



ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*

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

Helicobacter pylori;
Úlcera péptica;
Dispepsia;
Cáncer gástrico;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen A continuación se resumen las principales conclusiones derivadas de las comunicaciones presentadas este año (2012) en la Digestive Diseases Week (DDW) relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. En los países desarrollados, la prevalencia de infección por *H. pylori* ha disminuido, aunque sigue siendo todavía relevante. La prevalencia de infección en España es considerablemente elevada (50%), y no parece estar descendiendo. Las resistencias antibióticas están aumentando, y dicho incremento se correlaciona con la frecuencia de prescripción previa de antibióticos. La erradicación de *H. pylori* mejora los síntomas de la dispepsia funcional tipo “síndrome de dolor epigástrico”. La frecuencia de úlceras pépticas idiopáticas parece estar aumentando. Para prevenir el desarrollo de cáncer gástrico, el tratamiento erradicador debe administrarse precozmente (antes del desarrollo de metaplasia intestinal). La erradicación de *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección endoscópica de un cáncer gástrico precoz reduce la incidencia de tumores metacrónicos, aunque deben seguir realizándose controles endoscópicos periódicos. La erradicación de *H. pylori* induce la regresión del linfoma MALT en la mayoría de los casos y las recidivas tumorales a largo plazo son excepcionales; la radioterapia es una excelente opción de segunda línea; la abstención terapéutica (“watch and wait”) ante la recidiva histológica tras la remisión inicial del linfoma MALT es una alternativa razonable. La púrpura trombocitopénica idiopática es una indicación de tratamiento erradicador también en los niños. Se han presentado diversas innovaciones diagnósticas, como la endoscopia de alta resolución, el *narrow-band imaging*, un método basado en las propiedades electroquímicas de *H. pylori*, o la citoesponja. La eficacia del tratamiento triple estándar no ha cambiado en España durante la última década, aunque es claramente insuficiente, a pesar de que se prolongue su duración o se incremente la dosis de amoxicilina. La terapia cuádruple con bismuto es al menos tan eficaz como la triple estándar. La superioridad de la terapia “secuencial” sobre la triple estándar debería confirmarse en distintos medios. La eficacia de la terapia “concomitante” es similar -o incluso superior- a la de la “secuencial”, pero con la ventaja de ser más sencilla. Un tratamiento híbrido secuencial-concomitante es altamente eficaz. En pacientes alérgicos a los betalactámicos, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones-claritromicina-metronidazol tiene una eficacia insuficiente. Tras el fracaso de

la terapia triple estándar, el tratamiento de segunda línea durante 10 días con levofloxacino es eficaz y, además, es más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia. La terapia triple con levofloxacino es también una prometedora alternativa tras el fracaso de los tratamientos “secuencial” y “concomitante”. Las quinolonas de nueva generación, como el moxifloxacino y el sitafloxacino, podrían ser útiles como tratamiento erradicador, sobre todo de rescate. Tras el fracaso de 2 tratamientos erradicadores, la administración empírica de un tercero (p. ej., con levofloxacino) constituye una opción válida. Incluso tras el fracaso de 3 tratamientos erradicadores, una cuarta terapia de rescate empírica (con rifabutin) puede ser efectiva. La reinfección por *H. pylori* es muy frecuente en los países en vías de desarrollo, probablemente debido a la transmisión intrafamiliar de la infección.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Helicobacter pylori;
Peptic ulcer;
Dyspepsia;
Gastric cancer;
Diagnosis;
Treatment

Helicobacter pylori-related diseases

Abstract This article summarizes the main conclusions drawn from the studies presented in Digestive Disease Week in 2012 on *Helicobacter pylori* infection. In developed countries, the prevalence of this infection has decreased, although it continues to be high. The prevalence in Spain is high (50%) and does not seem to be decreasing. There is an increase in antibiotic resistance, which is correlated with the frequency of prior antibiotic prescription. *H. pylori* eradication improves the symptoms of “epigastric pain syndrome” in functional dyspepsia. The frequency of idiopathic peptic ulcers seems to be increasing. To prevent the development of gastric cancer, eradication therapy should be administered early (before intestinal metaplasia develops). *H. pylori* eradication in patients undergoing early endoscopic resection of gastric cancer reduces the incidence of metachronous tumors, although endoscopic follow-up should be performed periodically. *H. pylori* eradication induces MALT lymphoma regression in most patients and tumoral recurrence in the long term is exceptional; radiotherapy is an excellent second-line option; a watch and wait approach to histologic recurrence after initial MALT lymphoma remission is a reasonable alternative. Idiopathic thrombocytopenic purpura is an indication for eradication therapy in children as well as adults. There are several diagnostic innovations, such as high-resolution endoscopy, narrow-band imaging, a method based on the electrochemical properties of *H. pylori*, and the cytosponge. Quadruple therapy with bismuth is at least as effective as standard triple therapy. The superiority of “sequential” therapy over standard triple therapy should be confirmed in distinct settings. The efficacy of “concomitant” therapy is similar -or even better- than that of “sequential” therapy, but has the advantage of being simpler. A hybrid sequential-concomitant therapy is highly effective. In patients allergic to beta-lactams, the efficacy of treatment with a proton pump inhibitor-clarithromycin-metronidazole is insufficient. When standard triple therapy fails, the second-line option of a 10-day course of levofloxacin is effective and is simpler and better tolerated than quadruple therapy. Triple therapy with levofloxacin is also a promising alternative after failure of “sequential” and “concomitant” therapy. New-generation quinolones, such as moxifloxacino and sitafloxacino, could be useful as eradication therapy, especially as rescue therapy. When two eradication therapies have failed, empirical administration of a third (e.g. levofloxacin) is a valid option. Even after three eradication therapies have failed, an empirical rescue therapy (with rifabutin) can be effective. *H. pylori* reinfection is highly frequent in developing countries, probably due to intrafamiliar transmission.

© 2012 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* destacándose, a continuación, las de mayor relevancia clínica.

Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*

Conocer la prevalencia de infección por *H. pylori* en la población general es importante, pues de ello depende el riesgo que dicha población tendrá de sufrir en el futuro enfermedades relacionadas con esta infección, como úlcera péptica y cáncer gástrico. Se ha sugerido que la prevalencia de infección por *H. pylori* está descendiendo con el tiempo en los países desarrollados y que, consecuentemente, la frecuencia de infección en las personas jóvenes de estas áreas es considerablemente menor. En la pasada DDW se presentaron los resultados de un estudio japonés que demostraba, efectivamente, un descenso en la prevalencia de *H. pylori* en niños y adolescentes dispépticos durante la última década, con unas cifras de infección del 18% en el momento actual¹. En este mismo sentido, en la República Checa² se demostró también un descenso en la prevalencia de *H. pylori* en la población general desde un 42% en 2001 hasta el 24% en el año 2011. No obstante, a pesar de la innegable disminución en la frecuencia de infección descrita en estos estudios, los datos actuales de prevalencia sugieren que en el futuro próximo los países desarrollados seguirán teniendo, aunque continúen mejorando las condiciones sociosanitarias, una relevante tasa de infección por *H. pylori*.

Otros autores revisaron, a través de búsquedas en MEDLINE, los estudios que evaluaban la prevalencia de infección por *H. pylori* en la población general española y, específicamente, en la población adulta más joven³. Se identificaron 19 estudios, incluyendo un total de 7.668 individuos. La prevalencia media de infección al considerar todos los estudios fue del 48%, si bien los resultados fueron notablemente heterogéneos, con prevalencias que oscilaban desde el 16 hasta el 78%. Curiosamente, no se evidenció una tendencia descendente en la prevalencia de *H. pylori* en estudios más recientes; de hecho, los 2 últimos estudios, publicados en los años 2006 y 2007, demostraron unas cifras de infección tan altas como del 69 y del 60%, respectivamente. Cuando únicamente se tuvieron en consideración los adultos jóvenes (20-30 años) que participaban en cada estudio, la prevalencia de infección fue algo menor, pero todavía considerablemente alta, del 40%. Por tanto se concluye que la prevalencia de infección por *H. pylori* en España es considerablemente elevada, aproximadamente del 50% y, a diferencia de lo que ocurre en otros países, no muestra una tendencia descendente con el paso del tiempo. De ello se deduce que en las próximas décadas las enfermedades relacionadas con esta infección, como la úlcera péptica y el cáncer gástrico, probablemente seguirán siendo muy prevalentes en nuestro medio.

