



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) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

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 (2013) en la Digestive Diseases Week relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. El conocimiento de esta infección por la población general sigue siendo muy escaso. La infección por *H. pylori* es la principal responsable del “envejecimiento” del estómago humano. En los países desarrollados, la prevalencia de infección ha disminuido, aunque sigue siendo todavía relevante. Las tasas de resistencia a la claritromicina y al metronidazol son notablemente altas en la mayoría de los países. La erradicación de *H. pylori* mejora los síntomas de la dispepsia funcional, aunque solo en una minoría de los pacientes. La frecuencia de las úlceras pépticas idiopáticas parece estar aumentando y su pronóstico es peor. La gran mayoría de pacientes con cáncer gástrico están o han estado infectados previamente por *H. pylori*. El riesgo de desarrollar lesiones preneoplásicas depende del tipo (cepa) del microorganismo. Para prevenir el desarrollo de cáncer gástrico, el tratamiento erradicador debe administrarse precozmente (antes del desarrollo de metaplasia intestinal). Entre los pacientes infectados por *H. pylori*, los tratados con inhibidores de la bomba de protones a largo plazo desarrollan más frecuentemente lesiones preneoplásicas. La erradicación de *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección endoscópica de un cáncer gástrico precoz reduce la incidencia de tumores metacrónicos. 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; el tratamiento erradicador es una alternativa razonable aunque no se identifique la infección por *H. pylori* en los pacientes con linfoma MALT. Se han presentado diversas innovaciones diagnósticas, como algunas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa a partir de biopsias gástricas o jugo gástrico. La eficacia del tratamiento triple estándar es claramente insuficiente. La superioridad de la terapia “secuencial” sobre la triple estándar no está definitivamente establecida. La terapia “concomitante” es más eficaz y más sencilla que la “secuencial”. Tras el fracaso de la terapia triple estándar, el tratamiento de segunda línea durante 10 días con levofloxacin es eficaz, y además es más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia con bismuto. La terapia triple con levofloxacin es también una prometedora alternativa tras el fracaso de los tratamientos “secuencial” y “concomitante”. Las quinolonas de nueva generación, como el

KEYWORDS

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

moxifloxacin, podrían ser útiles como tratamiento erradicador, sobre todo de rescate. Tras el fracaso de un tratamiento triple con claritromicina y otro con levofloxacin, una combinación cuádruple con bismuto es una alternativa aceptable. Incluso tras el fracaso de 3 tratamientos erradicadores, una cuarta terapia de rescate empírica (con rifabutina) puede ser efectiva.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Helicobacter pylori-related diseases

Abstract This article summarizes the main conclusions drawn from the presentations on *Helicobacter pylori* at Digestive Disease Week 2013. Knowledge of this infection among the general population continues to be extremely limited. *H. pylori* is the main cause of “aging” of the human stomach. In developed countries, the prevalence of *H. pylori* infection has decreased but continues to be considerable. In most countries, clarithromycin and metronidazole resistance rates are markedly high. *H. pylori* eradication improves the symptoms of functional dyspepsia, but only in a minority of patients. The frequency of idiopathic peptic ulcers seems to be rising and their prognosis is worse. Most patients with gastric cancer have, or have had, prior *H. pylori* infection. The risk of developing preneoplastic lesions depends on the type (strain) of the microorganism. To prevent the development of gastric cancer, eradication therapy should be administered early (before the development of intestinal metaplasia). Among *H. pylori*-infected patients, those who receive long-term treatment with proton pump inhibitors more frequently develop preneoplastic lesions. In patients who undergo endoscopic resection of early gastric cancer, *H. pylori* eradication reduces the incidence of metachronous tumors. Eradication therapy induces regression of MALT lymphoma in most patients and tumoral recurrence in the long term is exceptional; eradication is a reasonable option even when *H. pylori* infection has not been identified in patients with MALT lymphoma. Several diagnostic innovations were presented, such as some polymerase chain reaction techniques for use in gastric biopsy specimens or gastric juice. The efficacy of triple standard therapy is clearly inadequate. The superiority of “sequential” therapy over standard triple therapy has not been definitively established. “Concomitant” therapy is more effective and is simpler than “sequential” therapy. After failure of standard triple therapy, second-line levofloxacin-based schemes for 10 days are effective and are also simpler and better tolerated than bismuth-based quadruple therapy. Levofloxacin-based triple therapy is also a promising alternative after failure of “sequential” and “concomitant” therapies. New-generation quinolones, such as moxifloxacin, could be useful as eradication therapy, especially as rescue therapy. After failure of clarithromycin-based triple therapy, followed by that of levofloxacin-based triple therapy, a bismuth-based quadruple scheme is an acceptable alternative. Even after the failure of 3 eradication therapies, a fourth empirical rescue therapy (with rifabutin) can be effective.

© 2013 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*

A pesar de que la infección por *H. pylori* se identificó hace más de 30 años y supone un problema sanitario de primer or-

den, el conocimiento de los aspectos epidemiológicos de esta infección por la población general sigue siendo muy escaso. Así, una encuesta realizada en Brooklyn (Estados Unidos) puso de manifiesto que solo el 19% de la población encuestada conocía la localización correcta de la infección, el 3,6% el modo de transmisión, el 12% las enfermedades a las que se asociaba y el 0% los métodos diagnósticos disponibles¹. Por tanto, es evidente que es preciso realizar campañas educativas, ya sea desde atención primaria o desde los medios de comunicación, para lograr incrementar el nivel de conocimiento sobre la infección por *H. pylori* de la población general.

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. En este sentido se ha sugerido que no sería la edad per se sino la infección por *H. pylori* la principal responsable del “envejecimiento” de la mucosa gástrica. Genta et al² estudiaron las lesiones histológicas de la mucosa gástrica en función de la edad y de la infección por *H. pylori* en aproximadamente 600.000 pacientes. Observaron que en las zonas con baja prevalencia de *H. pylori* (< 6%), la mitad de los pacientes continuaba teniendo una mucosa gástrica “sana” a los 78 años; mientras que en las zonas de elevada prevalencia de la infección (> 12%), la mitad de los pacientes ya tenía lesiones gástricas tradicionalmente asociadas al envejecimiento (como metaplasia intestinal). En conclusión, la infección por *H. pylori* parece ser la principal responsable de las lesiones que aparecen con la edad en el estómago humano.

