



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## 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 (IIS-IP), Madrid, España

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

#### PALABRAS CLAVE

*Helicobacter pylori*;  
Resistencia;  
Clarithromicina;  
Metronidazol;  
Cáncer gástrico;  
Diagnóstico;  
Tratamiento

**Resumen** A continuación se resumen las principales conclusiones derivadas de las comunicaciones presentadas este año (2015) en la Digestive Disease Week relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. A pesar de la innegable disminución generalizada en la prevalencia de infección por *H. pylori*, los países en vías de desarrollo continúan teniendo una relevante tasa de infección. La prevalencia de resistencias a la claritromicina, al metronidazol y a las quinolonas es notablemente alta en la mayoría de los países, y continúa en aumento. Aunque la erradicación de *H. pylori* reduce la incidencia de adenocarcinoma gástrico, no evita completamente su aparición; la presencia de lesiones preneoplásicas —atrofia y metaplasia intestinales— se asocia con un mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia, a pesar de la erradicación de *H. pylori*. El empleo de métodos diagnósticos moleculares (reacción en cadena de la polimerasa) a partir de una muestra fecal podría permitir evaluar la susceptibilidad antibiótica de *H. pylori* de forma no invasiva. La eficacia del tratamiento triple estándar es claramente insuficiente y continúa en descenso. La eficacia de la terapia secuencial en estudios recientes es inferior a la descrita inicialmente, por lo que actualmente este tratamiento no puede recomendarse en la práctica clínica. La terapia concomitante es más eficaz y más sencilla que la secuencial. En los pacientes alérgicos a la penicilina, una terapia cuádruple con bismuto es de elección en nuestro medio. Tras el fracaso de la terapia triple estándar, un tratamiento de segunda línea con levofloxacino es eficaz y, además, es más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia con bismuto. Un tratamiento cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, levofloxacino y amoxicilina constituye una terapia de segunda línea eficaz ( $\geq 90\%$  curación), simple y segura tras el fracaso erradicador del tratamiento triple o cuádruple sin bismuto (secuencial o concomitante). Las quinolonas de nueva generación, como el moxifloxacino o el sitafloxacino, podrían ser útiles como integrantes del tratamiento erradicador de rescate de segunda o tercera línea. Incluso tras el fracaso de 3 tratamientos erradicadores, una cuarta terapia de rescate empírica (con rifabutina) puede ser efectiva. El manejo de la infección por *H. pylori* por los gastroenterólogos europeos es muy heterogéneo, y las tasas de erradicación obtenidas por estos son, en general, inaceptables. Por otra parte, hay una clara disociación entre las recomendaciones incluidas en los documentos de consenso y la práctica clínica en atención primaria. La incidencia de reinfección por *H. pylori* es muy baja en las regiones más desarrolladas, pero considerablemente elevada en los países en vías de desarrollo.  
© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: javier.p.gisbert@gmail.com

**KEYWORDS**

*Helicobacter pylori*;  
Resistance;  
Clarithromycin;  
Metronidazole;  
Gastric cancer;  
Diagnosis;  
Treatment

***Helicobacter pylori*-associated diseases**

**Abstract** This article summarizes the main conclusions of the studies presented at Digestive Disease Week this year (2015) related to *Helicobacter pylori* infection. Despite the undeniable widespread reduction in the prevalence of *H. pylori* infection, developing countries continue to have substantial infection rates. The prevalence of clarithromycin, metronidazole and quinolone resistance is markedly higher in most countries and continues to rise. Although *H. pylori* eradication reduces the incidence of gastric adenocarcinoma, it does not completely prevent its development; the presence of precancerous lesions—intestinal atrophy and metaplasia— is associated with a higher risk of developing this neoplasm, despite *H. pylori* eradication. The use of molecular diagnostic methods (polymerase chain reaction) in faecal samples could allow non-invasive evaluation of the antibiotic susceptibility of *H. pylori*. The effectiveness of standard triple therapy is clearly insufficient and continues to decrease. The effectiveness of sequential therapy in recent studies is lower than initially described and consequently this treatment cannot be recommended in clinical practice. Concomitant therapy is more effective and simpler than sequential therapy. In penicillin-allergic patients, quadruple therapy with bismuth is the treatment of choice in our environment. After the failure of standard triple therapy, second-line therapy with levofloxacin is effective and, moreover, is simpler and better tolerated than quadruple therapy with bismuth. Quadruple therapy with a proton pump inhibitor, bismuth, levofloxacin and amoxicillin is an effective ( $\geq 90\%$  eradication), simple and safe second-line therapy if triple or quadruple therapy without bismuth (sequential or concomitant) fails to eradicate the infection. The new-generation quinolones, such as moxifloxacin or sitafloxacin, could be useful in second- or third-line rescue eradication therapy. Even after the failure of 3 eradication treatments, a fourth empirical rescue therapy (with rifabutin) can be effective. The management of *H. pylori* infection by European gastroenterologists is widely heterogeneous, and their eradication rates are generally unacceptable. In addition, there is a clear discrepancy between consensus document recommendations and clinical practice in primary care. The incidence of *H. pylori* reinfection is very low in the most developed regions, but is high in developing countries.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La Digestive Disease Week (DDW) norteamericana ha incluido este año numerosas comunicaciones relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*; a continuación se destacan 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, afortunadamente, la prevalencia de infección por *H. pylori* está descendiendo con el tiempo en los países occidentales y que, consecuentemente, su frecuencia en las personas jóvenes de estas áreas es considerablemente menor. Sin embargo, la información procedente de diversos países orientales, donde las condiciones sociosanitarias son en general peores, es muy limitada. En la pasada DDW se presentaron los resultados de un estudio realizado en Bangladesh, en el que se evaluaba mediante serología la prevalencia de infección por *H. pylori* en la población general<sup>1</sup>. Así, dicha prevalen-

cia era tan alta como del 92% en el año 1996, pero había disminuido recientemente hasta el 71% en el año 2013. Aunque este descenso del 21% es muy notable, no debemos dejar de considerar la lectura de “la botella medio vacía”: que la prevalencia de *H. pylori* sigue siendo, aún hoy en día, muy elevada en algunas áreas geográficas.