En los países en vías de desarrollo, la prevalencia de infección por *H. pylori* es notablemente más elevada que en

los países desarrollados. Así, un estudio llevado a cabo en 6 países latinoamericanos, incluyendo a 1.852 adultos de la población general, puso de manifiesto que aproximadamente el 80% de ellos estaba infectado por *H. pylori*⁴. Prevalencias de infección incluso superiores han sido descritas en Siberia, donde el 90% de la población adulta está infectada⁵.

Resistencias antibióticas frente a *Helicobacter pylori*

La resistencia de *H. pylori* frente a diversos antibióticos representa la causa fundamental de fracaso del tratamiento erradicador⁶. 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, el grupo europeo para el estudio de *H. pylori* presentó 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 europeos⁷. Globalmente, la frecuencia de resistencia a la claritromicina en los adultos fue del 17%, del 35% al metronidazol y del 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 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). Un resultado adicional de este estudio fue el hallazgo de una estrecha asociación entre la tasa de resistencia (a claritromicina y levofloxacino en concreto) y la prescripción previa de antibióticos (macrólidos y quinolonas) en cada país⁷, lo que recalca la importancia del uso racional de los antibióticos.

Infección por *Helicobacter pylori* y dispepsia

La dispepsia constituye un problema de salud de primer orden, fundamentalmente por su elevada prevalencia y el importante consumo de recursos que provoca. Las aproximaciones más eficaces ante la dispepsia son la endoscopia inicial, el tratamiento antisecretores empírico y la realización de una prueba no endoscópica para *H. pylori* y tratamiento si es positiva (esto es, la estrategia "test and treat"). Aunque esta última estrategia ha sido recomendada por diversas conferencias de consenso^{8,9}, la asociación entre infección por *H. pylori* y síntomas dispépticos es todavía controvertida. Así, un estudio presentado este año en la DDW evalúa los síntomas dispépticos y la infección por *H. pylori* en un numeroso grupo de casi 2.000 individuos procedentes de la población general de diversos países latinoamericanos¹⁰. Aunque la prevalencia de síntomas dispépticos fue considerablemente elevada (25%), éstos no se correlacionaron con la presencia de infección por *H. pylori*¹⁰.

El beneficio del tratamiento erradicador en los pacientes con dispepsia funcional continúa estando hoy en día debatido. Un metaanálisis realizado previamente por la Colaboración Cochrane¹¹ demostró únicamente un 10%, aproximada-

mente, de reducción relativa del riesgo tras la erradicación de *H. pylori* (comparado con placebo) en los pacientes con dispepsia funcional a los 12 meses de seguimiento, lo que se traduce en un número necesario a tratar (NNT) superior a 10. Una de las características más destacables de la dispepsia funcional es su elevada respuesta al tratamiento sintomático (y también al placebo), lo que hace imprescindible la inclusión de un grupo control en los ensayos clínicos. En la última DDW se presentaron los resultados de un estudio controlado en el que se incluyeron 210 pacientes con dispepsia funcional, a los que se administró tratamiento erradicador o sintomático (con antiácidos o procinéticos, según tuvieran un “síndrome de dolor epigástrico” o un “síndrome de distrés posprandial”) y fueron seguidos a lo largo de 1 año¹². En los pacientes con “síndrome de dolor epigástrico” que recibieron tratamiento erradicador se constató una mejoría sintomática superior a la de los que fueron tratados con antiácidos, reforzando el papel beneficioso -si bien discreto- de la erradicación de *H. pylori* en la dispepsia funcional.

Úlceras pépticas *Helicobacter pylori*-negativas

Aunque en nuestro medio¹³ 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 bajas¹⁴. 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 Estados Unidos y presentado en la pasada DDW, en el que se analizó la frecuencia de infección en pacientes con úlcera péptica, incluyendo 12.712 úlceras gástricas y 2.941 úlceras duodenales¹⁵. La prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con úlcera duodenal fue de tan sólo el 24%, e incluso menor, del 14%, en aquellos con úlcera gástrica¹⁵. No obstante es preciso señalar que la infección por *H. pylori* se evaluó únicamente mediante histología, lo que supone una importante limitación del estudio al plantear serias dudas sobre la sensibilidad del método diagnóstico empleado. Por otra parte, no se aporta información sobre la frecuencia de ingesta de AINE, lo que hace difícil interpretar los datos.

En otro estudio similar llevado a cabo en Singapur en 104 pacientes con úlcera péptica se evaluó la prevalencia de *H. pylori*, en este caso mediante test rápido de la ureasa, histología y serología¹⁶. La prevalencia de infección por *H. pylori* fue del 32%, la de AINE del 24%, ambos factores estuvieron presentes en el 29%, y el 15% de las úlceras fueron finalmente clasificadas como idiopáticas.

Infección por *Helicobacter pylori* y adenocarcinoma gástrico

La infección por *H. pylori* se asocia al desarrollo de adenocarcinoma gástrico, pero es todavía una incógnita el motivo

por el que en algunos pacientes infectados este riesgo es mucho mayor que en otros. Un interesante estudio presentado en la DDW evaluó los factores predictores de desarrollar un adenocarcinoma gástrico -adicionalmente a la infección por *H. pylori*- en más de 1.000 voluntarios sanos de Irán, uno de los países con mayor incidencia de este tipo de neoplasias¹⁷. Los pacientes fueron sometidos a una gastroscopia durante los años 2000 y 2001 y, posteriormente, durante 10 años se evaluó la incidencia de cáncer gástrico. Dicha incidencia fue del 3,6%, y los factores de riesgo para su desarrollo fueron la edad (> 50 años), el antecedente familiar de cáncer gástrico, el tabaquismo, y la presencia de atrofia y de metaplasia intestinal. Mediante la combinación de los mencionados factores de riesgo podría seleccionarse a los pacientes candidatos a un seguimiento más intensivo, con la intención de detectar precozmente el cáncer gástrico.

Se ha sugerido que la erradicación de *H. pylori* podría reducir la incidencia de adenocarcinoma gástrico. El momento en el que se administra el tratamiento erradicador con la intención de prevenir el desarrollo de esta neoplasia parece ser crítico. Así, un estudio publicado hace ya unos años puso de manifiesto que el efecto beneficioso de la erradicación de *H. pylori* parece quedar restringido a los pacientes en los que todavía no se han desarrollado lesiones preneoplásicas¹⁸.

En la DDW se presentó una revisión sistemática acerca del efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre las distintas lesiones preneoplásicas: atrofia, metaplasia intestinal y displasia¹⁹. Los autores revisaron los ensayos clínicos aleatorizados que comparaban tratamiento erradicador frente a placebo o tratamiento sintomático, administrado a pacientes con las lesiones preneoplásicas referidas. La metodología tan dispar entre los estudios y los resultados tan heterogéneos, impidieron combinar los datos en un metaanálisis formal, pero al menos se pudo concluir que: a) la mayoría de los estudios (10 de 17) demostró que la erradicación de *H. pylori* se asociaba a una regresión (o al menos a un enlentecimiento en la evolución) de las lesiones de atrofia gástrica; b) únicamente una minoría de los estudios (4 de 14) evidenció un efecto del tratamiento erradicador sobre las lesiones de metaplasia intestinal, y c) sólo 1 de los 3 estudios que evaluaron la erradicación de *H. pylori* sobre la displasia gástrica demostró un efecto beneficioso. En resumen, estos datos sugieren que la erradicación de *H. pylori* podría tener un efecto protector sobre la progresión a adenocarcinoma gástrico cuando el paciente presenta una atrofia gástrica, mientras que si ya se ha desarrollado metaplasia intestinal o displasia, probablemente es demasiado tarde. Dicho de otro modo, si pretendemos prevenir el desarrollo de cáncer gástrico en los pacientes *H. pylori*-positivos, el tratamiento erradicador debe administrarse precozmente, antes de que se hayan desarrollado lesiones preneoplásicas más avanzadas que la atrofia gástrica.

