



PAPEL DEL USO DE PROBIÓTICOS EN LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS FRENTE A *HELICOBACTER PYLORI*: RESULTADOS DEL REGISTRO EUROPEO SOBRE EL MANEJO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* (HP-EUREG)

Diego Casas¹, Javier Alcedo¹, Miguel Lafuente², F. Javier López², Angeles Pérez-Aisa³, Matteo Pavoni⁴, Ilaria Maria Saracino^{4,4}, Bojan Tepes⁵, Laimas Jonaitis⁶, Manuel Castro-Fernández⁷, Manuel Pabón Carrasco⁷, Alma Keco-Huerga⁷, Irina Voynovan⁸, Luis Bujanda⁹, Alfredo J. Lucendo¹⁰, Natasa Brglez Jurecic¹¹, Maja Denkovski¹¹, Perminder S. Phull¹², Luis Rodrigo¹³, Angel Lanas¹⁴, Samuel J. Martínez-Domínguez¹⁴, Enrique Alfaro¹⁴, Galina D Fadieienko¹⁵, José M. Huguet¹⁶, Dmitry S. Bordin¹⁷, Antonio Gasbarrini¹⁸, Juozas Kupcinskas⁶, Gülüstan Babayeva¹⁹, Oleksiy Gridnyev¹⁵, Mrcis Leja²⁰, Theodore Rokkas²¹, Ricardo Marcos-Pinto²², Frode Lerang²³, Doron Boltin²⁴, Veronika Papp²⁵, Ante Tonki²⁶, Sinead M. Smith²⁷, Halis Simsek²⁸, Marino Venerito²⁹, Lyudmila Boyanova³⁰, Vladimir Milivojevic³¹, Lumir Kunovsky³², Tamara Matysiak-Budnik³³, Wojciech Marlicz³⁴, Michael Doulberis³⁵, Anna Cano-Català³⁶, Luis Hernández³⁷, Leticia Moreira³⁸, Olga P. Nyssen³⁹, Francis Megraud⁴⁰, Colm O. Morain²⁷ y Javier P. Gisbert³⁹

¹Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. ²Department of Statistical Methods, Faculty of Sciences, University of Zaragoza, Institute for Biocomputation and Physics of Complex Systems (BIFI), University of Zaragoza. ³Digestive Unit, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella. ⁴Department of Medical and Surgical Sciences, IRCCS St. Orsola Polyclinic, University of Bologna, Italia. ⁵Department of Gastroenterology, DC Rogaska, Slatina, Eslovenia. ⁶Institute for Digestive Research and Department of Gastroenterology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lituania. ⁷Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ⁸A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Rusia. ⁹Department of Gastroenterology, Biodonostia Health Research Institute, CIBERehd, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd); Department of Medicine, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián. ¹⁰Department of Gastroenterology, Hospital General de Tomelloso, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Gastroenterology, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid. ¹¹Interni Oddelek, Diagnostic Centre, Bled, Eslovenia. ¹²Department of Digestive Disorders, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, Reino Unido. ¹³Gastroenterology, University of Oviedo. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), CIBERehd, Zaragoza. ¹⁵T, Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ucrania. ¹⁶Patología Digestiva, Hospital General Universitario de Valencia. ¹⁷Department of Pancreatic, Biliary and upper digestive tract disorders, A.S. Loginov Moscow clinical scientific center, Moscow, Department of propaedeutic of internal diseases and gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Department of outpatient therapy and family medicine, Tver State Medical University, Tver, Rusia. ¹⁸Medicina interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italia. ¹⁹Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named by A. Aliyev, Azerbaijan, Bakú. ²⁰Gastro, Digestive Diseases Centre, Riga, Institute of Clinical and Preventive Medicine, University of Latvia, Riga, Letonia. ²¹Gastroenterology Clinic, Henry Dunant Hospital, Athens, Grecia. ²²Gastroenterology Department, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto; Center for Research in Health Technologies and Information Systems (CINTESIS), Porto, Portugal. ²³Department of Gastroenterology, Østfold Hospital Trust, Grålum, Noruega. ²⁴Division of Gastroenterology, Rabin Medical Center, PetahTikva, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel. ²⁵Department of Surgery, Transplantation and Gastroenterology, Semmelweis University, Budapest, Hungría. ²⁶Department of Gastroenterology, University Hospital of Split, Split, Croacia. ²⁷School of Medicine, Trinity College Dublin, Dublin, Irlanda. ²⁸Department of Gastroenterology, Hacettepe

University, Ankara, Department of Gastroenterology, HC International Clinic, Ankara, Turquía. ²⁹Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, University Hospital of Magdeburg, Magdeburg, Alemania. ³⁰Department of Medical Microbiology, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgaria. ³¹Clinic of Gastroenterology and Hepatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia. ³²2nd Department of Internal Medicine-Gastroenterology and Geriatrics, University Hospital Olomouc, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Department of Surgery, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, República Checa. ³³Hepato-Gastroenterology & Digestive Oncology Unit, University Hospital of Nantes, Francia. ³⁴Department of Gastroenterology, Pomeranian Medical University in Szczecin, The Centre for Digestive Diseases, Endoklinika, Szczecin, Polonia. ³⁵Gastroenterology Department, Kantonsspital Aarau, Suiza. ³⁶GOES research group, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa. ³⁷Unidad de Gastroenterología, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero. ³⁸Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), University of Barcelona. ³⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid. ⁴⁰INSERM U1312, Université de Bordeaux, Francia.

