterapia da.

Gainera terapia horrekin aste bete batean, ultzeraren berrerorpenaren aurrezaintzeko kostua baxuagoa da.

## **Osteba 00-01**

Jariatzaile-kontrako terapia gaixo guztiei ematea, froga diagnostikoa egin gabe zentzuduna da, infekzio prebalentzi handi dago eta, %90 baino altuagoa, eta diagnosi frogak sentzibilitate baxua daukate banan-banan.

Frogen negatibo faltsuen portzentaia altua, haietariko heren bat ultzeraren berrerorpen bat izango dutela, froga bakar baten emaitza negatiboa ontzat ez hartzea beharrezkoa egiten dute. Emaitza negatibo baten aurrean gutxienez beste froga ezberdin bat egitea gomendagarria da.



## ***Resumen***



## **TÍTULO**

### **Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

## **OBJETIVOS**

Este estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad y los costes de diferentes abordajes diagnósticos y terapéuticos de la úlcera duodenal no complicada en la Comunidad Autónoma Vasca.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se recogen datos acerca de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal en la Comunidad Autónoma Vasca, y de la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas de diagnóstico de la infección.

Se realiza una búsqueda bibliográfica de Ensayos Clínicos que analicen la efectividad de los diferentes tratamientos en la prevención de recidivas ulcerosas.

Se recogen datos de los costes de las diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Con los datos anteriores se realiza, por un lado, un análisis de decisiones clínicas de las diferentes estrategias de abordaje valorando su resultado en la prevención de recidivas ulcerosas. Por otro lado se realiza un análisis coste-efectividad de los costes por úlcera prevenida para las diferentes opciones.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Los tratamientos erradicadores, que incluyen dos o más antibióticos, son clínicamente los más efectivos en pacientes infectados por *Helicobacter pylori*, ya que previenen un alto número de recidivas ulcerosas que se producirían con los tratamientos con fármacos antiseoretos solos.

La opción mejor es dar de entrada a todos los ulcerosos duodenales tratamiento con bismuto, metronidazol y tetraciclina durante 7 días, sin realizar ninguna prueba diagnóstica de infección. Esta opción es la que consigue prevenir el mayor número de recidivas y a la vez es también la que ocasiona menores costes sanitarios medios por paciente tratado.

## **Osteba 00-01**

La estrategia de dar ese tratamiento erradicador a todos los pacientes sin realizar ningún test diagnóstico de la infección se considera razonable dado que se ha encontrado una alta tasa de infección en los pacientes ulcerosos, superior al 90%, y que los tests diagnósticos disponibles tienen por separado una sensibilidad baja.

La segunda opción preferible sería realizar hasta tres tests diagnósticos de infección en serie, ya que obtiene resultados clínicos solo ligeramente inferiores a la anterior, y mejores resultados económicos que el resto de opciones diferentes a la considerada mejor.

En caso de un resultado negativo en una primera prueba diagnóstica de infección se recomienda realizar otra prueba diferente y hasta una tercera en el caso de ser esta segunda negativa.

En los pacientes que dé negativo en los tres tests se recomienda utilizar tratamiento con omeprazol durante 28 días.

## ***1. Introducción***



## **1. INTRODUCCIÓN**

La úlcera duodenal es una patología de naturaleza recidivante cuyo abordaje diagnóstico y terapéutico ha sufrido importantes cambios en las dos últimas décadas.

La aparición de los fármacos antisecretores conllevó un importante cambio terapéutico, pues con ellos se consiguió la curación de casi todas las úlceras pépticas no complicadas, y el abandono casi absoluto de los tratamientos quirúrgicos.

El posterior descubrimiento de la existencia de infección por *Helicobacter pylori* en un elevado porcentaje de pacientes con úlcera duodenal (Marsall & Warren 1984) ha tenido como consecuencia que los debates respecto al abordaje de la úlcera péptica se centren fundamentalmente en el papel que la infección por *Helicobacter pylori* puede jugar en la etiopatogenia de la misma y, consecuentemente, en el papel que los fármacos erradicadores del *Helicobacter pylori* pudieran desempeñar tanto en la curación de la úlcera péptica como en la prevención de recidivas.

La opinión médica dominante ha pasado desde la duda inicial respecto a la importancia del papel del germen hasta la opinión mayoritaria actual que reconoce un papel importante a dicho germen (Peterson 1991, Gisbert 1997).

Ello ha conllevado el creciente uso de tratamientos erradicadores del *Helicobacter pylori* y el desarrollo paralelo de diversas técnicas diagnósticas para detectar la presencia y erradicación de la infección.

Ese uso creciente de pruebas diagnósticas y tratamientos erradicadores ha producido como resultado la aparición de múltiples pautas de abordaje, pero en un número tan elevado de opciones que ha generado una importante confusión a la hora de elegir la más adecuada (SHPIC 1996).

En ese contexto, las estrategias terapéuticas de los distintos profesionales probablemente han sido más influenciadas por la información de los distintos laboratorios farmacéuticos que por una información adecuada e imparcial acerca de la efectividad, costes y beneficios de los mismos. Igualmente, la accesibilidad a las distintas pruebas diagnósticas de detección de la infección por *Helicobacter pylori* varía mucho en diversos lugares de la Comunidad Autónoma Vasca.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios que analizan los costes y efectividad de diversos abordajes de la úlcera duodenal.

Unos son estudios de coste-efectividad que utilizan como medida de resultado los días o el tiempo libre de síntomas (Unge 1995; Sonnenberg 1995; Imperiale 1995; Fendrick 1997; Badía 1997, 1998). Otros utilizan como resultado las úlceras curadas (Fendrick 1995; Briggs 1996; Jovell 1998), las recidivas ulcerosas (O'Brien 1995; García 1997; Taylor 1997) o los Años de Vida Ganados (Parsonnet 1996).

Otros estudios se centran en el análisis coste-efectividad de *la erradicación del Helicobacter pylori* en pacientes infectados con úlcera duodenal (Craig 1996; Taylor 1997; García 1997; Duggan 1998; Habu 1998; Fernández 1998; Jovell 1998; Tennvall 1999).

Al constatar la existencia de esos estudios nos pudiéramos cuestionar la necesidad de realizar un estudio nuevo sobre este tema. Esa necesidad se basa fundamentalmente en dos grandes grupos de razones: la necesidad de realizar análisis locales, por una parte, y las limitaciones de los estudios publicados, por otra, razones que se abordan con más detalle a continuación.

La necesidad de realizar análisis de decisiones clínicas aplicados a una realidad concreta, en este caso a la práctica clínica en el País Vasco, responde a la lógica de que los análisis de decisiones clínicas se basen en datos de los contextos en los que se van a utilizar las decisiones, dado que no necesariamente los valores de las principales variables han de ser similares en diferentes contextos.

En el caso que nos ocupa es importante recoger datos locales respecto a: la prevalencia de la infección en pacientes con úlcera duodenal, los costes de los diferentes recursos implicados y las resistencias bacterianas. Consideraremos aquí que la precisión de las diferentes pruebas diagnósticas y la efectividad de los tratamientos son similares a las de otros contextos.

El segundo grupo de razones que justificaría la necesidad de un nuevo estudio incluye las diversas limitaciones de los estudios publicados, limitaciones que se señalan a continuación.

En primer lugar señalaremos que no existe ningún estudio que analice la utilización de pruebas diagnósticas en serie para descartar la infección por *Helicobacter pylori*, limitándose al análisis de la utilización aislada de cada una de las distintas pruebas.



## ***Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada***

En segundo lugar, los estudios publicados ponen poco énfasis en el análisis de las consecuencias clínicas de las distintas opciones diagnósticas y terapéuticas, y se centran en el análisis coste-efectividad, herramienta válida pero que es de utilidad limitada para los clínicos al plasmar sus resultados en conceptos no directamente utilizables, tales como los ratios de coste-efectividad de los distintos tratamientos. Siendo el aspecto económico importante, se echa en falta en la literatura estudios que además presten la atención que se merece al análisis y presentación de las repercusiones clínicas de los distintos abordajes diagnóstico-terapéuticos.

En tercer lugar, algunos estudios plantean el uso de técnicas de análisis de decisiones como el análisis de modelos de Markov que, aunque teóricamente serían útiles por aportar al análisis de las repercusiones de fenómenos cíclicos seguidos durante periodos largos de tiempo (Sonnenberg 1993), en el caso concreto de la úlcera duodenal no estarían justificadas por no disponerse de datos fiables para alimentar esos modelos sobre las consecuencias a medio y largo plazo de las distintas alternativas. Esos modelos se basan en datos obtenidos en estudios de tipo observacional de baja fiabilidad.

En cuarto lugar, señalar que respecto a diversas medidas de la efectividad de los tratamientos, o bien no existe evidencia de buena calidad, o su interpretación es discutible.

Un tema importante a evaluar sería el de las ya mencionadas complicaciones evitadas o sufridas por los pacientes ulcerosos (hemorragias, perforaciones,...), pero la inexistencia de buenos estudios al respecto imposibilita su realización.

Asimismo, sería muy interesante poder incorporar las opiniones de los pacientes respecto a la valoración de los resultados en lo referente a la sintomatología provocada por la úlcera, o de las molestias o efectos secundarios de los tratamientos. Los propios pacientes podrían atribuir una valoración a la calidad de vida de los diferentes estados y síntomas para obtener los Años de Vida Ajustados por Calidad o los Días Ajustados por Calidad (EuroQol Group 1999; Badía 1999), y poder así integrarlos en el modelo de decisiones, pero no se han encontrado estudios que hayan abordado ese tema, y realizarlos excede los objetivos y recursos destinados a este estudio.

Hay autores que utilizan para la medición del resultado de los tratamientos los días libres de síntomas, en un intento de valorar la calidad de vida en personas sufriendo esa patología. Ese planteamiento parece razonable

desde el punto de vista teórico, pero en la práctica plantea numerosos problemas, siendo los más relevantes los referidos a la definición de los síntomas valorables y la medida y la valoración cuantitativa de los mismos.

La valoración de los síntomas está sujeta a numerosos factores de tipo subjetivo por parte de los pacientes. Así, algunas molestias pueden ser consideradas como poco relevantes o intrascendentes por algunos pacientes y como relevantes por otros. Los investigadores que utilizan los *días libres de síntomas* en sus análisis suelen considerar que un día con síntomas tendría un valor 0, y un día sin síntomas un valor 1, lo que parece muy cuestionable.

En este estudio la efectividad de los distintos tratamientos y estrategias se medirá como *la aparición o no de recidivas ulcerosas*. La recidiva vendría definida por la presencia de la sintomatología ulcerosa más la confirmación endoscópica y/o anatomopatológica de la lesión ulcerosa.

Las razones para esa decisión son dos y se abordan a continuación:

Primero, se puede asumir que todas las pautas farmacológicas más utilizadas en la actualidad acaban consiguiendo la curación de la úlcera y la desaparición de su sintomatología, excepto en los casos que se produjeran complicaciones del tipo de la hemorragia o la perforación, circunstancias que deben ser abordadas a nivel hospitalario y quedarían fuera de este estudio.

Y segundo, existen datos provenientes de ensayos clínicos controlados sobre la aparición de recidivas ulcerosas, por lo que disponemos de evidencia científica de buena calidad acerca de la efectividad de distintos tratamientos farmacológicos.

Las limitaciones comentadas para las diversas medidas de la utilidad como los días libres de síntomas son también aplicables para nuestro enfoque, ya que es difícil atribuirle un valor de utilidad concreto a estar sufriendo una recaída ulcerosa, estado cuyo valor sería inferior a un estado de salud sin esa patología.

No obstante consideramos que el objetivo de tener el menor número de episodios ulcerosos es aceptable por todos los posibles decisores implicados, ya que se evitan los síntomas, las posibles complicaciones y las molestias ocasionadas por las visitas a los servicios sanitarios y por los tratamientos, así como sus costes.

### ***Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada***

Por todo ello creemos que el reto actual fundamental es definir qué estrategias diagnóstico-terapéuticas conllevan no sólo una efectiva curación de la úlcera duodenal, sino que además consiguen una menor tasa de recidivas ulcerosas, basándose en un análisis de decisiones clínicas sustentado en evidencia científica de buena calidad.

Es fundamental además que la presentación de dicho análisis sirva para los distintos posibles decisores: clínicos, pacientes y financiadores del sistema sanitario.

En el presente estudio se van a realizar una serie de análisis de decisiones clínicas sobre las distintas estrategias diagnóstico-terapéuticas para el abordaje de pacientes con úlcera duodenal confirmada por endoscopia y no complicada, en el contexto de la Comunidad Autónoma Vasca.



## ***2. Objetivos***



## **2.- OBJETIVOS**

Los objetivos del estudio son los siguientes:

- identificar qué estrategia diagnóstico-terapéutica consigue una menor probabilidad de recidivas ulcerosas.
- identificar qué estrategia diagnóstico-terapéutica supone los menores costes sanitarios en la atención de los pacientes con úlcera duodenal.
- identificar qué estrategia diagnóstico-terapéutica consigue un mejor ratio de coste-efectividad en la prevención de recidivas ulcerosas.





### ***3. Material y métodos***



### **3.- MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Estrategias y alternativas comparadas**

Las posibles estrategias en un caso de úlcera duodenal diagnosticada serían tres:

- realizar una(s) prueba(s) para confirmar la posible infección por *Helicobacter pylori*, y en los que la prueba dé positivo instaurar el tratamiento erradicador más efectivo, y en los que la prueba dé negativo instaurar el tratamiento antisecretor más efectivo; es la que denominaremos **estrategia diagnóstica**.
- dar directamente un tratamiento destinado a erradicar la posible infección por *Helicobacter pylori*, sin realizar ninguna prueba de confirmación de la infección; es la que denominaremos **estrategia erradicadora de entrada**.
- dar directamente un tratamiento antisecretor, sin realizar ninguna prueba de confirmación de la infección; es la que denominaremos **estrategia antisecretora de entrada**.

Dentro de cada una de las estrategias existen varias posibles opciones.

En la denominada estrategia diagnóstica existen varias opciones, bien la realización de una prueba diagnóstica sola, bien la realización de varias pruebas diagnósticas, sea a la vez, sea una tras otra. En este estudio los resultados clínicos y económicos de realizar una sola prueba diagnóstica (**ureasa, cultivo, histología o prueba del aliento**), como una opción consistente en realizar hasta tres pruebas consecutivas diferentes (ureasa, histología y cultivo) en aquellos casos en los que la primera o la segunda prueba diagnóstica den negativo. A esta última opción la denominaremos **tests en serie**.

Dentro de la estrategia erradicadora de entrada se analizarán los resultados de utilizar cuatro combinaciones de fármacos durante una semana:

- **bismuto, metronidazol y tetraciclina (BMT)**;
- **bismuto, metronidazol y tetraciclina más omeprazol (BMT0)**;
- **omeprazol, claritromicina y amoxicilina (OCA)**;

## Osteba 00-01

- **omeprazol, claritromicina y metronidazol (OCM).**

Respecto a la estrategia antsecretora de entrada se analizarán los resultados de utilizar cada una de las dos opciones siguientes durante 28 días:

- cimetidina
- omeprazol.

En total se analizarán once posibles opciones, cinco de ellas variantes de la estrategia diagnóstica, cuatro de la estrategia erradicadora de entrada y dos de la estrategia antsecretora de entrada.

### **Población/Pacientes:**

El estudio se centra en la atención a **personas con úlcera duodenal no complicada y confirmada por endoscopia.**

### **Perspectiva del análisis**

En este estudio la perspectiva de análisis adoptada es **la de los servicios sanitarios**, considerándose únicamente los costes de la atención sanitaria, costes que para los pacientes atendidos en la red de Osakidetza son financiados públicamente, a excepción de la aportación que el paciente pudiera realizar por la compra de los medicamentos, siendo el 40% de su coste para los beneficiarios no pensionistas.

Indudablemente, el propio paciente además de padecer la enfermedad, con el consiguiente impacto en su bienestar, soporta también los costes de desplazarse a los servicios sanitarios y pierde tiempo de su ocio o de su trabajo. Puede haber también costes que son soportados por los cuidadores de los pacientes o por sus empleadores, o por el sistema de la Seguridad Social en caso de producirse bajas laborales.

En cualquier caso, señalaremos que esos costes para los pacientes serían similares para las distintas estrategias de abordaje de la primera úlcera

### ***Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada***

diagnosticada, a excepción de si se hiciera una prueba del aliento dado que el paciente debe desplazarse expresamente de nuevo a un hospital para la realización de la prueba. Los costes soportados por el paciente crecerían lógicamente en los casos de recidivas ulcerosas. El valor monetario de ese tiempo de ir a las consultas o de dejar de realizar la actividad productiva o de ocio es difícil de determinar dado que al depender del coste de oportunidad, esto es del coste o valor económico de la actividad a la que el/la paciente renuncia, varía según las características socio-laborales de cada paciente.

Es igualmente difícil poner un valor a los costes intangibles como puede ser el dolor o las molestias tanto del proceso ulceroso como de los efectos secundarios o molestias derivados de los tratamientos o las pruebas diagnósticas.

Por todo ello, y aunque la perspectiva social es teóricamente la más deseable por incluir los costes de todos los implicados, esos costes del paciente, familiares o empleadores no se incluirán en el presente estudio. No obstante, en el caso de que la decisión entre dos opciones pudiera variar si se incorporaran esos costes se señalará expresamente.

### **Resultados medidos**

La efectividad de los distintos tratamientos y estrategias se medirá como la **aparición o no de recidivas ulcerosas**, confirmadas esas recidivas por histología.

Las razones para esa decisión son tres:

- La primera es que se puede asumir que todas las pautas farmacológicas más utilizadas en la actualidad acaban consiguiendo la curación de la úlcera y la desaparición de su sintomatología, excepto en los casos que se produjeran complicaciones del tipo de la hemorragia o la perforación, circunstancias que deben ser abordadas en el nivel hospitalario.
- La segunda es que existen datos provenientes de ensayos clínicos controlados sobre la aparición de recidivas ulcerosas, por lo que

disponemos de evidencia científica de buena calidad acerca de la efectividad de distintos tratamientos farmacológicos.

- La tercera es que respecto a otras posibles medidas de la efectividad de los tratamientos, o bien no existe evidencia de buena calidad, o su interpretación es discutible.

Por ejemplo, podrían considerarse en los análisis las ya mencionadas complicaciones evitadas o sufridas por los pacientes ulcerosos (hemorragias, perforaciones,...), pero la inexistencia de buenos estudios al respecto imposibilita su realización.

En la introducción ya hemos señalado también las limitaciones de los estudios sobre calidad de vida en pacientes con úlcera duodenal.

Las limitaciones comentadas para las diversas medidas de la utilidad como los días libres de síntomas son también aplicables para nuestro enfoque, ya que es difícil atribuirle una desutilidad concreta a sufrir un episodio ulceroso.

No obstante, el objetivo de tener el menor número de episodios ulcerosos es compartido por todos y de aceptación directa, ya que se evitan los síntomas, las posibles complicaciones y las molestias ocasionadas por las visitas a los servicios sanitarios y por los tratamientos, así como sus costes.

El **impacto en el uso de recursos sanitarios** se medirá teniendo en cuenta tanto los costes de los recursos humanos como los costes de las pruebas diagnósticas y terapéuticas de las diferentes opciones a estudio.

No obstante, no se incluirán en este estudio costes fijos como son los costes de amortización de instalaciones o aparatos, ni los costes generales y de mantenimiento de los locales.

Asimismo, no se incluyen los costes de la primera endoscopia ni de la(s) consulta(s) previas a la decisión de qué tratamiento realizar, por ser costes comunes en todas las alternativas que se van a estudiar.

### **Búsqueda bibliográfica**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos que aporten datos acerca de la efectividad de las distintas opciones referentes a la aparición de recidivas ulcerosas a un plazo de un año o superior, en las siguientes bases de datos informatizadas: Medline, Embase, Índice Médico Español, Base de Ensayos Clínicos recogidos en la Cochrane Library y Health Care Standards ECRI. Se ha cerrado la búsqueda bibliográfica en mayo de 2.000.

La estrategia de búsqueda en Medline ha sido la siguiente:

- 1 exp Duodenal ulcer/dt,th (drug Therapy, Therapy)
- 2 Duodenal ulcer/ and Recurrence
- 3 Clinical Trials (explode) OR Controlled Clinical Trials OR Meta-Analysis OR Randomised Controlled Trials
- 4 1 and 2 and 3

En las otras bases de datos en inglés se utilizaron los descriptores “duodenal ulcer”, “peptic ulcer” “duodenal ulcer recurrence”, y “úlcera duodenal” y “úlceras pépticas” en las bases de datos españolas Índice Médico Español y Teseo, y la búsqueda se ha cerrado también en mayo de 2.000

Se han revisado los informes de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la red International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA).

Aunque no se puede descartar la posibilidad de sesgos de publicación parece poco probable que existan ensayos clínicos terminados, con un seguimiento mayor de un año y que no hayan sido detectados en la búsqueda realizada en la Biblioteca Cochrane, que tiene una base específica de ensayos clínicos publicados.

## **Criterios de selección de los estudios sobre la efectividad de los tratamientos**

Para evaluar la efectividad de los tratamientos se han utilizado los datos provenientes de ensayos clínicos controlados, ya que son el único tipo de estudios que minimizan la aparición de sesgos a la hora de comparar los distintos tratamientos. De entrada se han incluido los ensayos que especifican claramente la **aleatorización entre tratamientos**, y que realizan un **análisis de las recidivas ulcerosas** durante un **periodo de al menos 12 meses** de seguimiento tras el tratamiento del primer episodio ulceroso.