Se ha sugerido que, afortunadamente, 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 en el que se demostraba un descenso en la prevalencia de *H. pylori* en pacientes (con lesiones endoscópicas) durante las últimas 4 décadas³. De este modo, la prevalencia de *H. pylori* fue significativamente menor en la época más reciente (desde el año 2010 hasta la actualidad) (35%) que en la década de los setenta (75%) y de los noventa (53%). Asimismo se demostró un descenso paralelo en la frecuencia de metaplasia intestinal, lo que permite pronosticar que la incidencia de cáncer gástrico disminuirá también en el futuro próximo en Japón³. No obstante, a pesar de la innegable disminución en la frecuencia de infección, 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*.

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 Bután puso de manifiesto que el 86% de sus habitantes estaba infectado por *H. pylori*⁴. Prevalencias de infección incluso superiores se han descrito en Siberia, donde el 90% de la población adulta está infectado⁵.

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 periódicos en cada área geográfica en concreto⁷. En la pasada DDW, diversos estudios pusieron de manifiesto las elevadas tasas de resistencia a la claritromicina: 15% en India⁸, 20% en Japón⁹, 21% en España¹⁰, 24-31% en Italia¹⁰⁻¹² y 28% en Corea¹³. Con respecto a la evolución temporal de dichas resistencias, un estudio japonés presentado

en la DDW ha constatado un notable incremento en la prevalencia de resistencia a claritromicina, desde un 10% en el año 2001 hasta el 25% en el año 2010⁹.

Igualmente, las tasas de resistencia al metronidazol son también considerablemente elevadas: 26% en Taiwán¹⁴, 28-35% en Italia^{11,12}, 36% en India⁸, 40% en Tailandia¹⁵ y 44% en Corea. Por último, las resistencias al levofloxacino son cada vez más altas: 21% en Italia¹² y 36% en Corea¹³.

Rew et al¹³ presentaron en la DDW de este año un estudio aleatorizado en el que se comparaba la administración de un tratamiento triple estándar empírico frente a otro basado en los resultados del cultivo y antibiograma. Las tasas de erradicación fueron, respectivamente, del 69 y del 94%, recalando la utilidad de conocer la susceptibilidad bacteriana, sobre todo en áreas como Corea, donde las resistencias antibióticas son frecuentes (28% a claritromicina, 44% a metronidazol y 36% a levofloxacino)¹³.

No obstante siguen habiendo zonas geográficas con tasas de resistencia a la claritromicina muy bajas, como es el caso de Taiwán¹⁴ (11%) o Tailandia (donde en un estudio presentado en la DDW todas las cepas aisladas fueron sensibles a este antibiótico)¹⁵.

El estudio genético se está haciendo imprescindible en muchas enfermedades y la infección por *H. pylori* no podía ser una excepción. Autores japoneses llevaron a cabo la secuenciación del genoma completo de *H. pylori* para estudiar las mutaciones del genoma que se asociaban a la resistencia a la claritromicina^{14,16}, detectando nuevos polimorfismos que permitirán su diagnóstico molecular más preciso.

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 antisecretor empírico y la realización de una prueba no endoscópica para *H. pylori* y tratamiento si es positiva (esto es, la estrategia “test and treat”)¹⁷. Aunque esta última estrategia se ha recomendado por diversas conferencias de consenso, la asociación entre infección por *H. pylori* y dispepsia continúa siendo controvertida¹⁸.

Una de las limitaciones fundamentales de los estudios que hasta ahora se han realizado en pacientes dispépticos es su corto período de seguimiento, siendo excepcionales los que incluyen más de 5 años. En la última DDW se presentaron los resultados de un estudio italiano en el que se incluyeron más de 100 pacientes con dispepsia funcional en los que se había erradicado la infección por *H. pylori* y, posteriormente, habían sido seguidos a lo largo de 15 años¹⁹. Se constató una mejoría sintomática en el 25% de los pacientes, reforzando el papel beneficioso —si bien discreto— de la erradicación de *H. pylori* en la dispepsia funcional. La necesaria lectura del “vaso medio vacío” es, sin embargo, que el 75% de los pacientes continuaba presentando síntomas dispépticos 15 años después de haber sido erradicada la infección.

Úlceras pépticas *Helicobacter pylori*-negativas

Aunque en nuestro medio²⁰ 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 bajas²¹. 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 presentado en la pasada DDW, en el que se analizó la frecuencia de infección en más de 1.000 pacientes con úlcera péptica²². La prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con úlcera duodenal fue del 85% durante los años 1996-1997, cifra que descendió hasta el 61% en los años 2011-2012. Por su parte, la prevalencia de la infección en los pacientes con úlcera gástrica era del 70% en el primer período y de tan solo el 50% en el segundo. Globalmente, combinando las úlceras duodenales y gástricas, la prevalencia de *H. pylori* descendió desde el 85% en 1996-1997 hasta el 68% en 2011-2012. No obstante, es preciso señalar que los autores no aportan información sobre los métodos empleados para diagnosticar la infección por *H. pylori*, lo que supone una importante limitación. Por otra parte, no se aporta información acerca de la frecuencia de la toma de AINE, lo que hace difícil interpretar los datos.

Otro estudio presentado en la DDW constató que los pacientes con úlceras *H. pylori*-negativas tienen un peor pronóstico (consecuencia de una recidiva hemorrágica más frecuente), especialmente si no refieren toma de AINE y se trata, por tanto, de úlceras pépticas idiopáticas²³.