En este mismo sentido, un grupo japonés presentó en la DDW los resultados de un interesante estudio prospectivo en el que se evaluaba el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre las lesiones histológicas de la mucosa gástrica a largo plazo²⁰. Los autores erradicaron la infección en aproximadamente 300 pacientes y los siguieron anualmente, mediante gastroscopia y biopsias múltiples, durante 10

años. Observaron que las lesiones de atrofia gástrica mejoraban con el paso del tiempo, mientras que las de metaplasia intestinal seguían una evolución errática tras el tratamiento erradicador (unas veces mejoraban y otras empeoraban, únicamente constatándose una mejoría de la metaplasia intestinal localizada en la curvatura menor del cuerpo gástrico).

Las técnicas de resección endoscópica se utilizan para tratar los tumores gástricos en estadios iniciales. La erradicación de *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección mucosa/disección submucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz parece prevenir, o al menos reducir, la incidencia de tumores metacrónicos, lo que ha sido confirmado por 4 estudios presentados este año en la DDW²¹⁻²⁴. Sin embargo, otro estudio prospectivo en el que 400 pacientes fueron aleatorizados, tras ser tratados mediante resección endoscópica de un cáncer gástrico, a recibir tratamiento erradicador o ningún tratamiento, llega a conclusiones opuestas, al no demostrar diferencias en la incidencia de lesiones tumorales metacrónicas entre ambos grupos (10 tumores en el grupo de erradicación de *H. pylori* y 15 en el grupo control, tras una mediana de seguimiento de 30 meses)²⁵; no obstante, el relativamente reducido tamaño muestral (o, mejor dicho, del número de eventos de interés) y la consiguiente escasa potencia estadística, no permite descartar un error tipo *beta*. En cualquier caso, lo que este último estudio recalca es la necesidad de realizar controles endoscópicos periódicos tras la resección endoscópica de un cáncer gástrico, a pesar de que se haya erradicado la infección por *H. pylori*.

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 limitado²⁶. Los resultados de 2 estudios japoneses presentados en la DDW confirman la buena evolución de los pacientes con linfoma gástrico MALT tras la erradicación de *H. pylori* a largo plazo, tras una media de 5 y 11 años de seguimiento, respectivamente^{27,28}.

No obstante, también se han descrito casos de linfoma MALT refractarios al tratamiento erradicador, y actualmente no está bien establecido cuál es la aproximación terapéutica más adecuada en estos casos. En este sentido, en uno de los estudios japoneses mencionados previamente²⁸ se demostró que la radioterapia es una excelente opción de segunda línea para los linfomas gástricos MALT que no remiten tras la erradicación de *H. pylori*. Por último, las recidivas tumorales, aunque excepcionales, plantean un importante dilema. Una vez más, investigadores japoneses demostraron que es aceptable emplear una estrategia conservadora de abstención terapéutica (denominada “*watch and wait*”) ante la recidiva histológica de las lesiones tumorales tras la remisión inicial del linfoma MALT alcanzada al erradicar la infección por *H. pylori*²⁹.

Infección por *Helicobacter pylori* y púrpura trombocitopénica idiopática

La púrpura trombocitopénica idiopática constituye una indicación de tratamiento erradicador de *H. pylori*⁸. Sin embargo, la experiencia en niños es aún muy escasa, por lo que es interesante comentar el estudio realizado por Kawakami et al³⁰, en el que un grupo de pacientes pediátricos con púrpura trombocitopénica idiopática e infección concomitante por *H. pylori* fueron aleatorizados a recibir tratamiento erradicador o ningún tratamiento. La respuesta completa (esto es, la normalización del número de plaquetas) se logró en el 60% de los pacientes del primer grupo, frente a tan sólo el 20% en el segundo, lo que confirma el efecto beneficioso del tratamiento erradicador en la población pediátrica.

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

La infección por *H. pylori* induce con frecuencia una gastritis crónica atrófica, lesión precursora del adenocarcinoma gástrico. Para detectar la presencia de este tipo de gastritis se ha propuesto la evaluación conjunta de gastrina, pepsinógeno y serología de *H. pylori*, determinaciones que se integran en el denominado GastroPanel. Un grupo italiano llevó a cabo un metaanálisis para evaluar la precisión diagnóstica de este método, y calculó una elevada especificidad (90%) pero, sin embargo, una muy reducida sensibilidad (59%) para la detección de gastritis atrófica³¹. Además, los resultados de los diversos estudios fueron muy heterogéneos, lo que sugiere que es aún pronto para poder recomendar el empleo del GastroPanel en la práctica clínica.

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 americano estudió los distintos patrones endoscópicos (NBI) en función de las lesiones histológicas y demostró que había una buena correlación entre ambos hallazgos³², sugiriendo que esta técnica podría evitar realizar biopsias innecesarias. Un segundo estudio, en este caso realizado por investigadores argentinos, confirmó la mencionada correlación entre lesiones histológicas y endoscópicas (NBI), sugiriendo la utilidad de esta técnica en la confirmación de la infección por *H. pylori*³³.

La resolución de los nuevos instrumentos endoscópicos es mucho mayor que la de hace unos pocos años. El objetivo de un interesante estudio presentado este año en la DDW fue evaluar los diferentes patrones visualizados mediante la endoscopia de alta definición en más de 400 pacientes con infección por *H. pylori*³⁴. La sensibilidad y la especificidad de esta técnica para detectar la presencia de infección fue

del 94 y el 87%, respectivamente, con la ventaja evidente, sobre otros métodos diagnósticos, de la inmediatez.

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*³⁵. Los autores confirmaron la excelente exactitud diagnóstica de la técnica (sensibilidad del 100% y especificidad del 94%) y comprobaron que tan sólo se precisan 10 segundos para obtener los resultados.

Una última innovación diagnóstica la constituye la denominada *cytosponge* (citoesponja), un artilugio que permite, al expandirse y contactar con la mucosa esofagogástrica, obtener muestras que luego serán analizadas mediante tinciones histológicas (para detectar células inflamatorias, bacterias u hongos) o inmunohistoquímicas (para detectar la infección por *H. pylori*)³⁶. Así, la sensibilidad y la especificidad de este método para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* fue del 100%, además de permitir detectar otras lesiones, como esofagitis péptica, infecciosa y eosinofílica.

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 ampliamente recomendadas como de primera línea, actualmente su eficacia deja mucho que desear. Así, aunque inicialmente se describieron cifras de erradicación en torno al 90%, más recientemente se ha comprobado que las tasas de curación en muchos países se sitúan habitualmente por debajo del 80%. A modo de ejemplo, un estudio coreano presentado en la DDW constató cómo la tasa de erradicación con el tratamiento triple estándar (IBP, claritromicina y amoxicilina) era de tan sólo el 58%³⁷.

En este sentido, se ha sugerido que la eficacia erradicadora de la triple terapia estándar está disminuyendo progresivamente con el paso del tiempo. El objetivo de un estudio presentado en la DDW fue evaluar la eficacia de esta terapia a partir del análisis de los estudios realizados en España^{38,39}. Sorprendentemente, la tasa de erradicación calculada a partir de todos los estudios permaneció relativamente estable a través de los años. Globalmente, a partir del análisis de los 32 estudios españoles (incluyendo 4.727 pacientes), se calculó una eficacia erradicadora media del 80% "por intención de tratar". En otro estudio se evaluó la tendencia temporal en la tasa de erradicación de *H. pylori* con el tratamiento triple estándar (con claritromicina) a lo

largo de 12 años en un hospital español^{40,41}. Se incluyeron 409 pacientes infectados y la eficacia erradicadora global fue del 83% "por intención de tratar"; una vez más, no se evidenció una tendencia descendente en dicha eficacia. Resultados similares a los mencionados se han descrito en otros países, donde las tasas de erradicación se han mantenido estables a lo largo del tiempo, en torno al 80%, aproximadamente⁴².