En la búsqueda bibliográfica se han detectado 236 artículos publicados y clasificados en las bases de datos como ensayos clínicos que analizan la úlcera duodenal y las recidivas. Se han analizado los resúmenes de todos ellos y se ha visto que la mayoría realizaban un seguimiento de unos pocos meses y/o analizaban las recidivas de la infección, no de la úlcera duodenal en sí misma.

Se han analizado los artículos sobre ensayos clínicos aleatorizados que realizan un seguimiento de las posibles recidivas al menos durante un año. Al final, en relación a la efectividad de los tratamientos se han tenido en cuenta los datos provenientes de 16 Ensayos Clínicos Aleatorizados y los resultados del metaanálisis del estudio de Badía (1998), que realiza un test basado en el Odds Ratio para análisis de homogeneidad de los estudios y el método de Peto para la integración de resultados.

Se ha encontrado otro ensayo clínico aleatorizado que analiza la aparición de recidivas ulcerosas a más de un año, publicado en una revista checa (Mach 1999), pero no se ha podido conseguir la publicación y la información del resumen recogido en Medline no aporta datos suficientes para analizarlo o incluirlo en nuestro modelo.

### **Horizonte temporal del análisis**

Este estudio se centra en el análisis de los resultados en cuanto a recidivas ulcerosas y costes a **un año**.



## ***Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada***

Las razones para esa decisión son dos:

- La primera es que pese a ser la úlcera péptica un proceso recidivante que puede durar muchos años, la evidencia sobre la efectividad de diversos tratamientos que utilizaremos es, exclusivamente, la proveniente de ensayos clínicos, la mayoría de los cuales realizan seguimientos de los pacientes en un plazo de 12 meses, existiendo sólo unos pocos de duración superior.
- La segunda es que la evidencia proveniente de estudios observacionales de duración superior a un año muestra que las recidivas ulcerosas serían mucho menores en pacientes en los que se erradica la infección, por lo que en caso de ser tomados en cuenta reforzarían el resultado encontrado de la mayor efectividad de los tratamientos que incluyen fármacos anti *Helicobacter pylori*.

Es posible realizar un análisis que conllevara un seguimiento más prolongado, realizando un análisis con modelos de Markov a un plazo de 5 ó 10 años, pero, con la evidencia disponible de los resultados clínicos y económicos a un año, las opciones de dar siempre sólo antisecretores en pacientes infectados no parecen ética ni económicamente aceptables.

### **Análisis de decisiones**

En este estudio se realiza un análisis de decisiones que tiene tres variantes.

La primera variante es la que se centra únicamente en la comparación de los resultados clínicos de las distintas estrategias, y en el que la estrategia y pauta mejores sería la que consiguiera la **minimización del riesgo de recidiva ulcerosa**.

La segunda variante del análisis de decisiones clínicas sería el **análisis coste-efectividad** entre las distintas opciones diagnóstico-terapéuticas para determinar la opción que mejor relación coste-efectividad presente en lo referente a la prevención de recidivas ulcerosas.

## Osteba 00-01

El tercer tipo de análisis se plantea como objetivo primordial conocer qué estrategia conlleva los **menores costes sanitarios** de la atención a los pacientes, considerando todos los costes sanitarios de tratar a cada paciente en el primer episodio ulceroso y en las recidivas que pudieran aparecer. La mejor opción sería la que implicara los menores costes para el sistema sanitario.

No debe confundirse este último tipo de análisis con el denominado análisis de minimización de costes, que se utiliza en los casos en que los resultados clínicos fueran iguales y solo procede entonces saber qué opción es la más barata desde el punto de vista de costes.

Dada la gran variedad de pruebas diagnósticas y de pautas terapéuticas existentes para el tratamiento de la úlcera péptica, utilizamos aquí la técnica denominada **análisis de dominancia**, y que sirve para descartar directamente aquellas opciones que tengan igual o menos efectividad y mayor coste que otras. Así por ejemplo, si una prueba diagnóstica tiene peor sensibilidad y especificidad y es más cara que otra la descartaríamos directamente.

Para valorar el impacto en la toma de decisiones que pudieran tener diferentes valores de las variables del modelo se ha realizado **análisis de sensibilidad** de las variables que puedan ser más influyentes y de aquellas sobre las que exista mayor incertidumbre (Gutiérrez 1999).

Se realizará también **análisis de umbral** para detectar aquellos valores de las variables que representarían puntos de indiferencia entre diversas alternativas, y detectar el valor crítico de un parámetro por encima o debajo del cual puede variar las conclusiones del estudio o afectar a una regla de decisión (Gutiérrez 1999).

Tanto la modelización como los diversos cálculos se han realizado por medio del programa Data 3.5 (Decisión Análisis by TreeAge Software, Inc.) y la hoja de cálculo Excel 97.

Dado que el horizonte temporal del estudio es de un año no se considera necesario aplicar tasas de descuento de los costes y resultados de las distintas estrategias.

**Audiencia objetivo del estudio**

Este estudio proporciona datos que pueden ser de utilidad para tres tipos de decisores potenciales:

- En primer lugar están los **profesionales sanitarios** que tienen que decidir qué estrategias y pautas terapéuticas utilizar con los pacientes con úlcera duodenal. Se les aporta para ello los resultados clínicos y económicos de las distintas opciones.
- En segundo lugar, los datos de este estudio son también de utilidad para informar a los **pacientes ulcerosos** de las consecuencias de las diferentes opciones y facilitar una decisión informada. Así, por ejemplo, existen tratamientos ligeramente más efectivos que otros pero que pueden implicar más efectos secundarios o molestias para el paciente, porque debe tomar mayor número de pastillas, algunas en horarios nocturnos. Solo el propio paciente es capaz de valorar lo que le suponen esas diferencias entre tratamientos.
- En tercer lugar están los **responsables de la administración sanitaria** que, además de velar por el uso adecuado de los recursos sanitarios, pueden y deben planificar y responsabilizarse de las tareas de vigilancia epidemiológica necesarias en este tema.



## ***4. Resultados***



#### **4. RESULTADOS**

##### **VARIABLES Y VALORES CONSIDERADOS EN EL ANÁLISIS DE DECISIONES**

Las variables y datos necesarios para nuestro árbol de análisis de decisiones son las siguientes:

- la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en los pacientes con úlcera duodenal;
- la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas de detección de la infección;
- la efectividad de los tratamientos, medida como ausencia de recidivas; y
- los costes de las pruebas diagnósticas y de los tratamientos.

En los siguientes apartados de este capítulo se abordan los valores de esas variables.

##### **LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN LOS PACIENTES CON ÚLCERA DUODENAL EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA del PAÍS VASCO**

Los estudios epidemiológicos internacionales muestran importantes variaciones en la prevalencia de infección en distintas poblaciones, relacionado en general con las diferentes condiciones socio-ambientales de diferentes grupos de población, y un aumento de la prevalencia de anticuerpos anti-*Helicobacter* en la población general a medida que aumenta la edad (Benatvala 1993, Boixeda 1994, Carballo 1995, Delgado 1997, Lopez-Brea 1990, Marshal 1994, Mones 1995, Mur 1992, Murray 1995, Reina 1989, Royo 1991, Thomas 1994, Utrilla 1996, Uyub 1994).

Existe un único estudio sobre prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población general de la Comunidad Autónoma Vasca, el llevado a cabo por Cilla (1997) realizado por medio de estudios serológicos en dos grupos socioeconómicos de población de Gipuzkoa.

La prevalencia de anticuerpos era del 11,3% para niños de 2 a 9 años, y crecía con la edad llegando al 84,3% en adultos entre 50 y 59 años, bajando al 75% en personas de 60 años o mayores. Asimismo la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* era mucho mayor en niños que vivían en un área deprimida, donde el 51,7% de ellos tenían anticuerpos, frente al 17,4% en los niños de clase media.

## **Prevalencia de infección en pacientes con úlcera duodenal**

No existe información recogida de manera sistemática acerca de la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en los pacientes ulcerosos de la Comunidad Autónoma Vasca.

Para subsanar esa carencia hemos desarrollado un estudio ad hoc específico, que nos sirve como aproximación de esa prevalencia, analizando los datos existentes sobre pacientes ulcerosos a los que se les ha realizado una endoscopia y alguna prueba de detección de la infección en los hospitales de Cruces y de Basurto.

### **Datos sobre pacientes a los que se les ha realizado una endoscopia en el Hospital de Cruces**

Los datos provienen de una base de datos de pacientes a los que se les ha realizado una gastroscopia entre Junio de 1993 y Agosto de 1998, y provienen fundamentalmente del área de captación del hospital de Cruces que atiende población de los pueblos de las márgenes izquierda y derecha del río Ibaizabal, Encartaciones y parte de la costa vizcaína.

Se desconoce los criterios por los cuáles los profesionales deciden enviar a un paciente con sintomatología susceptible de úlcera péptica para que se le realice una endoscopia y un test de ureasa, por lo que no se puede saber en qué medida esos datos son representativos de la población de ulcerosos.

De las aproximadamente 23.000 gastroscopias realizadas en ese periodo, en 1629 casos se diagnosticó úlcera duodenal sola en personas de 20 años o más y se dispone de datos del resultado del test de ureasa que se les practicó y que recogía resultados a un día.

En las siguientes tablas se exponen diversas características de los pacientes a los que se ha diagnosticado úlcera duodenal por gastroscopia en el Hospital de Cruces y de los que se dispone de resultados del test de ureasa de detección de infección por *Helicobacter pylori*.



**Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

**Tabla 1. Edad y sexo de los pacientes diagnosticados de úlcera duodenal en el Hospital de Cruces y % de positivos en el test de la ureasa. 1993-98**

Sexo	GRUPO DE EDAD							TOTAL
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 ó más	
Hombre	117 83%	213 76,1%	288 74,6%	222 72,8%	201 78,2%	127 65,5%	41 66,1%	1209 74,4%
Mujer	24 17%	67 23,9%	98 25,4%	83 27,2%	56 21,8%	67 34,5%	21 33,9%	416 25,6%
Total	141 8,7%	280 17,2%	386 23,8%	305 18,8%	257 15,8%	194 11,9%	62 3,8%	1625* 100%

\* Faltan cuatro casos en los que no constaba el sexo.

De esos 1629 casos de úlcera duodenal, en 682, esto es el 41,9 %, la solicitud de la endoscopia provenía de un profesional extrahospitalario, bien un médico de atención primaria, bien de un especialista de ambulatorio.

**Tabla 2. Procedencia de los pacientes diagnosticados de úlcera duodenal en el Hospital de Cruces. 1993-98**

PROCEDENCIA	Número	%
Extrahospitalaria	682	41,9
Urgencias hospital	549	33,7
Consultas Externas hospital	263	16,1
Ingresados	129	7,9
Otros hospitales	2	0,1
Sin clasificar	4	0,4

De los 1629 casos totales de úlcera duodenal diagnosticada por la endoscopia, el 76,4 % dieron positivo en la prueba de la ureasa, y el 23,6 % negativo.

**Tabla 3. Úlcera duodenal. Resultado de prueba de ureasa por sexos, número de casos y %.**  
**H. de Cruces. 1993-98**

	<b>UREASA +</b>	<b>UREASA -</b>
HOMBRES	910 75,3%	299 24,7 %
MUJERES	332 79,8%	84 20,2%
TOTAL	1242 76,4%	383* 23,6%

\*Faltan cuatro casos en los que no constaba el sexo.

La diferencia de porcentajes de positivos a la prueba de ureasa entre hombres y mujeres no era estadísticamente significativa.

En la tabla siguiente se muestran los casos y porcentajes de pacientes que dan positivo en el test de la ureasa según su procedencia.

**Tabla 4. Casos y porcentaje de pacientes con úlcera duodenal que dan ureasa positiva H. de Cruces. Según origen de la petición de la endoscopia y por grupos de edad. 1993-98**

PROCEDENCIA	Grupo de Edad en años							TOTAL CASOS
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 ó más	
Extrahospitalaria	78 96,2%	152 91,4%	181 89,5%	152 88,8%	76 89,5%	37 83,8%	6 83,3%	682 90,2%
Urgencias hospital	37 62,2%	62 64,5%	106 70,8%	90 58,9%	106 59,4%	106 54,7%	35 41,2%	542 60,1 %
Consultas Externas hospital	19 100%	55 89,1%	86 94,2%	44 79,5%	38 81,6%	18 88,9%	3 66,7%	263 88,6%
Ingresados	5 80%	10 50%	13 38,5%	18 55,6%	36 52,8%	31 38,7%	16 43,7	129 48,1%

\*2 casos provenientes de otros hospitales y 4 mal clasificados no incluidos en la tabla.

Para corregir el potencial efecto distorsionador que una diferente composición de grupos de edad pudiera tener en las comparaciones de los grupos por su procedencia, se han calculado los porcentajes de positivos que se obtendrían en una población estandarizada por grupos de edad. La población estandarizada utilizada es una población de 1000 ulcerosos en que cada grupo de edad tuviera el peso que le corresponde en el conjunto de enfermos estudiados. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

## **Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

**Tabla 5. Porcentaje de Positivos esperados en el test de ureasa estandarizando por edad de la población total de ulcerosos duodenales atendidos en el H. de Cruces.**

PROCEDENCIA	Grupo de Edad en años								% positivos esperados
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	
Extrahospitalaria	(87)* 83,7 96,2%	(172)* 157,2 91,4%	(238)* 213 89,5%	(188)* 166,9 88,8%	(158)* 141,4 89,5%	(119)* 99,7 83,8%	(36)* 30 83,3%	(2)* 0 0%	<b>89,2%</b>
Urgencias hospital	54,1 62,2%	110,9 64,5%	168,5 70,8%	110,7 58,9%	93,9 59,4%	65,1 54,7%	14,8 41,2%	0 0%	<b>61,8%</b>
Consultas	87 100%	153,3 89,1%	224,2 94,2%	149,5 79,5%	128,9 81,6%	105,8 88,9%	24 66,7%	0 0%	<b>87,3%</b>
Externas hospital	100%	89,1%	94,2%	79,5%	81,6%	88,9%	66,7%	0%	
Ingresados	69,6 80%	86 50%	91,6 38,5%	104,5 55,6%	83,4 52,8%	46,1 38,7%	16,6 46,2%	0,7 33,3%	<b>49,8%</b>

\* En paréntesis número de pacientes en ese grupo de edad

En la última columna de la tabla anterior se observa que el porcentaje de positivos esperable es bastante inferior en el caso de pacientes ingresados o atendidos en urgencias, mientras que es superior y similar para los pacientes de procedencia extrahospitalaria o atendidos en consultas externas del hospital.

No obstante, es difícil saber en qué medida esas diferencias reflejan realmente diferencias en la prevalencia de infección o si se deben a diferentes criterios de selección de pacientes a los que se solicita la prueba.

Consideramos como más adecuados para los objetivos de este estudio los datos acerca de pacientes atendidos en consultas externas o provenientes del medio extrahospitalario, porque es muy probable que los pacientes ingresados o los atendidos en urgencias sean pacientes con úlceras complicadas.

### **Datos sobre pacientes a los que se les realizó una endoscopia en el Hospital de Basurto**

Disponemos también de datos acerca de la infección en pacientes con úlcera duodenal atendidos en el Hospital de Basurto. Son los casos de los que se disponía de información recogida en las bases de datos informatizadas del hospital y corresponden a 211 pacientes a los que se les practicó una endoscopia en el período del 12 de Marzo de 1993 al 11 de Agosto de 1998. En 88 de ellos se diagnosticó úlcera duodenal y se les realizó un cultivo microbiológico, cuyos resultados se presentan en la tabla siguiente.

**Tabla 6. Resultados de la prueba del cultivo en pacientes diagnosticados por endoscopia de úlcera en el Hospital de Basurto. 1993-98**

TIPO DE ULCERA	Nº de pacientes	% CULTIVO POSITIVO	% CULTIVO NEGATIVO
<b>DUODENAL AGUDA</b>	71	84,5%	15,5%
<b>DUODENAL CRÓNICA</b>	17	88,2%	11,8%

## **Osteba 00-01**

No se ha podido realizar un análisis de los porcentajes de infección por grupos de edad o sexo o procedencia del paciente.

A la vista de los datos de los dos hospitales, en nuestro modelo utilizaremos como valor base de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en úlcera duodenal el valor del 90 %.

No obstante se ha de tener en cuenta que las técnicas de diagnóstico de la infección utilizadas no tienen una precisión absoluta, como se puede ver en el apartado siguiente. Por ello se puede afirmar que la prevalencia real de infección en pacientes con úlcera duodenal no complicada sería superior a los valores encontrados del 90%.

### **LA PRECISIÓN Y COSTES DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI***

#### **La sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas de infección por *Helicobacter pylori***

Con respecto a las pruebas de detección de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes ulcerosos se debe señalar que no existe un “gold standard” que pueda servir de referencia para valorar la sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas. Normalmente se considera como referencia los resultados de varias de las pruebas diagnósticas realizadas a la vez, dado que no hay ninguna con una sensibilidad y especificidad del 100%.

Las pruebas invasivas requieren la toma de muestra en el antro pilórico y puede que no se recojan bien o no se recoja una muestra que incluya el germen pese a estar infectado, lo que condiciona que su sensibilidad no sea del 100%. Otras pruebas como los tests del aliento tienen sensibilidad alta ya que no dependen de la toma de la muestra, pero su especificidad tampoco es del 100%

En la tabla siguiente se enumeran las pruebas de detección de la infección por *Helicobacter pylori* que se han encontrado en la bibliografía.

## **Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

**Tabla 7. Pruebas de detección de la infección por *Helicobacter pylori*.**

<b>Pruebas invasivas</b>	<b>Pruebas indirectas o no invasivas</b>
Prueba rápida de la Ureasa en biopsias gástricas	Test del aliento con urea marcada: - con C <sup>13</sup> - con C <sup>14</sup>
Histología Gástrica: * métodos de tinción: - hematoxilina-eosina - tinción de Giemsa - naranja de acridina - tinción de plata de Warthin-Starry * técnicas inmunohistoquímicas * inmunofluorescencia	Pruebas Serológicas: - Inmunoblot - <u>Enzimoimmunoensayo (Elisa) en</u> - sangre - orina - saliva
Cultivo de la mucosa: - métodos endoscópicos - métodos no endoscópicos (método del hilo)	Determinación antigénica en heces
Tinción de Gram directa	Test realizables en consulta: Helisal®, Tau-kit®
Reacción en cadena a la polimerasa RCP (PCR)	

En la tabla siguiente se recogen los datos de estudios españoles acerca de la sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas. Los datos que se exponen no siempre estaban realizados en pacientes con úlcera. Los estudios serológicos como el Elisa se han realizado en población que no estaba diagnosticada de úlcera péptica. No hemos encontrado estudios españoles que analicen la sensibilidad y especificidad de los tests diagnósticos de uso ambulatorio.

**Tabla 8. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de detección de la infección por *Helicobacter pylori* en estudios españoles.**

<b>PRUEBA DE LA UREASA</b>		
<b>Referencia</b>	<b>Sensibilidad %</b>	<b>Especificidad %</b>
A.A.T.M.(1998)	85 (80-95)	90 (85-100)
Rodrigo (1997)	85-90	95-100
<b>CULTIVO</b>		
<b>Referencia</b>	<b>Sensibilidad %</b>	<b>Especificidad %</b>
A.A.T.M.(1998)	90 (75-95)	99 (98-100)
Rodrigo (1997)	75-90	100
Muñoz (1997)	70-95	100
<b>HISTOLOGIA</b>		
<b>Referencia</b>	<b>Sensibilidad %</b>	<b>Especificidad %</b>
A.A.T.M.(1998)	95 (85-98)	95 (90-100)
Rodrigo (1997)	85-90	95-100
Muñoz (1997)	85-95	90-98
<b>PRUEBA DEL ALIENTO</b>		
<b>Referencia</b>	<b>Sensibilidad %</b>	<b>Especificidad %</b>
A.A.T.M.(1998)	95 (90-100)	90 (85-100)
Rodrigo (1997) C13	90-100	>95
Rodrigo (1997) C14	90-100	>95
Muñoz (1997)	90-95	90-98
Pérez (1996) C13	95	96
<b>SEROLOGIA</b>		
<b>Referencia</b>	<b>Sensibilidad %</b>	<b>Especificidad %</b>
A.A.T.M.(1998)	85 (70-96)	79 (70-96)
Rodrigo (1997)	85-95	80-95
Martín de Arguila (1997)	96-97	80-86
Muñoz (1997)	90-95	90-95
Pozuelo (1993) Elisa, corte 15U/ml	89	76
Juncal (1998)	79-94	67-100
<b>GRAM</b>		
<b>Referencia</b>	<b>Sensibilidad %</b>	<b>Especificidad %</b>
Rodrigo (1997)	90	90-100

El valor de las pruebas diagnósticas está en gran medida condicionado por la prevalencia del fenómeno que las pruebas valoren, en este caso de la infección por *Helicobacter pylori*. En el Anexo I se presentan varias con los valores predictivos y las razones de verosimilitud (LR Likelihood Ratios) para una prevalencia de infección del 90 %, el valor más frecuente en la literatura, y para los valores bases de sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diagnósticas.

