Gastroenterol Hepatol. 2011;**34(Supl 2)**:15-26

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

Enfermedades relacionadas con *Helicobacter pylori*: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico

Javier P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, España
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

PALABRAS CLAVE
Cáncer gástrico;
Diagnóstico;
Dispepsia;
Helicobacter pylori;
Hemorragia digestiva;
Tratamiento;
Úlcera péptica

Resumen A continuación se resumen las principales conclusiones derivadas de las comunicaciones presentadas este año (2011) en la Digestive Disease Week relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. En los países desarrollados, la prevalencia de infección por *H. pylori* ha disminuido, aunque parece haberse estabilizado en una cifra todavía relevante. Las resistencias antibióticas están aumentando en diversos países. La erradicación de *H. pylori* no favorece la aparición de enfermedad por reflujo gastroesofágico ni empeora su curso. La frecuencia de úlceras pépticas idiopáticas parece estar incrementándose. La erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas por úlcera péptica; no obstante, la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos o la reinfección por *H. pylori* puede originar una recidiva hemorrágica. Los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica *H. pylori* negativos tienen más recidivas hemorrágicas y mayor mortalidad. Existe una estrecha correlación entre la prevalencia de infección por *H. pylori* en una población determinada y su incidencia de cáncer gástrico. La erradicación de *H. pylori* se asocia a una mayor y más rápida cicatrización de la lesión ulcerosa originada por la disección submucosa endoscópica. La erradicación de *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección mucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz reduce la incidencia de tumores metacrónicos. La erradicación de *H. pylori* induce la regresión del linfoma MALT en un elevado porcentaje de casos y las recidivas tumorales a largo plazo son excepcionales. El *narrow-band imaging* (NBI) permite visualizar, durante la propia exploración endoscópica, los diferentes patrones mucosos y vasculares en los pacientes infectados por *H. pylori*. Las propiedades electroquímicas de *H. pylori* permiten su detección en biopsias gástricas con una elevada precisión y rapidez. La eficacia de las terapias triples "tradicionales" deja mucho que desear actualmente. La superioridad de la terapia "secuencial" sobre la triple estándar debería confirmarse en distintos medios. La terapia cuádruple "concomitante" parece ser igual-

Correo electrónico: gisbert@meditex.es

0210-5705/$ - see front matter © 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

mente efectiva que la "secuencial", pero con la ventaja de ser más sencilla. Tanto el tratamiento "secuencial" como el "concomitante" son relativamente eficaces incluso cuando existe resistencia a la claritromicina. El tratamiento de rescate de segunda línea durante 10 días con levofloxacino es eficaz y además es más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia. En los pacientes alérgicos a la penicilina, una combinación con levofloxacino y claritromicina representa una prometedora alternativa de rescate. Las quinolonas de nueva generación, como el moxifloxacino y el sitafloxacino, podrían ser útiles como tratamiento erradicador. Tras el fracaso de 2 tratamientos erradicadores, la administración empírica de un tercero constituye una opción válida en la práctica clínica. Incluso tras el fracaso de 3 tratamientos erradicadores, una cuarta terapia de rescate empírica (con rifabutina) puede ser efectiva.
© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Gastric cancer;
Diagnosis;
Dyspepsia;
Helicobacter pylori;
Gastrointestinal bleeding;
Treatment;
Peptic ulcer

***Helicobacter pylori*-related diseases: dyspepsia, ulcers and gastric cancer**

Abstract This article summarizes the main conclusions drawn from the presentations on *Helicobacter pylori* infection at Digestive Disease Week 2011. In developed countries, the prevalence of *H. pylori* infection has decreased, but seems to have reached a plateau at a fairly high level. Antibiotic resistance is increasing in several countries. *H. pylori* eradication does not contribute to the development of gastroesophageal reflux disease or worsen its course. The frequency of idiopathic peptic ulcers seems to be increasing. *H. pylori* eradication eliminates almost all episodes of peptic ulcer rebleeding; nevertheless, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or *H. pylori* reinfection can lead to bleeding recurrence. *H. pylori*-negative patients with peptic ulcer bleeding more frequently have bleeding recurrences and higher mortality. In each particular population, there is a close correlation between the prevalence of *H. pylori* infection and the incidence of gastric cancer. *H. pylori* eradication is associated with a higher and faster healing rate of ulcerous lesions caused by endoscopic submucosal dissection. In patients undergoing endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer, *H. pylori* eradication decreases the incidence of metachronous tumors. In a high proportion of cases, *H. pylori* eradication induces MALT lymphoma regression, and long-term tumoral recurrences are exceptional. Narrow-band imaging allows visualization of the mucous and vascular pattern in *H. pylori*-infected patients during the endoscopic examination. The electrochemical properties of *H. pylori* allow these lesions to be rapidly and accurately detected in gastric biopsies. The efficacy of "traditional" triple therapies currently leaves much to be desired. The superiority of "sequential" therapy over the standard triple therapy should be confirmed in distinct environments. The "concomitant" quadruple therapy seems to be as effective as "sequential" therapy, but with the advantage of being simpler. Both the "sequential" and the "concomitant" regimens are relatively effective even when clarithromycin resistance is present. Second-line rescue therapy with levofloxacin for 10 days is effective and is simpler and better tolerated than quadruple therapy. In patients allergic to penicillin, a combination with levofloxacin and clarithromycin is a promising rescue alternative. The new-generation quinolones, such as moxifloxacin and sitafloxacin, could be useful as eradication treatment. After two eradication treatment failures, an empirical third-line rescue therapy may be a valid option in clinical practice. Even after three previous *H. pylori* eradication failures, an empirical fourth-line rescue treatment with rifabutin may be effective.
© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La Digestive Diseases Week (DDW) norteamericana ha incluido este año numerosas comunicaciones relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), destacándose a continuación las de mayor relevancia clínica.

Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*

En los países desarrollados, la prevalencia de infección por *H. pylori* parece haber disminuido durante las últimas décadas. El conocimiento de dicha prevalencia es importante, pues permite estimar o predecir el riesgo de futuras enfermedades causadas por este microorganismo, como son la úlcera péptica o el cáncer gástrico. En la pasada DDW se presentaron los resultados de un estudio alemán que demostraba un descenso en la seroprevalencia de *H. pylori* en pacientes que nacieron después del año 1980 (es decir, menores de 30 años), lo que probablemente se traduce en una mejora del nivel de desarrollo socioeconómico en Alemania[1]. En un estudio holandés se investigó si la tendencia a la disminución en la prevalencia de infección por *H. pylori* (evaluada mediante serología), que se había demostrado previamente (hasta el año 1993) en la población pediátrica, continuaba en una etapa más reciente (en los últimos 13 años)[2]. Los autores describieron una prevalencia de infección por *H. pylori* del 9%, que fue similar a lo largo del período de seguimiento evaluado, lo que sugiere una estabilización en el riesgo de infección, quizá debida al mantenimiento de las condiciones sanitarias favorables de este país. No obstante, esta prevalencia de infección (aproximadamente un 10%) en la población pediátrica, aunque pueda parecer baja, sugiere que en el futuro los adultos de los países desarrollados continuarán teniendo, a pesar de la mejora de las condiciones sociosanitarias, una relevante tasa de infección por *H. pylori*.