Por tanto, aunque se ha sugerido que la eficacia de la triple terapia estándar está disminuyendo progresivamente con el paso del tiempo, las tasas erradicadoras con este tratamiento no parecen haber cambiado en España ni en otros países en la última década. No obstante, esto no implica en absoluto que la triple terapia clásica sea aceptable en dichos países (incluido el nuestro), pues su eficacia erradicadora es de tan sólo el 80%, aproximadamente. Por tanto, es evidente que se precisan nuevas estrategias para el tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori*, resumiéndose a continuación las más relevantes presentadas en la DDW.

Antisecreción ácida potente. Los resultados de la triple terapia clásica podrían depender del grado y de la duración de la antisecreción ácida lograda con los IBP⁴³. En este sentido, se han presentado en la DDW los resultados de un metaanálisis de los estudios que comparan los regímenes con rabeprazol o esomeprazol (IBP de nueva generación) frente a otros IBP (de primera generación) en el tratamiento erradicador de *H. pylori*⁴⁴. El metaanálisis (que incluyó 36 estudios y 8.403 pacientes) demostró que los tratamientos triples que emplean IBP de nueva generación muestran una tasa de erradicación global más elevada que los que utilizaban IBP de primera generación. Este beneficio clínico fue más pronunciado en los tratamientos que empleaban esomeprazol 40 mg/12 h. Además se confirmó que en los pacientes metabolizadores (CYP2C19) rápidos, los nuevos IBP son más efectivos que los de primera generación. No obstante, la recomendación general de emplear IBP de nueva generación en todos los tratamientos erradicadores triples no está establecida, y son precisos estudios farmacoeconómicos.

Terapia triple durante 14 días. En un estudio llevado a cabo en 7 países latinoamericanos, publicado recientemente en *Lancet*⁴⁵, la tasa de erradicación con una terapia triple durante 2 semanas, aunque superior a la de otras alternativas, fue de tan sólo el 82%. Otro estudio presentado en la DDW empleando una pauta triple similar durante 14 días logró la curación de la infección en el 83% de los casos⁴⁶. Estos resultados ponen de manifiesto que incluso prolongando el tratamiento triple estándar a 2 semanas se obtiene una insuficiente eficacia erradicadora.

Terapia triple con altas dosis de amoxicilina. Un estudio aleatorizado presentado en el congreso americano comparó 2 pautas de tratamiento triple clásico (IBP, amoxicilina y claritromicina durante 7 días) con distintas posologías de amoxicilina: con dosis estándar (1 g/12 h) y con dosis altas (1 g/8 h)⁴⁷. Los autores confirmaron que el régimen con dosis más altas de amoxicilina era más eficaz (el 72 frente al 53%); no obstante, es preciso destacar que incluso la com-

binación más eficaz logró resultados claramente insatisfactorios.

Terapia cuádruple con bismuto. El incremento en la tasa de resistencias a la claritromicina es probablemente el responsable fundamental del descenso de la eficacia de la triple terapia clásica que incluye este antibiótico. Hace ya varios años que un metaanálisis demostró que la terapia cuádruple (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) era tan eficaz como la triple como opción de primera línea⁴⁸, aunque la complejidad del tratamiento cuádruple hizo que cayera en desuso y quedara relegado a una segunda línea. Sin embargo, esta última combinación podría cobrar de nuevo protagonismo, como sugiere un metaanálisis actualizado (incluyendo 9 estudios) presentado en la DDW en el que se demuestra que la terapia cuádruple con bismuto es más eficaz que la triple clásica (el 81 frente al 70%)⁴⁹. Sin embargo, otro metaanálisis presentado en este mismo congreso en el que se incluyeron 12 estudios (es decir, 3 más que en el metaanálisis previamente descrito) no confirma esta superioridad del tratamiento cuádruple con bismuto sobre el triple estándar⁵⁰. Los resultados contradictorios entre ambos metaanálisis probablemente se deben a diferencias en las estrategias de búsqueda y criterios de inclusión⁵¹.

Terapia “secuencial”. La denominada terapia “secuencial” 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 más⁵². Este año, un nuevo metaanálisis presentado en la DDW que incluía 12 estudios en los que se comparaba la terapia “secuencial” frente a la triple clásica ha confirmado, una vez más, la superioridad de la primera pauta⁵⁰.

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 antibiótico⁵². Así, Vaira et al⁵³ constataron que en presencia de resistencia a la claritromicina el tratamiento “secuencial” obtenía una tasa de erradicación tan alta como del 91%.

No obstante, los resultados de la tan citada últimamente terapia “secuencial” deberían analizarse cuidadosamente y críticamente⁵². Los resultados de los estudios llevados a cabo en Italia han sido, en general, satisfactorios, pero no siempre extrapolables a otras áreas geográficas⁵². En concreto, en España, 2 estudios previos han evaluado el tratamiento “secuencial” y han demostrado una tasa de curación “discreta” (84%)⁵⁴ o incluso “inaceptable” (76%)⁵⁵. En la DDW de este año se han presentado 5 estudios que han evaluado la eficacia del tratamiento “secuencial” en distintos países, y en todos ellos las tasas de erradicación (“por intención de tratar”) han sido decepcionantes: España (82%)⁵⁶, Corea (65 y 75%)⁵⁷⁻⁵⁸, Italia (72%)⁴⁷ y China (69%)¹².

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. Así, en la DDW se presentaron los datos de un estudio aleatorizado realizado en Corea en el que se comparaba la eficacia de la terapia “se-

cuencial” y de la triple clásica, y se concluía que ambas eran similares (con eficacias inferiores al 70% con cualquiera de los 2 tratamientos)⁵⁷.

Finalmente se ha presentado en la DDW un metaanálisis que demuestra que la terapia “secuencial” es más eficaz que la triple estándar, siempre que esta última se administre durante 7 a 10 días; pero esta ventaja desaparecía cuando el tratamiento triple estándar se prescribía durante 14 días⁵⁹.

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. Por tanto se podría concluir 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.

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, recientemente, se han obtenido buenos resultados. En un metaanálisis presentado en la DDW se demuestra la superioridad de esta nueva variante de tratamiento “secuencial” con levofloxacino⁵⁹, aunque conviene recordar que la creciente aparición de resistencias a las quinolonas puede suponer una limitación en el futuro próximo.

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, diversas revisiones sistemáticas de la bibliografía han incluido los estudios que administraban estos 4 fármacos (IBP, amoxicilina, claritromicina y nitroimidazol) concomitantemente -en lugar de secuencialmente- y han demostrado una tasa de erradicación media del 90%⁶⁰⁻⁶².

Un interesante estudio multicéntrico español, realizado en el seno de la Asociación Española de Gastroenterología, comparó la eficacia y seguridad de las 2 modalidades fundamentales de terapia cuádruple -“secuencial” y “concomitante”- para la erradicación de *H. pylori*⁵⁶. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento “secuencial” (omeprazol 20 mg/12 h y amoxicilina 1 g/12 h durante 5 días, seguido de 5 días más con omeprazol 20 mg/12 h, metronidazol 500 mg/12 h y claritromicina 500 mg/12 h) o “concomitante” (los mismos 4 medicamentos tomados concomitantemente durante 10 días). Los resultados preliminares demuestran que la erradicación “por intención de tratar” fue del 88% con el tratamiento “concomitante” y algo inferior (aunque sin alcanzar significación estadística), del 82%, con el “secuencial”. Aunque los efectos secundarios fueron frecuentes (referidos por más de la mitad de los pacientes), éstos fueron leves y autolimitados en la mayoría de los casos, sin describirse ningún acontecimiento adverso grave.