Para este estudio, en lo relativo a la precisión de las distintas pruebas por separado, nos basaremos en los valores del estudio realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Cataluña (A.A.T.M. 1998).

Para calcular la **sensibilidad y especificidad de las pruebas en serie** nos hemos basado en los valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas de la ureasa, la histología y el cultivo microbiológico del estudio citado (A.A.T.M. 1998).

### ***Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada***

Así, si a todos los pacientes se les realizara primero la prueba de la ureasa, de mil pacientes nos darían positivo en 775 (765 verdaderos positivos y 10 falsos positivos), y 225 negativos (135 falsos negativos y 90 verdaderos negativos).

A esos 225 negativos en la prueba de la ureasa se les realizaría la prueba histológica, que daría positiva en 132,75 (128,25 verdaderos positivos y 4,5 falsos positivos) y negativa en 92,25 (6,75 falsos negativos y 85,5 verdaderos negativos).

A esos 92,25 que dan negativo en la prueba histológica se les realizaría el cultivo microbiológico, que daría positivo en 6,93 (6,075 verdaderos positivos y 0,855 falsos positivos), y negativo en 85,32 (0,675 falsos negativos y 84,645 verdaderos negativos).

La realización de las tres pruebas en serie clasificaría como infectados 899,325 de los 900 realmente infectados y como no infectados 84,645 de los 100 verdaderos negativos.

Así la opción de realizar los tres tests en serie tendría una **sensibilidad del 99,925 %** y una **especificidad del 84,645 %**.

En la opción tests en serie se ha considerado como primer test la prueba de ureasa y se ha hecho por conveniencia dado que la prueba se realiza inmediatamente después de la endoscopia en el mismo lugar donde se hace ésta y en un porcentaje alto se puede saber el resultado en un corto plazo de tiempo, por lo que el paciente con resultado positivo de infección iniciaría inmediatamente el tratamiento erradicador. No obstante en los centros en los que operativamente sea posible realizar inmediatamente después de la endoscopia la opción de comenzar por la técnica de Gram ésta sería también una buena opción porque sus resultados serían disponibles también en corto periodo de tiempo, y su sensibilidad está en torno al 90%.

### **Costes de las pruebas diagnósticas de infección por *Helicobacter pylori***

Para su cálculo se ha intentado estimar los costes medios que supondría la realización de cada prueba en la hipótesis de que se realizaran a todos los pacientes diagnosticados de úlcera en la endoscopia.

Para ello se ha solicitado la información de uso de recursos en un Hospital de Osakidetza y contrastado en cada caso con una segunda opinión de profesionales de otro hospital de la red.

Simplificando, los costes pueden dividirse en cuatro grandes grupos:

1. los costes de personal;
2. los gastos en productos fungibles como reactivos, frascos, etc.;
3. aparatos usados en las pruebas, la amortización y mantenimiento de los mismos;
4. los gastos generales del sistema sanitario que permiten que trabaje el personal, y que incluiría edificios, mantenimiento, servicios generales y similares.

Con respecto al tercer y cuarto grupo de costes se ha decidido no incluirlos por las siguientes razones:

1. porque son difíciles de decidir criterios de imputación, ya que en general tanto los aparatos como las instalaciones se utilizan para otros usos en nuestro sistema sanitario;
2. porque creemos que esos costes serían muy parecidos y comunes entre las diferentes pruebas; y
3. por considerar que no serían muy relevantes, porque probablemente incrementarían no más de 50 pesetas por prueba, y supondrían un pequeño porcentaje del coste total de cada estrategia.

Por ello nos centraremos en el análisis de los costes de personal y de materiales de tipo fungible, que creemos supondrían casi la totalidad de los costes.

En la siguiente tabla se exponen los costes estimados por hora de trabajo según tipo de cualificación profesional, calculados en base al Decreto 203/1998, de 28 de Julio, por el que se determinan las condiciones de trabajo del personal de Osakidetza y el régimen de retribuciones (B.O.P.V. N° 170 de 8 de septiembre de 1998) sobre 1.650 horas/año, sin considerar antigüedad ni guardias, Seguridad Social incluida. Se han actualizado los costes al año 2.000 aplicando las subidas porcentuales correspondientes a 1.999 y 2.000, 1,8% y 2,7% respectivamente.



## Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada

**Tabla 9. Costes por hora de trabajo para personal de Osakidetza \***

<b>Categoría</b>	<b>Coste por hora de trabajo en pesetas</b>
Médico adjunt@ media entre con y sin exclusividad	4.427
ATS – DUE especialista	3.161
Técnic@ especialista de laboratorio	2.440
Secretari@	2.189
Celador/a	1.991
Médico de Atención Primaria	5.290
D.U.E. – A.T.S. de Atención Primaria	3.052

\* Elaboración propia

### - Costes comunes pruebas diagnósticas invasivas (ureasa, cultivo e histología) de detección de la infección por *Helicobacter pylori*

Para realizar la prueba de la ureasa, el cultivo microbiológico y la prueba histológica se necesita tomar muestras dentro del tubo digestivo, muestras que se recogen en la endoscopia.

Para realizar esas pruebas hay ciertos costes que son comunes para todas ellas, los correspondientes a la extracción de las muestras, y otros específicos de cada prueba y que se producen después de la extracción de las muestras.

Los costes comunes se han estimado como el tiempo y recursos extras partiendo de que en cualquier caso se estaría realizando la endoscopia para determinar la existencia de úlcera. Son costes que no se producirían en caso de no realizar ninguna toma de muestra para una prueba diagnóstica de infección durante la endoscopia.

**Tabla 10. Costes comunes para pruebas invasivas de detección de infección por *Helicobacter pylori***

<b>Recursos y costes comunes en pruebas invasivas:</b>
Dos minutos del/la endoscopista: 148 pesetas
Dos minutos de Enfermer@: 105 pts
Pinza de tomas de muestras (uso medio de pinza 60.000pesetas/50 tomas): 1.200 pts
Esterilización de materiales: 200 pts
Frasco con una solución para la muestra: 50 pts.
<b>Total costes comunes test invasivos: 1.703 pesetas (253 personal y 1.450 de fungibles)</b>

**- Costes del cultivo microbiológico para H.Pylori**

Los costes del cultivo son, por una parte, los comunes de cualquier prueba invasiva y por otra parte los específicos de esa prueba, costes específicos que varían para los resultados positivos y negativos.

**Tabla 11. Costes de cultivo microbiológico para detección de *H. pylori***

<b>Cultivo negativo</b>	<b>Cultivo positivo</b>
Material: (Portagem pylori 107; Agar Pylori 321; Agar chocolate 35; Gram 10; Sobre Campylobacter 205) Subtotal: 678 pesetas	Coste material prueba negativa 678; Gram 10; Ureasa 50; Catalasa 10; Oxidasa 50: Subtotal: 798 pesetas
5 minutos de trabajo de Técnico de Laboratorio: 203 pts 5 minutos de Facultativo: 369 pts 10 min. de tiempo de secretaria 365 pts 8 minutos de Celador para cultivo por traslado muestras desde endoscopias: 265 pts Subtotal: 1.202 pts	10 minutos de trabajo de Técnico de Laboratorio: 406 pts 10 minutos de Facultativo: 738 pts 10 min. de tiempo de secretaria: 365 pts 8 minutos de Celador para cultivo por traslado muestras desde endoscopias: 265 pts Subtotal: 1.774 pts
Costes envío de resultado a quien solicitó la prueba: Subtotal: 50 pts	Costes envío de resultado a quien solicitó la prueba: Subtotal: 50 pts
Comunes test invasivos: Subtotal: 1.703 pesetas	Comunes test invasivos: Subtotal: 1.703 pesetas
<b>Total cultivo negativo: 3.633 pesetas</b>	<b>Total cultivo positivo: 4.325 pesetas</b>

Teniendo en cuenta que en aproximadamente un 90 % de los pacientes ulcerosos de nuestro medio la prueba daría positiva y en el 10% negativa los costes medios de una prueba de cultivo serían **4.256 pesetas**.

**- Costes de las pruebas histológicas de detección de infección por *Helicobacter pylori***

Los costes de una prueba histológica son, por una parte, los comunes de cualquier prueba invasiva y los específicos de esa prueba, por otra parte.

**Tabla 12. Costes de pruebas histológicas de detección de infección por *H. pylori***

<b>Recursos y costes</b>
Fungibles, incluida tinción de Giemsa: 100 pesetas 13 minutos de Técnico de Laboratorio para cortar y teñir la muestra: 529 pesetas 3 minutos tiempo de Adjunto para ver la muestra e informarla: 221 pesetas 2 minutos tiempo de Celador para transporte de muestra: 66 pesetas 10 minutos de tiempo de Secretaría para envío informe: 365 pesetas <b>Total costes específicos prueba histológica: 1.281 pts</b> <b>Costes comunes test invasivos: 1.703 pesetas</b>
<b>Total Costes prueba histológica: 2.984 pesetas</b>

## **Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

### **- Prueba de la ureasa a 24 horas**

Los costes de una prueba son los comunes de cualquier prueba invasiva más los específicos de esa prueba.

**Tabla 13. Costes de la prueba de ureasa en la detección de infección por *H. pylori***

<b>Recursos y costes</b>	
Caldo de cultivo Jatrox-Test (20 muestras / 9.095 pesetas): 455 pesetas Costes comunes test invasivo: 1.703 pesetas	
<b>Total Costes Prueba ureasa:</b>	<b>2.158 pesetas</b>

### **- Costes de la prueba del aliento con C14**

Estos costes se han estimado para la prueba del C14 que es la realizada en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Cruces.

**Tabla 14. Costes de la prueba del aliento con C14 en la detección de infección por *Helicobacter pylori***

<b>Recursos y costes</b>	
<b>Costes en endoscopias: 1.717 pesetas</b>	
Enfermer@, 20 minutos : 1.054 pesetas Secretaría, 15 minutos: 547 pesetas Celador/a, 2 minutos: 66 pesetas Fungibles, equipo, conexión,.....: 50 pesetas	
<b>Costes en Medicina Nuclear: 1.270 pts</b>	
Para tres determinaciones, a 0, 15 y 30 minutos.	
Material fungible: 1155 pts	
Líquido de centelleo 140 pts	
Hyamina: 380 pts	
Vial: 165 pts	
Timolftaleina: 20 pts	
Urea: 400 pts	
Carbonato cálcico: 50	
Personal: 115 pts	
Médico 1 minuto:74 pts	
Técnico laboratorio 1 minuto: 41 pts	
<b>Coste total de la prueba del aliento con C14: 2.987 pts</b>	

### **- Costes de la prueba Tau-kit®**

El kit de análisis para realización de una prueba de aliento ambulatoria se vende en farmacias al precio de 6.995 pesetas, e incluye un sobre prepagado para envío al laboratorio que tras realizar la prueba devuelve el resultado a la dirección del paciente.

**- Costes de prueba serológica de detección de infección por *Helicobacter pylori***

Los costes han sido estimados para la prueba de Inmunoanálisis por Elisa, de detección de IgG.

**Tabla 15. Costes de la prueba serológica (Inmunoanálisis) de detección de infección por *Helicobacter pylori***

<b>Recursos y costes</b>
<u>Costes en Microbiología:</u> Material y reactivo Pyloriset = 600 pts Técnic@ de Laboratorio, 6 minutos: 244 pts Médic@, ½ minuto: 37 pts Secretaría, informe y envío, 10 minutos: 365 pts
<u>Costes en Recepción de Muestras en Bioquímica:</u> Técnic@ de laboratorio 4 minutos: 163 pts (alícuotado mecanizado, 15 min. si manual) Secretaría, 5 minutos: 182 pts
<u>Costes en extracciones:</u> Secretaría, etiquetado y datos básicos, 4 minutos: 146 pts Enfermero/a, 3 minutos: 158 pts Celador, 1 minuto: 33 pts
<b>Total Costes Serología 1.928 pesetas</b>

**- Costes de los Tests en Serie**

Como ya se ha explicado en el apartado referente a la sensibilidad y especificidad de las pruebas en serie, en el caso de 1.000 pacientes a todos se les realizaría la prueba de la ureasa, en los 225 negativos a la misma se realizaría una prueba histológica, y en los 92,25 pacientes en los que esta última prueba diera negativa se les realizaría la prueba del cultivo microbiológico.

Dado que la extracción de las muestras necesarias para las tres pruebas se realizarían en la misma endoscopia, los costes a considerar serían los costes comunes a las pruebas invasivas, que solo se producirían una vez, más los costes no comunes a cada una de las tres pruebas.

Así los costes de las 1.000 ureasas serían 2.147.000 pesetas. Los costes extras debidos de las 225 pruebas histológicas serían solo  $225 * 1.281$  pesetas, esto es 288.225 pesetas. Aunque en la tabla 12 se estimaba en 2.984 pesetas el coste de una prueba histológica por separado, no deben incluirse aquí las 1.703 pesetas comunes para la toma de muestras porque ya se han incluido en los costes de la primera prueba.

### **Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

Se realizarían también 92,25 cultivos microbiológicos, en los que 6,93 darían positivos, (con un coste de  $6,93 * 2.622$  pesetas; que son los costes extras en caso de resultado positivo) y 85,32 negativos (con un coste de  $85,32 * 1.930$  pesetas; que son los costes extras en caso de resultado negativo)

**Tabla 16. Costes de la realización de pruebas en serie en la detección de infección por *Helicobacter pylori***

<b>Recursos y costes</b>	
1000 pruebas de ureasa, por 2.158 pts (incluye costes comunes pruebas invasivas)	2.158.000 pts
225 pruebas histológicas por 1.281 pesetas	288.225 pts
6,93 cultivos microbiológicos darían positivos por 2.622 pesetas	18.170,5 pts
85,32 cultivos microbiológicos negativos por 1.930 pesetas	164.667,6 pts
Total 1.000 pacientes: 2.629.063 pesetas	
<b>Coste medio por paciente de pruebas en serie: 2.629 pts</b>	

Si se realizaran las tres pruebas a la vez el coste por paciente sería de 5.992 pesetas.

### **COSTES DE LA ENDOSCOPIA**

No se han calculado aquí los costes de realización de una endoscopia, y se tomará como estimación de los mismos las 12.250 pesetas que son la tarifa oficial vigente por prestación de servicios a terceros en Osakidetza para una gastroscopia.

## **EFFECTIVIDAD Y COSTES DE LOS TRATAMIENTOS**

### **Opciones terapéuticas farmacológicas en la úlcera duodenal**

Una vez confirmada la existencia de una úlcera duodenal se plantea la necesidad de elegir la opción terapéutica más efectiva y con mejor relación coste efectividad.

La úlcera péptica es uno de los procesos sobre los que existe mayor variedad de abordajes. En la actualidad prácticamente se han abandonado los abordajes quirúrgicos, reservándose para los casos de complicaciones ulcerosas serias, y existe una amplia lista de opciones farmacológicas que van desde los antiácidos y los antiseoretos a los tratamientos antibióticos, existiendo dentro de cada grupo de tratamientos diversos productos alternativos.

Existe además gran variedad de pautas que incluyen diversos productos, dosis, duraciones y combinaciones de los mismos. Existen pautas de choque, que van desde una semana a uno o dos meses de duración, y pautas de mantenimiento y/o preventivas, de uso continuado.

Como ejemplo de esa gran variedad de abordajes sirva el dato de que en un grupo 151 personas con úlcera péptica a las que se les realizó durante los primeros meses del año 1998 una prueba del aliento en el Hospital de Cruces para comprobar la erradicación del *Helicobacter pylori* se habían utilizado 14 combinaciones distintas de tratamientos erradicadores. 132 pacientes (el 87,4%) utilizaron OCA; 3 (2%) LCA; 3 (2%) OA; 2 OBMT (1,3%), 2 (1,3%) RBC; y en los restantes 9 casos se utilizaron otros 9 tratamientos diferentes a los anteriores (AC, AMC, AMT, OBT, OC, OCB, OCM, OMA y RAC).

De los 132 tratados con la combinación más usada, OCA (Omeprazol, Claritromicina y Amoxicilina) en 117 se conoce la duración indicada del tratamiento, encontrándose 7 pautas diferentes: 10 días en 45 casos (34,9%); 7 días en 25 casos (19,4); 14 días en 24 casos (18,6%); 12 días en 20 casos (15,5%); 15 días en 2 casos (1,6%); y 8 días en 1 caso (0,8%).

### **Efectividad de los tratamientos farmacológicos en la curación de la úlcera y en la aparición de recidivas**

Para conocer la efectividad de los distintos tratamientos nos basaremos en los datos de ensayos clínicos controlados, ya que por su diseño son los que proporcionan mejor calidad de evidencia científica y son los únicos que

### ***Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada***

minimizan la aparición de sesgos a la hora de adscribir los tratamientos comparados.

Los datos acerca de la efectividad de los tratamientos que utilizaremos en nuestro análisis provienen básicamente de un estudio que realizó Badía (1998), comisionado por la Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya (A.A.T.M.).

Ese estudio incluye una revisión sistemática de la evidencia científica disponible, revisión exhaustiva de los ensayos clínicos realizados hasta este momento, revisión que ha sido realizada con rigor metodológico, tanto en la propia búsqueda bibliográfica y en la explicitación y utilización de criterios de inclusión y exclusión de estudios, como en la integración estadística de los resultados por medio de técnicas metaanalíticas.

Como se ha explicado en el apartado de Metodología, hemos realizado por nuestra parte una búsqueda en varias bases de datos informatizadas (Medline, Embase, Índice Médico Español, Cochrane Library) en la que hemos detectado pocos ensayos clínicos nuevos que recojan la efectividad de los tratamientos en la aparición de recidivas.

La revisión de Badía (1998) encuentra 77 ensayos clínicos en los que al menos uno de los grupos comparados recibía alguna terapia erradicadora del *Helicobacter pylori*, y la mayoría de ellos analizaban la erradicación de la infección.

Ese estudio de Badía (1998) presenta numerosas tablas de evidencia donde se resumen las principales características de los estudios y realizan varios metaanálisis sobre la efectividad erradicadora de distintos tratamientos.

Lo primero que se constata al analizar la revisión de Badía (1998) es la existencia de múltiples pautas de tratamiento, tanto en lo relacionado a la selección de los fármacos y sus dosis como en lo referente a la duración de los mismos.

Los enfoques terapéuticos actuales del tratamiento de la úlcera duodenal no complicada se pueden clasificar en dos grandes grupos: los tratamientos sólo con productos antisecretores y los tratamientos que incluyen fármacos para erradicar la infección por *Helicobacter pylori*. Estos últimos pueden incluir o no también el uso de un fármaco antisecretor.

## **Osteba 00-01**

Si el horizonte de análisis fuera de un mes, y no se tuvieran en cuenta las recidivas ulcerosas ambos enfoques conllevan una efectividad similar en lo referente a la curación de la úlcera duodenal y la remisión de los síntomas. Dado que los tratamientos con un fármaco antisecretor solo son muchos más baratos, la elección sería clara.

Pero dado que la úlcera duodenal se considera un proceso con tendencia a la cronificación y la frecuente aparición de recidivas, el análisis de decisiones clínicas debe centrarse en el estudio de la efectividad y del coste efectividad de las diversas alternativas para la curación de la úlcera y la prevención de las recidivas ulcerosas.

Así, para nuestro análisis de decisiones utilizaremos datos de los ensayos clínicos que analizan tanto la curación de la úlcera duodenal como la ausencia de recidivas.

En la tabla siguiente se recogen datos acerca de ensayos clínicos referentes a porcentaje de pacientes que presentan recidivas y período de seguimiento, estudios realizados en pacientes con úlcera e infección por *Helicobacter pylori*.



## Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada

**Tabla 17. Ensayos clínicos referentes a pacientes que presentan recidivas y período de seguimiento, en pacientes infectados.\***

ESTUDIO	TERAPIAS (N=Pacientes incluidos)	% pacientes con recidiva	Meses de Seguimiento
<b>Marshall 1988</b>	Subcitrato de Bismuto + Placebo (22)	36,4%	12
	Subcitrato de Bismuto + Tinidazol (27)	18,5%	12
	Cimetidina + Placebo (22)	54,5%	12
	Cimetidina + Tinidazol (29)	62,1%	12
<b>Raws 1990</b>	Subcitrato de Bismuto 4 cápsulas diarias 4 seman.	61,5%	12
	Subcitrato de Bismuto 4 cáp + Amoxi 375 3 cáp + Metronidazol 500 3 cáp / día	5,2%	12
<b>Bianchi 1993</b>	Subcit. Bismuto 480 mg 2 semanas+Amoxi 3 gr 1ª semana +Tinidazol 1 gr la 2ª semana (17)	12 %	12
	Sucralfato 4 gr al día cuatro semanas (15)	100%	12
	Ranitidina 300 mg dos semanas (14)	28,6%	24
<b>Graham 1993</b>	Ranitidina 300 mg dos semanas + Triple Terapia (bismuto, metronidazol, tetraciclina) (17)	0%	24
	Ranitidina 300 mg seis semanas (52)	86%	12
<b>Henstshell 1993</b>	Ranitidina 300 mg 6 sem.+Amoxi 750 3 cáp día + Metronidazol 500 mg 3 cáp/día 12 días (52)	8%	12
	Ranitidina 300 mg seis semanas	68% (79%)	12 (18)
<b>Mannes 1993</b>	Subcitrato de Bismuto 600 mg 3 cáp al día tres semanas	44% (56%)	12 (18)
	Subcitrato de Bismuto 600 mg 3 cáp al día tres semanas + Amoxi 2gr 2 cáp al día 10 días	15% (27%)	12 (18)
	Omeprazol 20 mg cuatro semanas + fenoximetilpenicilina 14 semanas (85)	25,8%	6
<b>Rune 1993</b>	Omeprazol 20 mg cuatro semanas (85)	35,3%	6
	Omeprazol 40 mg + amoxi 1,5 gr catorce días	8% (en HP +) 0% (en HP -)	6 6
<b>O'Morain 1994</b>	Omeprazol 20 mg 28 días + Claritromicina 1,5 g 14 días	10%	6
<b>Archimandris 1995</b>	Omeprazol 20 mg cuatro semanas + Triple Terapia (bismuto, metronidazol, tetraciclina) dos semanas (126)	3%	12
	Ranitidina 300 mg ocho semanas + Triple Terapia (bismuto, metronidazol, tetraciclina) dos semanas (119)	5%	12
	Subcitrato de Bismuto dos semanas +metronidazol 400 mg 3 cáps día diez días (72)	7% (en HP -) 47% (en HP+)	12
<b>Sépala 1995</b>	Subcitrato de Bismuto dos semanas (65)		12
	Ranitidina 75 mg 2 cáp día ocho semanas (73)		12
	Triple Terapia (bismuto, metronidazol, tetraciclina) una semana (45)	4,5%	12
<b>Sung 1995</b>	Omeprazol 20 mg cuatro semanas (40)	52%	12
	Omeprazol 20 mg + Amoxi 3 gr + Metronidazol 1 gr cuatro semanas (86)	11,2%	12
<b>Bianchi 1996</b>	Omeprazol 20 mg cuatro semanas (86)	80%	12
	Omeprazol 40 mg + Amoxi 1 gr dos semanas	21,8%	9
<b>Macori 1996</b>	Omeprazol 80 mg + Amoxi 1 gr dos semanas	12,4%	9
	Sucralfato 1gr 28 días+ Metronidazol 300 mg 14 días+ claritromicina 250 mg 14 días (57)	4,2% (IC 95% 1-3)	12
<b>Wong 1999</b>	Omeprazol 20 mg 12 meses (57)	9,8% (IC 95% 3-21)	12
	Lansoprazol 15 mg/día 12 meses (74)	3,3 % (IC 0-8,2)	12
	Lansoprazol 30 md/día 12 meses (71)	0 %	12
<b>Dobrilla 1999</b>	Omeprazol 20 mg/día 12 meses (73)	3,5% (IC 0-8,8)	12

\* Basada en Badía (1998) y actualizada con los estudios publicados hasta Mayo de 2.000.

En la tabla se constata la variedad de tratamientos estudiados y el bajo número de pacientes incluidos en los estudios. La existencia de diferentes pautas de tratamientos, tanto por sus compuestos como sus dosis y duración imposibilita la integración estadística de los estudios por medio de técnicas de metaanálisis.

Por otra parte, dado el bajo número de pacientes estudiados para cada uno de los diferentes tratamientos, no se puede asegurar que ese número de pacientes sirva para que el estudio tenga poder estadístico suficiente para

## **Osteba 00-01**

detectar diferencias clínicamente significativas entre los tratamientos comparados.

En segundo lugar, se constata que la mayoría de los estudios tienen un seguimiento de los pacientes de doce meses. Hay un estudio que sigue los pacientes durante 24 meses y otro de 18 meses de duración.

Por ello, el análisis se debe centrar en la evaluación de la efectividad de los tratamientos y su impacto en la aparición de recidivas a un año.

Por otro lado, hay que señalar que no se han encontrado Ensayos Clínicos que analicen la estrategia de uso de erradicadores de entrada en pacientes sin infección, ya que todos se centran en el impacto en ulcerosos infectados.

Por ello, para valorar la estrategia de usar erradicadores de entrada en ulcerosos sin infección se asumirá que las úlceras se curarían todas y que el porcentaje de recidivas dependerá de la probabilidad de reinfección.

### **La erradicación del *Helicobacter pylori***

Existen numerosos estudios que además de la curación de la úlcera péptica analizan la erradicación del *Helicobacter pylori*.

La mayoría de la comunidad científica atribuye a ese germen un papel causal en la etiopatogenia de la úlcera péptica y en la aparición de recidivas de la enfermedad. Gisbert (1997) recoge los principales argumentos a favor de considerar el *Helicobacter pylori* como un agente causal de la úlcera péptica.

No obstante no hay ensayos clínicos que analicen la probabilidad de reinfecciones a medio o largo plazo, ni que estudien a la vez esas reinfecciones y la reaparición de úlceras pépticas más allá de dos años.

Los ensayos clínicos recogidos en la tabla se refieren a pacientes con infección por *Helicobacter pylori* confirmada, pero las cepas de ese germen pueden ser diferentes en distintas áreas geográficas y grupos de pacientes, y las resistencias a los antibióticos pueden variar de manera importante, aspecto este último que pudiera influir de manera determinante en la aparición de recidivas ulcerosas. No sabemos hasta qué punto los resultados de esos estudios son trasladables a nuestro entorno sanitario.

### **Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

En la Comunidad Autónoma Vasca sólo hemos encontrado un estudio que analice las resistencias antibióticas (Pérez-Trallero 1998) en pacientes atendidos en el Complejo Hospitalario Donostia, que estudiaba la susceptibilidad a la amoxicilina, claritromicina, tetraciclina y metronidazol en 1000 aislamientos de *Helicobacter* en el período 1994 a 1997. No encontraron ninguna cepa resistente a la amoxicilina y tan sólo 8 cepas resistentes a la tetraciclina (ninguna en 1996-1997). La resistencia a la claritromicina había aumentado anualmente, pasando del 3,4 % en 1994 al 13,9 % en 1997. La resistencia a metronidazol se había mantenido constante a lo largo de esos años siendo resistentes el 48,5% de los aislamientos. La resistencia combinada a metronidazol y claritromicina fue del 10,3%.

Badía (1997) considera que con el tratamiento con antiseoretos se lograría la curación de la úlcera duodenal y desaparición de los síntomas en prácticamente todos los pacientes pero que entre el 50 y el 100% de las úlceras recidivarían durante el primer año tras su curación. En su modelo utilizan como valor basal una probabilidad de recaídas del 58% en pacientes *Helicobacter pylori*+, y del 2% en *Helicobacter pylori*-. La probabilidad de recaídas en pacientes *Helicobacter pylori*- la calculaban multiplicando la probabilidad de reinfección (3,5%), es decir, pacientes que se volvieron *Helicobacter pylori*+ del total de *Helicobacter pylori*-, por la probabilidad de recaída de los pacientes *Helicobacter pylori*+. Por ejemplo, la probabilidad de recaída en los pacientes previamente *Helicobacter pylori*- sería:  $0,035 * 0,58 = 0,0203$ ; donde 0,035 es la probabilidad de reinfección y 0,58 es la probabilidad de recaídas en los pacientes *Helicobacter pylori* +.

En este estudio utilizaremos ese valor del 0,0203 de Badía como estimación de la probabilidad de recidivas en pacientes ulcerosos inicialmente no infectados.

Por su parte, el Grupo Europeo del *Helicobacter* recomienda solo el uso de tratamientos que consigan al menos un porcentaje de erradicación del 80 % (The European *Helicobacter pylori* Study group (EHPSG) 1997).

### **Los costes de los tratamientos farmacológicos**

Los costes de los fármacos han sido tomados del Vademecum Internacional de 1999, de Medimedia – Medicom, y son los vigentes en el momento de cerrar este trabajo en mayo de 2000.

Dado que existen diversos productos comerciales para un mismo compuesto se ha recogido el coste de aquellos más baratos, aunque

## Osteba 00-01

desconocemos si la práctica clínica en nuestro medio es recetar las especialidades farmacéuticas más baratas.

**Tabla 18. Fármacos utilizados en el tratamiento de la úlcera duodenal y sus costes**

<b>Principio activo</b>	<b>Coste envase comercial más barato</b>
Omeprazol 20 mg, cápsulas	Prysmá ® 14 cápsulas 2.771 pts; Norpramin® 28 cápsulas 3781 pesetas
Lansoprazol 30 mg	Opiren® y Monolítum ® 14 cápsulas 4.403 pesetas Monolítum ® 28 cápsulas 4.891 pesetas
Pantoprazol 40 mg	Anagastra ® y Pantecta ® 14 comprimidos 4.441 pesetas; Anagastra ® 28 comprimidos 7.814 pesetas
Cimetidina 200 mg	Mansal ® 30 cápsulas 884 pts, 60 cáps 1.693 pts
Cimetidina 400 mg	Mansal ® 30 cápsulas 1.701 pesetas
Ranitidina Clorhidrato 150 mg	Terposen ® 20 comprimidos 1.729 pesetas
Ranitidina 300 mg	Terposen ® 10 comprimidos 1681 pesetas
Subcitrato de Bismuto 120 mg	Gastrodenol ® 50 comprimidos 1805
Tetraciclina 250 mg	Tetra-Hubber ® 20 comprimidos 442 pesetas
Amoxicilina 500mg	Amoxidel ® y Amoxigobens ® 12 cápsulas 442 pesetas
Metronidazol 250 mg	Flagyl ® 20 comprimidos 386 pesetas
Tinidazol 500 mg	Tricolam ® 4 tabletas 476 pesetas
Claritromicina 250 mg	Klacid ® y Bremon ® 12 comprimidos 2846 pts
Claritromicina 500 mg	Klacid ® y Bremon ® 12 comprimidos 5102 pts 21 comprimidos 8125 pesetas

Los costes presentados en la tabla anterior se han utilizado para calcular los costes de cada pauta de tratamiento que aparece en la tabla siguiente.

## Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada

**Tabla 19. Pautas terapéuticas, costes y resultados**

PAUTA	PRODUCTOS, DOSIS Y DURACIÓN	COSTE PTAS.	EFICACIA DEL TRATAMIENTO Tomado de Badía (1998) * (Intervalo Confianza 95%)
<b>OMEPRAZOL</b>	Omeprazol 20 mg dos dosis al día durante 28 días	7.562	% Cura úlcera: 93 (90-95) % recidivas en 1 año: 35,3 % erradicación: 0 Días con síntomas: 2
<b>LANSOPRAZOL</b>	Lansoprazol 30 mg dos dosis al día durante 28 días	9.782	% Curación úlcera: N.D. % recidivas en 1 año: N.D. % erradicación: 0 Días con síntomas: N.D.
<b>CIMETIDINA</b>	Cimetidina 400 mg dos dosis día durante 28 días	3.402	% Curación úlcera: 68,2 % recidivas en 1 año: 54,5 % erradicación: 0 Días con síntomas: N.D.
<b>RANITIDINA</b>	Ranitidina 300 mg dos dosis al día durante 28 días	10.086	% Curación úlcera: 65 % % recidivas en 1 año: 68 % erradicación: 0 Días con síntomas: N.D.
<b>TRIPLE TERAPIA CLASICA</b>	Subcitrate de Bismuto 4 caps 120mg + Clorhidrato Tetraciclina 8 caps 250 mg + Metronidazol 6 cáps 250 mg Cada día durante 7 días	4.289	% Cura úlcera: 95(91-98) % recidivas en 1 año: 4,5 % erradicación: 90(84- 96) Días con síntomas: 5
<b>OMEPRAZOL + TRIPLE TERAPIA CLASICA</b>	Omeprazol 2 caps 20 mg + Subcitrate de Bismuto 4 caps 120mg + Clorhidrato Tetraciclina 8 caps 250 mg + Metronidazol 6 cáps 250 mg Cada día durante 7 días	7.060	% Cura úlcera:94(88- 99) % recidivas en 1 año: 4,5 % erradicación:89(79 - 99) Días con síntomas: 3
<b>OMEPRAZOL CLARITROMICINA AMOXICILINA</b>	Omeprazol 2 cáps 20 mg Claritromicina 2 cáp 500 mg +Amoxicilina 2 cáps1gr Cada día durante 7 días	12.262	% Cura úlcera:91(88- 95) % recidivas en 1 año: 9,8 * % erradicación:82(76 - 87) Días con síntomas: 2
<b>LANSOPRAZOL CLARITROMICINA AMOXICILINA</b>	Lansoprazol 2 cáps 30 mg + Claritromicina 2 cáps 500 mg +Amoxicilina 2 cáps1gr Cada día durante 7 días	13.894	% Cura úlcera:86 (85- 87) % recidivas en 1 año: 11,1* % erradicación:79(70 - 87) Días con síntomas:2
<b>OMEPRAZOL CLARITROMICINA METRONIDAZOL</b>	Omeprazol 2 cáps 20 mg + Claritromicina 2 cáps 500 mg Metronidazol 4 cáps 250 mg Cada día durante 7 días	12.054	% Cura úlcera:98 (95 - 99) % recidivas en 1 año: 8,7 * % erradicación:84(80 - 88) Días con síntomas: 2

N.D. Dato no disponible. \* Donde no había datos en el estudio de Badía hemos calculado las recidivas en base al porcentaje de erradicación de la infección y considerado que recidivarían en un año el 58% de los infectados y el 2% de los no infectados. La probabilidad de reinfección en no infectados utilizada es del 3,5% anual.

### Los costes de las recidivas ulcerosas

Con respecto a los costes de las recidivas ulcerosas se asume como base que el paciente hace dos visitas de 15 minutos al/la médic@ de Atención Primaria y que se realizaría un test del aliento C 14 para determinar si está infectado o no. Si el resultado del test de detección de la infección fuera positivo se instauraría un tratamiento erradicador, el que mejor relación coste-efectividad tenga, y si fuera negativo un antisecretor, dado que con los datos existentes acerca de los efectos clínicos de los distintos tratamientos no parece sensato en las recidivas ulcerosas aceptar como opción primera la terapia con antisecretores solos.

## **Osteba 00-01**

Dada la alta repercusión económica y las molestias que supone para el paciente, la práctica clínica habitual es no realizar endoscopia para confirmar la úlcera nueva en pacientes que tienen de nuevo sintomatología ulcerosa. No obstante, en el análisis de sensibilidad se valorará la repercusión que pudiera tener respecto a los costes la realización de una nueva endoscopia para confirmar la úlcera, prueba que cuesta 12.250 pesetas.

### **CALCULO DE LOS COSTES DE CADA OPCION DEL ARBOL DE DECISIONES**

Para cada alternativa a comparar en el árbol de decisiones se han calculado sus costes, teniendo en cuenta tanto los costes de los tratamientos como de las pruebas diagnósticas implicadas en la secuencia de intervenciones.

Así, por ejemplo, un paciente al que se le realizara una prueba diagnóstica de entrada y se le tratara según el resultado de la prueba y tuviera una recidiva ulcerosa, incurriría los costes de la prueba diagnóstica inicial, más los costes del primer tratamiento, más los costes de la prueba del aliento y las dos visitas al médico de atención primaria, más los costes del segundo tratamiento, y en caso de hacerse los costes de la segunda endoscopia.

### **EL ANÁLISIS DE DECISIONES**

El análisis de decisiones se realizará de manera escalonada. En primer lugar se hará un análisis de dominancia, para descartar dentro de cada estrategia aquellas opciones que sean peores clínica y económicamente.

En segundo lugar, entre las opciones que queden tras el análisis de dominancia, se hará un análisis de resultados entre las distintas opciones de tratamiento antisecretores entre sí, y entre las distintas opciones de tratamiento erradicador entre sí. Es necesario hacerlo así porque en el caso de hacerse una prueba diagnóstica de infección por *Helicobacter pylori*, lo lógico es dar el mejor tratamiento erradicador en los casos en los que el resultado sea positivo y el mejor tratamiento antisecretores en los casos en los que el resultado de la prueba sea negativo.

### **ANÁLISIS DE DOMINANCIA**

Con el análisis de dominancia, podemos descartar dentro de cada estrategia aquellas opciones que sean peores clínica y económicamente, sin realizar análisis más sofisticados.

### ***Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada***

Dentro de la que hemos denominado **estrategia diagnóstica** nos hemos quedado con las siguientes pruebas: cultivo, histología, ureasa, test del aliento C14 y las pruebas en serie. Todas esas pruebas individuales se utilizan de manera habitual en los distintos centros de Osakidetza.

No incluiremos como opción la serología, debido a que tiene la sensibilidad y especificidad más bajas entre las pruebas disponibles, y es difícil diferenciar si los anticuerpos reflejan una infección digestiva presente, o reflejan infección en otro punto del organismo. Asimismo no se ha incluido los tests de aliento ambulatorios por carecer de datos fiables acerca de su precisión y ser sus costes muy superiores a cualquiera de las pruebas anteriores.

Con respecto a la denominada **estrategia antsecretora de entrada**, que consistiría en dar un fármaco antsecretor durante 28 días, como puede observarse en la tabla 19, solo disponemos de datos fiables de porcentajes de recidivas a un año y de costes de tres tratamientos: omeprazol (35 % recidivas y 7.562 pesetas de coste); cimetidina (54,5 % recidivas y 3.402 pesetas de coste); ranitidina (68 % recidivas y 10.086 pesetas de coste).

A la vista de esos datos podemos descartar directamente la opción ranitidina por ser más cara y con peores resultados que las otras dos. En cambio el omeprazol es más eficaz en lo referente a la aparición de recidivas ulcerosas pero su coste es mayor que la cimetidina, por lo que analizaremos los resultados de ambas opciones en el árbol de decisiones.

No incluiremos en nuestro árbol de análisis de decisiones la opción de los denominados tratamientos de mantenimiento, donde el paciente toma de manera continuada fármacos antsecretores durante largos períodos de tiempo, dado que no hay evidencia de buena calidad que muestre mejores resultados clínicos frente a los tratamientos erradicadores. Un estudio de modelización (Fendrick 1997) encontraba que la terapia de mantenimiento mostraba peores resultados tanto clínicos como económicos comparada con las terapias erradicadoras.

Un reciente ensayo clínico (Wong 1999), comparaba el tratamiento con Omeprazol durante doce meses frente a un tratamiento que combinaba el uso de Sucralfato durante 28 días, más Metronidazol y Claritromicina durante 14 días. Encontraba que en el grupo tratado con Omeprazol se producía recidiva ulcerosa en el 9,8% de los pacientes, frente a sólo el 4,2 % en el otro grupo.

Un estudio (Dobrilla 1999) comparaba distintos tratamientos antsecretores entre sí, utilizados tras la curación de la úlcera durante doce

## Osteba 00-01

meses, y sus resultados en lo referente a la aparición de recidivas estaban entre el 0 y el 3,5%, aunque el intervalo de confianza al 95% se llegaba hasta el 8,8%. Ese valor casi dobla al 4,5% que calcula Badia (1998) para las recidivas esperadas en pacientes tratados durante una semana con Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina.

En relación a las opciones de la denominada **estrategia erradicadora de entrada** se debe señalar que, aparte del mencionado estudio de Wong, sólo se han encontrado ensayos clínicos que analizan la eficacia en lo referente a la aparición de recidivas ulcerosas a un año, de los tratamientos de una semana con Bismuto Metronidazol y Tetraciclina y de ese mismo tratamiento añadiéndole Omeprazol. Recidivarían un 4,5 % de los pacientes tratados con cualquiera de ambos, siendo los costes de 4.289 y 7.060 pesetas respectivamente.

En el estudio de Wong (1999), el grupo tratado con Sucralfato durante 28 días, más Metronidazol y Claritromicina durante 14 días, tenía un 4,2 % de recidivas, con un intervalo de confianza al 95 % entre el 1 y el 13 %. Ese resultado es muy similar al del tratamiento con Bismuto Metronidazol y Tetraciclina, pero requiere un tratamiento de un mes y su coste es mucho mayor por lo que no lo incluiremos en nuestro árbol de decisiones.

Sí se han incluido también en nuestro árbol de decisiones dos pautas terapéuticas erradicadoras (Omeprazol, Claritromicina, Amoxicilina; y Omeprazol, Claritromicina, Metronidazol) sobre las que existen ensayos clínicos que analizan tanto la curación de la úlcera como la erradicación de la infección, pero que no evalúan su impacto en la aparición de recidivas.

La razón para incluirlos es que varios clínicos nos han solicitado que se estime su impacto clínico y económico dado que son pautas terapéuticas que hemos podido detectar gozan de amplio predicamento en la práctica clínica, en particular la combinación Omeprazol, Claritromicina, Amoxicilina. Por ello hemos optado por realizar una estimación de su posible impacto en la aparición de recidivas ulcerosas, basándonos en la hipótesis simplificadora de que ese impacto fuera proporcional a su efecto en la erradicación de la infección. Hemos calculado las recidivas en base al porcentaje de erradicación de la infección y, siguiendo a Badía (1998), hemos considerado que sufrirían una recidiva ulcerosa en un año el 58% de los infectados y el 2% de los no infectados, y que la probabilidad de reinfección o infección en no infectados sería del 3,5% anual.

Dada la variedad de pautas farmacológicas posibles, en el caso de los tratamientos erradicadores del *Helicobacter pylori* se ha optado por tener en



## **Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

cuenta sólo las de una semana de duración, dado que los tratamientos más largos arrojan resultados similares y suponen más gastos y molestias al paciente. Con respecto a los tratamientos con antiseoretos solos se considera que duran todos 28 días.