Un segundo estudio realizado en China evaluó la prevalencia de infección por *H. pylori* entre los años 2003 y 2012 en más de 130.000 pacientes, en este caso mediante métodos diagnósticos endoscópicos<sup>2</sup>. Los autores observaron un descenso progresivo de aproximadamente el 2% anual, de modo que las cifras de prevalencia disminuyeron desde el 42% en el año 2003 hasta el 24% en el año 2012. El hallazgo más relevante de este estudio es que se observó un descenso paralelo en las patologías digestivas más estrechamente asociadas a la infección por *H. pylori*; así, por ejemplo, la prevalencia de úlcera duodenal disminuyó del 17 al 6%, mientras que el descenso correspondiente para la úlcera gástrica fue del 7,5 al 3,8% en este mismo período.

Por tanto, a pesar de la innegable disminución en la frecuencia de infección, los datos actuales de prevalencia sugieren que en el futuro próximo los países en vías de desarrollo —o al menos algunas de sus subpoblaciones— seguirán teniendo, aunque continúen mejorando las condiciones sociosanitarias, una relevante tasa de infección por *H. pylori*.

## Resistencias antibióticas frente a *Helicobacter pylori*

La resistencia de *H. pylori* frente a diversos antibióticos representa la causa fundamental de fracaso del tratamiento erradicador<sup>3</sup>. Las tasas de resistencia antibiótica parecen ir en aumento en muchos países, por lo que se hace necesario su estudio y control periódico en cada área geográfica en concreto<sup>4</sup>. En la pasada DDW, diversos estudios pusieron de manifiesto las elevadas tasas de resistencia a la claritromicina: 45-53% en China<sup>5,6</sup>, 19-51% en Japón<sup>7-9</sup>, 28% en Méjico<sup>10</sup>, 23% en Grecia<sup>11</sup> y 17% en Singapur<sup>12</sup>. Los únicos países que pueden considerarse, sobre la base de los resultados presentados en el congreso americano, como de baja prevalencia de resistencia a la claritromicina son Taiwán (8%)<sup>13</sup> y Tailandia (7%)<sup>14</sup>. Igualmente, las tasas de resistencia al metronidazol fueron también considerablemente elevadas: 65% en China<sup>5,6</sup>, 57% en Tailandia<sup>14</sup>, 48% en Singapur<sup>12</sup>, 35% en Grecia<sup>11</sup>, 24% en Taiwán<sup>13</sup> y 19-57% en Japón<sup>7,9</sup>. Por último, las resistencias al levofloxacino son cada vez más altas: 41-55% en China<sup>5,6</sup>, 30% en Japón<sup>9</sup>, 17% en Tailandia<sup>14</sup>, 15% en Singapur<sup>12</sup> y 8% en Taiwán<sup>13</sup>.

Con respecto a la evolución temporal de las resistencias antibióticas, un estudio realizado en Taiwán y presentado en la DDW constató un notable incremento en la prevalencia de resistencia al levofloxacino, desde el 4,9% en los años 2000-2007, pasando por el 8,3% en el periodo 2008-2010, hasta alcanzar el 13% en 2011-2012<sup>13</sup>. Sin embargo, la tasa de resistencias a otros antibióticos (como claritromicina y metronidazol) permaneció estable, lo que probablemente se debe a la estricta política de restricción del uso de antibióticos que se instauró en Taiwán en el año 2001. De modo similar, en Japón se ha constatado también este incremento en la tasa de resistencias a la claritromicina con el tiempo: 11% (años 1996-1999), 17% (años 2000-2003), 25% (2004-2007) y 31% (años 2008-2014)<sup>7</sup>.

En otro estudio realizado en China se demostró también un incremento preocupante en la incidencia de resistencia a la claritromicina (del 40 al 53%) y al levofloxacino (del 34 al 55%) en un periodo de tan solo 4 años<sup>6</sup>; sin embargo, las resistencias al metronidazol permanecieron estables. Por otra parte se constató que solo el 9% de los pacientes estaban infectados por cepas de *H. pylori* sensibles a todos los antibióticos evaluados, mientras que el porcentaje de cepas resistentes a 1, 2, 3 y 4 antibióticos era, respectivamente, del 28, 28, 25 y 8%<sup>6</sup>.

Finalmente, esta tendencia creciente en las resistencias antibióticas ha sido comprobada en Singapur al comparar 2 periodos (años 2000-2002 y 2012-2014): claritromicina (ascenso del 25 al 48% de cepas resistentes), metronidazol (del 8 al 17%) y levofloxacino (del 5 al 15%)<sup>12</sup>. Por otra parte, la frecuencia de cepas con doble resistencia a estos antibióticos ascendió del 7 al 9%, mientras que el incremento en las cepas con resistencia triple fue del 0 al 8%.

La tasa de resistencias bacterianas es aún mayor cuando el paciente ha recibido previamente tratamiento erradicador. Así, Boltin et al<sup>15</sup> estudiaron más de 1.000 pacientes en los que habían fracasado al menos 2 tratamientos erradicadores y demostraron unas tasas de resistencia a la claritromicina y al metronidazol del 57 y el 64%, respectivamente.