Resistencias antibióticas frente a *Helicobacter pylori*

La resistencia de *H. pylori* frente a diversos antibióticos es una de las causas fundamentales de fracaso del tratamiento erradicador[3]. Las tasas de resistencia parecen ir en aumento en muchos países, por lo que se hace necesario su estudio y control periódico en cada área geográfica en concreto. En la pasada DDW, diversos estudios han evaluado la prevalencia de resistencias bacterianas en varios países. Así, por ejemplo, Gatta et al[4], en Italia, demostraron una prevalencia de resistencia al metronidazol del 40 y del 22% a la claritromicina, lo que podría justificar la escasa (y decreciente) eficacia de las pautas erradicadoras estándar –que típicamente incluyen nitroimidazoles o macrólidos entre sus componentes– en ese país. Por otra parte, la relativamente elevada (y creciente) frecuencia de resistencia a las quinolonas (20% en Italia[4] o 10% en China[5]) nos debe alertar sobre la posibilidad de que el papel de estos fármacos –y específicamente el levofloxacino– en el futuro cercano probablemente sea limitado.

No sólo es importante tener en consideración la tasa de resistencias antibióticas en un momento dado, sino, sobre todo, la evolución de éstas a lo largo del tiempo. Así, algunos estudios han evaluado la tasa de resistencia de *H. pylori* a los macrólidos y al metronidazol en distintos países durante varios años y han demostrado un incremento en la frecuencia de resistencias a la claritromicina. Sin embargo, otros autores han obtenido resultados opuestos, al demostrar, por ejemplo, que en Tailandia las resistencias a este último antibiótico habían descendido de forma notable (siendo actualmente de tan sólo el 3%), hecho que se ha intentado explicar por el empleo progresivo en este país de otros antibióticos más modernos en lugar de los macrólidos[6].

El grupo europeo para el estudio de *H. pylori* presentó en la DDW un interesante estudio en el que se evaluaba la tasa de resistencias a diferentes antibióticos en un total de 2.204 pacientes procedentes de 18 países europeos[7]. Globalmente, la frecuencia de resistencia a la claritromicina en los adultos fue del 17%, el 34% al metronidazol y el 14% al levofloxacino. No obstante, estas cifras oscilaron notablemente según la localización geográfica, de modo que en los países del norte de Europa la prevalencia de resistencia a la claritromicina fue menor del 10%, mientras que en el resto de los países fue, en general, superior al 20%. Estos hallazgos indican que la prevalencia de resistencia a la claritromicina se ha duplicado en los últimos 10 años (a diferencia de lo que ocurre con el metronidazol, que mantiene una tasa de resistencia estable). Una excepción la constituye España, pues, a diferencia de otros países del sur de Europa, tiene una prevalencia de resistencia (en adultos) a la claritromicina de "sólo" el 12%[8].

Infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico

Se ha sugerido que la infección por *H. pylori* constituye un factor protector para el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)[9]. Sin embargo, esta hipotética relación inversa no implica necesariamente que la erradicación de *H. pylori* favorezca la aparición de ERGE o empeore su curso. De hecho, 2 estudios presentados este año en la DDW demostraron que la erradicación de la infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos no incrementa el riesgo de esofagitis erosiva[10] o se sigue, incluso, de una mejoría de los síntomas de ERGE y de la calidad de vida[11]. Es el incremento de peso tras la erradicación de *H. pylori* el que parece estar asociado, en todo caso, con un mayor riesgo de desarrollar una esofagitis erosiva tras la erradicación de *H. pylori*[10]. Por último, se ha presentado en la DDW un metaanálisis que evalúa el efecto del tratamiento erradicador de *H. pylori* en los síntomas y las lesiones endoscópicas de la ERGE[12]. Se incluyeron 12 estudios, con un total de 6.043 pacientes, y se demostró que el tratamiento erradicador no incrementaba la incidencia de síntomas de ERGE, aunque sí se asociaba con un discreto incremento en la incidencia de esofagitis endoscópica (aproximadamente un 2% más, diferencia que aunque fuera estadísticamente significativa es de dudosa relevancia clínica)[12]. En resumen, si bien está establecido que la ERGE *per se* no es una indicación de tratamiento

erradicador de *H. pylori*, si dicho tratamiento estuviera indicado por otro motivo no parece que la desaparición de la bacteria vaya a empeorar los síntomas de reflujo.

Úlceras pépticas *Helicobacter pylori* negativas

Aunque en nuestro medio[13] la prevalencia de infección por *H. pylori* en la úlcera duodenal es prácticamente del 100% –si se excluye la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)–, en otros países se han descrito recientemente unas tasas de infección considerablemente más bajas[14]. Además, algunos datos sugieren que esta prevalencia está descendiendo progresivamente, de modo que la frecuencia de las denominadas úlceras pépticas idiopáticas –las no asociadas a la infección por *H. pylori* ni al empleo de AINE– podría estar aumentando. A favor de esta hipótesis se encuentran los resultados de un estudio realizado en el Reino Unido, en el que se analizó la frecuencia de infección en pacientes con úlcera péptica[15]. La presencia de infección se evaluó mediante el test de la ureasa y/o histología, realizándose una serología cuando ambos eran negativos. La frecuencia de ingesta de AINE y de aspirina fue muy elevada, del 57 y el 29%, respectivamente. La prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con úlcera duodenal fue del 46%, y de tan sólo el 33% en aquellos con úlcera gástrica, mientras que el porcentaje de úlceras gastroduodenales "idiopáticas" (*H. pylori* negativas y sin ingesta de AINE) fue muy elevado, del 22%[15].

Helicobacter pylori, úlcera péptica y hemorragia digestiva

La erradicación de *H. pylori* se asocia con una drástica reducción de las recidivas ulcerosas, pero el efecto de la curación de la infección sobre la incidencia de complicaciones de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal ha sido mucho menos estudiado. El objetivo de un estudio multicéntrico de la Asociación Española de Gastroenterología presentado en la DDW fue evaluar la incidencia de recidiva hemorrágica por úlcera péptica tras la erradicación de *H. pylori* y comprobar que el tratamiento de mantenimiento con antisecretores no es necesario una vez que se ha confirmado la desaparición del microorganismo[16]. Se incluyó a 890 pacientes que habían completado al menos 1 año de seguimiento, lo que supone un total de 3.198 pacientes-año de seguimiento. Tras la erradicación de *H. pylori*, se observaron 2 episodios de recidiva hemorrágica al año de seguimiento (en ambos casos tras la ingesta de AINE) y otros 2 episodios a los 2 años (uno tras la ingesta de AINE y otro tras la reinfección por *H. pylori*). Por tanto, la incidencia de resangrado fue de tan sólo el 0,17% por paciente-año de seguimiento. En resumen, la desaparición de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas por úlcera péptica, por lo que tras su erradicación no es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores. No obstante, aunque excepcionalmente, la ingesta de AINE o la reinfección por *H. pylori* puede originar una recidiva hemorrágica en los pacientes en los que previamente se ha erradicado la infección.

Se desconoce cuál es la evolución de los pacientes que presentan una hemorragia digestiva por úlcera péptica y no están infectados por *H. pylori* (ni toman AINE) y, por tanto, no pueden beneficiarse del mencionado efecto protector de la erradicación de este microorganismo. El grupo de Hong Kong de F. Chan evaluó la incidencia de recidiva hemorrágica y mortalidad en este grupo de pacientes con úlceras gastroduodenales idiopáticas, cuando tras haber confirmado la cicatrización ulcerosa fueron seguidos sin administrar tratamiento antisecretor profiláctico[17]. Un grupo de pacientes con úlcera péptica *H. pylori* positiva actuó de control. La incidencia acumulada de recidiva hemorrágica fue notablemente superior en la cohorte de úlceras idiopáticas que en el grupo de úlceras *H. pylori* positivas (el 28 frente al 8%, durante una mediana de seguimiento de 2 años). Estas diferencias fueron aún más patentes (el 25 frente al 4%) cuando se excluyó la toma de AINE, antiagregantes y anticoagulantes, y la reinfección por *H. pylori*[17]. Finalmente, lo que es más importante, la mortalidad fue mucho mayor en los pacientes con úlceras idiopáticas (69%) que en aquellos con úlceras *H. pylori* positivas (40%)[17].