Infección por *Helicobacter pylori* y adenocarcinoma gástrico

Actualmente está bien establecido que la infección por *H. pylori* se asocia al desarrollo de adenocarcinoma gástrico, pero el porcentaje de este tipo de tumores que se explican por la infección no está bien establecido. En un interesante estudio presentado este año en la DDW se evaluó la presencia de infección por *H. pylori* mediante histología, test rápido de la ureasa y, lo que es más importante, serología (como es sabido, la atrofia gástrica que habitualmente acompaña al adenocarcinoma gástrico puede negativizar falsamente los métodos diagnósticos basados en la biopsia gástrica)²⁴. De este modo, el porcentaje de pacientes con cáncer gástrico y ausencia de infección por *H. pylori* fue de tan solo el 2,3%.

Todavía es una incógnita por qué el riesgo de presentar un cáncer gástrico es mucho mayor en algunos pacientes infectados por *H. pylori* que en otros. Un interesante estudio presentado en la DDW evaluó 2 poblaciones procedentes de Vietnam y de Bangladesh, 2 países asiáticos con muy distinta incidencia de cáncer gástrico (alta en el primero y baja en el segundo)²⁵. Aproximadamente 500 pacientes de cada país fueron sometidos a una gastroscopia con obten-

ción de biopsias gástricas. Curiosamente, la prevalencia de infección por *H. pylori* fue más elevada entre los pacientes de Bangladesh que de Vietnam (el 60 frente al 44%), a pesar de que el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico es mayor en este último país. Sin embargo, las lesiones histológicas (fundamentalmente atrofia y metaplasia intestinales) sí fueron más frecuentes entre los vietnamitas, lo que sugiere, en primer lugar, que la gravedad de las lesiones histológicas no va siempre paralela a la frecuencia de infección por *H. pylori* y, en segundo lugar, que el riesgo de desarrollar lesiones preneoplásicas (y, por tanto, cáncer gástrico), probablemente depende no solo de la presencia de *H. pylori*, sino del tipo —cepa— del microorganismo que coloniza la mucosa gástrica.

En este mismo sentido, un grupo de investigadores italianos demostró, en un interesante estudio presentado este año en la DDW, que el perfil genotípico de *H. pylori* de los familiares de pacientes diagnosticados de cáncer gástrico es especialmente virulento, y que esto podría explicar la elevada frecuencia de lesiones preneoplásicas que presentan²⁶.

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 preneoplásicas²⁷. En este sentido, en la DDW se presentó la experiencia de un grupo japonés en 20 pacientes que habían desarrollado un cáncer gástrico a pesar de haberse comprobado la erradicación de *H. pylori* al menos 3 años antes²⁸. La indicación del tratamiento erradicador había sido: úlcera gástrica (13 pacientes), cáncer gástrico (4 pacientes), úlcera duodenal (2 pacientes) y linfoma gástrico (1 paciente). Aunque el grado de atrofia gástrica había disminuido en el momento de diagnosticarse el cáncer gástrico (en comparación con cuando fue administrado el tratamiento erradicador), las lesiones de metaplasia intestinal permanecieron invariables. 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 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.

La supresión ácida mantenida contribuye al desarrollo de una gastritis de predominio en el cuerpo gástrico. Este hecho puede acelerar el proceso de pérdida de glándulas especializadas y conlleva el desarrollo de una gastritis atrófica. Por ello se ha sugerido que en pacientes que van a requerir tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) de manera continuada se debería investigar sistemáticamente la infección por *H. pylori* y tratarla²⁹. Un estudio presentado en la DDW evaluó la presencia de lesiones histológicas gástricas en función de la ingesta de IBP³⁰. Se

demonstró la presencia de gastritis predominantemente corporal en más del 40% de los pacientes que habían recibido IBP durante más de 1 mes, mientras que esta lesión solo se constató en el 18% de los que no habían sido tratados con estos fármacos. Además, la frecuencia de metaplasia intestinal —una lesión precursora del cáncer gástrico— fue también más frecuente entre los pacientes tratados con IBP (el 30 frente al 10%).

Las técnicas de resección endoscópica se utilizan para tratar los tumores gástricos en estadios iniciales. Se ha sugerido que 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, aunque este aspecto sigue siendo controvertido. Un estudio presentado en la DDW revisó retrospectivamente un grupo de 374 pacientes que habían sido sometidos a una resección endoscópica por un cáncer gástrico precoz y, posteriormente, habían sido seguidos durante al menos 1 año³¹. Durante dicho seguimiento se describió el desarrollo de cáncer gástrico —metacrónico— en el 15% de los pacientes infectados por *H. pylori* (ya fuera porque no se hubiera administrado tratamiento erradicador o porque este hubiera fracasado) y tan solo en el 5,6% de los que eran *H. pylori*-negativos (ya fuera porque se hubiera erradicado la infección o porque esta no estuviera presente inicialmente). En resumen, tras la resección endoscópica de un tumor gástrico en estadio inicial, la persistencia de la infección por *H. pylori* se asocia con el desarrollo de lesiones metacrónicas durante el seguimiento.

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 limitado³². Los resultados de 2 estudios presentados en la DDW confirman la buena evolución de los pacientes con linfoma gástrico MALT tras la erradicación de *H. pylori* a largo plazo^{33,34}. A modo de ejemplo, en un estudio en el que se incluyeron más de 200 pacientes con linfoma MALT de bajo grado se alcanzó la remisión completa en el 88% de los casos después de la erradicación de *H. pylori*, tras una media de seguimiento de más de 5 años, y la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 7 años fue del 95%³⁴.

Aunque la mayoría de los pacientes con linfoma MALT están infectados por *H. pylori*, en una minoría de los casos no se logra identificar la bacteria³². Se ha sugerido que, ante la duda de que se trate de un falso resultado *H. pylori*-negativo, estos pacientes deberían recibir también tratamiento erradicador. Así, un grupo alemán administró tratamiento antibiótico a pacientes con estas características (linfoma MALT sin infección concomitante por *H. pylori*) y comprobó una evolución favorable (remisión completa o enfermedad residual mínima) en aproximadamente la mitad de ellos³⁵.