Finalmente, el Registro Europeo sobre el manejo de la infección por *H. pylori* (Hp-EuReg), que incluye 31 países y más

de 250 investigadores, se creó para conocer las estrategias de manejo actuales de esta infección en toda Europa<sup>16</sup>. El objetivo de este proyecto internacional, que está coordinado desde el Hospital de la Princesa de Madrid, es registrar de forma sistemática la práctica clínica de los gastroenterólogos europeos en el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori*. En la DDW se presentaron los resultados de los primeros 8.271 pacientes incluidos (actualmente esta cifra supera los 10.000)<sup>16</sup>. El objetivo de una de las presentaciones de dicho registro fue la evaluación de las tasas de resistencia identificadas en Europa<sup>17</sup>. Del total de los pacientes tratados se realizó cultivo en el 17% de ellos previo a la primera línea de tratamiento, en el 15% antes de la segunda, en el 47% antes de la tercera y en el 37% antes de la cuarta. La tasa de resistencia global a algún antibiótico fue del 50% en primera línea, del 83% en segunda, del 88% en tercera y del 90% en cuarta. En concreto, la tasa media de resistencia a la claritromicina fue del 19%, al metronidazol del 29% y a levofloxacino del 12%. Por tanto, se puede concluir que en Europa, globalmente, la tasa de resistencia a la claritromicina en pacientes *naive* alcanza el umbral establecido por las conferencias de consenso (15-20%), a partir del cual la triple terapia estándar —con claritromicina— se debiera descartar; la segunda conclusión es que la adquisición de resistencias antibióticas tras el fracaso erradicador es muy frecuente.

## Infección por *Helicobacter pylori* y adenocarcinoma 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 preneoplásicas<sup>18</sup>. En este sentido, en la DDW se presentó un interesante estudio japonés en el que se administraba tratamiento erradicador a más de 500 pacientes, y posteriormente se llevaba a cabo un seguimiento endoscópico anual<sup>19</sup>; a pesar de haber erradicado la infección, 21 pacientes desarrollaron un cáncer gástrico a lo largo del seguimiento, lo que se traduce en una incidencia acumulada del 2,9% a los 5 años. La presencia de metaplasia intestinal (en el antro o en el cuerpo), así como el diagnóstico endoscópico de gastritis atrófica grave, fueron los factores que se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia tras la erradicación de *H. pylori*.

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 un grupo de 433 pacientes que habían sido sometidos a una resección endoscópica por un cáncer gástrico precoz<sup>20</sup>. A los 147 pacientes *H. pylori* positivos se les administró tratamiento erradicador, a pesar de lo cual la infección persistió en 82 de ellos. Durante el se-

guimiento, la erradicación de *H. pylori* no se asoció con una disminución de la incidencia de cáncer gástrico metacrónico, mientras que la presencia de atrofia endoscópica extensa fue un factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia<sup>20</sup>. Los resultados de este estudio subrayan la necesidad de seguir realizando endoscopias de control tras la resección endoscópica de un cáncer gástrico precoz, incluso tras haber comprobado la erradicación de *H. pylori*.

### Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

Idealmente, el tratamiento erradicador de *H. pylori* debería basarse en la susceptibilidad de *H. pylori* frente a los distintos antibióticos, fundamentalmente en áreas con altas tasas de resistencia a la claritromicina. Sin embargo, para ello es preciso efectuar un cultivo y el consiguiente antibiograma, implicando la realización de una gastroscopia, estrategia que evidentemente no es viable llevar a cabo de forma generalizada en la práctica clínica. Más recientemente se ha sugerido que el empleo de métodos diagnósticos moleculares (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) a partir de una muestra fecal podría permitir evaluar la susceptibilidad antibiótica de *H. pylori* de forma no invasiva. Así, un grupo irlandés presentó en la DDW los resultados de un estudio en el que mediante un método molecular se determinaban diferentes mutaciones en los genes que confieren resistencia a la claritromicina y al levofloxacino<sup>21</sup>. Los autores demostraron que este método es factible y que obtiene resultados interpretables en la mayoría de los pacientes infectados evitando la necesidad de realizar una endoscopia. Los resultados estuvieron disponibles en tan solo 1,5 días, lo que supone una ventaja adicional con respecto al cultivo tradicional. No obstante, puesto que en este estudio no se realizó cultivo a partir de biopsias gástricas, no se pudieron comparar los resultados del nuevo método con el de referencia, validación que deberá llevarse a cabo en el futuro.

En la última conferencia de consenso europea sobre la infección por *H. pylori* se recomendó realizar cultivo y antibiograma en los pacientes en los que hubieran fracasado 2 intentos erradicadores<sup>22</sup>. Sin embargo, la evidencia científica que sustenta esta recomendación es actualmente inexistente. En la presente DDW, un grupo israelí evaluó la utilidad de realizar gastroscopias y cultivos repetidamente a pacientes con varios fracasos erradicadores<sup>23</sup>. Los autores concluyen que la repetición del cultivo habitualmente proporciona información sobre el desarrollo de nuevas resistencias bacterianas, pero que, sin embargo, la utilidad clínica de esta estrategia no está clara (al no traducirse en un incremento en la eficacia terapéutica).

### Tratamientos erradicadores de *Helicobacter pylori*

#### Tratamientos de primera línea

Las terapias triples tradicionales, que combinan un inhibidor de la bomba de protones (IBP) junto con 2 antibióticos, siguen siendo ampliamente utilizadas como de primera lí-

nea. Sin embargo hace ya años que se ha comprobado que las tasas de curación con el tratamiento triple convencional se sitúan en muchos países por debajo del 80%<sup>24</sup>. Así, varios estudios presentados en la DDW han puesto de manifiesto que la eficacia del tratamiento triple estándar (IBP, claritromicina y amoxicilina) oscila entre el 60 y el 82%, unas cifras que son claramente inaceptables<sup>10,14,25,26</sup>. En concreto, un estudio español confirmó que la eficacia del tratamiento triple es a todas luces insuficiente, al lograr la erradicación en tan solo el 70% de los pacientes<sup>25</sup>.

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.