Infección por *Helicobacter pylori* y adenocarcinoma gástrico

La infección por *H. pylori* se asocia al desarrollo de adenocarcinoma gástrico, pero es todavía una incógnita por qué en algunos pacientes infectados este riesgo es mucho mayor que en otros. Por ejemplo, los japoneses tienen una elevada incidencia de cáncer gástrico, mientras que en Bangladesh, a pesar de tener una elevada prevalencia de infección por *H. pylori*, la tasa de adenocarcinoma gástrico es muy baja. Para intentar explicar estas diferencias, Matsuhisa et al[18] compararon las lesiones histológicas gástricas de estas 2 poblaciones. En primer lugar se comprobó, efectivamente, que la prevalencia de infección por *H. pylori* era mayor en los pacientes de Bangladesh que en los que procedían de Japón (el 65 frente al 50%). Sin embargo, las lesiones histológicas de atrofia y metaplasia intestinal fueron más frecuentes y graves entre los pacientes japoneses. Estos resultados contribuyen a explicar la aparentemente paradójica ausencia de paralelismo entre la prevalencia de infección por *H. pylori* y la de cáncer gástrico en algunas poblaciones.

No obstante, en una misma región geográfica sí parece existir una estrecha correlación entre la prevalencia de infección por *H. pylori* y la de adenocarcinoma gástrico. Así, en un estudio realizado en Italia se evaluó el paralelismo entre ambas variables a lo largo de 10 años y se demostró que, coincidiendo con un descenso de la prevalencia de infección por *H. pylori*, se comprobaba una disminución en la tasa de incidencia de cáncer gástrico[19].

Aunque algún estudio sugiere que la erradicación de *H. pylori* disminuye el riesgo de desarrollar en el futuro un adenocarcinoma gástrico, se ha descrito –excepcionalmente– la aparición de este tipo de cáncer incluso tras la desaparición del microorganismo. Se ha observado que después de haber erradicado *H. pylori*, algunas regiones de la mucosa gástrica no recuperan su estado basal (previo a la infección), sino que mantienen un cierto grado de atrofia gástrica y, consiguientemente, de incompetencia funcional (lo que se traduce en la imposibilidad de secretar ácido)[20]. En este sentido, Iijima et al[20] presentaron en la DDW su experiencia en 14

pacientes que habían desarrollado un cáncer gástrico un tiempo después de haber erradicado la infección por *H. pylori*. Los autores comprobaron, mediante cromoendoscopia con rojo Congo, que dichas neoplasias se originaban en regiones de la mucosa gástrica que no secretaban ácido y que además presentaban lesiones histológicas (inflamación, proliferación celular, atrofia y metaplasia intestinal) marcadas. Por tanto, la identificación y la medición de estas áreas de mucosa gástrica no secretoras de ácido mediante cromoendoscopia con rojo Congo podría ser útil para estimar el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico en pacientes en los que se ha erradicado previamente la infección.

La disección submucosa endoscópica es una técnica que se utiliza para tratar los tumores gástricos en estadios iniciales. Kawasaki et al[21] demostraron, en un estudio aleatorizado presentado en la DDW, que la erradicación de *H. pylori* (previa a la realización de la disección submucosa endoscópica) se asociaba a una mayor y más rápida cicatrización de la lesión ulcerosa originada por esta técnica.

La erradicación de *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección mucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz parece prevenir, o al menos reducir, la incidencia de tumores metacrónicos, complicación que puede aparecer hasta en el 10% de los casos 5 años después de haber realizado la resección mucosa. Un grupo de autores japoneses presentaron en la DDW los resultados de un estudio que refuerzan la indicación de administrar tratamiento erradicador de *H. pylori* en esta situación, al demostrar que la incidencia de cáncer gástrico era considerablemente menor (aproximadamente 10 veces menos) en los pacientes en los que se había erradicado la infección[22].

Infección por *Helicobacter pylori* y linfoma gástrico

La infección por *H. pylori* es la causa fundamental del linfoma gástrico MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) de bajo grado. La erradicación de la infección se sigue de la regresión tumoral en un elevado porcentaje de casos, pero hasta el momento el número de pacientes estudiado es escaso y el período de seguimiento aún muy limitado. El objetivo de un estudio japonés presentado en la DDW fue describir la evolución de 423 pacientes con linfoma gástrico MALT, procedentes de 21 centros, tras la erradicación de *H. pylori*, durante una mediana de más de 6 años[23]. La remisión completa (o como máximo con lesiones residuales mínimas) se alcanzó en el 77% de los casos y las recidivas tumorales fueron excepcionales (3%). De este modo, la probabilidad de supervivencia a los 10 años fue tan alta como del 95%[23].

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* y de sus consecuencias anatomopatológicas (fundamentalmente gastritis crónica y atrofia gástrica) se basa en la toma de biopsias gástricas. La obtención de estas biopsias, no obstante, está sometida al error de muestreo, pues tanto la distribución del microorganismo como la de las lesiones mucosas no es difusa, sino parcheada y heterogénea. La técnica endoscópica del *narrow-band imaging* (NBI) permite visualizar y clasificar los diferentes patrones mucosos y vasculares, estimando durante la propia exploración endoscópica la existencia de lesiones histológicas. Un grupo japonés estudió los distintos patrones endoscópicos en función de las lesiones histológicas y demostró que existía una buena correlación entre ambos hallazgos[24].

Una de las limitaciones de los métodos diagnósticos actualmente disponibles es su lentitud en la obtención del resultado. Incluso el test rápido de la ureasa, a pesar de su nombre –rápido–, habitualmente precisa varias horas o incluso un día para disponer del resultado. Ello limita considerablemente la utilidad de esta técnica, pues impide la prescripción de un tratamiento erradicador inmediatamente tras la endoscopia y obliga al paciente a volver a su médico para conocer el resultado del test. Un grupo alemán presentó un ingenioso sistema electroquímico que, mediante unos sensores o electrodos, era capaz de detectar en biopsias gástricas un determinado voltaje originado por la presencia de *H. pylori*[25]. Los autores confirmaron la excelente exactitud diagnóstica de la técnica (sensibilidad del 100% y especificidad del 95%) y comprobaron que tan sólo se precisaban 10 s para obtener los resultados[25].

Ya se ha mencionado que las tasas de resistencias microbianas, especialmente frente a la claritromicina, van en aumento y por ello es cada vez más relevante conocer la susceptibilidad de *H. pylori* frente a este antibiótico. En un interesante estudio presentado en la DDW se evaluó si a partir de biopsias introducidas inicialmente en un medio líquido para realizar un test rápido de la ureasa y almacenadas posteriormente durante 30 días se podía determinar mediante técnicas moleculares (PCR) la sensibilidad microbiana a la claritromicina[26]. Aunque el número de biopsias fue reducido (sólo 8), se comprobó una concordancia del 100% entre el cultivo (realizado a partir de biopsias procesadas inmediatamente tras la endoscopia) y el método molecular (realizado a partir de biopsias empleadas para el test rápido de la ureasa y almacenadas durante 1 mes).