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

Los resultados de los métodos “invasivos” (basados en la biopsia gástrica), fundamentalmente el test rápido de la ureasa, pueden ser falsamente negativos en pacientes con gastritis atrófica y metaplasia intestinal, probablemente debido a la menor densidad de *H. pylori* que coloniza la mucosa gástrica en estos casos, que son, precisamente, los que tienen un mayor riesgo de desarrollar un cáncer gástrico. En la DDW se presentó un nuevo método basado en la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que era capaz de amplificar 10 fragmentos de ADN de 5 regiones diferentes de la bacteria al mismo tiempo³⁶. Se incluyeron pacientes con gastritis atrófica o metaplasia intestinal en los que el test de la ureasa hubiera sido negativo y en ellos se realizó la técnica de PCR mencionada (a partir de las mismas biopsias gástricas), que resultó ser positiva en un considerable porcentaje de los pacientes.

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* y la realización del antibiograma se basan en la toma de biopsias gástricas para cultivar la bacteria. La obtención de estas biopsias, no obstante, está sometida al error de muestreo, pues la distribución del microorganismo en la mucosa gástrica no es difusa, sino parcheada y heterogénea. Además, aunque puede considerarse una técnica muy segura, la obtención de biopsias no está totalmente exenta de riesgos. En la pasada DDW se presentó un estudio en el que se realizaba la PCR a partir de muestras de jugo gástrico obtenido por aspiración durante la gastroscopia³⁷. Aunque se confirmó la factibilidad del cultivo a partir de las muestras de jugo gástrico, su sensibilidad fue menor que la del cultivo tradicional realizado a partir de las biopsias gástricas, por lo que es preciso continuar mejorando esta prometedora técnica.

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 estudio para valorar la precisión diagnóstica de este método, y calculó que tenía un elevado valor predictivo negativo (95%) pero, sin embargo, un bajo valor predictivo positivo (75%) para la detección de gastritis atrófica³⁸. Por tanto, un resultado negativo del “GastroPanel” permitiría excluir con elevada seguridad la presencia de estas lesiones preneoplásicas, mientras que un resultado positivo implicaría la realización de un número considerable de endoscopias innecesarias.

La determinación de gastrina y pepsinógeno se ha empleado también para valorar la mejoría de las lesiones atróficas de la mucosa gástrica tras la erradicación de *H. pylori*. Así, un estudio presentado en la DDW evaluó dichos cambios en pacientes con gastritis atrófica inicial a lo largo de 6 años³⁹. Tras este seguimiento tan prolongado, los autores demostraron una mejoría evidente de la función gástrica, estimada por un progresivo incremento de las concentraciones de pepsinógeno y una reducción paralela de los valores séricos de gastrina³⁹.

Tratamientos erradicadores de *Helicobacter pylori*

Tratamientos de primera línea

Las terapias triples tradicionales, que combinan un IBP junto con 2 antibióticos, siguen siendo ampliamente recomendadas como de primera línea. De hecho, como ha sido confirmado en la DDW de este año, dicho tratamiento continúa siendo eficaz en algunas regiones geográficas, como Singapur, donde alcanza cifras de erradicación superiores al 90%⁴⁰. Sin embargo, recientemente se ha comprobado que las tasas de curación con el tratamiento triple convencional se sitúan en muchos países por debajo del 80%⁴¹. A modo de ejemplo, varios estudios coreanos presentados en la DDW han puesto de manifiesto que la eficacia del tratamiento triple estándar (IBP, claritromicina y amoxicilina) oscila entre el 69 y el 76%^{13,42,43}.

Por tanto, es evidente que se precisan nuevas estrategias para el tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori*. A continuación se resumen las más relevantes presentadas en la DDW.

Antisecreción ácida potente

Los resultados de la triple terapia clásica parecen depender, al menos en parte, del grado y de la duración de la antisecreción ácida lograda con los IBP^{44,45}. En este sentido se han presentado en la DDW los resultados de varios estudios que sugieren que las dosis más elevadas de IBP (o su administración en varias tomas a lo largo del día) incrementan la eficacia del tratamiento erradicador^{15,42}. A modo de ejemplo, la administración de una triple terapia con 60 mg de lansoprazol cada 12 h junto con claritromicina y amoxicilina durante 14 días logró curar la infección en el 100% de los pacientes (si bien es cierto que todos ellos estaban infectados por cepas sensibles a la claritromicina)¹⁵. Los pacientes metabolizadores (CYP2C19) rápidos son los que más se benefician de esta estrategia de administrar dosis elevadas de IBP¹⁵.

Terapia triple durante 14 días

En un estudio llevado a cabo en Tailandia se comparó una terapia triple clásica administrada durante 7 y 14 días y se comprobó que el tratamiento más prolongado era más eficaz (el 100 frente al 93%)¹⁵. Esta ventaja terapéutica fue especialmente patente en los pacientes metabolizadores (CYP2C19) rápidos. No obstante, como se ha mencionado previamente, es preciso tener en cuenta que la tasa de resistencia a claritromicina en este estudio fue nula¹⁵.

Terapia triple con diferentes esquemas posológicos de amoxicilina

Furuta et al⁴⁶ trataron a un grupo de pacientes infectados por *H. pylori* susceptibles a la claritromicina con una terapia triple con un IBP, claritromicina y amoxicilina a dosis de 750 mg/12 h, 500 mg/8 h o 500 mg/6 h durante 1 semana, alcanzando tasas de erradicación del 84, 97 y 100%, respectivamente.

Terapia triple junto con probióticos

Se ha sugerido que la adición de probióticos al tratamiento erradicador estándar podría incrementar su eficacia y reducir la incidencia de efectos adversos, aunque esta posibilidad es controvertida¹⁸. Así, durante la DDW se presentó un estudio aleatorizado en el que el uso de *Lactobacillus reuteri* no fue capaz de incrementar la tasa de erradicación de la terapia triple estándar (el 75 frente al 66%, aunque no se puede descartar un error tipo *beta* por el reducido tamaño muestral), aunque sí favoreció la tolerancia del tratamiento⁴⁷.

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 más⁴⁸.

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 antibiótico⁴⁸. Así, Fiorini et al¹¹ constataron que en presencia de resistencia a la claritromicina, el tratamiento “secuencial” obtenía una tasa de erradicación tan alta como del 90%.