#### Terapia dual con altas dosis de amoxicilina

Un estudio aleatorizado presentado en el congreso americano empleó, como tratamiento de primera línea, una terapia doble con rabeprazol 20 mg y amoxicilina 750 mg, ambos cada 6 h (en lugar de cada 12 h, como habitualmente se prescriben estos fármacos), con lo que alcanzaron una tasa de erradicación tan alta como del 95%<sup>27</sup>.

#### Terapia triple con nuevos antisecretores

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<sup>28</sup>. En este sentido, algunos autores han evaluado si un IBP de última generación podría ser más eficaz que otro más antiguo<sup>26</sup>. Para ello compararon, en un estudio aleatorizado, deslansoprazol (1 vez al día) frente a rabeprazol (2 veces al día), junto con claritromicina y amoxicilina durante 7 días (una duración del tratamiento claramente escasa), demostrando tasas de curación semejantes, e insuficientes, con ambas pautas: el 80 y el 82%, respectivamente<sup>26</sup>.

#### 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 más. Los beneficios de esta terapia deberían analizarse cuidadosa y críticamente<sup>29</sup>. Los resultados de los estudios llevados a cabo en Italia han sido, en general, satisfactorios, pero no siempre extrapolables a otras áreas geográficas. En concreto, en España, varios estudios previos han evaluado el tratamiento secuencial y han demostrado una tasa de curación "discreta" (81-84%)<sup>30,31</sup> o incluso "inaceptable" (76%)<sup>32</sup>. En la DDW de este año se ha presentado un estudio llevado a cabo en Grecia, donde la tasa de erradicación del tratamiento secuencial fue de tan solo el 78%<sup>11</sup>.

#### 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 evaluado 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%,

aproximadamente<sup>33,34</sup>. En la DDW de este año se han presentado 2 estudios que han valorado la eficacia del tratamiento concomitante en distintos países, que ha alcanzado cifras de erradicación del 90%<sup>11,25</sup>.

Está bien establecido que el tratamiento concomitante es más eficaz que el triple estándar, lo que, una vez más, se ha puesto de manifiesto en un ensayo clínico aleatorizado español presentado en la DDW<sup>25</sup>. Así, las tasas de erradicación del tratamiento concomitante y triple fueron, respectivamente, del 90 y del 79%; estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Diversos estudios comparativos publicados previamente apuntan a una mayor eficacia del tratamiento concomitante en comparación con el secuencial. En este sentido, un estudio aleatorizado griego presentado en la DDW constató tasas de erradicación del 89 y del 78%, respectivamente, cuando ambas terapias se administraban durante 10 días (aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido a un tamaño muestral insuficiente)<sup>11</sup>. El beneficio del tratamiento concomitante sobre el secuencial se puso de manifiesto en los pacientes con cepas resistentes a la claritromicina (el 83 frente al 78%) y al metronidazol (el 100 frente al 78%); finalmente, fue en los pacientes con resistencias dobles —a claritromicina y metronidazol— donde el tratamiento concomitante mostró una mayor ventaja sobre el secuencial (el 73 frente al 37%). Este hallazgo recalca el hecho de que el tratamiento secuencial se ve notablemente penalizado no solo por la resistencia a la claritromicina (hecho que ya se conocía previamente), sino, sobre todo, al metronidazol.

Los metaanálisis que hasta el momento han comparado la eficacia de las terapias cuádruples sin bismuto secuencial y concomitante en la erradicación de *H. pylori* no han sido capaces de demostrar diferencias<sup>35-37</sup>. Sin embargo, dichos metaanálisis adolecen de una importante limitación metodológica: incluyen diferentes duraciones de ambos tratamientos, de modo que con frecuencia se comparan, por ejemplo, 5 días de tratamiento concomitante frente a 10 días de tratamiento secuencial, lo que evidentemente no es correcto. Si se realiza un metaanálisis incluyendo únicamente los estudios que comparan ambas terapias “a igualdad de condiciones”, es decir, con la misma duración y las mismas dosis de antibióticos, sí se demuestra entonces un beneficio —pequeño pero consistente— del tratamiento concomitante (*odds ratio*: 1,49; intervalo de confianza del 95%, 1,21-1,85), siendo los resultados marcadamente homogéneos<sup>38</sup>.

### Terapia híbrida secuencial-concomitante

Recientemente se ha diseñado una nueva estrategia híbrida entre el tratamiento secuencial y el concomitante, 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 más. Con esta novedosa pauta se había logrado curar la infección en el 97% de los pacientes en un estudio previo<sup>39</sup>. Un estudio español presentado en la DDW demostró que una terapia híbrida modificada, con 10 + 5 días, y empleando dosis más altas de metronidazol (500 mg/8 h) que las habitualmente prescritas es capaz de curar la infección en el 91% de los casos<sup>25</sup>. También en la presente DDW se presentaron los resultados de un metaanálisis que comparaba la eficacia del

tratamiento híbrido frente al secuencial<sup>40</sup>. Globalmente, los resultados fueron similares, pero contrapuestos dependiendo del área geográfica en la que se realizaran los estudios: los llevados a cabo en Italia demostraron una superioridad del tratamiento secuencial, mientras que los efectuados en países no italianos evidenciaron un beneficio del tratamiento híbrido. Es evidente que se precisan más estudios para aclarar estas discrepancias.

### 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 habitualmente se recomienda como primera opción de tratamiento una combinación triple con un IBP, claritromicina y metronidazol<sup>41</sup>. Sin embargo, este tratamiento parece ser poco eficaz en áreas, como España, con una elevada tasa de resistencia a la claritromicina<sup>42</sup>, donde un tratamiento cuádruple con bismuto podría ser más adecuado. En este sentido, un estudio multicéntrico español presentado en la DDW evaluó la eficacia y seguridad de un tratamiento erradicador de primera línea con una cuádruple terapia con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol durante 10 días) en pacientes alérgicos a los betalactámicos y evidenció una eficacia del 75% (notablemente superior al 57% alcanzado en este mismo estudio con la combinación tradicional de IBP-claritromicina-metronidazol)<sup>43</sup>.