Infección por *Helicobacter pylori* y púrpura trombocitopénica idiopática

La púrpura trombocitopénica idiopática constituye una indicación de tratamiento erradicador de *H. pylori*[27]. Sin embargo, no se dispone de factores predictivos que nos permitan conocer qué pacientes tienen una mayor probabilidad de responder al tratamiento antibiótico. Un grupo de autores japoneses realizó una gastroscopia con biopsias a un grupo de pacientes con esta enfermedad y demostró que aquellos con lesiones histológicas más marcadas eran, precisamente, los que mejor respondían al tratamiento erradicador[28].

Infección por *Helicobacter pylori* y adenomas o tumores colorrectales

En los últimos años se han publicado varios estudios que demuestran una asociación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de adenoma o cáncer colorrectal. Se ha su-

gerido que la hipergastrinemia secundaria a la infección por *H. pylori* y su consiguiente efecto sobre la proliferación mucosa cólica podrían explicar esta asociación. En el congreso americano se presentaron los datos de un estudio en el que a 239 individuos incluidos en un programa de cribado de cáncer de colon se les realizaba una serología para *H. pylori*[29]. Los autores demostraron que la infección era un factor de riesgo para desarrollar adenomas colorrectales. En otro estudio, se determinó la presencia de *H. pylori* mediante serología en pacientes sometidos a una colonoscopia[30]; además, se determinaron las concentraciones de pepsinógeno I y II, lo que permitió estimar la presencia de atrofia gástrica, que fue más frecuente en los pacientes con adenomas colorrectales que en los controles sin estas lesiones (el 42 y frente al 34%)[30]. De este modo, los autores llegan a sugerir que en los pacientes con atrofia gástrica (estimada mediante la determinación del cociente pepsinógeno I/II) podría ser aconsejable la realización de una colonoscopia de cribado[30]. Evidentemente se precisan más estudios antes de que esta estrategia pueda recomendarse en la práctica clínica.

Infección por *Helicobacter pylori* y obesidad

Se ha sugerido que los niveles de algunas sustancias que regulan el apetito (como, por ejemplo, la leptina), y que están implicadas en la obesidad, pueden verse influidos por la infección por *H. pylori*. Así, se ha hipotetizado que los pacientes infectados tendrían un menor riesgo de presentar sobrepeso y que, consecuentemente, la erradicación de *H. pylori* podría seguirse de una ganancia de peso. Sumanac et al[31] llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura y llegaron a la conclusión de que la erradicación de *H. pylori* se asociaba con un incremento del índice de masa corporal de 0,12. No obstante, la relevancia clínica de esta diferencia estadística no está bien establecida y es evidente que se precisan nuevos estudios.

Infección por *Helicobacter pylori* y asma

Se ha descrito un paralelismo entre la disminución de las infecciones, en general, en el mundo desarrollado –consecuencia de la mejoría de las condiciones sociosanitarias– y el incremento de enfermedades de base probablemente autoinmunitaria, como el asma, la rinitis alérgica o la dermatitis atópica. Un estudio holandés valoró si existía una relación entre la prevalencia de infección por *H. pylori* (evaluada mediante serología) y la presencia de estas enfermedades "inmunológicas" en 545 niños y no demostró asociación alguna entre ambos hallazgos[32].

Tratamientos erradicadores de *Helicobacter pylori*

Tratamientos de primera línea

Aunque las terapias triples "tradicionales", que combinan un inhibidor de la bomba de protones (IBP) junto con 2 antibióticos, siguen siendo recomendadas como de primera línea, actualmente su eficacia deja mucho que desear. Así, aunque inicialmente se describieron cifras de erradicación en torno del 90%, más recientemente se ha comprobado que las tasas de curación en Europa y EE.UU. se sitúan habitualmente por debajo del 80%. A modo de ejemplo, un estudio japonés presentado en la DDW constató cómo la tasa de erradicación con el tratamiento triple estándar (IBP, claritromicina y amoxicilina) era de tan sólo el 65%y cómo la eficacia había descendido considerablemente durante los últimos 10 años[33]. Por ello, recientemente se han evaluado otras alternativas diferentes de la terapia triple convencional, resumiéndose a continuación las más relevantes presentadas en la DDW:

1. *Terapia triple con altas dosis de amoxicilina:* un estudio aleatorizado comparó 2 pautas de tratamiento triple clásico (IBP, amoxicilina y claritromicina durante 7 días) con posologías distintas de amoxicilina: la estándar (1 g/12 h) frente a altas dosis (1 g/8 h)[34]. Los autores demostraron que el régimen con dosis más altas de amoxicilina era más eficaz (el 72 frente al 48%). No obstante, es preciso destacar que incluso la combinación más eficaz logró resultados insatisfactorios.
2. *Terapia "secuencial":* la denominada terapia "secuencial" –sin duda la novedad terapéutica más destacada de los últimos años– consiste en la administración de un IBP junto con amoxicilina durante los 5 primeros días, para posteriormente combinar el IBP con claritromicina y un nitroimidazol durante 5 días más[35]. Este año, un nuevo estudio italiano ha vuelto a confirmar la superioridad del tratamiento "secuencial" sobre el triple clásico, con tasas de erradicación del 95 frente al 75%[36].
   Se ha sugerido que el tratamiento secuencial podría ser relativamente eficaz incluso en pacientes con cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina, lo que lo convertiría en una alternativa terapéutica adecuada en áreas con una alta prevalencia de resistencia a este antibiótico. Gatta et al[37] llevaron a cabo una revisión sistemática de la literatura y demostraron, a partir de 6 estudios, que el tratamiento secuencial era eficaz en el 80%de los pacientes resistentes a la claritromicina. A modo de ejemplo, en el ensayo clínico aleatorizado italiano previamente mencionado[36] se constató que en presencia de resistencia a la claritromicina el tratamiento secuencial obtenía una tasa de erradicación tan alta como del 91%, mientras que en estas circunstancias la terapia triple estándar sólo lograba erradicar la infección en el 44%de los casos.
   No obstante, los resultados de la tan citada últimamente terapia "secuencial" deberían analizarse cuidadosa y críticamente. Los resultados de los estudios llevados a cabo en Italia han sido muy satisfactorios, pero no siempre extrapolables a otras áreas geográficas[35]. Así, por ejemplo, en la DDW de este año se presentaron los datos de un estudio aleatorizado realizado en Corea en el que se comparaba la eficacia de la terapia "secuencial" y de la triple clásica, y se concluía que la primera era similar o, en todo caso, sólo discretamente superior a la segunda[38]. Además, la eficacia de la terapia "secuencial" en este estudio fue de tan sólo el 80%, una cifra considerablemente más baja que la descrita previamente en la litera-

tura. En este mismo sentido, un estudio multicéntrico realizado en varios países de Latinoamérica demostró, incluso, una menor eficacia de la terapia "secuencial" que de la triple (eso sí, de 14 días)[39]; así, tan sólo se logró erradicar la infección en el 76% de los pacientes que recibieron el tratamiento "secuencial". Finalmente, otros autores han descrito, incluso en Italia, resultados aún peores (errradicación del 72%)[34].

Aunque se ha sugerido que la prolongación de la duración del tratamiento "secuencial" de 10 a 14 días (administrando el IBP con amoxicilina durante los 7 primeros días, y el IBP junto con claritromicina y un nitroimidazol durante 7 días más) podría mejorar los resultados, un estudio presentado en la DDW concluye que esta última estrategia no incrementa –al menos sustancialmente– la eficacia erradicadora[40].