### **TABLA RESUMEN DE OPCIONES Y VALORES BASE UTILIZADOS EN EL ARBOL DE DECISIONES**

En total se analizarán por medio de un árbol de decisiones once posibles opciones, cinco de ellas variantes de la estrategia diagnóstica, cuatro de la estrategia erradicadora de entrada y dos de la estrategia antisecretora de entrada.

En la tabla siguiente se detallan los valores base de diferentes variables utilizados para cada opción en el árbol de decisiones planteado.

**Tabla 20. Valores utilizados como base en el árbol de análisis de decisiones**

<b>Prevalencia de infección</b> por H.P en pacientes con úlcera duodenal	90 %		
<b>Probabilidad de recidiva ulcerosa en no infectados en un año</b>	2,03%		
<b>Costes de una endoscopia</b>	12.250 pesetas		
<b>Pruebas diagnósticas de la infección por <i>Helicobacter pylori</i></b>			
	Sensibilidad en %	Especificidad en %	Coste en pesetas
Cultivo	90	99	4.256
Histología	95	95	2.984
Ureasa	85	90	2.158
Test aliento C14	95	90	2.987
Pruebas en Serie	99,93	85,32	2.629
<b>Alternativas farmacológicas estudiadas</b>			
<b>Productos</b>	Duración Tratamiento	% Recidivas ulcerosas en 1 año en pacientes infectados por <i>H.p</i>	Coste en pesetas
<b>Opciones antisecretoras</b>			
<b>Omeprazol</b>	28 días	35,3	7.562
<b>Cimetidina</b>	28 días	54,5	3.402
<b>Opciones erradicadoras</b>			
<b>Bismuto, Metronidazol, Tetraciclina (BMT)</b>	7 días	4,5	4.289
<b>Bismuto, Metronidazol, Tetraciclina, + Omeprazol (BMTO)</b>	7 días	4,5	7.060
<b>Omeprazol, Claritromicina, Amoxicilina (OCA)</b>	7 días	9,8	12.262
<b>Omeprazol, Claritromicina, Metronidazol (OCM)</b>	7 días	8,7	12.054

### **LOS ARBOLES DE DECISIONES**

En los gráficos 1 y 2 se puede ver la estructura de los árboles de decisiones empleados para calcular las recidivas esperadas para las distintas opciones.

## **Osteba 00-01**

En cada árbol sólo hay un nodo de decisión, el simbolizado por un cuadrado, y a su derecha aparecen las posibles opciones tomadas en consideración. Como se ha explicado anteriormente se ha considerado que en las recidivas se realizaría un test del aliento y se trataría de acuerdo al resultado del mismo.

A la derecha de las opciones aparecen sólo nodos aleatorios, representados por un círculo, y las distintas ramas recogen las probabilidades de que se produzca un determinado suceso, que esté o no infectado o que recidive o no la úlcera. En el extremo final del árbol aparece un rectángulo con dos posibles valores, 1 y 0, que representan respectivamente que se haya producido o no la recidiva ulcerosa.

En cada árbol la prevalencia de infección se ha incluido como una variable para posibilitar el análisis de sensibilidad y el análisis de umbral en relación a esa variable.

FIGURA 1. ARBOL DE PROBABILIDADES DE RECIDIVAS . OPCIONES DE TRATAR SIN TEST DIAGNOSTICO

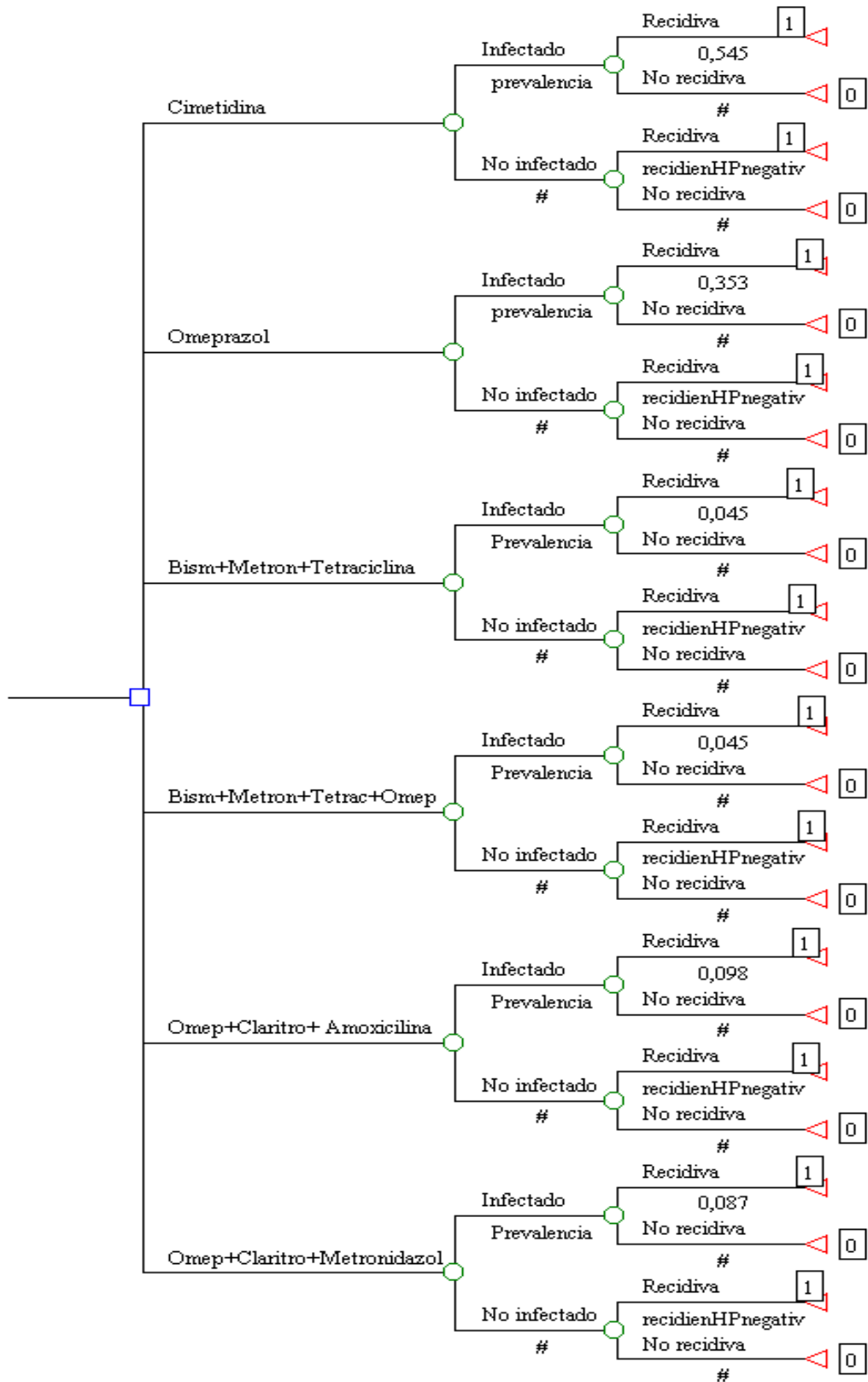
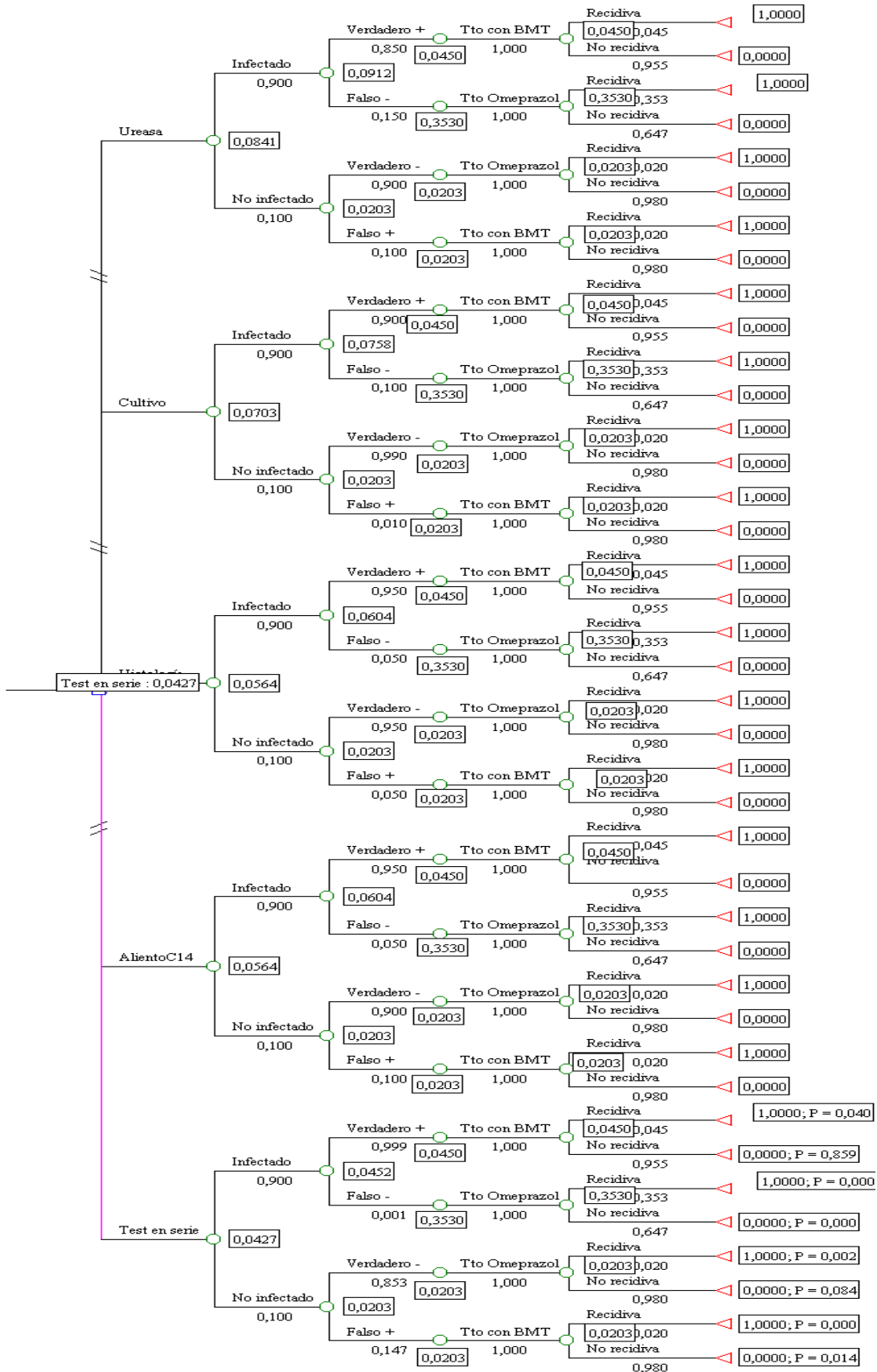


FIGURA 2. ARBOL DE PROBABILIDAD DE RECIDIVAS. OPCIONES DE COMENZAR CON TEST DIAGNOSTICO

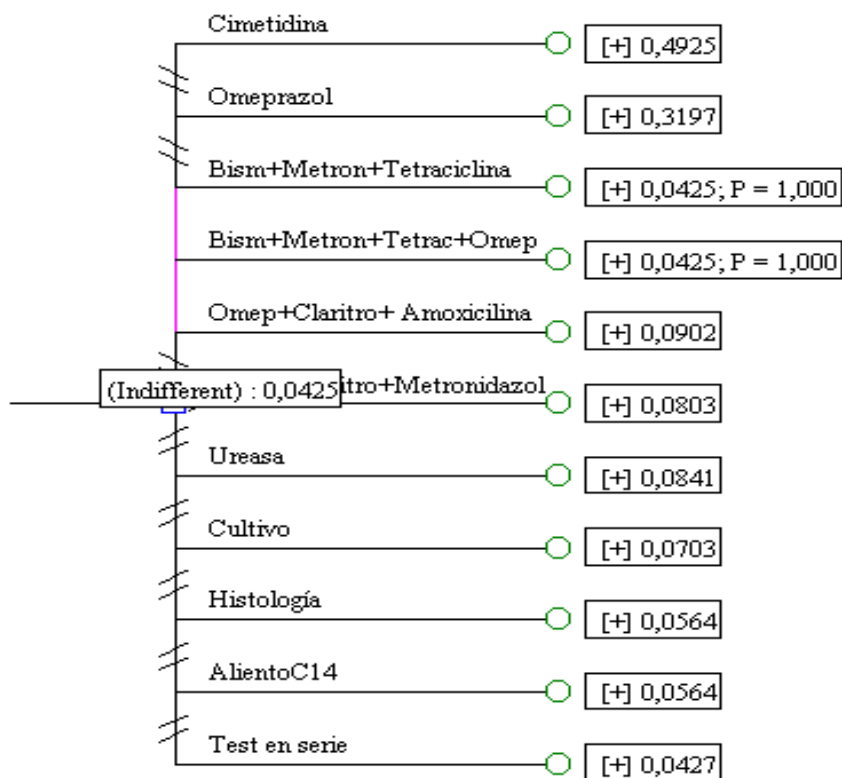


### Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada

Para calcular la probabilidad de recidiva ulcerosa por ejemplo en los pacientes ulcerosos tratados de entrada con cimetidina hay que calcular la probabilidad de cada una de las ramas del árbol y multiplicar esa probabilidad por el “pay-off” de esa rama, en este caso un valor de 1 para el caso de producirse una recidiva y un valor 0 si no hay recidiva.

En el ejemplo planteado sólo sufrirían recidivas el 54,5% de los pacientes infectados (90%) y el 2,03% de los pacientes no infectados (10%). Así multiplicaríamos 0,9 por 0,545 y le sumaríamos 0,1 multiplicado por 0,0203, lo que nos da que se producirían 0,49253 recidivas por cada paciente al que se optara por tratar directamente con cimetidina, esto es que se produciría casi una recidiva por cada dos pacientes tratados de entrada con cimetidina.

**FIGURA 3. RECIDIVAS ESPERADAS PARA TODAS Y CADA UNA DE LAS OPCIONES**



En la figura 3 se pueden observar la probabilidad de recidiva para cada opción posible, siendo el valor más bajo, 0,0425 que correspondería a un 4,25 %, para la pauta Bismuto, Omeprazol y Tetraciclina de entrada sin realizar ninguna prueba diagnóstica, o para esa misma opción más Omeprazol. Ambas pautas serían las óptimas para el objetivo de minimizar el riesgo de recidiva ulcerosa, y el programa informático se muestra “indiferente” ante ambas y “tacha” el resto de las opciones.

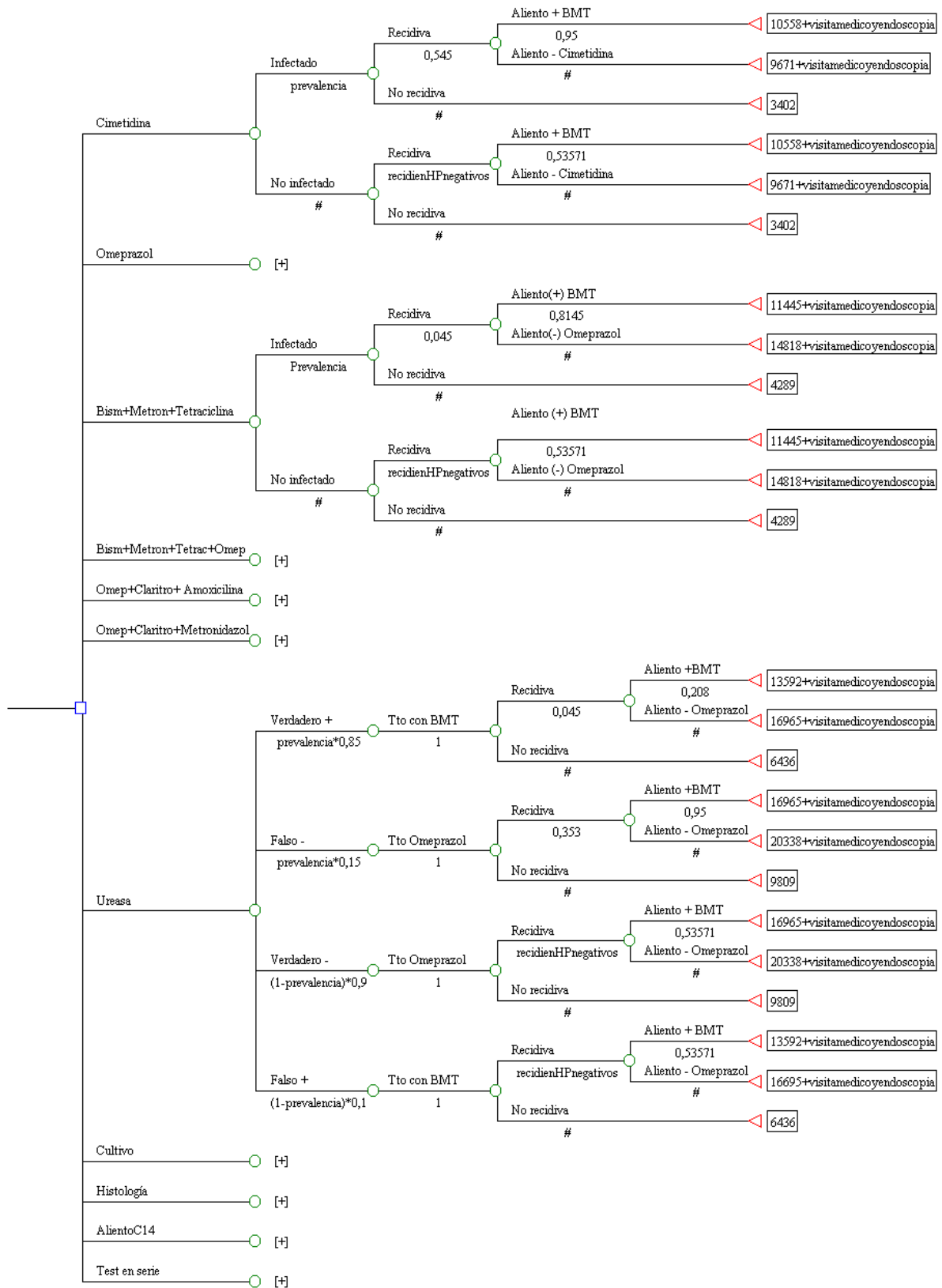
Los cálculos de costes se han realizado en un nuevo árbol, que es similar a los anteriores, pero en el que al final de las ramas en las que se ha producido una recidiva ulcerosa se han añadido dos ramas más, que recogen el hecho de que a esos pacientes se les realiza un test del aliento, que puede dar positivo o negativo y según ese resultado se instaura el tratamiento antibiótico o antisecretor. Asimismo al final de cada rama los valores de utilidad considerados son los costes sanitarios incurridos por un paciente y que en este caso corresponden con el coste de tratar el primer episodio ulceroso y la recidiva en caso de producirse, las visitas al médico y el test del aliento y la nueva endoscopia en caso de realizarse.

En la figura 4 se muestra el árbol utilizado para el análisis de costes. Dado el elevado número de opciones, el árbol de decisiones resultante es muy frondoso, por lo que para facilitar la visualización del mismo se muestra en su totalidad únicamente un ejemplo de cada estrategia (antisecretora, erradicadora o diagnóstica). El resto de opciones aparecen colapsadas en el árbol, mostrándose únicamente la primera rama y a su derecha aparece “[+]”, significando que el árbol tiene más ramas a su derecha.

En el extremo derecho del árbol se recogen los costes de cada rama, más la variable denominada “visitamédicoyendoscopia”, que en la opción base de análisis toma el valor 2.530 pesetas de la visita extra al médico de atención primaria, y en el análisis de sensibilidad se sumarían las 12.250 pesetas que costaría la endoscopia extra.

## Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada

FIGURA 4. ARBOL DE DECISIONES DE COSTES CON TODAS LAS OPCIONES



## **RESULTADOS CLINICOS Y ECONÓMICOS PARA CADA ESTRATEGIA Y OPCIÓN**

Con respecto a la probabilidad de tener una recidiva ulcerosa en los pacientes no infectados, se debe señalar que en todas las opciones estudiadas es la misma (0,0203).

Por ello las diferencias en la probabilidad final de que un paciente tenga una recidiva, en el caso de los pacientes a los que se da un tratamiento sin realizar previamente un test de detección de la infección, dependen de la efectividad de ese tratamiento para prevenir las recidivas.

En el caso de realizar una prueba diagnóstica el resultado, medido por la aparición o no de recidiva, en los pacientes infectados vendrá determinado tanto por la sensibilidad del test, esto es por su capacidad de detectar los pacientes infectados, como por la efectividad del tratamiento que se instaura después de conocer el resultado de la prueba diagnóstica.

Por su parte los costes sanitarios que implica cada opción de tratar a un paciente al que se da un tratamiento sin realizar previamente un test de detección de la infección, vendrán determinados por los costes de los recursos empleados inicialmente por el tratamiento como por los costes de los recursos diagnósticos y de tratamiento utilizados en los casos en los que se produzcan recidivas.

Para facilitar la comprensión del análisis de decisiones, éste se ha realizado por etapas. En una primera etapa se analizan las distintas opciones dentro de cada estrategia, comparación necesaria porque en el caso de realización de pruebas diagnósticas de detección del *H. pylori*, a los positivos se asume en el modelo que recibirían el tratamiento erradicador más coste-efectivo y a los negativos se asume que recibirían el tratamiento antisecretor más coste-efectivo.