Otro estudio comparativo presentado en la DDW, aunque en este caso no aleatorizado, confirmó la equivalencia entre los tratamientos cuádruples “secuencial” y “concomi-

tante” (ambos administrados durante 14 en lugar de 10 días), tanto en eficacia (tasa de erradicación: el 85 frente al 89%) como en seguridad (incidencia de efectos adversos: el 58 frente al 54%)⁶³.

Por último, un metaanálisis presentado en la DDW que incluía los estudios en los que se comparaba la terapia “secuencial” frente a la “concomitante” demostró la equivalencia de ambas pautas, aunque estos resultados se basan en tan sólo 3 estudios⁵⁰. En realidad, hasta el momento se han realizado 4 estudios en los que se compara, mediante un diseño aleatorizado, el tratamiento “secuencial” frente al “concomitante”^{45,56,64,65}. Si únicamente se consideran los 3 estudios que comparan ambos tratamientos con una duración de 10 días (excluyendo, por tanto, el estudio de Greenberg⁴⁵, en el que se prescribe el tratamiento “concomitante” durante sólo 5 días), el metaanálisis de éstos demuestra una tendencia homogénea a una mayor eficacia (“por intención de tratar”) con el tratamiento “concomitante”, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (*odds ratio*: 1,48; intervalo de confianza del 95%, 0,90-2,45).

Tratamiento híbrido secuencial-concomitante. En un intento de incrementar aún más la eficacia de los tratamientos “secuencial” y “concomitante”, se ha diseñado una nueva estrategia híbrida en la que inicialmente se administra un IBP junto con amoxicilina durante 7 días y posteriormente se combinan IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante 7 días más⁶⁶. Con esta novedosa pauta se había logrado curar la infección (“por intención de tratar”) nada menos que en el 97% de los pacientes en un estudio previo⁶⁶. En la DDW de este año se presentó un estudio en el que se pretendía comprobar si podía acortarse la duración del tratamiento híbrido sin reducir su eficacia⁶⁷. Para ello se compararon, de forma aleatorizada, 3 duraciones: 10, 12 y 14 días. La terapia de 12 días de duración (IBP más amoxicilina durante 5 días seguida de IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante 7 días más) fue tan eficaz como la de 14 días, logrando la erradicación de *H. pylori* en el 97% de los casos, mientras que la eficacia del tratamiento de 10 días fue algo inferior.

Tratamiento fotodinámico. Los aumentos de resistencias bacterianas y de pacientes no respondedores a cualquiera de los tratamientos antibióticos frente a *H. pylori* sugieren que es necesario el desarrollo de alternativas terapéuticas completamente distintas. El oxígeno singlete es una especie reactiva de vida corta que puede ser generado fácilmente al iluminar determinados sustratos (fotosensibilizadores) con luz visible. El oxígeno singlete reacciona con lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, pudiendo causar la muerte de los microorganismos próximos a su lugar de liberación. En un estudio español presentado en la DDW se demostró que, empleando un nuevo material fotosensibilizador, las cepas de *H. pylori* eran susceptibles a la acción del oxígeno singlete generado con luz visible⁶⁸. Estos resultados sugieren que la fototerapia podría constituir un enfoque terapéutico novedoso de la infección por *H. pylori*.

Probióticos, preparados naturales y dietas especiales. En una búsqueda “desesperada” por encontrar nuevos tratamientos para curar la infección por *H. pylori*, algunos auto-

res han probado, sin demasiado éxito, diversas alternativas terapéuticas que incluyen probióticos⁶⁹ o productos naturales como la curcumina⁷⁰.

Tratamientos en pacientes alérgicos a la penicilina

La experiencia con el tratamiento erradicador en los pacientes alérgicos a la penicilina es muy escasa, aunque esta circunstancia se describe con relativa frecuencia en la práctica clínica. Actualmente, en estos pacientes se recomienda como primera opción de tratamiento una combinación triple con un IBP, claritromicina y metronidazol⁹. Sin embargo, este tratamiento podría ser relativamente ineficaz en áreas con una elevada tasa de resistencia a la claritromicina. Un estudio multicéntrico español demostró que dicho tratamiento triple (IBP-claritromicina-metronidazol) alcanzaba una tasa de erradicación “por intención de tratar” de tan sólo el 56%, lo que indica que su eficacia es claramente insuficiente⁷¹. Una terapia cuádruple con bismuto podría ser una opción más adecuada en áreas con una alta tasa de resistencia a la claritromicina, pero ello deberá ser confirmado en futuros estudios.

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 un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol⁶. Sin embargo, en algunos países como el nuestro existen dificultades para obtener la tetraciclina. Por ello, algunos investigadores han evaluado una pauta cuádruple en la que la tetraciclina es sustituida por amoxicilina, demostrando resultados equivalentes⁷². En ocasiones, es el bismuto el que no está comercializado en un determinado país, y en ese caso, de nuevo, la amoxicilina podría ser la alternativa, obteniendo resultados similares⁷³.

Por otra parte, el tratamiento cuádruple con bismuto 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 cumplimiento⁶. Por ello se ha sugerido que quizá una combinación triple con levofloxacino podría representar una alternativa más apropiada en esta situación. En este sentido, un reciente metaanálisis de los estudios que comparan 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 adversos⁷⁴. Este año se ha presentado una actualización de dicho metaanálisis, que confirma y amplía estos hallazgos⁷⁵. Una conclusión relevante de ambos metaanálisis -además de la superioridad del régimen basado en levofloxacino- es que dicho tratamiento debe emplearse durante al menos 10 días (y no durante 7 días, como se hacía inicialmente)⁷⁵. Incluso es posible que el tratamiento deba prolongarse hasta los 14 días, como sugieren los datos de un estudio presentado en la DDW, donde una combinación triple con levofloxacino durante 2 semanas logró erradicar la infección en aproximadamente el 90% de los casos⁷⁶.

Estos alentadores resultados con levofloxacino han sido confirmados en un amplio estudio multicéntrico español, en

el que 1.000 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)⁷⁷. 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. En este estudio se valoró también si la eficacia disminuía con el paso del tiempo, pues es sabido que las resistencias a las quinolonas en España están incrementándose con rapidez. Sin embargo, las tasas de erradicación fueron del 76% en el año 2006, del 68% en 2007, del 70% en 2008, del 76% en 2009, del 74% en 2010 y del 81% en 2011, por lo que se concluye que, al menos de momento, la eficacia de este tratamiento se mantiene estable con el paso del tiempo⁷⁷.

Otras quinolonas diferentes del levofloxacino podrían ser también efectivas frente a la infección por *H. pylori*. Así lo sugiere un metaanálisis presentado en la DDW, al demostrar que, en pacientes en los que previamente había fracasado un tratamiento erradicador, una combinación triple con moxifloxacino lograba curar la infección en el 77% de los casos, una cifra estadísticamente superior a la alcanzada con el tratamiento cuádruple con bismuto⁷⁸.

Los tratamientos cuádruples sin bismuto, que incluyen un IBP, amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol, administrados tanto de forma “secuencial” como “concomitante”, son cada vez más utilizados como primera línea. Es un reto encontrar tratamientos de rescate tras el fracaso de estas terapias que emplean antibióticos clave como la claritromicina y los nitroimidazoles. El objetivo de un estudio multicéntrico español fue evaluar la eficacia de un tratamiento triple con levofloxacino (IBP, amoxicilina y levofloxacino) como segunda línea tras el fracaso de una terapia cuádruple sin bismuto (“secuencial” o “concomitante”)⁷⁹. Las tasas de erradicación tras el fracaso de las terapias “secuencial” y “concomitante” fueron, respectivamente, del 76 y del 79%. En un estudio similar llevado a cabo en Corea, las cifras de curación con un tratamiento triple conteniendo moxifloxacino (en lugar de levofloxacino) fueron del 57 y del 61%, respectivamente⁸⁰. Por tanto, la terapia triple con levofloxacino durante 10 días parece una prometedora alternativa de segunda línea en pacientes con fracaso erradicador previo a los tratamientos cuádruples “secuencial” y “concomitante” sin bismuto.