En este sentido, en áreas geográficas con una alta tasa de resistencia a la claritromicina se ha recomendado, como primera línea, tanto un tratamiento cuádruple “secuencial” (sin bismuto) como una cuádruple terapia con bismuto²⁹. Los resultados del estudio que ha comparado por primera vez ambos tratamientos se presentó este año en la DDW. Así, Liu et al⁴⁹ aleatorizaron a un grupo de pacientes de Hong Kong a recibir durante 10 días una cuádruple terapia “secuencial” o una cuádruple con bismuto, y demostraron una eficacia similar con ambas pautas (el 89 frente al 93%).

No obstante, los resultados de la últimamente tan citada terapia “secuencial” deberían analizarse cuidadosa y críticamente⁴⁸. Los resultados de los estudios llevados a cabo en Italia han sido, en general, satisfactorios, pero no siempre extrapolables a otras áreas geográficas⁴⁸. En concreto, en España, 2 estudios previos han evaluado el tratamiento “secuencial” y han demostrado una tasa de curación “discreta” (84%)⁵⁰ o incluso “inaceptable” (76%)⁵¹. En la DDW de este año se han presentado 8 estudios que han evaluado la eficacia del tratamiento “secuencial” en distintos países y, aunque en algunos los resultados han sido buenos (sobre todo en Italia, con curaciones superiores al 80%)^{11,40,52,53}, en otros las tasas de erradicación han sido decepcionantes⁵⁴⁻⁵⁷.

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 terapia “secuencial” y la triple clásica, y se concluía que ambas eran similares (con eficacias inferiores al 80% con cualquiera de los 2 tratamientos)⁵⁷. Estos resultados son superponibles a los obtenidos en otro estudio aleatorizado realizado en Perú y también presentado en la DDW, donde las tasas de erradicación

con el tratamiento “secuencial” y triple estándar fueron también similares (e igualmente inferiores al 80%)⁵⁵.

Finalmente se han presentado en la DDW 2 metaanálisis (en niños y en adultos) que demuestran que la terapia “secuencial” es, globalmente, más eficaz que la triple estándar, siempre que esta última se administre de 7 a 10 días; pero esta ventaja desaparece cuando el tratamiento triple se prescribe durante 14 días^{58,59}. Por otra parte, en dichos metaanálisis la eficacia media del tratamiento “secuencial” en los niños fue de solo el 79% y en adultos un poco más alta, del 84%⁵⁹.

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 se aprecia una tendencia a una menor eficacia en los estudios más recientes. 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.

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%, aproximadamente⁶⁰⁻⁶². En la DDW de este año se han presentado 4 estudios que han evaluado la eficacia del tratamiento “concomitante” en distintos países, con cifras de erradicación que, salvo excepciones⁵⁶, alcanzan o superan el 90%^{10,40,52}.

Diversos estudios comparativos presentados este año en la DDW apuntan a una discreta mayor eficacia del tratamiento cuádruple “concomitante” en comparación con el “secuencial”. Así, un estudio constató tasas de erradicación del 97 y el 93%, respectivamente, cuando ambas terapias eran administradas durante 10 días⁴⁰, mientras que en otro estudio en el que la duración del tratamiento fue de 14 días estas cifras fueron del 81 y el 76%⁵⁶. Por último, en un estudio multicéntrico español en el que se incluyeron 342 pacientes, la erradicación “por intención de tratar” fue del 90% con el tratamiento “concomitante” y del 86% con el “secuencial”⁵². El cumplimiento y la tolerancia fueron similares para ambas terapias. Aunque más de la mitad de los pacientes tuvo efectos adversos, en su mayoría estos fueron leves o moderados y de corta duración⁵². Aunque en ninguno de los estudios mencionados previamente las diferencias de eficacia entre el tratamiento “concomitante” y el “secuencial” fueron estadísticamente significativas, se observa una tendencia evidente a una ventaja con el tratamiento “concomitante”.

Así, hasta el momento se han realizado 6 estudios en los que se compara, mediante un diseño aleatorizado, el tratamiento “secuencial” frente al “concomitante” con una duración similar^{40,56,63-66} y el metaanálisis de estos demuestra una mayor eficacia (“por intención de tratar”) con el trata-

miento “concomitante” (*odds ratio*: 1,51; intervalo de confianza del 95%, 1,06-2,14).

Finalmente, algunos autores han sugerido que, al igual que ocurre con la terapia triple estándar, la eficacia del tratamiento “concomitante” podría incrementarse al “optimizarlo” mediante el empleo de dosis altas de IBP y la prolongación del tratamiento hasta los 14 días. Así, un estudio multicéntrico llevado a cabo en España y en Italia evaluó un tratamiento “concomitante” durante 2 semanas con 40 mg de omeprazol cada 12 h (junto con amoxicilina, claritromicina y metronidazol)¹⁰. La eficacia erradicadora fue del 92%, a pesar de la elevada tasa de resistencias a la claritromicina (22%). Más aún, se comprobó cómo el tratamiento “concomitante” era eficaz incluso en los casos resistentes a la claritromicina o en aquellos con doble resistencia a la claritromicina y al metronidazol¹⁰.

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 más⁷. Con esta novedosa pauta se había logrado curar la infección (“por intención de tratar”) en el 97% de los pacientes en un estudio previo⁶⁷. Estos buenos resultados se han confirmado en nuestro medio, en el que se ha descrito una eficacia del 90% al emplear una terapia híbrida optimizada (durante 14 días y con dosis elevadas de IBP)^{10,68}. No obstante, los resultados no han sido siempre tan buenos. Así, en la DDW de este año se presentó un estudio italiano en el que se alcanzó con el tratamiento híbrido una tasa de erradicación de tan solo el 80%⁵³.