Otra alternativa que se ha planteado, sobre todo en regiones geográficas con prevalencias muy elevadas de resistencia a los macrólidos, es una variante del tratamiento "secuencial" en la que la claritromicina se sustituye por levofloxacino, con lo que se ha obtenido una tasa de erradicación del 95%[41].

Finalmente, se ha presentado en la DDW un metaanálisis actualizado que compara la terapia "secuencial" y la triple estándar, confirmando, globalmente, una ventaja de aproximadamente un 20% de la primera sobre la segunda[42]. No obstante, es preciso señalar que la mayoría de los estudios publicados a partir de 2008 han descrito tasas de erradicación menores del 90% y, en algunos casos, inferiores incluso al 80%. Por otra parte, la mayoría de los estudios más recientemente publicados han sido incapaces de demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento "secuencial" y el triple estándar. Por todo lo anterior, se debe hacer notar que aunque la terapia "secuencial" es –globalmente– más efectiva que la triple estándar, no debemos olvidar que casi todos los estudios se han llevado a cabo en Italia y que se aprecia una tendencia a una menor eficacia en los realizados fuera de ese país. En concreto, en España, 2 estudios previos han evaluado el tratamiento "secuencial" y han demostrado una tasa de curación "discreta" (84%)[43] o incluso "inaceptable" (76%)[44]. Por tanto, se concluye que la ventaja del tratamiento "secuencial" sobre el triple estándar debería confirmarse en distintos países antes de recomendar un cambio generalizado en la elección del tratamiento erradicador de primera línea.

3. *Terapia concomitante:* el beneficio de administrar la terapia "secuencial" en 2 pasos consecutivos (inicialmente IBP-amoxicilina y posteriormente IBP-claritromicina-nitroimidazol) no es evidente. En este sentido, una reciente revisión sistemática de la literatura ha incluido los estudios que administraban estos 4 fármacos (IBP, amoxicilina, claritromicina y nitroimidazol) concomitantemente –en lugar de secuencialmente– y ha demostrado que con tan sólo 5 días de tratamiento (la mitad de los que precisa la terapia "secuencial") se puede lograr una tasa de erradicación del 90%[45].

   En la DDW de este año se presentó un estudio español que pretendía comprobar la eficacia de una terapia cuádruple sin bismuto (coloquialmente conocida como terapia "concomitante") en un área geográfica donde anteriormente había sido ineficaz la terapia "secuencial" (con una tasa de erradicación del 76% en un estudio previo, debido probablemente a una elevada frecuencia de resistencia a la claritromicina en dicha área)[44]. La tasa de erradicación del tratamiento "concomitante" fue de aproximadamente el 90%, de lo que se concluye que en regiones con elevada prevalencia de resistencia de *H. pylori* a la claritromicina (> 15-20%) la terapia cuádruple "concomitante" podría lograr tasas de erradicación aceptables. A favor de esta idea se encuentran los resultados de una revisión sistemática de la literatura presentados en la DDW, que ponen de manifiesto que el tratamiento "concomitante" es eficaz en el 60% de los pacientes resistentes a la claritromicina[37].

   La duración del tratamiento "concomitante" no está bien establecida. Inicialmente, se administraba durante tan sólo 5 días, pero más recientemente existe la tendencia a prescribirlo durante 10 días. Un estudio aleatorizado presentado en la DDW comparó la eficacia del tratamiento con ambas duraciones y no demostró diferencias estadísticamente significativas (el 90 frente al 96%)[46]. Otro estudio comparó el tratamiento "concomitante" durante tan sólo 5 días frente al triple clásico durante 7 días, y demostró, a pesar de ello, mejores resultados con la primera opción (el 91 frente al 86%, si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística, probablemente debido al reducido tamaño muestral del estudio)[47].

   Otra alternativa que se ha planteado, sobre todo en regiones geográficas con prevalencias muy elevadas de resistencia a los macrólidos, es emplear una variante del tratamiento "concomitante" en el que la claritromicina se sustituye por levofloxacino, con lo que se ha obtenido una tasa de erradicación del 90% con sólo 5 días de tratamiento[41].

4. *Nuevas formulaciones antibióticas de liberación sostenida*: actualmente se están desarrollando formulaciones de microesferas bioadhesivas que permiten una liberación sostenida de los antibióticos en la cavidad gástrica. Estos nuevos sistemas de liberación farmacológica, que están obteniendo resultados esperanzadores, permitirían alcanzar mayores concentraciones mucosas del fármaco en las regiones gástricas donde se encuentra *H. pylori* sin tener que administrar dosis elevadas del antibiótico. En este sentido, un estudio presentado este año en la DDW demostraba que las formulaciones de liberación controlada de retención gástrica permiten una liberación sostenida de amoxicilina durante al menos 2 h[48].
5. *Tratamientos personalizados:* como se ha mencionado previamente, la resistencia a la claritromicina es el factor predictor más importante del fracaso erradicador tras administrar el tratamiento triple estándar. Recientemente, se han desarrollado métodos moleculares basados en la detección de mutaciones en los genes de la 23S del rRNA. Por otra parte, la actividad del citocromo p450 (CYP2C19) parece influir asimismo sobre la eficacia del tratamiento erradicador. El estudio genético permite establecer el estado metabolizador (alto, intermedio o bajo) de dicho citocromo. Teniendo en cuenta todos estos factores, Furuta et al[49] administraron un tratamiento erradicador "personalizado" en función de los resultados del test genético realizado a partir del ADN obtenido del

jugo gástrico de los pacientes: si se demostraba resistencia a la claritromicina, se administraba otro antibiótico distinto; y si se evidenciaba un estado metabolizador alto o intermedio, se administraba el IBP a dosis elevadas. La eficacia erradicadora obtenida con esta estrategia "personalizada" fue del 100%, mientras que con el tratamiento habitual (triple terapia con claritromicina y dosis estándar de IBP en todos los pacientes) fue de tan sólo el 65%[49].

6. *Preparados naturales y dietas especiales:* en una búsqueda "desesperada" por encontrar nuevos tratamientos para curar la infección por *H. pylori*, diversos autores han probado, sin demasiado éxito, algunas alternativas terapéuticas que incluyen derivados del té verde[50] o dietas sin algún componente químico como el níquel[51].

Tratamientos de segunda línea

Como se ha mencionado, los tratamientos de primera elección actualmente disponibles fracasan en al menos un 20% de los casos. En estos pacientes, habitualmente se recomienda una terapia cuádruple con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol[33]. No obstante, este tratamiento cuádruple fracasa con cierta frecuencia; además, incluye un número muy elevado de fármacos, tiene una posología compleja y una incidencia no despreciable de efectos adversos, lo que dificulta su cumplimiento[3]. Por ello se ha sugerido que quizá las combinaciones triples con levofloxacino podrían ser una alternativa más apropiada en esta situación. En este sentido, un reciente metaanálisis de los estudios que comparaban el tratamiento de rescate triple con levofloxacino frente a la cuádruple terapia ha demostrado una mayor eficacia con el primero, además de una menor incidencia de efectos adversos[52]. Este año se han presentado 2 nuevos metaanálisis que confirman y amplían estos hallazgos[53,54]. Una conclusión relevante de ambos metaanálisis –además de la superioridad del régimen basado en levofloxacino– es que dicho tratamiento debe emplearse durante 10 días (y no durante 7 días, como se hacía inicialmente)[53,54]. En este sentido, la ventaja de las pautas largas (10 días) sobre las cortas (7 días) ha sido confirmada en un amplio estudio italiano presentado en la DDW, en el que, tras el fracaso de la pauta triple estándar (con claritromicina), se administraban 10 tratamientos de rescate diferentes[55]. La combinación de un IBP, amoxicilina y levofloxacino durante 10 días logró erradicar la infección en el 90% de los casos, mientras que esto sólo ocurrió en el 66%, cuando esa misma pauta se administraba durante 7 días[55].