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 bismuto⁸¹. Estos resultados han sido confirmados en nuestro medio, donde al ampliar el tamaño muestral a 200 pacien-

tes se ha confirmado una eficacia erradicadora de aproximadamente el 70%⁸². No obstante, existe el temor de que el incremento en la tasa de resistencias a las 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 (que parece menos proclive a desarrollar resistencias), como tratamiento de tercera línea (junto a un IBP y amoxicilina), y han logrado tasas de erradicación aceptablemente buenas (entre el 70 y el 90%)^{83,84}.

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. Una revisión presentada en la DDW evaluó el papel de la rifabutina en el tratamiento de la infección por *H. pylori*^{6,85}. Globalmente, la tasa media de erradicación de *H. pylori* (análisis “por intención de tratar”) con las combinaciones que incluían rifabutina (1.008 pacientes incluidos) fue del 73%. Las cifras correspondientes para los tratamientos con rifabutina de cuarta/quinta línea (95 pacientes) fueron del 79%. Para el tratamiento de la infección por *H. pylori*, la mayoría de los estudios empleó 300 mg/día de rifabutina, dosis que parece ser más efectiva que la de 150 mg/día. La duración óptima del tratamiento no está establecida, pero generalmente se recomienda administrarlo durante 10-12 días. La incidencia media de efectos adversos fue del 22%; la mielotoxicidad fue la más relevante, aunque excepcional.

En la DDW se presentaron también los resultados finales 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 en 100 pacientes, con lo que se logró curar la infección en la mitad de ellos^{86,87}. Se describieron efectos adversos en el 30% de los pacientes, aunque ninguno de ellos fue grave (2 pacientes presentaron mielotoxicidad leve, que se resolvió espontáneamente tras finalizar el tratamiento). Por tanto se concluye que los tratamientos de rescate basados en rifabutina representan una opción válida para los pacientes en los que han fracasado previamente diversas terapias erradicadoras con antibióticos clave, como amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina y levofloxacino.

Vacuna frente a *Helicobacter pylori*

Aproximadamente la mitad de la población mundial está infectada por *H. pylori*, y esta infección persiste de por vida en la mayoría de los casos, a pesar de una notable respuesta inmune humoral y celular del huésped. Evidentemente, la administración generalizada de tratamiento erradicador a toda la población infectada no es, actualmente, una opción realista. El futuro pasa, muy probablemente, por el desarrollo de vacunas con potencial tanto profiláctico como

terapéutico de la infección por *H. pylori*, pero por el momento los resultados siguen siendo desalentadores. En la presente DDW se presentaron los resultados de un interesante estudio en el que 34 voluntarios sanos recibieron inicialmente 3 dosis de vacuna o de placebo, tras lo cual fueron infectados con una cepa de *H. pylori*⁸⁸. Tres meses más tarde, la infección estaba presente en el 50% de los pacientes, pero esta cifra fue similar en ambos grupos, demostrando, por una parte, que la vacuna es ineficaz y, por otra, que el aclaramiento espontáneo de la infección es un fenómeno frecuente.

Recurrencia de la infección por *Helicobacter pylori*

De poco valdría disponer de tratamientos con excelentes tasas de erradicación si en un plazo relativamente breve se identificara de nuevo la infección^{54,89-91}. En la DDW se presentaron varios estudios que evaluaban la frecuencia de recurrencia de la infección, que fue del 4% en Corea⁹², del 6% en Pakistán⁹³ y del 11% en Latinoamérica⁹⁴. En este último estudio se llevó a cabo un seguimiento (mediante prueba del aliento) en más de 1.000 individuos procedentes de 6 países latinoamericanos en los que se había erradicado la infección por *H. pylori*. La tasa media de reinfección anual fue del 11%, una cifra considerablemente elevada, pero que osciló notablemente entre el 7% en Costa Rica y el 18% en Colombia. La incidencia de reinfección se asoció con el hacinamiento en la vivienda (número de personas por dormitorio) y con el número de niños de la familia, lo que sugiere una transmisión intrafamiliar de la (re)infección⁹⁴.

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*:

- A pesar de la innegable disminución en la frecuencia de infección descrita en diversos estudios, los datos actuales de prevalencia sugieren que en el futuro próximo los países desarrollados seguirán teniendo, aunque continúen mejorando las condiciones socio-sanitarias, una relevante tasa de infección por *H. pylori*.
- La prevalencia de infección por *H. pylori* en España es considerablemente elevada, aproximadamente del 50%; a diferencia de lo que ocurre en otros países, la frecuencia de infección no muestra una tendencia descendente con el paso del tiempo.
- Las resistencias antibióticas (sobre todo a la claritromicina y al levofloxacino) están aumentando en diversos países, y dicho incremento se correlaciona con la frecuencia de prescripción previa de estos antibióticos en cada país, lo que recalca la importancia de su uso racional.
- La erradicación de *H. pylori* mejora, discretamente, los síntomas de un subgrupo de pacientes con dispepsia funcional, fundamentalmente aquellos con “síndrome de dolor epigástrico”.
- La frecuencia de úlceras pépticas idiopáticas -no relacionadas con *H. pylori* ni con AINE- parece estar incrementándose.
- Si pretendemos prevenir el desarrollo de cáncer gástrico, el tratamiento erradicador de *H. pylori* debe administrarse precozmente, antes de que se hayan desarrollado lesiones preneoplásicas más avanzadas que la atrofia gástrica.
- La erradicación de *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección mucosa/disección submucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz reduce la incidencia de tumores metacrónicos; no obstante, los controles endoscópicos periódicos deben seguir realizándose.
- La erradicación de *H. pylori* se sigue de la regresión tumoral del linfoma MALT de bajo grado en la mayoría de los casos y las recidivas tumorales a largo plazo son excepcionales. La radioterapia es una excelente opción de segunda línea para los casos que no remiten tras la erradicación de *H. pylori*. La abstención terapéutica (estrategia “watch and wait”) ante la recidiva histológica de las lesiones tumorales tras la remisión inicial alcanzada con la erradicación es una opción razonable.
- La púrpura trombocitopénica idiopática constituye una indicación de tratamiento erradicador de *H. pylori* también en los niños.
- La endoscopia de alta resolución y el NBI permiten 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.
- Un nuevo método diagnóstico basado en las propiedades electroquímicas de *H. pylori* permite detectar la infección en biopsias gástricas con una elevada precisión y rapidez.
- Otra innovación tecnológica, la denominada citoesponja, permite el diagnóstico preciso, tanto de la infección por *H. pylori* como de diversas lesiones histológicas esofágicas.
- Aunque se ha sugerido que la eficacia de la triple terapia estándar está disminuyendo progresivamente con el paso del tiempo, las tasas erradicadoras con este tratamiento no han cambiado en España (ni en otros países) durante la última década; no obstante, esto no implica que la triple terapia clásica sea aceptable en nuestro medio, pues su eficacia erradicadora es de tan sólo el 80%, aproximadamente.
- Incluso prolongando la duración del tratamiento triple a 2 semanas se obtiene una insuficiente eficacia erradicadora.
- Las dosis elevadas de amoxicilina mejoran la eficacia de la triple terapia estándar, aunque ésta es todavía insatisfactoria.
- La terapia cuádruple con bismuto es al menos tan eficaz como la triple estándar como tratamiento erradicador de primera línea.
- 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 eficacia de la terapia cuádruple “concomitante” es similar -o incluso superior- a la de la terapia “secuencial”, pero con la ventaja de ser más sencilla.