Por otra parte, el tratamiento es un reto en los pacientes alérgicos a la penicilina en los que fracasa un primer intento erradicador. En este sentido, el mencionado estudio multicéntrico español presentado en la DDW evaluó la eficacia y seguridad de un tratamiento erradicador —de rescate— triple con levofloxacino (IBP, claritromicina y levofloxacino durante 10 días) tras haber fracasado una terapia cuádruple con bismuto, con el que se consiguió erradicar la infección en el 64% de los casos<sup>43</sup>.

### Tratamientos de rescate tras el fracaso erradicador

Puesto que la prevalencia de resistencia de *H. pylori* a la amoxicilina, tanto primaria como secundaria (tras fracaso del tratamiento), es prácticamente despreciable, se ha sugerido que una combinación de un IBP junto con amoxicilina podría emplearse repetidamente (tanto como tratamiento inicial como de los fracasos subsiguientes). De este modo, Yang et al administraron un tratamiento dual “optimizado” (con rabeprazol 20 mg y amoxicilina 750 mg cada 6 h, en lugar de cada 12 h, que es como habitualmente se prescriben estos fármacos), con el que lograron erradicar la infección en 6 de los 7 pacientes en los que previamente había fracasado este mismo tratamiento<sup>27</sup>. El motivo por el que esta combinación dual no fue eficaz inicialmente pero sí lo fue en un segundo momento no está en absoluto establecido, y es evidente que estos hallazgos deberán confirmarse en futuros estudios.

Una pregunta que se nos plantea frecuentemente en la práctica clínica es qué hacer cuando fracasa la terapia triple con un IBP, amoxicilina y claritromicina, uno de los tratamientos aún hoy en día más frecuentemente prescritos en nuestro medio. Tradicionalmente se ha recomendado una terapia cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol<sup>3</sup>. Sin embargo, en algunos países no está comercializado el bismuto y en otros, como el nuestro, existen 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 cumplimiento<sup>3</sup>. 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 adversos<sup>44</sup>. Estos alentadores resultados con levofloxacino han sido confirmados recientemente en un amplio estudio multicéntrico español presentado en la DDW, en el que 1.500 pacientes en los que había fracasado un primer tratamiento erradicador con IBP-claritromicina-amoxicilina recibieron durante 10 días levofloxacino, amoxicilina y omeprazol, y se alcanzó la erradicación (“por intención de tratar”) en el 73% de los casos<sup>45</sup>. La eficacia fue del 76% en el año 2006, del 68% en 2007, del 70% en 2008, del 76% en 2009, del 73% en 2010, del 71% en 2011, del 75% en 2012, del 75% en 2013 y del 76% en 2014. En el estudio multivariante, ninguna de las variables estudiadas (incluido el año de tratamiento) se asoció al éxito/fracaso erradicador. Por tanto, se concluye que la eficacia de este tratamiento en España se mantiene estable con el paso del tiempo, al menos por el momento<sup>45</sup>.

No obstante, los tratamientos erradicadores de *H. pylori* de segunda línea más empleados —la terapia cuádruple con bismuto y la triple con levofloxacino— obtienen resultados mejorables (recordemos que actualmente nuestro objetivo terapéutico debe ser alcanzar una eficacia erradicadora de al menos el 90% y no conformarnos con cifras menores, independientemente de que se trate del tratamiento inicial o de rescate). La combinación, en el mismo régimen, de bismuto y levofloxacino podría incrementar la eficacia del tratamiento de rescate. Un estudio multicéntrico español presentado este año en la DDW<sup>46</sup> y que acaba de ser publicado<sup>47</sup> administró, a 200 pacientes en los que había fracasado previamente una terapia triple (IBP, claritromicina y amoxicilina) o cuádruple sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol, ya fuera secuencial o concomitante), una combinación cuádruple con esomeprazol (40 mg/12 h), amoxicilina (1 g/12 h), levofloxacino (500 mg/24 h) y bismuto (240 mg/12 h) durante 14 días. El 96% de los pacientes tomó correctamente la medicación. Globalmente, las tasas de erradicación “por protocolo” y “por intención de tratar” fueron del 91,1 y del 90%. Estas cifras fueron similares en función del tratamiento previo (fallido). El 46% de los pacientes presentó efectos adversos; pero únicamente el 3% se clasificó como intenso, y ninguno de ellos fue grave. Por tanto, los autores concluyen que la terapia cuádruple con bismuto y levofloxacino durante 14 días constituye una terapia de segunda línea eficaz ( $\geq 90\%$  curación), simple y segura en pacientes con fracaso erradicador

al tratamiento triple o cuádruple sin bismuto (secuencial o concomitante).

Otros autores han empleado el levofloxacino en tratamientos de segunda línea como sustituto del bismuto en la terapia cuádruple clásica en áreas donde este último no está disponible<sup>48</sup>. De este modo, Hung et al administraron un tratamiento cuádruple con un IBP, levofloxacino, tetraciclina y metronidazol durante tan solo 7 días a un grupo de pacientes en los que previamente había fracasado una terapia triple estándar (IBP, claritromicina y amoxicilina), y lograron curar la infección en el 91% de los casos<sup>48</sup>. Cuando en lugar de levofloxacino se empleó rifabutina, las tasas de éxito erradicador fueron semejantes, del 88%<sup>48</sup>, aunque por motivos de seguridad y de coste parecería prudente reservar este último antibiótico para pacientes en los que han fracasado 3 tratamientos.