Empezaremos por analizar cuáles son las consecuencias clínicas y económicas de la primera estrategia posible, esto es, de utilizar un producto antisecretor de entrada, sin realizar ninguna prueba previa para detectar la infección por *H. pylori*.



**Los tratamientos antisecretores**

En el análisis de dominancia previo, sin utilizar el árbol de decisiones, se había visto que es necesario decidir entre Omeprazol o Cimetidina, porque aunque el tratamiento con Cimetidina tiene peores resultados clínicos es más barato que el tratamiento con Omeprazol.

En las opciones de tratamiento antisecretor de entrada en el árbol de decisiones la hipótesis es que sólo se utilizaría un tratamiento antisecretor de entrada en el tratamiento del primer episodio ulceroso, mientras que se ha considerado que en las recidivas no era razonable recomendar otra vez un tratamiento antisecretor solo. Ello se debe a que hay evidencia proveniente de ensayos clínicos que muestran que la aparición de recidivas ulcerosas es mucho menor en los pacientes infectados tratados con erradicadores de la infección por *Helicobacter pylori*. Por ello, se ha considerado que en la recidiva se debe realizar una prueba del aliento para detectar la infección y usar el tratamiento erradicador más efectivo (en este caso, como se verá en el siguiente apartado, Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina). En los casos en los que la prueba diera negativa se utilizaría el tratamiento antisecretor.

Si tuviéramos 2.000 pacientes con úlcera duodenal y tratáramos a 1.000 de ellos con Cimetidina y a los otros 1.000 con Omeprazol, durante 28 días, los resultados clínicos y económicos, para una prevalencia del 90% de infección en ulcerosos, serían los recogidos en la tabla siguiente.

**Tabla 21. Resultados clínicos y económicos de distintas opciones de la estrategia “antisecretores de entrada” en 1000 pacientes con cada tratamiento**

	<b>Recidivas</b>	<b>Úlceras Prevenidas comparadas con cimetidina</b>	<b>Coste sanitario (sin endoscopia en recidivas) en PTS</b>	<b>Coste sanitario (con endoscopia en recidivas) en PTS</b>	<b>Comparado a cimetidina coste añadido por úlcera prevenida (sin endoscopia en recidivas)</b>	<b>Comparado a cimetidina coste añadido por úlcera prevenida (con endoscopia en recidivas)</b>
Cimetidina	492,53	-	8.150.056	14.183.548	-	-
Omeprazol	319,73	172,8	10.815.664	14.732.357	15.426	3.176

Si el objetivo fuera minimizar los costes globales de la atención sanitaria debiera utilizarse el tratamiento que implica un coste medio por paciente más barato, es decir, la Cimetidina. Ello implicaría que tendríamos 172,8 recidivas ulcerosas más que si usáramos Omeprazol y que nos ahorraríamos 2.665.608 pesetas por cada 1.000 pacientes tratados, y sólo 548.808 pesetas en caso de que se hiciera una endoscopia en las recidivas ulcerosas para confirmar la úlcera.

Así, si quisiéramos prevenir más recidivas ulcerosas utilizando Omeprazol como tratamiento esto costaría 15.426 pesetas por cada una, solo 3.176 pesetas si se realizaran endoscopias en todas las recidivas ulcerosas. Si se decidiera dar Cimetidina se asumiría que no merece la pena gastarse ese dinero para prevenir esa nueva úlcera.

Parece que si tuviéramos que decidir entre esos dos tratamientos antiseoretos la decisión más razonable es la de usar Omeprazol y prevenir esas úlceras. Ello implica considerar que merece la pena el gasto extra por prevenir una úlcera, evitando los síntomas ulcerosos y riesgos a los pacientes, evitando también las molestias de las visitas médicas y de realización de una prueba de aliento y de tomar los tratamientos, con sus potenciales efectos secundarios.

Consecuentemente si se comenzara realizando un test diagnóstico y diera negativo, se considera que la opción más razonable sería el tratamiento con omeprazol.

### **Los tratamientos erradicadores**

La segunda gran estrategia a analizar es aquella que empieza con el uso de una pauta erradicadora de entrada, esto es sin realizar ningún test diagnóstico para detectar la infección.

En la tabla siguiente se resumen la eficacia y costes de las diferentes pautas erradicadoras consideradas en el estudio, según los datos provenientes de ensayos clínicos. Junto al efecto en lo referente a la aparición de recidivas ulcerosas, variable en la que se centra este estudio se muestran los resultados de esas pautas erradicadoras en lo referente a la curación de la úlcera, la erradicación de la infección y los días de síntomas.

## Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada

**Tabla 22. Pautas erradicadoras, eficacia y costes**

PAUTA	PRODUCTOS, DOSIS Y DURACIÓN	EFICACIA DEL TRATAMIENTO	COSTE Pauta de tratamiento En PTAS.
		Tomado de Badía (1998) menos * estimación nuestra (Intervalo Confianza 95%)	
TRIPLE TERAPIA CLÁSICA (BISMUTO + TETRACICLINA + METRONIDAZOL)	Subcitrato de Bismuto 4 caps 120mg + Clorhidrato Tetraciclina 8 caps 250 mg + Metronidazol 6 cáps 250 mg Cada día durante 7 días	% Cura úlcera: 95(91-98) % recidivas en 1 año: 4,5 % erradicación: 90(84- 96) Días con síntomas: 5	4.289
OMEPRAZOL + TRIPLE TERAPIA CLÁSICA	Omeprazol 2 caps 20 mg + Subcitrato de Bismuto 4 caps 120mg + Clorhidrato Tetraciclina 8 caps 250 mg + Metronidazol 6 cáps 250 mg Cada día durante 7 días	% Cura úlcera:94(88- 99) % recidivas en 1 año: 4,5 % erradicación:89(79 - 99) Días con síntomas: 3	7.060
OMEPRAZOL CLARITROMICINA AMOXICILINA	Omeprazol 2 cáps 20 mg + Claritromicina 2 cáps 500 mg +Amoxicilina 2 cáps1gr Cada día durante 7 días	% Cura úlcera:91(88- 95) % recidivas en 1 año: 9,8 * % erradicación:82(76 - 87) Días con síntomas: 2	12.262
LANSOPRAZOL CLARITROMICINA AMOXICILINA	Lansoprazol 2 cáps 30 mg + Claritromicina 2 cáps 500 mg +Amoxicilina 2 cáps1gr Cada día durante 7 días	% Cura úlcera:86 (85- 87) % recidivas en 1 año: 11,1 * % erradicación:79(70 - 87) Días con síntomas:2	13.914
OMEPRAZOL CLARITROMICINA METRONIDAZOL	Omeprazol 2 cáps 20 mg + Claritromicina 2 cáps 500 mg + Metronidazol 4 cáps 250 mg Cada día durante 7 días	% Cura úlcera:98 (95 - 99) % recidivas en 1 año: 8,7 * % erradicación:84(80 - 88) Días con síntomas: 2	12.054

En la tabla se observa que la denominada Triple Terapia Clásica (Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina) sería el tratamiento que mejores resultados daría en lo referente a la curación de la úlcera, a la presentación de recidivas ulcerosas en ulcerosos infectados por *Helicobacter pylori*, a la probabilidad de reinfección, y además es el tratamiento más barato. Por todo ello, ya de entrada sin realizar análisis más sofisticados se puede decir que la primera opción de tratamiento erradicador en úlceras infectadas debiera ser Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina.

Sólo si se consideran los días con síntomas se plantearía el dar esa misma terapia añadiéndole un antisecretores como el Omeprazol durante la semana de tratamiento, porque ello reduciría de 5 a 3 el número de días con síntomas ulcerosos.

Siendo consecuentes con la regla de decisión que implicaría descartar aquellos tratamientos con peores resultados clínicos y económicos las demás opciones de tratamiento erradicador debieran ser descartadas directamente. No obstante, y dado que como ya se ha señalado esas opciones son utilizadas frecuentemente en la práctica clínica, hemos realizado el análisis de sus consecuencias para hacerlas explícitas para los clínicos.

## Osteba 00-01

En la tabla siguiente se resumen los resultados clínicos y económicos más relevantes resultantes de utilizar un árbol de decisiones, que se producirían al tratar 1.000 pacientes con cada pauta terapéutica erradicadora.

Se han comparado los resultados frente al tratamiento con cimetidina de entrada, ya que es el que peores resultados clínicos tiene, por presentar esa estrategia terapéutica la probabilidad más altas de recidivas ulcerosas de entre las opciones comparadas.

En esta tabla se puede ver que el tratamiento con Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina es la elección mejor entre los distintos tratamientos erradicadores de entrada. Es la que consigue mejores resultados clínicos, sólo sufrirían recidiva ulcerosa 42,53 pacientes, y sus costes sanitarios medios de tratamiento por paciente son los más bajos. Esa misma terapia, añadiéndole Omeprazol, sería también de elección frente al resto de opciones erradicadoras.

**Tabla 23. Resultados clínicos y económicos de distintas opciones de la estrategia “dar tratamientos erradicadores de entrada” en 1.000 pacientes.**

	<b>Recidivas</b>	<b>Úlceras Prevenidas comparadas con cimetidina</b>	<b>Coste sanitario (sin endoscopia en recidivas) en PTS</b>	<b>Coste sanitario (con endoscopia en recidivas) en PTS</b>	<b>Comparado a cimetidina coste añadido por úlcera prevenida (sin endoscopia en recidivas)</b>	<b>Comparado a cimetidina coste añadido por úlcera prevenida (con endoscopia en recidivas)</b>
BMT	42,53	450	4.729.465	5.250.458	N.A.	N.A.
BMTO	42,53	450	7.594.591	8.115.584	N.A.	N.A.
OCA	90,23	402,3	13.825.717	14.931.034	14.108	1.858
OCM	80,33	412,2	13.407.475	14.391.517	12.755	505
Cimetidina	492,53	-	8.150.056	14.183.548	-	-

\* La cimetidina no es un tratamiento erradicador, se incluye como pauta base de comparación. N.A.: No aplica, por tener menor coste y menor número de recidivas ulcerosas.

En la hipótesis de que en todas las recidivas ulcerosas se realizara una endoscopia para confirmar la úlcera, todas las estrategias erradicadoras serían más deseables que la de dar cimetidina de entrada, ya que prevendríamos numerosas úlceras y aunque los costes sanitarios totales y medios por prevenir una recidiva son algo superiores en el caso de los tratamientos OCM (505 pesetas) y OCA (1.858 pesetas) se debe tener en cuenta que no se han considerado los costes para el paciente, costes que serían en cualquier caso superiores a los costes que se ahorraría el sistema sanitario.

### **Pacientes a los que se les comienza haciendo un test diagnóstico.**

La última estrategia a analizar es la que empieza realizando un test de detección de la infección por *Helicobacter pylori*, y que conllevaría el administrar un tratamiento erradicador en los casos en que el test diera un resultado

### **Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

positivo -Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina durante 7 días-, y un tratamiento con antisecretores en los negativos -Omeprazol durante 28 días.

En este estudio analizaremos tanto la opción de realizar cada una de las pruebas aisladamente como la opción de realizar tests en serie.

En esta última opción de las pruebas en serie, en la endoscopia se recogerían tres muestras y se analizaría la primera por medio del test de la ureasa, y en los pacientes en los que resultara negativo se realizaría el segundo test, la prueba histológica, y en los pacientes en los que ésta resultara negativa se analizaría la tercera muestra por medio de un cultivo microbiológico. La Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori* (Sáinz 1999) recomendaba realizar endoscopia y una prueba de ureasa primero y en caso de ser negativa realizar una prueba histológica. Nosotros hemos añadido una tercera prueba, el cultivo microbiológico, en los casos en los que la histología diera también negativa.

En nuestro análisis no hemos considerado las pruebas serológicas, por ser pruebas que aportan datos acerca de si el paciente ha tenido una infección previa, pero no discriminan si existe una infección activa en el tubo digestivo.

Existe una prueba de aliento que puede realizarse a nivel ambulatorio, Tau Kit®, pero no hemos conseguido datos fiables acerca de su sensibilidad y especificidad, por lo que tampoco ha sido tenido en cuenta en este análisis.

En la tabla siguiente se resumen resultados clínicos y económicos más relevantes de realizar las distintas pruebas diagnósticas de entrada, para 1.000 pacientes.

**Tabla 24. Resultados clínicos y económicos de distintas opciones de la estrategia “realizar test diagnóstico de entrada y tratar según resultado” en 1000 pacientes**

	<b>Recidivas</b>	<b>Úlceras Prevenidas comparadas con cimetidina</b>	<b>Coste sanitario (sin endoscopia en recidivas) en PTS</b>	<b>Coste sanitario (con endoscopia en recidivas) en PTS</b>	<b>Comparado a cimetidina coste añadido por úlcera prevenida (sin endoscopia en recidivas)</b>	<b>Comparado a cimetidina coste añadido por úlcera prevenida (con endoscopia en recidivas)</b>
Test en serie	42,72	449,81	7.251.030	7.774.400	N.A.	N.A.
Histología	56,39	436,14	8.339.054	9.029.832	433	N.A.
Aliento C14	56,39	436,14	8.266.189	8.956.967	266	N.A.
Cultivo	70,25	422,28	9.910.849	10.771.411	4.170	N.A.
Ureasa	84,11	408,42	8.112.769	9.143.116	N.A.	N.A.
Cimetidina	492,53	-	8.150.056	14.183.548	-	--

N.A.: No aplica, por tener menor coste y menor número de recidivas ulcerosas.

En la tabla anterior se observa que la estrategia de realizar pruebas diagnósticas en serie resulta ser la más deseable en términos de eficacia clínica ya que tiene el menor número de recidivas ulcerosas (42,72) y es además la más deseable desde el punto de vista de minimizar los costes sanitarios. Por su parte el test de la ureasa es la prueba diagnóstica que peores resultados clínicos finales tendría, por ser la que más número de recidivas daría, aunque su uso redundaría en los costes sanitarios más bajos que optar por las otras pruebas.

Si la elección fuera realizar una sola prueba diagnóstica tanto el test del Aliento C14 como la histología darían los similares resultados si el objetivo es minimizar la aparición de recidivas. Aunque de utilizar el test del aliento los servicios sanitarios se ahorrarían 73 pesetas por paciente comparado con la histología, se debe tener en cuenta que no se han incluido los costes que se producirían para el paciente, que tendría que desplazarse otro día en ayunas para realizar la prueba, mientras que la toma de muestra para la histología se produciría en la misma endoscopia por lo que no habría más costes añadidos para el paciente.

La histología facilita además información sobre el estado de la mucosa gástrica. Por todo ello, consideramos que de realizar una sola prueba de detección de la infección la histología sería de elección.

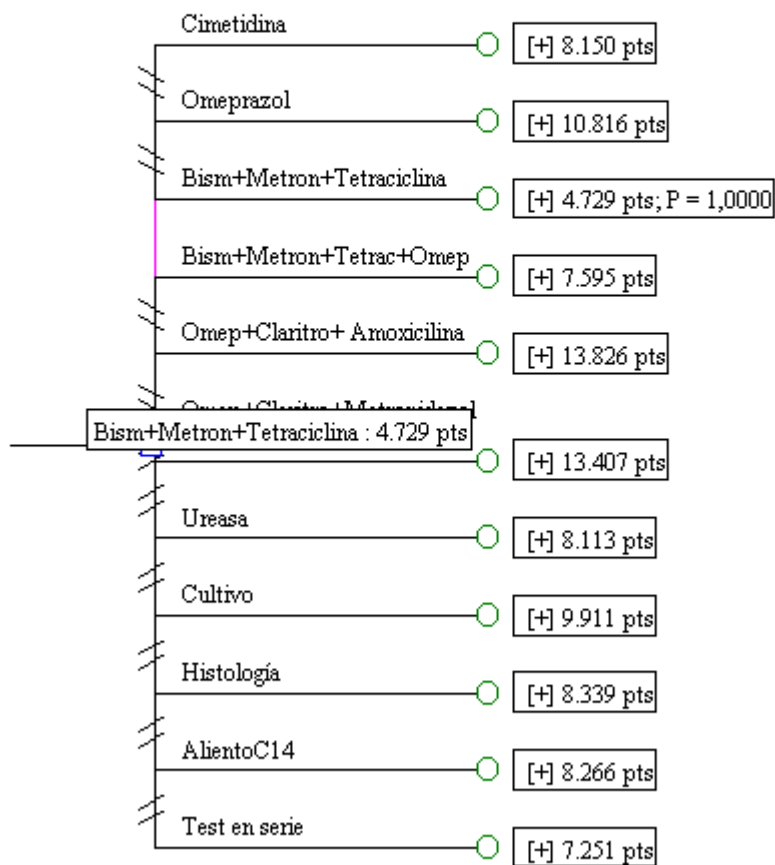
Por su parte debe tenerse en cuenta que pese a los peores resultados clínicos del cultivo esta prueba tiene un valor añadido para detectar posibles resistencias bacterianas a los distintos antibióticos y para estudios epidemiológicos.

Se puede observar también que en el caso de que se realizara endoscopia en todas las recidivas ulcerosas todas las estrategias diagnósticas son más baratas que el empezar con cimetidina.

### **Comparación entre todas las diferentes opciones.**

En la figura tres se mostraban los resultados clínicos, esto es la probabilidad de recidivas esperadas para cada opción dentro de las distintas estrategias. En la figura cinco se muestran los costes medios esperados para cada una de las opciones, calculados por el programa informático, pudiendo observarse como la opción que minimiza los costes medios por paciente tratado sería la de usar Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina sin realizar ningún test diagnóstico, lo que implicaría un coste medio por paciente de 4.729 pesetas.

**FIGURA 5. COSTES SANITARIOS MEDIOS PARA CADA OPCIÓN**



En la tabla siguiente se resumen los resultados clínicos y económicos de la comparación de las once opciones consideradas, para el valor de prevalencia de infección del 90%, ordenadas de mejor a peor resultado clínico en la prevención de recidivas.

**Tabla 26. Resultados clínicos y económicos (en pesetas) de distintas estrategias y opciones en 1.000 pacientes**

	<b>Recidivas</b>	<b>Úlceras Prevenidas comparadas con cimetidina</b>	<b>Coste sanitario (sin endoscopia en recidivas)</b>	<b>Coste sanitario (con endoscopia en recidivas)</b>	<b>Comparado a cimetidina coste añadido por úlcera prevenida (sin endoscopia en recidivas)</b>	<b>Comparado a cimetidina coste añadido por úlcera prevenida (con endoscopia en recidivas)</b>
BMT	42,53	450	4.729.465	5.250.458	N.A.	N.A.
BMTO	42,53	450	7.594.591	8.115.584	N.A.	N.A.
Test serie	42,72	449,81	7.251.030	7.774.400	N.A.	N.A.
Histología	56,39	436,14	8.339.054	9.029.832	433	N.A.
AlientoC14	56,39	436,14	8.266.189	8.956.967	266	N.A.
Cultivo	70,25	422,28	9.910.849	10.771.411	4170	N.A.
OCM	80,33	412,2	13.407.475	14.391.517	12755	505
Ureasa	84,11	408,42	8.112.769	9.143.116	N.A.	N.A.
OCA	90,23	402,3	13.825.717	14.931.034	14108	1858
Omeprazol	319,73	172,8	10.815.664	14.732.357	15426	3176
Cimetidina	492,53	-	8.150.056	14.183.548	-	-

N.A.: No aplica, por tener menor coste y menor número de recidivas ulcerosas.

Con esos datos es claro que la opción mejor es dar de entrada a todos los ulcerosos tratamiento con Bismuto + Metronidazol + Tetraciclina durante 7 días, sin realizar ninguna prueba diagnóstica de infección, ya que es la opción que a la vez que consigue prevenir el mayor número de recidivas, es también la que presenta menores costes tanto en lo referente a los costes sanitarios medios por paciente tratado como en los costes extras por recidiva ulcerosa prevenida. Incluso esa misma pauta añadiéndole Omeprazol durante la semana de tratamiento sería preferible al resto de opciones.

La opción de realizar tres pruebas diagnósticas en serie es también una opción con resultados casi idénticos a esas dos opciones.

En la siguiente tabla se presentan los mismos resultados económicos de la tabla anterior convertidos a su valor en Euros, teniendo en cuenta que un Euro vale 166,386 pesetas.



## Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada

**Tabla 27. Resultados económicos en Euros de distintas estrategias y opciones en Euros en 1.000 pacientes**

	Coste sanitario en Euros (sin endoscopia en recidivas)	Coste sanitario en Euros (con endoscopia en recidivas)	Comparado a cimetidina coste añadido por úlcera prevenida (sin endoscopia en recidivas)	Comparado a cimetidina coste añadido por úlcera prevenida (con endoscopia en recidivas)
BMT	28.424,7	31.555,9	N.A.	N.A.
BMTO	45.644,4	48.775,6	N.A.	N.A.
Test serie	43.579,6	46.725,1	N.A.	N.A.
Histología	50.118,7	54.270,4	2,6	N.A.
AlientoC14	49.680,8	53.832,5	1,6	N.A.
Cultivo	59.565,4	64.737,5	25,1	N.A.
OCM	80.580,5	86.494,8	76,7	3,0
Ureasa	48.758,7	54.951,2	N.A.	N.A.
OCA	83.094,2	89.737,3	84,8	11,2
Omeprazol	65.003,4	88.543,2	92,7	19,1
Cimetidina	48.982,8	85.244,8	-	-

N.A.: No aplica, por tener menor coste y menor número de recidivas ulcerosas.