- Un tratamiento híbrido secuencial-concomitante durante 12 días es altamente eficaz para erradicar la infección por *H. pylori*.
- En pacientes alérgicos a los betalactámicos, el tratamiento con un IBP, claritromicina y metronidazol tiene una eficacia claramente insuficiente; una terapia cuádruple con bismuto podría ser una opción más adecuada en nuestro medio.
- Tras el fracaso de la terapia triple estándar, el tratamiento de rescate de segunda línea con levofloxacino durante al menos 10 días es relativamente eficaz, y tiene la ventaja de ser más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia; al menos de momento, la eficacia de este tratamiento se mantiene estable con el paso del tiempo.
- La terapia triple con levofloxacino es también una prometedora alternativa de segunda línea en pacientes con fracaso erradicador previo a los tratamientos cuádruples "secuencial" y "concomitante".
- Las quinolonas de nueva generación, como el moxifloxacino y el sitafloxacino, podrían ser útiles como integrantes del tratamiento erradicador, sobre todo de rescate.
- Tras el fracaso de 2 tratamientos erradicadores, la administración empírica de un tercero (p. ej., con levofloxacino, si no se ha empleado anteriormente) constituye una opción válida en la práctica clínica.
- Incluso tras el fracaso de 3 tratamientos erradicadores, una cuarta terapia de rescate empírica (con rifabutina, a dosis de 300 mg/día durante al menos 10 días) puede ser efectiva para erradicar la infección por *H. pylori* en aproximadamente la mitad de los casos.
- Los resultados de los estudios que evalúan la vacuna frente a *H. pylori* continúan siendo desalentadores.
- La incidencia de reinfección por *H. pylori* varía notablemente según el nivel de desarrollo de los países, siendo muy elevada en aquellos en vías de desarrollo, en los que la transmisión intrafamiliar de la infección parece ser la vía predominante.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kusakari M, Nakayama Y, Horiuchi A, Hirashima S, Shima Y, Kato S, et al. The dramatic change of gastrointestinal disorders in Japanese children and adolescents over the last decade. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-711.
2. Bures J, Kopacova M, Koupil I, Seifert B, Skodova Fendrichova M, Spirkova J, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in the Czech Republic. Significant decrease in prevalence within a 10-year period. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-480.
3. Gisbert JP, McNicholl AG. *Helicobacter pylori* infection in Spain: is its prevalence really decreasing? *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-482.
4. Porras C, Nodora J, Sexton R, Domínguez R, Jiménez S, Anderson GL, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-480.
5. Tsukanov VV, Amelchugova OS, Vasyutin AV, Tretyakova OV. Prevalence and risk factors of uninvestigated dyspepsia and atrophic gastritis in the urban population of Siberia over 45 years old. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-467.
6. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1047-57.
7. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, López-Brea M, Hirschl A, et al. *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics in Europe and Its Relationship to Antibiotic Consumption. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-146.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646-64.
9. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sainz R. Treatment for the eradication of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the Spanish Consensus Conference. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:185-95.
10. Domínguez R, Morgan DR, Sexton R, Pena EM, Greenberg ER, Rollan A, et al. ROME III criteria-based prevalence of dyspepsia symptoms in general populations in six countries in Latin America (SWOG Trial S0701). *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-465.
11. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD002096.
12. Wang Y, Zhou L, Meng L, Lin S. Effect of the *Helicobacter pylori* eradication on patients with different subtype of functional dyspepsia: a randomized control trial. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-843.
13. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernández-Salazar L, Fernández-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. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:791-815.
15. Gopal P, Cathomas G, Genta RM. The prevalence of *H. pylori*-negative gastric and duodenal ulcers in the united states greatly exceeds that of *H. pylori*-positive ulcers. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-474.
16. Chng J, Kian Ch'ng J, Keong Wong W, Ling KL. *Helicobacter pylori*-Negative, non-NSAID related peptic ulcer disease: profiling the patients with this disease. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:Sa1662.
17. Sadjadi AI, Alizadeh BZ, Babaei M, Derakhshan MH, Ahmadi E, Etemadi A, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer a 10-year follow-up population-based study in a high incidence area. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-630.
18. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:187-94.
19. De Vries AC, Holster IL, Kuipers EJ. Cochrane Review: *Helicobacter pylori* eradication for pre-malignant lesions of the gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-633.
20. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Shiota S, Nakagawa Y, Mizukami K, et al. Long term prospective follow-up of histological alteration at 5 points on the gastric mucosa recommended by the updated sydney system after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-477.
21. Sugimoto T, Yamaji Y, Sakitani K, Isomura Y, Yoshida S, Yamada A, et al. Metachronous gastric cancer risk after endoscopic submucosal dissection. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-630.
22. Kato M, Asaka M, Kikuch S. Long-term follow-up study about preventive effect of *h. pylori* eradication for the incidence of

- metachronous gastric cancer after endoscopic resection of primary early gastric cancer. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-3.
23. Eun Bae S, Jung HY, Jung JH, Hoon Kim D, Yong Ahn J, Choi KS, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on recurrence after endoscopic resection of gastric adenoma and early gastric cancer. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-183.
 24. Chon I, Ho Lee D, Kim N, Hyub Lee S, Choi C. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent dysplasia development after endoscopic resection of gastric dysplasia. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:Sa1638.
 25. Choi JH, Gyun Kim S, Pil Im J, Sung Kim J, Chae Jung H. *Helicobacter pylori* eradication after endoscopic resection of gastric tumors. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-489.
 26. Gisbert JP, Calvet X. Common misconceptions in the management of *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1047-62.
 27. Okada S, Suzuki H, Matsuzaki J, Tsugawa H, Fukuhara S, Hirata K, et al. The extension of mucosal lesions, *Helicobacter pylori* Infection status and API2-MALT1 positivity are associated with the therapeutic response for gastric MALT lymphoma. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-760.
 28. Okada H, Kawahara Y, Nasu J, Kawano S, Tsuzuki T, Kita M, et al. Efficacy and long-term follow-up of *Helicobacter pylori* eradication therapy and radiation therapy as a secondary treatment for localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-215.
 29. Kondo S, Niwa Y, Tajika M, Tanaka T, Mizuno N, Hara K, et al. Feasibility of watch-and-wait strategy for histological relapse of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-761.
 30. Kawakami E, Hanai Brito HS, Braga JP, Machado RS, Loggetto SR, Granato C. *Helicobacter pylori* infection and chronic thrombocytopenic purpura in children and adolescents - a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-184.
 31. Zagari RM, Eusebi LH, Rabitti S, Bazzoli F. Accuracy of Gastro-Panel for the diagnosis of atrophic gastritis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011;142 Suppl 1:S-403.
 32. Dalal K, Zhang X, González-Haba Ruiz M, Westerhoff M, Reddy KG, Hart J, et al. Conventional narrow band imaging for the improved detection of gastritis. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:Sa1721.
 33. Luna P, Pereyra L, Casas GI, Mella JM, Mohaidle A, González R, et al. Is it possible to identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori* infected mucosa and gastric intestinal metaplasia by using narrow band imaging endoscopy without magnification? a prospective study. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:Tu1670.
 34. Cho JH, Jang JY, Chang YW. Real-time detection of *Helicobacter pylori* by high-definition endoscopy is possible within the gastric corpus. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:Sa1657.
 35. Neumann H, Foertsch S, Ritter B, Vieth M, Kuth R, Neurath MF. Final Data of a new electrochemical device that enables rapid and accurate detection of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-484.
 36. O'Donovan M, Lao-Sirieix P, Fitzgerald R. Non-endoscopic diagnostic tests for esophageal diseases and *H. pylori* using the cytosponge. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-421.
 37. Kwon CI, Gyung Seon H, Pil Yun S, Yoon H, Guil Lee J, Hyun Ko K, et al. Tailored therapy based on Dpo Multiplex PCR improves *Helicobacter pylori* eradication rate. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-484.
 38. Gisbert JP, Calvet X. The effectiveness of standard triple-therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-481-2.
 39. Gisbert JP, Calvet X. The effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1255-68.
 40. Gisbert JP, McNicholl AG. Maintenance of *Helicobacter pylori* eradication rates with triple therapy over 12 years in a Spanish hospital. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-481.
 41. Gisbert JP, McNicholl AG. Maintenance of *Helicobacter pylori* eradication rates with triple therapy over 12 years in a Spanish hospital. *Helicobacter*. 2012;17:160-1.
 42. Hoon Yoon J, Ho Baik G, Yong Kim D, Soo Kim Y, Tae Suk K, Bong Kim J, et al. The trend of eradication rates of first- and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection: single center experience for recent eleven years. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-478.
 43. Villoria A, García P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:868-77.
 44. McNicholl AG, Linares PM, Pérez Nyssen O, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis of studies comparing the first and new generation proton pump inhibitors in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-481.
 45. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet*. 2011;378:507-14.
 46. Herrero R, Salazar-Martínez E, Sexton R, Morgan DR, Domínguez R, Torres J, et al. Predictors of success of *Helicobacter pylori* eradication treatment in a multicentric randomized clinical trial (SWOG S0701) in Latin America. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-183-4.
 47. Franceschi F, Tortora A, Campanale M, Bertucci F, Pecere S, Gerardi V, et al. High dose amoxicillin-based first line regimen compared to sequential therapy in the eradication of *H. pylori* infection. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-487.
 48. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1137-43.
 49. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Malfertheiner P. Superiority of bismuth-based quadruple therapy vs. standard triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-487.
 50. Vakil NB, Fiorini G. What should the replacement for triple therapy be? a systematic review and meta-analysis of competing *H. pylori* therapies. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-485.
 51. Gisbert JP, Bonfil X. Systematic reviews and meta-analyses: how should they be performed, evaluated and used? *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:129-49.
 52. 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.
 53. Vaira D, Gatta L, Vakil NB, Fiorini G, Castelli V, Saracino IM, et al. More than 90% eradication rate with sequential therapy in clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* patients: a prospective uncontrolled study. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-485.
 54. Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2083-99.
 55. Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Fernández-Bermejo M, Hernández-Alonso M, Vinagre G, Dueñas 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.