Resumen

Introducción: Existen dudas acerca de la efectividad del uso concomitante de probióticos (PB) en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*.

Objetivos: Determinar si el uso de PB mejora la efectividad de los tratamientos erradicadores utilizados en Europa.

Métodos: Registro prospectivo, multicéntrico, no intervencionista (Hp-EuReg) de la práctica clínica de los gastroenterólogos europeos. Se recogieron los datos en un e-CRD en AEG-REDCap desde 2013 hasta 2021. Se incluyeron todos los datos de los países con al menos 30 casos sometidos a terapia erradicadora y al menos 1 con PB asociados, utilizando los pacientes sin PB como controles y agrupando por regiones geográficas. Se realizaron análisis por intención de tratar modificada (mITT), así como un análisis multivariante, evaluando los factores asociados con la efectividad del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 36.699 pacientes, 8.233 (22%) con PB. Globalmente, el uso de PB se asoció a una mayor efectividad (91 vs. 86%; $p < 0,0001$). Al ajustar por régimen de tratamiento, esta significación se mantuvo para las terapias triples (89 vs. 83%; $p < 0,0001$), cuádruple concomitante (93 vs. 89%; $p = 0,0009$), cuádruple con bismuto (92 vs. 86%; $p < 0,0001$) y secuencial (91 vs. 78%; $p < 0,0001$). En el modelo de regresión logística en primera línea erradicadora (ajustado por edad, sexo, duración de tratamiento erradicador, dosis de IBP y adherencia), el uso de PB mantuvo el beneficio en los tratamientos triples, cuádruple con bismuto y secuencial. Tras ajustar dicho modelo por regiones (tabla), se mantuvo la significación en la región Este (baja tasa de resistencias a claritromicina y metronidazol) para las terapias triples, y en la región Centro (alta tasa de resistencias) para las terapias cuádruple concomitante y secuencial.