Estos alentadores resultados con levofloxacino han sido confirmados en un estudio multicéntrico español[56], en el que 830 pacientes en los que había fracasado un primer tratamiento erradicador con IBP-claritromicina-amoxicilina recibieron durante 10 días levofloxacino (500 mg/12 h), amoxicilina (1 g/12 h) y omeprazol (20 mg/12 h). La erradicación se logró en el 74% de los pacientes y, aunque se describieron efectos adversos en una quinta parte de los casos, ninguno de ellos fue grave[56]. En este estudio español se valoró también si la eficacia disminuía con el paso del tiempo, pues es sabido que las resistencias a las quinolonas están incrementándose con rapidez. Sin embargo, las tasas de erradicación fueron del 77% en el año 2006, del 68% en 2007, del 72% en 2008, del 76% en 2009 y del 74% en 2010, por lo que los autores concluyen que, al menos de momento, la eficacia de este tratamiento en España se mantiene estable con el paso del tiempo.

Otras quinolonas diferentes del levofloxacino podrían ser también efectivas frente a la infección por *H. pylori*. Así lo sugiere un estudio presentado en la DDW, al demostrar que, en pacientes en los que previamente había fracasado una terapia triple, una combinación con IBP, amoxicilina y moxifloxacino lograba curar la infección en el 95% de los casos cuando se administraba durante 14 días, y en el 79% cuando se prescribía durante 7 días[57].

Hasta el momento, la experiencia con el tratamiento erradicador en los pacientes alérgicos a la penicilina es muy escasa, aunque esta circunstancia se describe en la práctica clínica con relativa frecuencia. Actualmente, en estos pacientes se recomienda como primera opción la combinación de un IBP, claritromicina y metronidazol. Cuando fracasa este primer tratamiento erradicador, la mayoría de los pacientes tendrá resistencia frente a la claritromicina y/o el metronidazol, lo que complica considerablemente el tratamiento de rescate. En un estudio multicéntrico español se administró a pacientes alérgicos a la penicilina un tratamiento de primera línea con IBP, claritromicina y metronidazol, mientras que el tratamiento de segunda línea incluyó una combinación de IBP, claritromicina y levofloxacino durante 10 días, con lo que se logró la erradicación en el 66% de los casos[58].

Tratamientos de tercera línea

Cuando fracasan 2 tratamientos erradicadores se plantea una situación problemática. En estas circunstancias, es evidente que se precisan nuevos fármacos sin problemas de resistencias, especialmente relacionadas con los nitroimidazoles y la claritromicina, como integrantes de las terapias de rescate de tercera línea. Un estudio multicéntrico español demostró hace unos pocos años que un tercer tratamiento erradicador con levofloxacino, amoxicilina y un IBP durante 10 días era capaz de erradicar la infección en aproximadamente el 70% de los pacientes en los que había fracasado un primer tratamiento con IBP-claritromicina-amoxicilina y un segundo con una cuádruple terapia con bismuto[59]. No obstante, existe el temor de que el incremento en la tasa de resistencias a la quinolonas previamente mencionado pueda, en breve, convertir en relativamente ineficaz esta terapia de rescate. Por ello, algunos autores han evaluado otras quinolonas de nueva generación, como el sitafloxacino, como tratamiento de tercera línea (junto a un IBP y amoxicilina), y han logrado tasas de erradicación aceptablemente buenas (75%)[60]; es de destacar que en este estudio la tasa de resistencia al sitafloxacino fue muy baja, del 2% únicamente[60].

Tras el fracaso del segundo tratamiento erradicador, tradicionalmente se ha recomendado la realización de una gastroscopia y cultivo bacteriano con antibiograma, con la intención de administrar un tercer tratamiento basado en la susceptibilidad del microorganismo. Sin embargo, algunos autores han sugerido que la prescripción de diferentes tera-

pias de rescate empíricas (esto es, sin conocer la susceptibilidad antibiótica) puede representar una alternativa[61]. Así, Sereni et al[62] administraron inicialmente un tratamiento triple (IBP, claritromicina y amoxicilina) a 2.428 pacientes, otro triple (con amoxicilina y tinidazol) cuando éste fracasaba y, finalmente, otro más basado en levofloxacino cuando era necesario; con esta estrategia "empírica" se logró erradicar finalmente la infección en el 99%("por protocolo") de los pacientes. En este sentido, los resultados de un metaanálisis presentado este año en la DDW demuestran que un tercer tratamiento erradicador, administrado empíricamente, constituye una opción válida en la práctica clínica[63]. Así, por ejemplo, un tercer tratamiento con una combinación cuádruple con bismuto o triple con levofloxacino logra erradicar la infección en aproximadamente el 70%de los casos[63].

Tratamientos de cuarta línea

En ocasiones, la infección por *H. pylori* persiste a pesar de haber administrado 3 tratamientos erradicadores consecutivos. Se desconoce hasta qué punto merece la pena (en cuanto a eficacia y seguridad) intentar un cuarto tratamiento erradicador en estos casos refractarios. En la DDW se presentaron los resultados actualizados de un estudio multicéntrico de la Asociación Española de Gastroenterología en el que se evaluaba la eficacia de un cuarto tratamiento de rescate empírico con rifabutina (150 mg/12 h), amoxicilina (1 g/12 h) y un IBP (dosis estándar/12 h) durante 10 días, con lo que se logró curar la infección en el 50%de los casos[64]. Se describieron efectos adversos en el 30%de los pacientes, aunque ninguno de ellos fue grave (un paciente presentó mielotoxicidad leve, que se resolvió espontáneamente tras finalizar el tratamiento).

Hace ya varios años que un metaanálisis demostró que la terapia cuádruple (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) era tan eficaz como la triple como tratamiento de primera línea, aunque la complejidad del régimen cuádruple hizo que cayera en desuso y quedara relegado a una segunda línea. Sin embargo, esta combinación cuádruple podría cobrar de nuevo protagonismo, al haberse desarrollado una nueva preparación que combina, en una única cápsula, el bismuto, la tetraciclina y el metronidazol. La combinación de un IBP junto con esta cápsula de "tres en uno" ha sido recientemente evaluada en pacientes con fracaso previo de 3 tratamientos erradicadores y con resistencias múltiples (a la claritromicina, al metronidazol y a las quinolonas), y ha obtenido resultados esperanzadores (tasa de erradicación del 84%)[65].

Conclusiones

A continuación, se resumen, a modo de "mensajes para llevar a casa", las principales conclusiones derivadas de las comunicaciones presentadas este año en la DDW relacionadas con la infección por *H. pylori.*

En los países desarrollados, la prevalencia de infección por *H. pylori* ha disminuido durante las últimas décadas; no obstante, el riesgo de infección parece haberse estabilizado recientemente en una cifra que, aunque baja, es todavía relevante.

Las resistencias antibióticas (sobre todo a la claritromicina y al levofloxacino) parecen estar aumentando en diversos países, lo que podría explicar la escasa (y decreciente) eficacia actual de los tratamientos erradicadores.

La erradicación de *H. pylori* no favorece la aparición de ERGE ni empeora su curso.

La frecuencia de úlceras pépticas idiopáticas –no relacionadas con *H. pylori* ni con AINE– parece estar incrementándose.

La erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas por úlcera péptica; no obstante, la ingesta de AINE o la reinfección por *H. pylori* excepcionalmente pueden originar una recidiva hemorrágica en los pacientes en los que previamente se ha erradicado la infección.