En la tabla siguiente se presentan las diferentes opciones ordenadas de mejor a peor para diferentes objetivos clínicos y económicos, para el valor base de prevalencia utilizado en el análisis.

**Tabla 28. Opciones preferentes para distintos objetivos clínicos o económicos en pacientes con prevalencia de infección del 90 %**

	Minimización recidivas ulcerosas	Menor coste sanitario por paciente tratado	Minimización coste por úlcera prevenida comparado a cimetidina
1ª Opción	BMT	BMT	BMT
2ª Opción	BMTO	Tests en serie	Tests en serie
3ª Opción	Test serie	BMTO	BMTO
4ª Opción	Histología	Ureasa	Ureasa
5ª Opción	AlientoC14	Cimetidina	Aliento
6ª Opción	Cultivo	Aliento C 14	Histología
7ª Opción	OCM	Histología	Cultivo
8ª Opción	Ureasa	Cultivo	OCM
9ª Opción	OCA	Omeprazol	OCA
10ª Opción	Omeprazol	OCM	Omeprazol
11ª Opción	Cimetidina	OCA	

### **ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PARA DISTINTOS VALORES DE PREVALENCIA DE INFECCIÓN**

En los apartados anteriores ya se ha presentado y comentado el impacto económico que tendría el realizar una endoscopia a todos los pacientes en cada recidiva ulcerosa.

En las tablas siguientes se muestran los resultados del análisis de sensibilidad realizado para ver los cambios que distintos valores de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica producirían en la aparición de recidivas ulcerosas y en los costes medios de tratar a un paciente, para las estrategias y opciones dentro de ellas.

En la tabla 29 se puede observar que si el objetivo fuera minimizar las recidivas, la opción sería BMT o BMTO de entrada para todos los valores de prevalencia de infección superiores a 0.

**Tabla 29. Recidivas ulcerosas en 1000 pacientes. Análisis de sensibilidad para diferentes valores de prevalencia de infección**

	Prevalencia de infección por <i>Helicobacter pylori</i> , en %										
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
<b>BMT</b>	20,30	22,77	25,24	27,71	30,18	32,65	35,12	37,59	40,06	42,53	45,00
<b>BMTO</b>	20,30	22,77	25,24	27,71	30,18	32,65	35,12	37,59	40,06	42,53	45,00
<b>Test en serie</b>	20,30	22,79	25,28	27,77	30,27	32,76	35,25	37,74	40,23	42,72	45,22
<b>Histología</b>	20,30	24,31	28,32	32,33	36,34	40,35	44,36	48,37	52,38	56,39	60,40
<b>AlientoC14</b>	20,30	24,31	28,32	32,33	36,34	40,35	44,36	48,37	52,38	56,39	60,40
<b>Cultivo</b>	20,30	25,85	31,40	36,95	42,50	48,05	53,60	59,15	64,70	70,25	75,80
<b>OCM</b>	20,30	26,97	33,64	40,31	46,98	53,65	60,32	66,99	73,66	80,33	87,00
<b>Ureasa</b>	20,30	27,39	34,48	41,57	48,66	55,75	62,84	69,93	77,02	84,11	91,20
<b>OCA</b>	20,30	28,07	35,84	43,61	51,38	59,15	66,92	74,69	82,46	90,23	98,00
<b>Omeprazol</b>	20,30	53,57	86,84	120,11	153,38	186,65	219,92	253,19	286,46	319,73	353,00
<b>Cimetidina</b>	20,30	72,77	125,24	177,71	230,18	282,65	335,12	387,59	440,06	492,53	545,00

Si analizamos cuáles son las opciones que implican unos menores costes sanitarios se observa que el tratamiento con BMT es el más barato para valores de prevalencia de infección superiores al 20%, siendo menores los costes de empezar tratando con Cimetidina para valores de prevalencia menores.

**Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

**Tabla 30. Costes por paciente en pesetas. Análisis de sensibilidad para diferentes valores de prevalencia de infección.**

	<b>Prevalencia de infección por <i>Helicobacter pylori</i>, en %</b>									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
<b>BMT</b>	4541	4565	4588	4612	4635	4659	4682	4706	4729	4753
<b>Cimetidina</b>	4097	4604	5110	5617	6123	6630	7137	7643	8150	8657
<b>BMT+O</b>	7349	7380	7411	7441	7472	7503	7533	7564	7595	7625
<b>Omeprazol</b>	8215	8540	8865	9191	9516	9841	10166	10491	10816	11141
<b>Test en serie</b>	9287	9033	8778	8524	8269	8015	7760	7506	7251	6996
<b>Ureasa</b>	9524	9347	9171	8994	8818	8642	8465	8289	8113	7936
<b>OCA</b>	12734	12870	13007	13143	13280	13416	13553	13689	13826	13962
<b>OCM</b>	12482	12598	12714	12829	12945	13061	13176	13292	13407	13523
<b>Cultivo</b>	11816	11578	11340	11102	10864	10625	10387	10149	9911	9673
<b>Histología</b>	10389	10132	9876	9620	9364	9108	8851	8595	8339	8083
<b>AlientoC14</b>	10181	9941	9702	9463	9223	8984	8745	8506	8266	8027

Tras realizar un **análisis de umbral** se detectó que el punto de indiferencia entre la utilización de Cimetidina frente al tratamiento de entrada con BMT se produce en una prevalencia de infección del 19%, en el cuál se producirían unos costes medios por paciente de 4.562,6 pesetas con ambas estrategias. Por debajo de esa prevalencia la opción que daría costes medios por paciente más bajos sería la cimetidina y por encima de esa prevalencia sería el tratamiento con BMT.



## ***5. Discusión***



## **5. DISCUSIÓN**

Teniendo en cuenta los resultados de las diferentes estrategias y pautas terapéuticas que se muestran en el apartado anterior parece claro que la opción más deseable tanto clínica como económicamente es dar directamente Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina durante 7 días a todos los pacientes diagnosticados de úlcera duodenal por endoscopia. Es la opción que maximiza las funciones de utilidad definidas previamente: es la que minimiza la aparición de recidivas ulcerosas en todas las circunstancias y es la que minimiza los costes sanitarios desde niveles de prevalencia de infección superiores a 19%, muy alejados del valor base de nuestro modelo, el 90%.

En este capítulo se discuten cuáles son las circunstancias que podrían cuestionar la fiabilidad del análisis realizado o los puntos más discutibles del modelo utilizado.

Por su relevancia, nos centraremos primero en discutir las circunstancias que pudieran influir de manera relevante en la efectividad de los diferentes tratamientos, en particular las posibles resistencias bacterianas y los problemas de adherencia a los tratamientos.

En un apartado posterior se discuten los problemas éticos y las consecuencias sanitarias que pueden derivarse en el caso de no realizarse una prueba diagnóstica de la infección como primera opción.

### **La efectividad de los tratamientos**

Los datos de ensayos clínicos provienen de entornos lejanos al nuestro y han sido realizados en condiciones específicas que hacen difícil saber si son directamente aplicables en nuestro medio.

En el contexto clínico que nos ocupa, las variables que podrían influir de manera relevante en una disminución de la efectividad de las terapias erradicadoras serían la aparición de resistencias a los antibióticos y una baja adherencia a los tratamientos, temas que pasamos a abordar a continuación.

### **Las resistencias bacterianas**

Una circunstancia que podría cambiar los resultados del análisis de decisiones realizado sería que se produjeran importantes niveles de resistencias bacterianas a ese tratamiento y que esas resistencias se tradujeran en descenso en la efectividad clínica en la erradicación de la infección y conllevaran

aumentos significativos de la probabilidad de recidivas ulcerosas en pacientes tratados.

Hoy en día carecemos de datos al respecto en nuestro entorno y los estudios disponibles sólo abordan las resistencias in vitro, sin analizar el impacto en la erradicación del germen o en la aparición de recidivas ulcerosas.

Un estudio realizado en el Hospital de Aranzazu de Donostia (Pérez-Trallero 1998) encontraba una resistencia in vitro al Metronidazol del 48,5%, una resistencia in vitro del 13,9% a la Claritromicina, y una resistencia combinada al Metronidazol y la Claritromicina del 10,3%.

Otros estudios españoles encontraban valores de resistencias in vitro más bajos. Así, López (1998) en muestras recogidas en un hospital de Madrid encuentra una resistencia del 24 % al metronidazol y del 9% a la claritromicina.

López-Brea (1997) en otro hospital de Madrid encuentra resistencias in vitro al metronidazol en un 19,9% y en un 3,5 % para la claritromicina, para el conjunto de cepas estudiadas en distintos años. En este estudio se muestra que esas resistencias crecieron de manera importante en los distintos años estudiados. Así, la resistencia la metronidazol pasó del 9,5% en 1.991 al 21,6% en 1.995, y la resistencia a la claritromicina no fue detectada en 1.991 y 1992 y era del 4,4 % en 1.995.

No obstante, es difícil saber qué impacto pueda tener esa resistencia in vitro a un componente del tratamiento en la efectividad clínica del tratamiento con Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina, dado que los otros compuestos tienen un impacto en la erradicación del germen.

Se puede realizar un análisis de umbral para detectar qué probabilidad de recidivas en pacientes infectados y tratados con BMT haría recomendable cambiar de opción. La probabilidad utilizada en el análisis base ha sido de 4,5% de recidivas en pacientes ulcerosos infectados y tratados con BMT.

Así, si la efectividad del resto de las opciones se mantuviera en los niveles considerados como bases para este estudio, la opción de tratar de entrada con Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina, seguiría siendo la mejor hasta el valor de la probabilidad de recidivas del 8,7% en pacientes infectados tratados con BMT, valor a partir del cual la opción Omeprazol, Claritromicina y Metronidazol sería mejor por prevenir más recidivas ulcerosas.



### ***Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada***

La pauta Omeprazol, Claritromicina y Amoxicilina sería mejor que BMT si la probabilidad de recidivas de este último tratamiento fueran superiores al 9,8% en pacientes infectados tratados con BMT.

No obstante, de darse una disminución en la efectividad del tratamiento con BMT debido al aumento de resistencias bacterianas al metronidazol esa situación afectaría también al tratamiento con OCM.

Hay dos publicaciones que aportan datos sobre la posible relevancia clínica que puede tener la existencia de cepas resistentes al Metronidazol en pautas que incluyan Metronidazol, Bismuto y Tetraciclina, bien solos o acompañados con Omeprazol, las opciones que resultan más deseables según nuestro análisis.

Son estudios que han evaluado el impacto en la erradicación del *Helicobacter pylori*, pero que no aportan información acerca de la aparición de recidivas ulcerosas.

Van der Hulst (1998) analizando el efecto del tratamiento con Metronidazol, Bismuto y Tetraciclina con Omeprazol, durante una semana, encuentra que en los pacientes con cepas no resistentes se erradica el germen en el 98 % de los casos, mientras que en el caso de las cepas resistentes la erradicación se produce solo en el 82%.

Así, si el germen fuera resistente al Metronidazol en el 50% de los casos, el resultado sería que se erradicaría el germen en el 90% de los casos, porcentaje de erradicación muy superior al encontrado en ensayos clínicos para pautas con Claritromicina, no superiores al 84%.

Mégraud (1998) realiza una revisión sobre el impacto que las resistencias bacterianas puede tener en la efectividad de distintas pautas erradicadoras del *Helicobacter pylori*, y recoge datos de estudios donde se utiliza la terapia clásica durante dos semanas. Encuentra resultados dispares entre distintos estudios, ya que en varios estudios la efectividad del tratamiento en la erradicación es mucho menor en pacientes con cepas resistentes y en otros estudios es incluso algo mayor en pacientes con cepas resistentes que en los que tienen cepas sensibles.

Es pues necesario que se desarrollen y mantengan mecanismos de vigilancia epidemiológica en nuestro medio referentes a la prevalencia de la infección en personas con úlcera duodenal y de control de las resistencias a los distintos tratamientos y respecto a sus consecuencias clínicas tanto en lo

## **Osteba 00-01**

referente a la erradicación de la infección como respecto a su repercusión en la aparición de recidivas ulcerosas.

El problema de las resistencias bacterianas pudiera llegar a tener repercusiones mayores si los antibióticos utilizados provocaran resistencias bacterianas en otros gérmenes diferentes al *Helicobacter pylori*. En concreto el Metronidazol es un fármaco que se utiliza también para el tratamiento de infecciones por anaerobios, como la giardiasis, pero aunque esa infección es prácticamente inexistente en nuestro medio la situación pudiera cambiar en el futuro por las corrientes migratorias.

### **La adherencia a los tratamientos**

Algunos clínicos consideran que la pauta BMT plantea problemas de adherencia al tratamiento por tener que tomarse 18 pastillas diarias en cuatro tomas diarias, frente a por ejemplo la OCA con solo 6 pastillas diarias, o la OCM con 8, con sólo tres tomas diarias.

En este contexto es importante que los médicos expliquen a los pacientes la importancia de tomar el tratamiento más eficaz, tratamiento que en cualquier caso sólo duraría una semana.

Asimismo, algunos efectos secundarios de los tratamientos erradicadores, como es el caso de las diarreas, pueden ocasionar el abandono del tratamiento o una disminución de su efectividad en ciertos casos, pero tendrían que ser muy frecuentes para implicar un cambio en la decisión terapéutica de nuestro análisis porque la efectividad del tratamiento alternativo, el Omeprazol sólo, es mucho menor en la prevención de recidivas.

Por otra parte, carecemos de estudios fiables que comparen los efectos secundarios entre diferentes pautas erradicadores.

### **¿Es razonable no realizar pruebas de detección de la infección por *Helicobacter pylori*?**

Nuestro análisis concluye que con los datos de prevalencia de infección actuales la opción más deseable es dar tratamiento erradicador sin realizar pruebas diagnósticas de la infección por *Helicobacter pylori*.

En ese caso, algunas personas que no estén infectadas serían tratadas con ese tratamiento erradicador que parece presentar riesgos superiores, más

### ***Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada***

efectos secundarios, que el tratamiento con Omeprazol que sería el de elección en su caso.

Los pacientes que reciben tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* experimentan con frecuencia efectos adversos, que según algunos estudios (Jovell 1998) son referidos por el 25 – 30% de los pacientes que reciben la terapia triple. Los efectos adversos más frecuentes son los desarreglos intestinales, incluyendo diarrea, flatulencia, náuseas o vómitos. Se han descrito otros efectos adversos menores como alteraciones del sabor, habitualmente sabor metálico. También pueden ocurrir reacciones alérgicas, mareo, cefalea, problemas de concentración, dolor abdominal, astenia, aftas bucales o estomatitis. En los pacientes que toman alcohol durante el tratamiento con metronidazol puede haber una “reacción tipo antabus”. La eficacia de los anticonceptivos orales puede verse alterada por el tratamiento. Se ha descrito también algún caso de colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos.

Se pudiera plantear que para minimizar esas situaciones se debieran realizar siempre pruebas diagnósticas para minimizar esos riesgos.

No obstante se debe tener en cuenta que las pruebas diagnósticas tienen sus limitaciones ya que, además de sus costes, también presentan resultados erróneos, que tienen consecuencias clínicas negativas.

Si comparamos el realizar algún test diagnóstico de la infección frente al tratamiento erradicador de entrada tenemos que:

- los **verdaderos positivos** serían tratados con el tratamiento erradicador durante 1 semana, igual que si no se realizara test.
- los **verdaderos negativos** serían tratados con omeprazol, tratamiento de 28 días, en lugar de la semana de tratamiento erradicador. Si los efectos secundarios y complicaciones derivadas de los tratamientos fueran iguales sería preferible el tratamiento más corto.
- los **falsos negativos** serían tratados con omeprazol durante 7 días, y lo que es más importante es que un 35,3% de ellos sufrirían una recidiva en un año, frente al 4,5% de recidivas esperables si tomaran el tratamiento erradicador. Así el 30,8 % de los falsos negativos tratados con omeprazol tendrían una recidiva que se evitaría usando tratamiento erradicador sin realizar test diagnóstico.

## Osteba 00-01

- los **falsos positivos** serían tratados con tratamiento erradicador, al igual que si se decidiera dar ese tratamiento sin realizar ningún test diagnóstico. Si los efectos secundarios del tratamiento erradicador se consideran relevantes sería importante minimizar la probabilidad de ser catalogado y tratado como infectado.

Lo relevante a la hora de valorar la estrategia de realizar algún test frente a dar BMT de entrada se centra en conocer los verdaderos negativos y los falsos negativos, y las consecuencias de los errores diagnósticos.

Las consecuencias clínicas más importantes de un error diagnóstico serían:

- ◆ las úlceras extras que se podrían evitar si los falsos negativos fueran tratados con tratamiento erradicador con Bismuto Metronidazol y Tetraciclina.
- ◆ las complicaciones y efectos secundarios evitables en los pacientes no infectados que serían tratados con erradicadores.

En la tabla siguiente se recogen los resultados clínicos y económicos que se producirían en 1.000 pacientes a los que se les realizaran pruebas en serie o tratamiento erradicador de entrada, para la hipótesis de prevalencia de infección del 90%.

**Tabla 31. Infectados y no infectados tratados con erradicadores por 1000 pacientes a los que se les realiza pruebas diagnósticas o tratamiento erradicador de entrada**

<b>Estrategia</b>	<b>Recidivas por 1000 pacientes</b>	<b>Infectados tratados con erradicadores</b>	<b>No Infectados tratados con erradicadores</b>	<b>Coste sanitario Total Tto 1000 primeras úlceras y recidivas (+endoscopia en recidivas)</b>
BMT	42,53	900	100	4.760.695 (5.305.330)
BMT + Omep.	42,53	900	100	7.628.735 (8.173.370)
Pruebas en serie	42,72	899,4	15,36	8.285.000 (8.821.000)

Se observa como la opción de realización de pruebas en serie es la mejor si se pretende minimizar la probabilidad de recibir un tratamiento equivocado, ya que sólo en 0,6 pacientes de cada 1.000 dejaríamos de tratar con erradicadores a enfermos infectados, y por ello sólo tendríamos 0,19 recidivas ulcerosas más que si se les hubiera dado tratamiento erradicador de entrada. De los 100 pacientes no infectados se daría tratamiento erradicador a 15,36 de ellos.

### ***Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada***

Los costes por paciente tratado son superiores para esa opción de test en serie si la comparamos con la de dar BMT de entrada (7.251 y 4.729 pesetas respectivamente), pero ligeramente inferiores a la opción de tratar con BMT más Omeprazol (7.595 pesetas).

Por otro lado, esa estrategia de pruebas en serie no implica más molestias ni más costes extras para el paciente ya que todas las tomas de muestras se realizarían el mismo día en la endoscopia, y posibilita la rápida instauración del tratamiento más adecuado.

Ya se ha visto en un apartado anterior que tanto la opción del tratamiento erradicador de entrada como la realización de pruebas en serie eran más deseables, desde el punto de vista clínico de la prevención de recidivas ulcerosas, que la realización de una prueba aislada, práctica esta última que parece ser la más habitual en nuestros servicios sanitarios.

Por otra parte, algunos autores plantean que prácticamente todos los pacientes que padecen úlcera duodenal y en los que se ha descartado el uso de fármacos AINES estarían infectados (Gisbert 1999). En ese caso tan importante como realizar pruebas diagnósticas de infección es realizar una buena historia clínica.



## **6. Conclusiones**





## **6. CONCLUSIONES**

A la vista de los resultados de este estudio, y tras discutir los posibles puntos débiles de nuestro análisis, concluimos que la opción preferente en esos pacientes no complicada es la utilización de tratamientos con antibióticos. dados los niveles de prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en los pacientes con úlcera duodenal de nuestro entorno, la relativamente baja sensibilidad de las pruebas de detección y dada la alta probabilidad de recidiva ulcerosa en los pacientes infectados que no sean tratados con tratamientos erradicadores.

La opción mejor es dar de entrada a todos los ulcerosos duodenales tratamiento con bismuto, metronidazol y tetraciclina durante 7 días, sin realizar ninguna prueba diagnóstica de infección. Esta opción es la que consigue prevenir el mayor número de recidivas y a la vez es también la que ocasiona menores costes sanitarios medios por paciente tratado.

La segunda opción preferible sería realizar hasta tres tests diagnósticos de infección en serie, ya que obtiene resultados clínicos sólo ligeramente inferiores a la anterior, y mejores resultados económicos que el resto de opciones diferentes a la considerada mejor.

Esta opción del uso en serie de hasta tres tests diagnósticos de la infección, es la que conseguiría que la casi totalidad de los pacientes recibiera el tratamiento mejor para cada caso concreto: el tratamiento erradicador en los infectados y el tratamiento con sólo antisecretores en los no infectados.



## ***7. Recomendaciones***



## **7. RECOMENDACIONES**

### **A los profesionales sanitarios y a los pacientes:**

- utilizar como tratamiento erradicador la pauta con Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina durante una semana, bien como tratamiento de entrada en todos los pacientes con úlcera duodenal no complicada y confirmada por endoscopia, bien en caso de resultado positivo en alguna prueba de detección de infección por *Helicobacter pylori*,
- no utilizar tratamiento con antisecretores solos salvo en los casos en los que al menos tres pruebas diagnósticas de detección de la infección por *Helicobacter pylori* den resultado negativo,
- utilizar Omeprazol en caso de decidir realizar tratamiento antisecretores sólo.