Tratamientos de segunda línea

Una pregunta que se plantea frecuentemente en la práctica clínica es qué hacer cuando fracasa la terapia triple con un IBP, amoxicilina y claritromicina, el tratamiento más frecuentemente prescrito en nuestro medio. El objetivo de un trabajo presentado en la DDW fue realizar un metaanálisis de los estudios que evalúan la eficacia de los tratamientos de segunda línea cuando fracasa esta terapia triple⁶⁹. Así, la eficacia del tratamiento de segunda línea con un IBP, levofloxacino y amoxicilina (14 estudios y 1.989 pacientes) fue del 74%, y esta era mayor cuando el tratamiento se administraba durante 10 días en lugar de 7 (el 82 frente al 67%). Para el tratamiento con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol (24 estudios, 1.937 pacientes), la eficacia erradicadora fue del 77%. Finalmente, en el caso de retratar con un IBP, amoxicilina y metronidazol (18 estudios, 1.357 pacientes), la eficacia erradicadora era del 90%. De este modo se concluyó que cuando fracasa como tratamiento de primera línea la terapia triple con un IBP, amoxicilina y claritromicina, las mejores opciones de rescate son la combinación de un IBP, amoxicilina y metronidazol, o un IBP, levofloxacino y amoxicilina durante 10 días, aunque la cuádruple terapia con bismuto es también una opción válida⁶⁹.

Cuando fracasa un tratamiento triple estándar, tradicionalmente se ha recomendado una terapia cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol⁶. Sin embargo, en algunos países no está comercializado el bismuto y en otros, como el nuestro, hay dificultades para obtener la tetraciclina. 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. Más recientemente se ha sugerido que una combinación triple con levofloxacino podría representar una alternativa más apropiada en esta situación, al tener una eficacia al menos similar a la de la cuádruple terapia con bismuto y asociarse a una menor incidencia de efectos adversos⁷⁰. Estos alentadores resultados con levofloxacino han sido confirmados recientemente 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), que alcanzó la erradicación en el 74% de los casos⁷¹.

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 un tratamiento erradicador, una combinación triple con moxifloxacino (junto con un IBP y amoxicilina durante 14 días) lograba curar la infección en el 75% de los casos, una cifra similar a la alcanzada con el tratamiento cuádruple con bismuto⁷².

Los tratamientos cuádruples sin bismuto, que incluyen un IBP, amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol, administrados tanto de forma “secuencial” como “concomitante”, se utilizan cada vez más 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 presentado en la DDW fue evaluar la eficacia de un tratamiento triple con levofloxacino (IBP, amoxicilina y levofloxacino)^{73,74}. Las tasas de erradicación tras el fracaso de las terapias “secuencial” y “concomitante” fueron, respectivamente, del 74 y del 71%. 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 sin bismuto.

Tratamientos de tercera línea

Actualmente, cuando fracasa un primer tratamiento erradicador con una terapia triple estándar, en nuestro medio se administra habitualmente un tratamiento triple con levofloxacino¹⁸. Sin embargo, este último tratamiento fracasa en aproximadamente un tercio de los casos, planteándose entonces una situación especialmente problemática. Un estudio multicéntrico español presentado en la DDW ha evaluado la eficacia de una terapia cuádruple con bismuto como tercer tratamiento erradicador en estas circunstancias⁷⁵. La eficacia “por intención de tratar” fue del 67% y la

tolerancia del tratamiento fue buena, lo que sugiere que una combinación cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol es una alternativa aceptable y segura tras el fracaso de un tratamiento triple con claritromicina y otro con levofloxacino.

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. Se ha sugerido que la rifabutina podría representar una alternativa en este complejo escenario⁷⁶. En la DDW se presentaron los resultados de un estudio multicéntrico español 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 121 pacientes, con lo que se logró curar la infección en aproximadamente la mitad de ellos⁷⁷. Se describieron efectos adversos en un tercio 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 en 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* CagA positiva⁷⁸. 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 era ineficaz y, por otra, que el aclaramiento espontáneo de la infección es un fenómeno frecuente. No obstante, el estudio de la respuesta serológica (IgG determinada mediante ELISA) puso de manifiesto que los sujetos que aclararon la infección tuvieron unos títulos serológicos frente al CagA más elevados y precoces, lo que podría tener utilidad en la predicción de la respuesta a la vacuna⁷⁸.

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 infección⁵⁰. En la DDW se presentó un estudio coreano en el que se evaluaba la frecuencia de recurrencia de la infección, que fue del 4% anual⁷⁹. Estos resultados coinciden con los obtenidos en un estudio multicéntrico español realizado hace pocos años, en el que tras un total de 3.650 pacientes-año de seguimiento se detectó una tasa anual de recurrencia de la infección del 2,1%⁸⁰.