La evolución de los pacientes que presentan una hemorragia digestiva por úlcera péptica y no están infectados por *H. pylori* ni toman AINE (úlceras idiopáticas) es peor, con una mayor incidencia de recidivas hemorrágicas y de mortalidad.

Existe una estrecha correlación entre la prevalencia de infección por *H. pylori* en una población determinada y la incidencia de cáncer gástrico.

La identificación de áreas de mucosa gástrica no secretoras de ácido mediante cromoendoscopia con rojo Congo podría ser útil para estimar el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico tras haber erradicado la infección.

La erradicación de *H. pylori* previa a la realización de una disección submucosa endoscópica se asocia a una mayor y más rápida cicatrización de la lesión ulcerosa originada por esta técnica.

La erradicación de *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección mucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz reduce la incidencia de tumores metacrónicos.

La erradicación de *H. pylori* se sigue de la regresión tumoral del linfoma MALT de bajo grado en un elevado porcentaje de casos (aproximadamente el 80%) y las recidivas tumorales a largo plazo son excepcionales (aproximadamente del 3%).

La técnica endoscópica del NBI permite visualizar y clasificar los diferentes patrones mucosos y vasculares en los pacientes infectados por *H. pylori*, estimando durante la propia exploración endoscópica la existencia de lesiones histológicas.

Nuevos métodos diagnósticos basados en las propiedades electroquímicas de *H. pylori* permiten detectar la infección en biopsias gástricas con una elevada precisión y rapidez.

A partir de biopsias introducidas inicialmente en un medio líquido para realizar un test rápido de la ureasa y almacenadas posteriormente durante 30 días, se puede determinar mediante técnicas moleculares (PCR) la sensibilidad microbiana a la claritromicina.

De entre los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, aquellos con lesiones histológicas más marcadas son los que mejor responden al tratamiento erradicador.

Aunque las terapias triples "tradicionales", que combinan un IBP junto con 2 antibióticos, siguen siendo recomendadas como de primera línea, actualmente su eficacia deja mucho que desear.

Las dosis elevadas de amoxicilina mejoran la eficacia de la triple terapia estándar, aunque ésta es todavía insatisfactoria.

El tratamiento secuencial es relativamente eficaz incluso en pacientes con cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina.

La superioridad de la terapia "secuencial" sobre la triple estándar debería confirmarse en distintos países antes de recomendar un cambio generalizado en la elección del tratamiento erradicador de primera línea.

La terapia cuádruple "concomitante" parece ser igualmente efectiva que la "secuencial", pero con la ventaja de ser más sencilla.

El tratamiento "concomitante" parece ser relativamente eficaz en regiones con una elevada prevalencia de resistencia de *H. pylori* a la claritromicina.

El tratamiento de rescate de segunda línea con levofloxacino es considerablemente eficaz para erradicar la infección y tiene la ventaja de ser un régimen más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia; la duración de dicho tratamiento debe ser de 10 días.

En los pacientes alérgicos a la penicilina, una combinación con levofloxacino (junto a un IBP y claritromicina) representa una prometedora alternativa de rescate.

Las quinolonas de nueva generación, como el moxifloxacino y el sitafloxacino, podrían ser útiles como integrantes del tratamiento erradicador.

Tras el fracaso de 2 tratamientos erradicadores, la administración empírica de un tercero constituye una opción válida en la práctica clínica.

Incluso tras el fracaso de 3 tratamientos erradicadores, una cuarta terapia de rescate empírica (con rifabutina) puede ser efectiva para erradicar la infección por *H. pylori* en aproximadamente la mitad de los casos.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Venerito M, Wex T, Kreutzer J, Götze T, Kandulski A, Malfertheiner P. Significant drop in the serological prevalence of *Helicobacter pylori*-infection in patients born after 1980 in the area of Magdeburg, Germany. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1077.
2. Den Hoed CM, Vila AMJ, Perez-Perez I, Blaser MJ, de Jongste JC, Kuipers E. The birth cohort effect and Helicobacter pylori: evidence for stabilized colonization rates in childhood in a developed country. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1068.
3. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1047-57.
4. Gatta L, Vakil NB, Saracino IM, Perna F, Ricci C, Fiorini G, et al. Antibiotic susceptibility patterns in 239 naïve *Helicobacter pylori* infected patients. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2058.
5. Ming FK, Subbiah D, Teo EK, Ang TL, Tan J. An update on antibiotic resistant *Helicobacter pylori* among chinese population of Asia. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1656.
6. Mahachai V, Ratanachu-Ek T, Vilaichone R. Nationwide Survey Antibiotic resistant strains of *Helicobacter pylori* infection in Thailand. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1076.
7. Megraud F, Kist M, Lopez Brea M, Hirschl A, Andersen LP, Glupczynski Y, et al. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe 2008-2009. Gastroenterology. 2011;140 Suppl. 1:1715.
8. Pérez-Trallero E, Ramírez-Lázaro MJ, Villar H, Royo G, Montes M, Lario S, et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* a diversos antibióticos: un estudio multicéntrico español. Gastroenterol Hepatol. 2011;34:236.
9. Gisbert JP, Pajares JM, Losa C. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: friends or foes? Hepatogastroenterology. 1999;46:1023-9.
10. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, Ott EA, Mazzoleni F, Torresini RJ, et al. Body mass index but not *Helicobacter pylori* eradication is related to reflux esophagitis after 12 months of follow up: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1682.
11. Hirata K, Suzuki H, Matsuzaki J, Saito Y, Fukuhara S, Okada S, et al. Quality of life related to reflux symptoms showed improvement after *H. pylori* eradication therapy. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1412.
12. Saad AM, Choudhary A, Sathyamurthy A, Hammad H, Arif M, Bechtold ML, et al. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1044.
13. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernandez-Salazar L, Fernandez-Bermejo M, Cantero J, et al. *H. pylori* negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. Dig Dis Sci. 1999; 44:2295-302.
14. Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori* negative duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30: 791-815.
15. Musumba CO, Van eker D, Jorgensen A, Pritchard M, Pirmohamed M. Changing trends in peptic ulcer disease: the rise of NSAID-Induced and fall of *Helicobacter pylori* induced ulcers. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1060.
16. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, Almela P, Feu F, Bory F, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic ulcer rebleeding. Long-term follow-up study of 890 patients. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2040.
17. Au KWL, Ching J, Wong G, Chan FKL. Long-term outcome of *H. pylori* negative idopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1057.
18. Matsuhisa T, Yamada N, Aftab H. Comparative study of gastric mucosa between high frequent and low frequent country of gastric cancer: Japan and Bangladesh. Gastroenterology. 2011; 140 Suppl 1:1074.
19. Lucio L, Rocca R, Chiecchio A, Ruggia O, Motta M, Torchio B. Decreasing prevalence of HP infection and incidence of gastric cancer in northwest Italy. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1946.
20. Iijima K, Abe Y, Koike T, Endo H, Asano N, Asanuma K, et al. Gastric cancers emerging after *H. pylori* eradication arise exclusively from functionally irreversible non-acid secreting areas. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1114.
21. Kawasaki M, Asakuma Y, Matsui S, Sakurai T, Kashida H, Kudo M. The usefulness of *Helicobacter pylori* eradication therapy for the healing of artificial gastric ulcer after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1718.
22. Seo J, Kim N, Lee H. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1: 1660.