Modelos de regresión logística en función de las regiones

Región	Régimen de tratamiento	Estadístico	Intercept	Edad	Sexo (Hombre)	Duración (10 días)	Duración (14 días)	Dosis IBP (Estándar)	Dosis IBP (Alta)	Cumplimiento (>90%)	Uso de probiótico (SI)	N	N respuestas (mITT-5)
Todas las regiones	Total	Coefficiente	-0.7408	0.0030	0.1690	0.2981	0.4861	0.3470	0.5428	1.9791	0.4894	24215	21491
		p-valor	0.0000	0.0282	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000***		
	Triplas	Coefficiente	-0.7882	0.0041	0.2156	-0.0750	0.4122	0.2645	0.5084	1.9840	0.5318	9812	8413
		p-valor	0.0008	0.0366	0.0005	0.3097	0.0000	0.0004	0.0000	0.0000	0.0000***		
	Cuádruple concomitante	Coefficiente	0.2443					0.2372	0.6948	1.7596	0.3239	5347	4851
		p-valor	0.2799					0.0593	0.0000	0.0000	0.0532		
	Secuencial	Coefficiente	-2.2825	0.0119	0.7675		1.1250	0.2961	2.4815	1.9056		1776	1578
		p-valor	0.0005	0.0252	0.0000		0.0037	0.0890	0.0000	0.0000***			
Cuádruple con bismutato	Coefficiente	-1.5071			1.4328	1.1170	0.6361	0.5605	2.2519	0.2218	7049	6446	
	p-valor	0.0001			0.0000	0.0010	0.0000	0.0000	0.0000	0.0422*			
Este	Total	Coefficiente	-1.6132	-	-	0.6277	1.4051	0.2584	0.4775	2.4205	0.5240	5793	5137
		p-valor	0.0000	-	-	0.0001	0.0000	0.0058	0.0035	0.0000	0.0000***		
	Triplas	Coefficiente	-1.3265	-	-	0.3850	1.4780	0.0389	0.6259	2.2159	0.5540	2962	2581
		p-valor	0.0016	-	-	0.0364	0.0000	0.7632	0.0146	0.0000	0.0001***		
	Cuádruple concomitante	Coefficiente	0.0000	-	-	-	-	-	-	3.4657	-	332	321
		p-valor	1.0000	-	-	-	-	-	-	0.0169	-		
	Secuencial	Coefficiente											
		p-valor											
Cuádruple con bismutato	Coefficiente	-1.0521	-0.0101	-	0.7703	1.1459	0.6828	0.2165	2.4289	-	-	2296	2047
	p-valor	0.0584	0.0310	-	0.0362	0.0019	0.0000	0.3530	0.0000	-			
Sur-Este	Total	Coefficiente	-0.1453	-	-	-0.0651	0.4413	0.4814	0.1913	1.8921	0.5816	4300	3783
		p-valor	0.7290	-	-	0.5395	0.0019	0.0332	0.1145	0.0000	0.0077*		
	Triplas	Coefficiente	0.0630	-	-	-	-	0.4643	0.4748	1.7090	-	3507	3078
		p-valor	0.9064	-	-	-	-	0.0546	0.0000	0.0024	-		
	Cuádruple concomitante	Coefficiente	0.0000	-	-	-	-	-	-	2.7261	-	362	338
		p-valor	1.0000	-	-	-	-	-	-	0.0078	-		
	Secuencial	Coefficiente	1.5886	-	-	-	-	0.8737	-0.7845	-	-	179	141
		p-valor	0.0000	-	-	-	-	0.2687	0.0427	-	-		
Cuádruple con bismutato	Coefficiente	0.9855	-	-	-	-	0.5654	2.1908	-	2.0031	108	94	
	p-valor	0.0062	-	-	-	-	0.5053	0.0421	-	0.0619			
Sur-Oeste	Total	Coefficiente	-1.3697	-	0.1584	1.5143	1.3677	0.4280	0.7416	1.6449	-	11445	10146
		p-valor	0.0000	-	0.0215	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	-		
	Triplas	Coefficiente	-2.0908	0.0068	0.3599	0.9988	0.8041	0.6526	0.9808	1.9130	-	2922	2402
		p-valor	0.0000	0.0393	0.0007	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	0.0000	-		
	Cuádruple concomitante	Coefficiente	0.5160	-	-	-	-	0.2366	0.6723	1.4303	-	4363	3915
		p-valor	0.0378	-	-	-	-	0.0693	0.0000	0.0000	-		
	Secuencial	Coefficiente											
		p-valor											
Cuádruple con bismutato	Coefficiente	-1.6770	-	-	2.0883	1.4966	0.7028	0.5696	1.9605	-	4097	3787	
	p-valor	0.2863	-	-	0.0923	0.2292	0.0002	0.0009	0.0000	-			
Centro	Total	Coefficiente	-1.6465	-	0.4564	-	-	1.1119	0.8883	3.3636	0.4200	2331	2140
		p-valor	0.0000	-	0.0081	-	-	0.2813	0.0000	0.0000	0.0301*		
	Triplas	Coefficiente	-0.4055	-	-	-	-	-	-	2.4779	-	166	145
		p-valor	0.6569	-	-	-	-	-	-	0.0088	-		
	Cuádruple concomitante	Coefficiente	-2.6682	-	-	-	-	-	-	4.8873	1.6657	272	259
		p-valor	0.0389	-	-	-	-	-	-	0.0000	0.0209*		
	Secuencial	Coefficiente	-3.1298	0.0149	0.6717	-	-	13.2442	0.7564	2.9051	1.9606	1335	1212
		p-valor	0.0001	0.0286	0.0019	-	-	0.9833	0.0023	0.0000	0.0000***		
Cuádruple con bismutato	Coefficiente												
	p-valor												
Norte	Total	Coefficiente	1.0833	-	-	-	-	-0.2360	1.0935	-	-	400	331
		p-valor	0.0000	-	-	-	-	0.7402	0.0001	-	-		
	Triplas	Coefficiente	1.0874	-	-	-	-	-0.2401	0.9721	-	-	297	245
		p-valor	0.0000	-	-	-	-	0.7383	0.0026	-	-		
	Cuádruple concomitante	Coefficiente											
		p-valor											
	Secuencial	Coefficiente											
		p-valor											
Cuádruple con bismutato	Coefficiente												
	p-valor												

Intercept: valor de referencia del log-odds. Coeficientes: log-odds cuando las variables cuantitativas toman el valor 0 y las variables categóricas el valor de referencia. mITT: intención de tratar modificada. IBP: Inhibidor de la bomba de protones. Categorías de referencia en la variable Duración: 7 días; y en la variable Dosis de IBP: 4.5 a 27 mg omeprazol equivalente cada 12 h. Dosis de IBP estándar: 32 a 40 mg omeprazol equivalente cada 12 h. Dosis de IBP Alta: 54 a 128 mg omeprazol equivalente cada 12 h.

Conclusiones: En Europa el uso de fórmulas con PB adyuvante al tratamiento erradicador se asocia con una mayor efectividad de este, siendo el beneficio superior en las terapias triples y secuencial.