56. McNicholl AG, Marín AC, Molina-Infante J, Castro-Fernández M, Barrio J, Ducons J, et al. Phase IV, prospective, randomized and comparative study between sequential and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. Interim results. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-485.
57. Kim N, Hee Nam R, Yeon Kim J, Kyoung Lee M, Won Lee J. Comparison of ten-day, fifteen-day sequential therapy and proton-pump inhibitor-based triple therapy in Korea: a prospective randomized study. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-484.
58. Chung JW, Kul Jung Y, Jae Kim Y, Ho Kim J, Jeong JY, Mi Lee S, et al. 10-day sequential versus triple therapy for *H. pylori* eradication in peptic ulcer patients: prospective randomized trial. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-488.
59. Gatta L, Ricci C, Castelli V, Zullo A, Vaira D. A systematic review and meta-analysis of performance of sequential therapy in clinical trial on naïve adult and children infected with *H. pylori*. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-484-5.
60. 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.
61. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:23-34.
62. Gisbert JP, Calvet X. Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:604-17.
63. Choi C, Lee DH, Chon I, Park HK. The two weeks sequential therapy and the concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication were effective as a first line therapy in Korea: a preliminary report. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-740.
64. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Kuo CH, Wu IC, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:36-41 e1.
65. Huang YK, Wu MC, Wang SS, Kuo CH, Lee YC, Chang LL, et al. Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Dig Dis*. 2012;13:232-8.
66. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter*. 2011;16:139-45.
67. Wu JY, Hsu PI, Wu DC, Graham D. Optimal duration to maintain greater than 95% eradication rate in hybrid therapy for *H. pylori*. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-484.
68. Calvino-Fernández M, García-Fresnadillo D, Benito-Martínez S, McNicholl AG, Gisbert JP, Parra Cid T. Photodynamic therapy: an alternative strategy against *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-486.
69. Efrati C, Nicolini G, Cannaviello C. *Lactobacillus reuteri* improves the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-483.
70. Barry DP, Asim M, Tejera-Hernández N, Gordon ON, Qian X, Denney KA, et al. Curcumin encompassed in phosphatidylcholine liposomes has enhanced effectiveness as an inhibitor of *Helicobacter pylori* growth and pathogenesis. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-488.
71. Gisbert JP, Pérez Aisa A, Castro-Fernández M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment with clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin: is it an acceptable option? *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-482.
72. Michopoulos S, Zampeli E, Anaplotis P, Mavros M, Giannopoulos C, Xourafas V, et al. Substitution of tetracycline by amoxicillin in second-line *Helicobacter pylori* treatment conveys comparable success rates. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-487-8.
73. Hu HM, Hsu PI, Chuah SK, Liu MK, Kuo FC, Kuo CH, et al. Amoxicillin in replacement for bismuth subcitrate offers similar *Helicobacter pylori* eradication response in second-line rabeprazole-based quadruple therapy. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-485.
74. 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.
75. 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*. 2012;142 Suppl 1:S-483.
76. Chuah SK, Kuo CM, Hsu PI, Wu DC. Second-line anti-*Helicobacter pylori* rescue therapy using extended length of 14-days levofloxacin-based regimen - a prospective randomized trial. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-486.
77. Gisbert JP, Pérez Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernández M, Almeida P, Barrio J, et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: time trends in a Spanish multicenter study of 1,000 patients. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-481.
78. Miehlke S, Rücker G, Krasz S, Morgner A, Labenz J. Meta-analysis: moxifloxacin triple therapy for first-line and rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-483.
79. Gisbert JP, Marín AC, Molina-Infante J. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of quadruple non-bismuth "sequential" or "concomitant" treatment. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-482.
80. Hyun Chung K, Ho Lee D, Kim N, Min Shin C, Hyeok Hwang J, Hyub Lee S, et al. Efficacy of second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: moxifloxacin-containing triple therapy vs. bismuth-containing quadruple therapy. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-483-4.
81. Gisbert JP, Castro-Fernández M, Bermejo F, Pérez-Aisa A, Ducons J, Fernández-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):243-7.
82. Gisbert JP, Castro-Fernández M, Pérez Aisa A, Bermejo F, Ducons J, Fernández Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-481.
83. Kato C, Sugiyama T, Fujinami H, Kajiura S, Nshikawa J, Mine-mura M, et al. Third-line eradication therapy with sitafloxacin (STFX) for *Helicobacter pylori* infection and predictive factors for successful eradication. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-579.
84. Furuta T, Sugimoto M, Nishino M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, et al. Comparison of three third-line rescue triple regimens for *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-486.
85. Gisbert JP, Calvet X. Rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a review. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-481.
86. Gisbert JP, Castro-Fernández M, Pérez Aisa A, Cosme A, Molina-Infante J, Rodrigo L, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *H. pylori* eradication failures. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-482.
87. Gisbert JP, Castro-Fernández M, Pérez-Aisa A, Cosme A, Molina-Infante J, Rodrigo L, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:941-7.
88. Malfertheiner P, Selgrad M, Wex T, Bornschein J, Palla E, Del Giudice G, et al. Efficacy of an investigational recombinant

- antigen based vaccine against a CagA *H. pylori* infectious challenge in healthy volunteers. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-184.
89. Gisbert JP, Luna M, Gómez B, Herrerías JM, Mones J, Castro-Fernández M, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after several eradication therapies: long-term follow-up of 1,000 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:713-9.
90. Gisbert JP, García-Gravalos R, Calvet X, Cosme A, Almela P, Benages A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic ulcer rebleeding: Long-term follow-up study of 1,000 patients. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-489.
91. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, Almela P, Feu F, Bory F, et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1197-204.
92. Young Kim S, Jin Hyun J, Woo Jung S, Seol Koo J, Seon Choung R, Joon Yim H, et al. *Helicobacter pylori* recurrence after eradication therapy in Korea. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-480-1.
93. Abid S, Yakoob J, Jafri WS, Abbas Z, Mumtaz K, Hamid SS, et al. High clarithromycin resistance and a low rate of recurrence and reinfection of *Helicobacter pylori* infection in Pakistan. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-488.
94. Morgan DR, Torres J, Greenberg ER, Sexton R, Salazar-Martínez E, Domínguez R, et al. *H. pylori* recurrence one year after eradication treatment in a population randomized trial (SWOG S0701) in seven Latin American sites. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-478-9.