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 que la infección por *H. pylori* se identificó hace más de 30 años, el conocimiento de los aspectos epidemiológicos de esta infección por la población general sigue siendo muy escaso.
- Es la infección por *H. pylori*, y no la edad *per se*, la principal responsable del “envejecimiento” de la mucosa gástrica.
- 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 sociosanitarias, una relevante tasa de infección por *H. pylori*.
- Las tasas de resistencia a la claritromicina y al metronidazol son notablemente altas en la mayoría de los países.
- La erradicación de *H. pylori* mejora los síntomas de la dispepsia funcional, aunque solo en una minoría de los pacientes.
- La frecuencia de úlceras pépticas idiopáticas —no relacionadas con *H. pylori* ni con AINE— parece estar incrementándose; los pacientes que presentan estas úlceras tienen un peor pronóstico.
- La gran mayoría de pacientes con cáncer gástrico están o han estado infectados previamente por *H. pylori*.
- El riesgo de desarrollar lesiones preneoplásicas depende del tipo —cepa— del microorganismo.
- 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.
- Entre los pacientes infectados por *H. pylori*, los tratados con IBP a largo plazo desarrollan más frecuentemente lesiones preneoplásicas.
- 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.
- 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. El tratamiento erradicador es una alternativa razonable aunque no se identifique la infección por *H. pylori*.
- Se han presentado diversas innovaciones diagnósticas, como algunas técnicas de PCR a partir de biopsias gástricas o jugo gástrico.
- La eficacia del tratamiento triple estándar es claramente insuficiente. Aunque se han descrito diversas estrategias para incrementar dicha eficacia (como aumentar la dosis del IBP o de la amoxicilina, prolongar la duración del tratamiento, asociar probióticos, etc.), los resultados no son, en general, suficientemente satisfactorios.
- La superioridad de la terapia “secuencial” sobre la triple estándar no está definitivamente establecida.
- La terapia “concomitante” es más eficaz y más sencilla que la “secuencial”.
- 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 con bismuto.
- 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, podrían ser útiles como integrantes del tratamiento erradicador, sobre todo de rescate.
- Tras el fracaso de un tratamiento triple con claritromicina y otro con levofloxacino, una combinación cuádruple con bismuto es una alternativa aceptable.
- 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. Atluri S, Olaywi M, Changela K, Linn S, Howells A, Anand S. Public awareness and knowledge about *Helicobacter pylori* among a typical downtown urban population. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S330.
2. Genta RM, Lash RH, Cryer BL, Sonnenberg A. *Helicobacter* infection is the major determinant of aging in the gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S44.
3. Kamada T, Ito M, Manabe N, Kimura Y, Tsukamoto M, Murao T, et al. Time trends in *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia based on the 1970s, 1990s, and 2010s results in a 40-year comparison study of Japanese patients. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S53.
4. Dorji D, Wangdi TD, Malaty HM, Wangchuk K, Yangzom D, Richter JM. The first report on the prevalence and epidemiology of *Helicobacter pylori* in Bhutan. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S6.
5. Tsukanov VV, Amelchugova OS, Vasyutin AV, Tretyakova OV. Ethnic differences of uninvestigated dyspepsia and atrophic gas-

- tritis prevalence in Mongoloids and Europoids of Eastern Siberia over 45 years old. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S511.
6. 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.
 7. Tepes B, O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012. *Helicobacter*. 2012;17 Suppl 1:36-42.
 8. Das R, Gehlot V, Das K, Mukhopadhyay AK, Mahant S. Gene mutations of 23S rRNA is associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from North Indian patients. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S337-8.
 9. Tsuji N, Okumura N, Taniike S, Takaba T, Matsumoto N, Kono M, et al. Time trends for *Helicobacter pylori* eradication rate of the first-line and second-line Japanese regimens and clarithromycin resistance. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1: S332.
 10. Molina-Infante J, Romano M, Fernández Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. 14-day, high-dose acid suppression, non-bismuth quadruple therapies (hybrid vs. concomitant) for *Helicobacter pylori* Infection: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S53.
 11. Fiorini G, Vakil NB, Castelli V, Saracino IM, Zaccaro C, Ricci C, et al. High eradication rate with sequential therapy in naïve *Helicobacter pylori* patients with multi-resistant strains. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S336.
 12. Castelli V, Vakil NB, Fiorini G, Saracino IM, Zaccaro C, Ricci C, et al. Levofloxacin resistance and multi-drug resistant *H. pylori* strains are prevalent in Italy. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S335-6.
 13. Rew J-S, Park S-Y, Ki H-S, Jun CH, Park C-H, Kim H-S, et al. An antimicrobial susceptibility-guided versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in patients with gastric epithelial neoplasm. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1: S331.
 14. Liou J-M, Chen C-C, Chang C-Y, Wu C-Y, Wu J-Y, Chang W-H, et al. Primary genotypic resistance of *Helicobacter pylori* and its relations with virulence factors - a multicenter surveillance program in Taiwan. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S329.
 15. Prasertpetmanee S, Mahachai V, Vilaichone R-K. Improved efficacy of PPI - amoxicillin - clarithromycin triple therapy for *H. pylori* eradication in low clarithromycin resistance areas or for tailored therapy. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S332.
 16. Iwamoto k, Tanahashi T, Okada R, Yoshida Y, Kikuchi K, Keida Y, et al. Genomic structure of clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* using next generation sequencing. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S334.
 17. Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4:e32.
 18. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:340-74.
 19. Di Mario F, Ferrara F, Dal Bò N, Slongo T, Heras Salvat H, Schiavinato A, et al. Is *H. pylori* eradication useful in the improvement of dyspepsia?: A 15 years study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S680-1.
 20. 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.
 21. Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30: 791-815.
 22. Kim BW, Chung WC, Kim TH, Lim C-H, Jun E-J, Kim JI, et al. Trends of peptic ulcer disease in Korea: serial multi-center surveys over two decades. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S478.
 23. Chason RD, Reisch J, Rockey DC. Peptic ulcer bleeding: patients with *Helicobacter pylori* have more favorable outcomes regardless of NSAID use. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S507.
 24. Kwak HW, Choi IJ, Cho SJ, Yeul Lee J, Gyoo Kim C, Kim Y-I, et al. Clinicopathological characteristics of gastric cancer according to the *Helicobacter pylori* infection status in a region of high prevalence of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S325.
 25. Matsuhisa T, Sang LK, Aftab H. Comparison of gastric mucosa between Vietnamese (Southeast Asia) and Bangladeshi (South Asia). *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S329.
 26. Cannizzaro R, Zanussi S, Canzonieri V, Basaglia G, De Re V, Fornasari M, et al. *Helicobacter pylori* virulence factors in first degree relatives of gastric cancer patients. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S324.
 27. 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.
 28. Nebiki H, Yamasaki T, Sasaki E, Satoh H, Tanigawa T, Watanabe T, et al. Clinicopathological features of gastric cancer that developed 3 years or more after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S326.
 29. 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.
 30. Kumar K, Coss E, Iqbal R, Cryer BL, Park C, Genta RM. Proton pump inhibitor use in patients with *Helicobacter* gastritis is associated with a high prevalence of corpus-predominant gastritis and intestinal metaplasia. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S330.
 31. Kim Y-I, Kook M-C, Kwak H-W, Cho S-J, Yeul Lee J, Gyoo Kim C, et al. The association between *Helicobacter pylori* status and incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S328-9.
 32. Gisbert JP, Calvet X. Review article: common misconceptions in the management of *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1047-62.
 33. Fischbach W, Müll N. 19-year single center experience in the management of patients with primary gastrointestinal (GI) lymphoma. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S759.
 34. Chun J, Jin Chung S, Gyun Kim S, Pil Im J, Choi J, Sup Hong K, et al. Long-term outcome of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy: a prospective single center study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S757.
 35. Fischbach W, Al-Taie OH. Patients with *Helicobacter pylori* negative gastric marginal zone B-cell lymphoma (MZBCL) of MALT (MALT-lymphoma) reveal a favourable course of disease. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S525.
 36. Tsang T-K, Tsang RW, Lee R. Detection of *Helicobacter pylori* in patients with gastritis/intestinal metaplasia at Northshore University Healthsystem in Chicago Northern Suburb. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S335.
 37. Yamade M, Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Osawa S, et al. Culture test of *Helicobacter pylori* using gastric juice samples. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S337.
 38. Ferrara F, Dal Bò N, Paolo Dei Tos A, Furlanetto A, Slongo T, Heras Salvat H, et al. GastroPanel and OLGA: two innovative tools for the detection of atrophic gastritis. A prospective study in primary care. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S349.
 39. Di Mario F, Rugge M, Ferrara F, Dal Bò N, Slongo T, Marcello R, et al. Recovery of gastric function after *Helicobacter pylori* eradication and acetium administration: a 6 years study in