23. Nakamura S, Iijima K, Ono S, Tajika M, Tari A, Kitadai Y, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicenter retrospective follow-up study of 423 patients in Japan. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2018.
24. Kawamura M, Sekine H, Kikuchi T, Sakai Y, Nagasaki F. Topographic differences in gastric micromucosal patterns observed by magnifying endoscopy with narrow band imaging among patients with *Helicobacter pylori* associated diseases. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1172.
25. Neumann H, Foertsch S, Vieth M, Kuth R, Stephanie Roll S, Neurath MF. A newly developed electrochemical device enablesaccurate and immediate detection of *H. pylori* infection within 10 seconds. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:260.
26. Li Y, Rimbara E, Thirumurthi S, Trespalacios A, Reddy R, Sabounchi S, et al. Molecular detection of clarithromycin resistance in *H. pylori* using rapid urease tests stored for 30 days at room temperature. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2061.
27. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007;56:772-81.
28. Inoue K, Fujisawa T, Yamashita N, Honda K, Kusunoki H, Manabe N, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* is expected to improve idiopathic thrombocytopenic purpura in cases with histologically severe gastritis. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2043.
29. Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Watanabe M, Moribata K, Shingaki N, et al. Elevated risk of colorectal adenoma with *Helicobacter pylori* related chronic gastritis: a population-based case-control study. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1914.
30. Noh Hong S, Hyun Lee J, Kook Kim B, Yoon Lee T, Hwan Kim J, Lee S, et al. Risk of colorectal adenoma in patients with gastric atrophy. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1898.
31. Sumanac D, Yuan Y, Hunt RH. *Helicobacter pylori* eradication and change in body weight: a systematic review. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1075.
32. Holster IL, Vila AM, Caudri D, Den Hoed CM, Perez-Perez GI, Blaser MJ, et al. Evidence for inverse association between *Helicobacter pylori* and wheezing in childhood. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:369.
33. Sasaki H, Nagahara A, Hojo M, Oguro M, Mori H, Matsumoto K, et al. 10-Year trend of the cumulative *Helicobacter pylori* eradication rate of "Japanese consecutive eradication strategy". Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2045.
34. Franceschi F, Campanale M, Finizio R, Barbaro F, Tortora A, Gigante G, et al. High dose amoxicillin-based first line regimen is equivalent to sequential therapy in the eradication of *H. pylori* infection. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:917.
35. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. J Clin Gastroenterol. 2010;44:313-25.
36. Gatta L, Vaira D, Vakil NB, Ricci C, Fiorini G, Castelli V, et al. Sequential therapy vs. standard triple therapy lasting 7 days: results of a prospective study. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:915.
37. Gatta L, Vakil NB, Di Mario F, Vaira D. Eradication rates of *Helicobacter pylori* infection in patients with clarithromycin resistant using sequential or non bismuth quadruple therapy: a systematic review. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2054.
38. Oh HS, Lee DH, Kim N. Ten-day sequential therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Korea: A prospective randomized study. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2056.
39. Ferreccio C, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Bravo LE, Dominguez R, et al. A randomized trial comparing 14-day triple, 10-day sequential, and 5-day concomitant therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in seven latin american populations. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:842.
40. Lopez-Roman O, Warrington E, Cruz-Correa M. 10-day and 14-day sequential therapy vs. standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in a Puerto Rican treatment-naïve population: an interim analysis. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:919.
41. Romano M, Gravina AG, Miranda A, Micera F, Scalera R, Zagaria R, et al. Five-day quadruple concomitant therapy vs ten-day sequential therapy for eradication of *H. pylori* infection. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:916.
42. Ditah IC, El-Khider FA, Kutait A, Salami A, Ditah FA, Ditah CM, et al. *Helicobacter pylori* Infection eradication rates: a comparative meta-analysis of conventional therapy versus sequential therapy. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:918.
43. Sanchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Tito L, Castro M. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. Am J Gastroenterol. 2008;103: 2220-3.
44. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, Hernandez-Alonso M, Vinagre G, Duenas C, et al. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:1077-84.
45. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter. 2009;14:109-18.
46. Kongchayanun C, Mahachai V, Pornthisarn B, Amornsawadwattana S, Vilaichone R. Efficacy of 10-day and 5-day concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in thai patients with non ulcer dyspepsia. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2047.
47. Kim SY, Lee SW, Kwon BS, Jung SW, Koo JW, Yim HJ, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates of 5-day quadruple "concomitant" therapy and 7-day standard triple therapy. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2044.
48. Gisbert JP, Torrado S, De la Torre PM, McNicholl AG, Torrado S. Amoxicillin gastric retention systems for *Helicobacter pylori* treatment. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2055.
49. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Uotani T, et al. Efficacy of genetics-based regimens for eradicating of *Helicobacter pylori* infections. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:262.
50. Tomtitchong P, Robinson PA, Crabtree JE. The green tea catechin epigallocatechin-3-gallate inhibits H. pylori-induced Adam10 and ADAM17 transcripts in Mkn-28 gastric epithelial cells. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1090.
51. Campanale M, Nucera E, Cesario V, Tortora A, Purchiaroni F, Bertucci F, et al. Nickel free-diet enances *Helicobacter pylori* eradication rate. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2060.
52. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:35-44.
53. Marín AC, McNicholl AG, Gisbert JP. Meta-analysis of levofloxacin-containing triple therapy vs. bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment in the eradication of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2051.
54. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Laghi L, Gasbarrini A, McCartney S, et al. Levofloxacin/amoxicillin-based regimens versus quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line: a meta-analysis. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2046.
55. Franceschi F, Finizio R, Campanale M, Barbaro F, Gigante G, Santarelli L, et al. Sequential and standard levofloxacin-based *H. pylori* eradicating regimens compared to quadruple therapy: effect of levofloxacin dosage and way of administration. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:264.

56. Gisbert JP, Perez Aisa A, Bermejo F, Almela P, Castro-Fernández M, Barrio J, et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure. Time trends of eradication in a Spanish multicenter Study of 830 patients. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2038.
57. Miehlke S, Krasz S, Schneider-Brachert W, Kuhlisch E, Berning M, Madisch A, et al. Randomized trial on 14-days versus 7-days of esomeprazole, moxifloxacin and amoxicillin for second-line or rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:263.
58. Gisbert JP, Perez Aisa A, Castro-Fernandez M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. *Helicobacter pylori* levofloxacin-based rescue option in patients allergic to penicillin failing a previous treatment with clarithromycin and metronidazole. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2041.
59. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Perez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. Am J Gastroenterol. 2006;101:243-7.
60. Hirata Y, Ohmae T, Yanai A, Sakitani K, Hayakawa Y, Yoshida S, et al. Clinical usefulness of sitafloxacin-based triple therapy as a third line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2049.
61. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Jimenez-Alonso I, Moreno-Otero R, Pajares JM. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:346-54.
62. Sereni G, Azzolini F, Camellini L, Formisano D, Decembrino F, Iori V, et al. Efficacy of a therapeutic strategy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: an italian single center experience. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:1096.
63. Merali A, Ostro JA, Gisbert JP, Howden CW, Leontiadis GI. Empirical rescue eradication regimen for *H. pylori* infection following two treatment failures: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2039.
64. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez Aisa A, Cosme A, Cabriada JL, Rodrigo L, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *H. pylori* eradication failures. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1:2042.
65. Muller N, Delchier JC. Rescue treatment with quadruple therapy (3-in-1 capsule of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole) for *H. pylori* in patients with multi-drug resistance to clarithromycin, fluoroquinolones and metronidazole: preliminary data. Gastroenterology. 2011;140 Suppl 1: 2050.