### **A la administración sanitaria:**

- que desarrolle y mantenga mecanismos de vigilancia epidemiológica en nuestro medio referentes a la prevalencia de la infección en personas con úlcera duodenal, la determinación de marcadores genotípicos y de control de las resistencias a los distintos tratamientos,
- que vigile la aparición de efectos adversos de los tratamientos,
- que informe a los profesionales sobre las estrategias y pautas más coste – efectivas y sus implicaciones clínicas y económicas.

### **A futuros investigadores en esta área:**

- se profundice en el conocimiento de los efectos secundarios de los distintos tratamientos farmacológicos y en la medición del impacto en la calidad de vida de los pacientes con úlcera duodenal.



## **8. Bibliografía**





## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. A.E.T.S. *Helicobacter pylori* y úlcera péptica. Evaluación de protocolos de actuación en el manejo de la úlcera péptica relacionada con *H. pylori* en las Areas Sanitarias de Madrid. 1996. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad. Madrid.
2. A.A.T.M. Evaluación de la eficacia, seguridad y coste-efectividad del tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori*. Diseño de una guía de práctica clínica en atención primaria. 1998. Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Barcelona.
3. ARCHIMANDRITIS A, BALATSOS W, PFAFFENBACH B, WAGENER M. Cure of *Helicobacter pylori* infection: role of treatment with omeprazole and amoxicillin. Am J Gastroenterol 1996; 91, 1: 98 - 100.
4. BADÍA X, SEGÚ JL, OLLÉ A, BROSÀ M, MONÉS J, GARCÍA L. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias para el tratamiento de la úlcera duodenal. Erradicación del *Helicobacter pylori* versus tratamiento antisecretores. PharmacoEconomics 1997; 11, 4: 367 - 376.
5. BADÍA X Avaluació del diagnòstic i el tractament de l'ulcus pèptic associat a la infecció per *Helicobacter pylori*. 1.998. Instituto Universitari de Salut Pública de Catalunya. Barcelona. Mimeo.
6. BADÍA X, ROSET M, MONTSERRAT S, HERDMAN M, SEGURA A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. Med Clin (Barc) 1999; 112 (Supl 1): 79-86.
7. BENATVALA N, MAYO K, MEGRAUD F, JENNINGS R, DEEKS JJ, FELDMAN RA. The cohort effect and the *Helicobacter pylori*. J Infect Dis 1993; 168: 219 - 221.
8. BERMEJO B, ROVIRA J. Análisis de decisión médica. Todo Hospital 1995; 114: 29-34.
9. BIANCHI G, LAZZARONI M, BARGIGLIA. Omeprazole coupled with two antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of ulcer recurrence. Am J Gastroenterol 1996; 91, 2: 258 - 263.
10. BIANCHI G, PRENTE F, LAZZARONI M. Short and long term outcome of *Helicobacter pylori* positive resistant duodenal ulcers treated with colloidal bismuth subcitrate plus antibiotics or sucralfate alone. Gut 1993; 34: 466 - 469.
11. BOIXEDA D, MARTÍN DE ARGUILA, CANTÓN R, ALVAREZ I, GISBERT JP, BARCENA R, DEFARGES V, SERRANO M. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos sintomáticos. Rev Esp Enferm Dig 1994, 86,2: 569 - 576.
12. BOIXEDA D, GISBERT JP, MARTÍN DE ARGUILA, DE RAFAEL L, REDONDO C, GIL LA, GARCÍA A. ¿Existe alguna relación entre los antecedentes epidemiológicos y la infección por *Helicobacter Pylori*?. Rev Esp Enf Dig 1995; 87 (supl 1): 44.
13. BORDA F, ECHARRI A, JIMÉNEZ FJ, MARTÍN-GRANIZO I, ELIZALDE I. Estudio clínico y de coste - efectividad de dos pautas erradicadoras en la úlcera duodenal. XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. 1995; Madrid. Rev Esp Enferm Dig 1995 Supl. I: 87.
14. BRIGGS AH, SCULPHER MJ, LOGAN RPH, ALDOUS J, RAMSAY ME, BARON JH. Cost-effectiveness of screening for and eradication of *Helicobacter pylori* in management of dyspeptic patients under 45 years of age. Br Med J 1996; 312: 1321-1325.
15. CARBALLO F, MARTÍNEZ C, ALDAGUER M. Infección por *Helicobacter pylori* en Guadalajara: prevalencia y factores asociados. Rev Esp Enferm Dig 1995; 87 (supl.1): 7.
16. CILLA G, PÉREZ-TRALLERO E, GARCÍA-BENGOECHEA M, MONTES M, ALCORTA M, ARENAS JI. Infección por *Helicobacter pylori*. Seroprevalencia en población normal en Guipúzcoa. V Reunión Conjunta Hispano-Lusa para el Estudio del *Helicobacter pylori*. Vilamoura, 3 -4 Noviembre 1995.
17. CILLA G, PÉREZ-TRALLERO E, GARCÍA-BENGOECHEA M, MARIMÓN JM, ARENAS JI. *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiological study in Gipuzkoa, Basque Country, Spain. Eur J Epidemiol 1997; 13: 945 - 949.
18. CRAIG AM, DAVEY P, MALEK M, MURRAY F. Decision analysis of *Helicobacter pylori* eradication therapy using omeprazole with either claritromycin or amoxicillin. PharmacoEconomics 1996; 10: 79-92.

19. DELGADO JD. *Epidemiología de la infección por Helicobacter Pylori*. Rev Andal Patol Dig 1997; 20, 4: 6 - 11.
20. DOBRILLA G, PIAZZI L, FIOCCA R. *Lansoprazole versus omeprazole for duodenal ulcer healing and prevention of relapse: a randomized, multicenter, double-masked trial*. Clin Ther 1999; 21(8):1321-32.
21. DUGAN AE, TOLLEY K, HAWKEY CJ, LOGAN RF. *Varying efficacy of Helicobacter pylori eradication regimens: cost effectiveness study using a decision analysis model*. Br Med J 1998; 316: 1648-1654.
22. EUROQOL GROUP. EQ-5D User guide. 1999.
23. FENDRICK M, CHERNEW ME, HIRTH RA, BLOOM BS. *Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease*. Ann Intern Med 1995; 123: 260 - 268.
24. FENDRICK M, MCCORT JT, CHERNEW ME, HIRTH RA, PATEL CH, BLOOM BS. *Immediate eradication of Helicobacter pylori in patients with previously documented peptic ulcer disease: clinical and economic effects*. Am J Gastroenterol 1997; 11: 2017 - 2024.
25. FERNÁNDEZ J, LÓPEZ DE ANDRÉS A, ZAPATER P, ABAD F. *Análisis coste-efectividad de la erradicación del Helicobacter pylori como tratamiento de la úlcera duodenal*. An Med Intern 1998; 15: 515-522.
26. GARCÍA FM, IÑESTA A. *Estudio coste-efectividad de diferentes pautas de erradicación de Helicobacter pylori en pacientes diagnosticados de úlcera duodenal en un área de salud*. Farm Clin 1997; 14, 9: 570-580.
27. GARCÍA-RODRÍGUEZ JA, GARCÍA JE, GARCÍA MI, MUÑOZ JL, RODRÍGUEZ M, CORDERO M. *Características de la infección por Helicobacter (Campilobacter) pylori en nuestro medio*. Med Clín (Barc) 1990, 95: 648 - 652.
28. GISBERT JP, BOIXEDA D, MARTÍN DE ARGUILA C, GARCÍA A. *Helicobacter pylori y úlcera duodenal: ¿relación causal o mera asociación?* Rev Clin Esp 1997, 197, 10: 693 - 702.
29. GISBERT JP, PAJARES JM. *¿Debe confirmarse la infección por H. pylori en la úlcera duodenal antes de administrar tratamiento erradica-dor?*. Med Clin (Barc) 1999; 113: 134 - 137.
30. GOH KL, PEH SC, PARASAKTHI N, WONG NW, TAN KK, LO YL. *Omeprazole 40 mg O.M. combined with amoxicilline alone or with amoxicilline and metronidazol in the rradication of Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89, 10: 1789 - 1792.
31. GRAHAM DY, HEPPS KS, RAMÍRE FC, LEW M, SAEED ZA. *Treatment of Helicobacter pylori reduces de rate of rebleeding in peptic ulcer disease*. Scan J Gastroenterol 1993; 28: 939 - 942.
32. GUTIÉRREZ MA, JIMÉNEZ DE ABERASTURI A, ASUA J. *Guía de evaluación económica en el sector sanitario*. 1999. Informe OSTEBA. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.
33. HABU Y, INOKUCHI H, KIYOTA K, HAYASHI K, WATANABE Y, KAWAY K, ST'ALHAMMAR NO. *Economic evaluation of Helicobacter pylori eradication for the treatment of duodenal ulcer disease in Japan: a decision analysis to assess eradication strategy in comparison with conventional strategy*. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13, 3: 280-287.
34. HENTSCHEL E, BRANDSTATTER G, DRAGOSICS B. *Effect of ranitidine and amoxicilline plus metronidazol on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer*. N Eng J Med 1993; 328: 308 - 312.
35. HULST VAN DER RWM, ENDE VAN DER, HOMAN A, ROORDA P, DANKERT J, TYTGAT GNJ. *Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication*. Gut 1998; 42: 166 - 169.
36. IMPERIALE TF, SPEROFF T, RANDALL DC, MCCULLOG AJ. *A cost analysis of alternative treatments for duodenal ulcer*. Ann Intern Med 1995; 123: 665 - 672.
37. INGELFINGER JA, MOSTELLER F, THIBODEAU LA, WARE JH. *Biostatistics in clinical medicine*. 1987. Macmillan Publishing Co., Inc. 2nd edition.
38. JOVELL AJ, AYMERICH M, GARCÍA-ALTÈS A, SERRA-PRAT M. *Guía práctica del tratamiento erradicador de la infección por Helicobacter pylori asociada a úlcera duodenal en la atención primaria*. AATM Breus 1998.
39. JUNCAL AR, GAREA MT, CID A, PEÑALVER MD, VÁZQUEZ R, MONTERO E, RAJO MC, JATO AM, LÓPEZ JM. *Evaluación de cuatro*

## Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada

- enzimoinmunoanálisis comerciales para el diagnóstico serológico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 185 - 189.
40. KASSIRER JP, MOSKOWITZ AJ, LAU J, PAUKER SG. *Decision analysis: a progress report*. *Ann Intern Med* 1987; 106, 2: 275 - 291.
41. LEÓN OG. *Principios del análisis de decisiones en clínica*. En: del Llano J, Ortún V, Martín JM, Millán J, Gené J. *Gestión Sanitaria*. Innovaciones y desafíos. 1998. Masson.
42. LÓPEZ O, MORÁN A, RAMÍREZ JA, PICAZO DE LA GARZA JJ. *Diagnóstico microbiológico de Helicobacter pylori y su resistencia a los antimicrobianos*. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 420-423.
43. LOPEZ-BREA M, SANZ JC, MARÍN E, SAMANIEGO J, LÓPEZ-LAVID C. *Seroepidemiological study in Spanish adult population of Helicobacter pylori using a rapid latex test*. *Rev Esp Enferm Dig* 1990; 78 (suppl.1): 31 - 32.
44. LÓPEZ-BREA M, DOMINGO D, SÁNCHEZ I, ALARCÓN T. *Evolution of resistance to metronidazole and clarithromycin in Helicobacter pylori isolates from Spain*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 279 - 281.
45. MACH T, ZAHRADNIK-BILSKA J. [Reinfection with *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer after successful eradication]. [Polish] "Reinfekcja *Helicobacter pylori* u chorych z wrzodem dwunastnicy po przebytej skutecznej eradykacji". *Przegląd Lekarski* 1999; 56: 477-82.
46. MACONI G, BORDI C, CESANA B, PILATO FP, DAMILANO I, FARNCESCHI M. *High vs standard dose omeprazol for treatment of H. pylori positive duodenal ulcer: a multicentric, nation-wide, randomised trial*. *Gut* 1996; 4 (suppl): A26.
47. MARTÍN DE ARGUILA C, BOIXEDA D, CANTÓN R, VALDEZATE S, MIR N, DE RAFAEL L, GISBERT JP, BAQUERO F. *Usefulness of the combined IgG and IgA antibody determinations for serodiagnosis of Helicobacter pylori infection*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1191 - 1196.
48. MARSHALL BJ, WARREN JR. *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*. *Lancet* 1984; 1: 1311 - 1314.
49. MARSHALL BJ. *Epidemiology of Helicobacter pylori in western countries*. En: Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. *Helicobacter pylori basic mechanisms to clinical cure*. London. Kluwer Acad Publishers, 1994; 75 - 84.
50. MARSHALL BJ, WARREN JR, BLINCOW E. *Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campilobacter pylori*. *Lancet* 1988; 1437 - 1441.
51. MARTÍN DE ARGUILA C. *Estudio serológico de la infección por Helicobacter pylori*. Tesis Doctoral. Universidad de Alcalá de Henares. 1996. Facultad de Medicina, Madrid.
52. MARTÍNEZ MJ. *La infección por Helicobacter pylori en niños*. En López-Brea M. *Helicobacter Pylori*. *Microbiología, clínica y tratamiento*. De. Mosby/Doyma libros. Madrid. 1995; 199.
53. MÉGRAUD F, DOERMANN HP. *Clinical relevance of resistant strains of Helicobacter pylori: a review of current data*. *Gut* 1998; (suppl 1): S61 - S65.
54. MONÉS J, NAVARRO J, SAINZ S, MIRELIS B, SANCHO FJ, COLL P, VILARDELL F. *Helicobacter pylori infection in an asymptomatic population in Barcelona. A study of prevalence using ELISA-test*. *Ital J Gastroenterology* 1991, 23 (supl.2): 14.
55. MONES J. *Infección por Helicobacter pylori*. *Epidemiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento*. *JANO* 1995, 69: 71 - 75.
56. MUÑOZ J, IGLESIAS H, FIDALGO L. *Helicobacter pylori y patología gastroduodenal: patogenia, diagnóstico y pautas terapéuticas*. *Aten Prim* 1997; 19, 7: 377 - 382.
57. MUR M, GIMENO E, GUERRERO L, CABEZA F, SÁINZ R. *Prevalencia del Helicobacter pylori en patología gástrica en Aragón*. *Rev Esp Enferm Dig* 1992, 82, 5: 311 - 316.
58. MURRAY LJ, BAMFORD KB, MCCRUM EE, EVANS AE. *Epidemiology of Helicobacter pylori infection among 4.742 randomly selected subjects from Northern Ireland*. *Gut* 1995; 37: A70.
59. O'BRIEN B, GOEREE R, HUNT R, WILKINSON J, LEVINE M, WILLAN A. *Economic evaluation of alternative therapies in the long term management of peptic ulcer disease and*

- gastroesophageal reflux disease*. 1996. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.
60. O'MORAIN C, LOGAN RPH. *Clarithromycine in combination with omeprazol for healing of duodenal ulcers, prevention of duodenal ulcer recurrence and eradication of Helicobacter pylori in two European studies*. Gut 1995 (Suppl 1): A16.
  61. PAUKER SG, KASSIRER JP. *Decision analysis*. N Eng J Med 1987; 316: 250 - 258.
  62. PARSONNET J, HARRIS RA, HACK HM, OWENS DK. *Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials*. Lancet 1996; 348: 150-154.
  63. PÉREZ JI, PAJARES JM<sup>a</sup>, JIMÉNEZ I. *Prueba del aliento con urea marcada con carbono 13 para el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori en la mucosa gástrica. Validación del método*. Rev Esp Enf Digest 1996; 88, 3: 202 - 208.
  64. PÉREZ-TRALLERO E, MONTES M, ALCORTA M, ZUBILLAGA P, TELLERÍA E. *Non-endoscopic method to obtain Helicobacter pylori for culture*. Lancet 1995; 34: 622 - 623.
  65. PÉREZ-TRALLERO E, MONTES M, MARIMÓN JM, PIÑEIRO L, GOMÁRIZ M. *Llamativo incremento de la resistencia de Helicobacter Pylori a la Claritromicina*. Comunicación al VIII Congreso SEIMC, Palma de Mallorca. Mayo 1998.
  66. PERRAS C, OTTEN N. *Pharmaceutical management of peptic ulcer disease*. 1996. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.
  67. PETERSON WL. *Helicobacter Pylori and peptic ulcer disease*. N Engl J Med. 1991; 324: 1043 - 1048.
  68. POZUELO MJ, MARTÍN DE ARGUILA C, CANTÓN R, BALLESTERO S, DE RAFAEL L, ALVAREZ-BALERIOLA I, PÉREZ-GISBERT J, BOIXEDA D. *Detección de IgG sérica (ELISA) frente a Helicobacter pylori: relación con la edad y patología gastroduodenal*. Rev Esp Enf Digest 1993; 83, 6: 415- 420.
  69. RAWES EA, TYTGAT GNJ. *Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori*. Lancet 1990; 335: 1233 - 1235.
  70. REINA J, SALVA F, ALOMAR P. *Análisis de la prevalencia de anticuerpos anti-Campilobacter pylori detectados en la población humana sana*. Rev Esp Enferm Dig 1989; 76: 151 - 154.
  71. RODRIGO L, RUESTRA S, FERNÁNDEZ E, FERNÁNDEZ MR, GARCÍA S, LAURET ME. *Estudio epidemiológico de la prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en población general en Asturias*. Rev Esp Enf Digest 1997; 89, 7: 511 - 516.
  72. RODRIGO L. *Diagnóstico de la infección por Helicobacter Pylori*. Rev Andal Patol Digest. 1997; 20, 4: 26 - 33.
  73. RODRÍGUEZ F, BANEGAS JR, GONZÁLEZ J, MARTÍN JM, VILLAR F. *Análisis de decisiones clínicas*. Med Clin (Barc) 1990; 94: 348 - 354.
  74. ROYO G, FÉREZ A, ESTEBAN A, MARTÍN C, PÉREZ-MATEO M. *Anticuerpos frente a Helicobacter pylori en personal de gastroenterología, pacientes y población sana*. Rev Esp Enferm Dig 1991, 80: 233 -236.
  75. RUNE SJ, JUSTESEN T, HANSEN JM. *Prevention of duodenal ulcer recurrence with penicilline: a double-blind placebo controlled trial*. Scand J Gastroenterol 1993; 28: 438 - 442.
  76. SÁINZ R, BORDA F, DOMÍNGUEZ E, GISBERT JP Y GRUPO CONFERENCIA ESPAÑOLA DE CONSENSO. *Conferencia Española de Consenso sobre la infección por Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 1999; 91: 777 - 784.
  77. SCOTTISH HEALTH PURCHASING INFORMATION CENTRE. *Dyspepsia, peptic ulcer and Helicobacter Pylori*. SHPIC Report 1996.
  78. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. *Helicobacter pylori. Eradication therapy in dyspeptic disease*. Edinburgh, Scotland: SIGN; August 1996.
  79. SEPPALA K, PIKKARAINEN P, SIPPONEN P, KIVILAAKSO E, GORMSEN MH. *Cure of peptic gastric ulcer associated with eradication of Helycobacter pylori*. Gut 1995; 36: 834 - 837.
  80. SONNENBERG FA, BECK JR. *Markov models in medical decision making: a practical guide*. Med Decis Making 1993; 13: 322 - 338.

## **Abordaje diagnóstico y terapéutico de la úlcera duodenal no complicada**

81. SONNENBERG A, TOWNSET WF. *Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics.* Arch Intern Med 1995; 155: 922 – 928.
82. SOX HC, BLATT MA. *Medical decision making.* 1988. Butterworths. Boston.
83. SUNG JJK, CHUNG S, LING T. *Anti-bacterial treatment of gastric ulcers associated with Helicobacter pylori.* N Engl J Med 1995; 332: 139 – 142.
84. TAYLOR JL, ZAGARI M, MURPHY K, FRESTON JW. *Pharmacoeconomic comparison of treatment for the eradication of Helicobacter pylori.* Arch Intern Med 1997; 157: 87-97.
85. TENNVALL GR, NORINDER A, OHLIN B. *Cost effectiveness of Helicobacter pylori eradication therapies in patients with duodenal ulcer.* PharmacoEconomics 1999; 16, 3: 297 – 306.
86. THE EUROPEAN HELICOBACTER PYLORI STUDY GROUP (EHPSG). *Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection.* The Maastrich Consensus report. Gut 1997; 41: 8 – 13.
87. THOMAS JE. *Epidemiología de las infecciones por Helicobacter pylori.* Enferm Infecc Microbiol Clin 1994; 12 (suppl 1P): 6 - 13.
88. UTRILLA MC, HERGUETA P, SALAS E. *Seroprevalencia de la infección por Helicobacter pylori en donantes de sangre en Sevilla.* Comunicación a la Reunión Anual del Club Español de Helicobacter Pylori. Madrid, octubre. 1996.
89. UNGE P, JÖNSON B, STALHAMMAR N. *The cost-effectiveness of Helicobacter pylori eradication versus maintenance and episodic treatment in duodenal patients in Sweden.* PharmacoEconomics 1995; 8: 410 – 427.
90. UYUB AM, RAJ SM, VISVANATHAN R. *Helicobacter pylori infection in North-Eastern Peninsular Malaysia. Evidence for an unusual prevalence.* Scand J Gastroenterol 1994; 29: 209 – 213.