- atrophic gastritis subjects. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S352-3.
40. Ang TL, Fock KM, Ang D. A randomized controlled trial of triple therapy versus sequential therapy versus concomitant therapy as first line treatment for *H. pylori* infection. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S53.
 41. Gisbert JP, Calvet X. Review article: 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.
 42. Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Yamade M, Yamada T, et al. Efficacy of clarithromycin-susceptibility based tailored *Helicobacter pylori* eradication treatment maintaining acid secretion for a full 24 hours. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S331.
 43. Lee HJ, Kim JI, Cheung DY, Kim TH, Jun EJ, Oh JH, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* according to 23S rRNA point mutations associated with clarithromycin resistance. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S566.
 44. 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.
 45. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:414-25.
 46. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Effects of different dosing schedules of amoxicillin on the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and either clarithromycin or metronidazole. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S53-4.
 47. Francavilla R, Principi M, Ierardi E, Indreo F, Francavilla A. Control of *Helicobacter pylori* infection by dietary supplementation with *Lactobacillus reuteri* strain combination. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S54.
 48. 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.
 49. Liu SHK, Seto WK, Hung IF, Leung WK. 10-day sequential versus 10-day bismuth-containing quadruple therapy as empirical first-line treatment for *Helicobacter pylori*: an open label randomized crossover trial. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1: S54.
 50. Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2083-99.
 51. 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.
 52. 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. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S485.
 53. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, Vannella L, Ruggiero V, Dambrosio P, et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for *H. pylori* eradication: a pilot study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S332.
 54. Veldhuyzen van Zanten S, Aplin L, Morse AL, Morse JW, Keelan MM, Geary J, et al. 18 The Yukon Old Crow *Helicobacter pylori* Infection Project. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S6.
 55. Yep-Gamarra V, Rodríguez-Ulloa C, Díaz-Vélez C, Aldave-Herrera A, Donet JA, Rodas JI, et al. Sequential versus triple standard therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S333.
 56. Lim JH, Lee DH, Lee ST, Choi C, Kim N. Clinical outcomes of two weeks sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication; a randomized pilot study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S333.
 57. Jeon WK, Park DI, Sohn CI. Effectiveness of 10 day-sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S567-8.
 58. Gatta L, Oderda G, Vakil NB, Scarpignato C, Fiorini G, Castelli V, et al. Sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S331.
 59. Gatta L, Vakil NB, Scarpignato C, Fiorini G, Castelli V, Vaira D. Sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in adults: still far from the ideal treatment. A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S332.
 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. Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:604-17.
 62. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:23-34.
 63. 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;8:36-41e1.
 64. 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.
 65. McNicholl AG, Marín AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut*. 2013. [Epub ahead of print].
 66. 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: S740.
 67. 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.
 68. Molina-Infante J, Romano M, Fernández-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology*. 2013. [Epub ahead of print].
 69. Marín AC, McNicholl AG, Gisbert JP. When standard triple therapy with PPI+amoxicillin+clarithromycin fails in the eradication of *Helicobacter pylori*, what's next? *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S333.
 70. 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.
 71. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernández M, Almeida P, Barrio J, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: time trends in a Spanish multicenter study of 1,000 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:130-5.

72. Lee ST, Lee DH, Kim N, Park YS, Shin CM, Jo HJ, et al. Efficacy of 7-day and 14-day moxifloxacin-based triple therapy versus 7-day and 14-day bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S331.
73. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marín AC, Vinagre Rodríguez G, Barrio J, McNicholl AG. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple “sequential” or “concomitant” treatment to eradicate *H. pylori* infection. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S334.
74. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marín AC, Vinagre G, Barrio J, McNicholl AG. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple “sequential” or “concomitant” treatment to eradicate *H. pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:652-6.
75. Gisbert JP, Pérez Aisa A, Rodrigo L, Molina-Infante J, Modolell I, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S334.
76. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:209-21.
77. 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*. 2013;144 Suppl 1:S482.
78. Selgrad M, Wex T, Link A, Bornschein J, Palla E, Graham DY, et al. Dynamic response of humoral immunity after vaccination with a recombinant antigen based vaccine against *H. pylori* in healthy volunteers after infectious challenge with *H. pylori*. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S325-6.
79. Kim N, Soo Kim M, Hee Nam R, Ji Choi M, Jin Jo H, Min Shin C, et al. Long-term follow up *Helicobacter pylori* reinfection rate after second-line treatment: bismuth-containing quadruple therapy versus moxifloxacin-based triple therapy. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S335.
80. Gisbert JP, Gómez B, Mones J, Castro-Fernández M, Sánchez-Pobre P, Cosme A, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection: 3,650 patient-years follow-up study. *Helicobacter*. 2008;13:388.