Otras quinolonas diferentes del levofloxacino podrían ser también efectivas frente a la infección por *H. pylori* en el tratamiento de segunda línea. Así lo sugiere un estudio multicéntrico español presentado este año en la DDW<sup>49</sup> y recientemente publicado<sup>50</sup>, al demostrar que una combinación triple con moxifloxacino (junto con esomeprazol 40 mg/12 h y amoxicilina 1 g/12 h durante 14 días) lograba curar la infección en el 82% de los pacientes en los que previamente había fracasado un tratamiento erradicador (ya fuera triple estándar, secuencial o concomitante).

Cuando han fracasado 2 intentos erradicadores con antibióticos como la claritromicina y el metronidazol, una opción podría ser, de nuevo, el empleo de quinolonas. El sitafloxacino es una quinolona de nueva generación que parece verse menos afectada por las resistencias que el levofloxacino. Un grupo japonés presentó en el último congreso americano su experiencia con una pauta triple con un IBP (rabeprazol 10 mg/8 h), amoxicilina (500 mg/8 h) y sitafloxacino (100 mg/12 h) durante 10 o 14 días administrada a pacientes con 2 fracasos erradicadores previos (primero IBP-amoxicilina-claritromicina y luego IBP-amoxicilina-metronidazol)<sup>51</sup>. La eficacia erradicadora fue del 82 y del 93% con el tratamiento de 10 y de 14 días, respectivamente, cifras que pueden considerarse más que satisfactorias, dada la refractariedad de los pacientes incluidos.

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 escenario<sup>52</sup>. 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 190 pacientes, con lo que se logró curar la infección en aproximadamente la mitad de ellos<sup>53</sup>. Se describieron efectos adversos en un tercio de los pacientes, aunque ninguno de ellos fue grave (6 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.

## Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en la práctica clínica en Europa

Debido a la diversidad de cepas, resistencias y particularidades regionales, la estrategia de manejo más eficiente para la infección por *H. pylori* aún no está aclarada. Son necesarios estudios prospectivos que registren los resultados de la práctica clínica, para así mantener actualizados los datos referidos a diferentes tratamientos y estrategias. El Hp-EuReg, promovido por el European *Helicobacter* Study Group, incluye más de 30 países y más de 250 gastroenterólogos y se creó con el objetivo de evaluar el manejo de la infección por *H. pylori* en la práctica clínica llevada a cabo en Europa<sup>16</sup>.

En el momento de su presentación en la DDW se habían incluido más de 8.000 pacientes en el registro europeo. El 52% de las indicaciones de tratamiento erradicador fueron por dispepsia y el 21% por úlcera péptica. El 78% recibía tratamiento de primera línea, el 16% de segunda, el 4,8% de tercera, el 1,3% de cuarta y el 0,4% de quinta. Los tratamientos más utilizados por orden de frecuencia fueron: triple terapia (63%, la mayoría IBP-claritromicina-amoxicilina), tratamiento cuádruple sin bismuto (concomitante 14% y secuencial 13%) y tratamiento cuádruple con bismuto (4%). Como era de esperar, los tratamientos de primera línea con un IBP, claritromicina y amoxicilina obtuvieron tasas de erradicación inaceptables, de aproximadamente tan solo el 80%. La eficacia del tratamiento secuencial fue del 88%, mientras que la del tratamiento concomitante fue del 89% (10 días) o del 92% (14 días). En resumen, puede concluirse que el manejo de la infección por *H. pylori* por los gastroenterólogos europeos es muy heterogéneo y las tasas de erradicación obtenidas son, en general, inaceptables, especialmente con la triple terapia estándar, que se sigue recomendando frecuentemente.

Otro de los objetivos del registro europeo es la evaluación de la eficacia de los tratamientos de rescate<sup>54</sup>. Los más habituales fueron las terapias triples con quinolonas (51%, de las cuales el 82% incluyeron levofloxacino y el 18% moxifloxacino) y la cuádruple con bismuto (11%). La eficacia de dichos tratamientos fue: triple con levofloxacino (10 días, 77%; 14 días, 94%) y cuádruple con bismuto (10 días, 78%; 14 días, 89%). En resumen, se puede concluir que los tratamientos triples con quinolonas ofrecen resultados aceptables como tratamiento de rescate de *H. pylori* tras un primer fracaso erradicador; que la prolongación de los regímenes a 14 días parece aumentar su eficacia, y que la terapia cuádruple con bismuto constituye también una alternativa aceptable como tratamiento de rescate.

El último objetivo del registro europeo incluye la evaluación de la seguridad de los tratamientos prescritos<sup>55</sup>. El 17% de los pacientes presentó al menos un efecto adverso. La mayoría de los pacientes sufrió solo 1 (6%) o 2 (4%) efectos secundarios, aunque en algunos pacientes se describieron 5 o 6 diferentes (0,3 y 0,1%, respectivamente). El efecto adverso más común fue la disgeusia (en el 6% de los casos), seguida por las náuseas (en el 5,1%) y la diarrea (en el 5%). La mayoría de los efectos adversos fueron leves (59%) y solo el 3% se clasificó como intenso; en cualquier caso, únicamente obligaron a la retirada del tratamiento en el 3,9% de los casos. La duración media de los efectos adversos fue de

6,7 días. En resumen, se concluye que el tratamiento erradicador de *H. pylori* causa efectos adversos en una proporción relevante de los pacientes; sin embargo, la intensidad es habitualmente leve y de corta duración y únicamente obligan a la retirada del tratamiento en una minoría de los casos.

Finalmente es importante conocer cuál es el manejo de la infección por *H. pylori* en atención primaria, pues es en este medio donde se diagnosticarán y tratarán la mayoría de los pacientes. En la DDW se presentó un estudio en el que se evaluaba mediante una encuesta las estrategias diagnósticas y terapéuticas empleadas por los médicos de atención primaria en Alemania<sup>56</sup>. Los resultados más llamativos, que recalcan la existencia de una clara disociación entre las recomendaciones incluidas en los documentos de consenso y la práctica clínica en atención primaria, fueron: a) solo un 10% de los médicos alemanes conocía las cifras de prevalencia de resistencia a la claritromicina en su país; b) en los pacientes con historia ulcerosa, el estado de infección por *H. pylori* solo se estudiaba en el 75% de los casos, y esto ocurría únicamente en el 50% de los pacientes con antecedentes familiares de cáncer gástrico, y c) hasta el 25% de los médicos no confirmaba el éxito erradicador tras el tratamiento.

## Recurrencia de la infección por *Helicobacter pylori*

De poco valdría disponer de tratamientos con excelentes tasas de erradicación si en un plazo relativamente corto se identificara de nuevo la infección<sup>57</sup>. La frecuencia de dicha recurrencia parece depender fundamentalmente del nivel socio-sanitario del país en cuestión. Así, en países desarrollados la recurrencia de la infección es excepcional, como ha sido puesto de manifiesto en un estudio japonés presentado en la DDW, en el que esta ocurrió en menos del 1% de los casos<sup>8</sup>. Estos resultados coinciden con los obtenidos en un estudio multicéntrico español realizado hace unos 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%<sup>58</sup>. Sin embargo, en países en vías de desarrollo la reaparición del microorganismo es mucho más frecuente. Así, en Latinoamérica, por ejemplo, la incidencia de recurrencia de la infección fue del 8% por paciente y año de seguimiento, lo que se traduce en una incidencia acumulada del 36% a los 5 años y del 50% a los 7 años<sup>59</sup>. La mayoría de las recurrencias se concentraron durante el primer año (11%), lo que sugiere que estas representan en realidad recrudescencias de la infección, mientras que la incidencia disminuyó posteriormente (6% por paciente-año en los años siguientes), constituyendo ya, probablemente, verdaderas reinfecciones.

## 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 generalizada en la prevalencia de infección por *H. pylori*, los países en vías de desarrollo continúan teniendo una relevante tasa de infección.
- La prevalencia de resistencia a la claritromicina, al metronidazol y a las quinolonas es notablemente alta en la mayoría de los países y continúa en aumento. Como consecuencia, las resistencias múltiples están aumentando alarmantemente.
- Aunque la erradicación de *H. pylori* reduce la incidencia de adenocarcinoma gástrico, no evita completamente su aparición; la presencia de lesiones preneoplásicas —atrofia y metaplasia intestinal— se asocia con un mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia, a pesar de la erradicación de *H. pylori*.
- En los pacientes sometidos a una resección mucosa/disección submucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz, el beneficio de la erradicación de *H. pylori*, en cuanto a la reducción de la incidencia de tumores metacrónicos, es controvertido; en cualquier caso, incluso tras haber comprobado la curación de la infección, es preciso continuar realizando endoscopias de control tras la resección endoscópica.
- El empleo de métodos diagnósticos moleculares (PCR) a partir de una muestra fecal podría permitir evaluar la susceptibilidad antibiótica de *H. pylori* de forma no invasiva.
- La utilidad en la práctica clínica de realizar gastroscopias y cultivos repetidamente a pacientes con varios fracasos erradicadores no está establecida, al no traducirse en un incremento en la eficacia terapéutica.
- La eficacia del tratamiento triple estándar es claramente insuficiente y continúa en descenso.
- La eficacia de la terapia secuencial en estudios recientes es inferior a la descrita inicialmente. Este tratamiento se ve notablemente penalizado no solo por la resistencia a la claritromicina, sino, sobre todo, al metronidazol, por lo que actualmente no puede recomendarse en la práctica clínica.
- La terapia concomitante es más eficaz y más sencilla que la secuencial.
- Como tratamiento de primera línea en los pacientes alérgicos a la penicilina, una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) parece representar una opción más adecuada que el tratamiento triple tradicionalmente recomendado (IBP, claritromicina y metronidazol).
- Tras el fracaso de la terapia triple estándar, un tratamiento de segunda línea con levofloxacino es eficaz, y además es más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia con bismuto.
- Un tratamiento cuádruple con bismuto y levofloxacino (junto con un IBP y amoxicilina) durante 14 días constituye una terapia de segunda línea eficaz ( $\geq 90\%$  curación), simple y segura en pacientes con fracaso erradicador al tratamiento triple o cuádruple sin bismuto (secuencial o concomitante).
- Las quinolonas de nueva generación, como el moxifloxacino o el sitafloxacino, podrían ser útiles como integrantes del tratamiento erradicador de rescate de segunda o tercera línea.
- 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.
- El manejo de la infección por *H. pylori* por los gastroenterólogos europeos es muy heterogéneo y las tasas de erradicación obtenidas son, en general, inaceptables, especialmente con la triple terapia estándar que frecuentemente se sigue recomendando. Por otra parte hay una clara disociación entre las recomendaciones incluidas en los documentos de consenso y la práctica clínica en atención primaria.
- La incidencia de reinfección por *H. pylori* varía notablemente según el nivel de desarrollo de los países; es muy baja en las regiones más desarrolladas, pero considerablemente elevada en los países en vías de desarrollo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Rahman MM, Ahmed F, Yusuf MA, Rowshon AHM, Ahmad MM, Kibria G, et al. Seroprevalence trend of *Helicobacter pylori* infection among adult population in a highly endemic area of South Asia. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-553-4.
2. Liu Q, Mao XY, Zhang HH, Xu SF, Jiang JX. Downward trend in *H. pylori* infection and corresponding changes of often-seen upper gastrointestinal diseases in Southeastern China in last decade. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-53-4.
3. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* “rescue” regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1047-57.
4. O’Connor A, Vaira D, Gisbert JP, O’Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2014. *Helicobacter*. 2014;19 Suppl 1:38-45.
5. Song Z, Zhou L, Zhang J, He L. The eradication efficacies of hybrid therapy as first-line regimen plus levofloxacin-containing triple therapy as second-line regimen for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-421.
6. Zhou L, Zhang Y, Song Z, Zhang J, He L. Prospective serial study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from dyspeptic patients. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-419.
7. Takahashi R, Tokunaga K, Tanaka A, Takahashi S. The marked increase of primary and secondary drug resistance in *Helicobacter pylori* necessitates the establishment of more reliable eradication protocols in Japan. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-420.
8. Okimoto T, Kodama M, Mizukami K, Ogawa R, Murakami K. The recurrence and clarithromycin resistant rate of *Helicobacter pylori* after successful eradication therapy in Japan. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-418.
9. Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, Uotani T, Yamade M, Kagami T, et al. Efficacy of sitafloxacin-based *Helicobacter pylori* eradication treatment with maintenance of acid secretion. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-150.
10. Ladrón-de-Guevara AL, Bornstein L, Castañeda-Romero B, Costa F, Di Silvio M, Sarai González-Huezo M, et al. *Helicobacter pylori* eradication results in Mexico: clarithromycin+amoxicillin+lanzaprazol vs. azithromycin+levofloxacin+pantoprazol, an



- open, randomized IIIb phase clinical trial. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-149.
11. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Zampeli E, Martínez-González B, Grivas E, Spiliadi CC, et al. A randomized study comparing 10 days concomitant and sequential treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*, in a high clarithromycin resistance area. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-422.
  12. Leong Ang T, Ming Fock K, Ang D, Dhamodaran S. The changing profile of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: a 15-year study. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-148.
  13. Liou JM, Wu JY, Chang CY, Wu CY, Lin JT, Wu MS. The primary resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan After the national policy to restrict antibiotic consumption and its relation to virulence factors - A Nationwide Study. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-553.
  14. Pittayanon R, Vilaichone R, Mahachai V, Goh KL. Influences of duration of treatment, CYP2C19 genotyping, interleukin-1 polymorphisms and antibiotic resistant strains in *Helicobacter pylori* eradication rates. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-598-9.
  15. Boltin D, Zvi HB, Perets TT, Gingold-Belfer R, Samra Z, Dickman R, et al. Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* 2007-2014-Has the tide turned? *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-419.
  16. McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management (HP-EuReg): interim analysis of 8,271 patients. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-417.
  17. McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management (HP-EuReg): bacterial resistance. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-417.
  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. Shichijo S, Hirata Y, Yoshida S, Yamada A, Koike K. Histological intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-563-4.
  20. Iguchi M, Kato J, Yamamoto Y, Nakachi K, Yoshida K, Maeda Y, et al. Extensive mucosal atrophy quantified by serum pepsinogen levels can predict metachronous gastric cancer development after endoscopic resection regardless of *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-598.
  21. Brennan D, Smith SM, Omorogbe JA, Holleran G, Hall B, Hussey M, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance using a molecular genetics-based approach in human faecal samples. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-420.
  22. 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.
  23. Boltin D, Zvi HB, Perets TT, Gingold-Belfer R, Samra Z, Dickman R, et al. Appropriateness of repeating *Helicobacter pylori* culture and susceptibility testing following failure of individualized antibiotic therapy. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-148-9.
  24. 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.
  25. Cuadrado A, Díaz A, Salcines-Caviedes JR, Cobo M, Fernández-Forcelledo JL, Fernández-Gil P, et al. Modified sequential therapy versus concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized multicenter clinical trial. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-418.
  26. Wu DC, Hu HM, Kuo CH, Kuo FC, Liu CJ, Hsu PI. A pilot study of dexlansoprazole MR-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2015; Suppl 1:S-422.
  27. Yang JC, Lin CJ, Chen JD, Wang HL, Kao JY, Lin BR, et al. High cumulative eradication rate in the first-line and rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection by repeated optimized high dose dual therapy. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-149.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Tito L, Castro M. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2220-3.
  31. 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*. 2014;63:244-9.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:604-17.
  35. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;347:f4587.
  36. He L, Deng T, Luo H. Meta-analysis of sequential, concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med*. 2015;54:703-10.
  37. Kim JS, Park SM, Kim BW. Sequential or concomitant therapy for eradication of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015. doi: 10.1111/jgh.12984. [Epub ahead of print].
  38. McNicholl AG, Gisbert JP. Non-bismuth quadruple therapy for first-line eradication of *H. pylori*: is concomitant regimen the best choice? Systematic review and meta-analysis. In press.
  39. 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.
  40. Hsu P, Graham DY. Hybrid therapy versus sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* - A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-420.
  41. 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.
  42. Molina-Infante J, Gisbert JP. [Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012)]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:375-81.
  43. Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, Molina-Infante J, Pérez Aisa A, Castro-Fernández M, et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. *Gastroenterology*. 2015;148 Suppl 1:S-416-7.

44. 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.
45. 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 1,500 patients. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-416.
46. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *H. pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin and bismuth after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatment. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-416.
47. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:768-75.
48. Hung IF, Hang Kevin Liu S, Tan VP, Hsu A, Seto WK, Tong T, et al. Seven-day rifabutin containing triple therapy versus seven-day levofloxacin containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomized trial. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-149.
49. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Medina Chulia E, Modolell I, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *H. pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-421.
50. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Medina E, Modolell I, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *Helicobacter pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Dig Liver Dis.* 2015;47:108-13.
51. Takahashi S, Tokunaga K, Ito M, Mizuno S, Tanaka A, Sakaki N. New Sitaflaxacin based triple therapy is effective in third-line eradication therapy for *H. pylori* infection: a multicenter clinical trial in Tokyo metropolitan area. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-786.
52. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:209-21.
53. 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.* 2015;148 Suppl 1:S-416.
54. McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management (HP-EuReg): rescue treatments. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-417.
55. McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management (HP-EuReg): safety. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-417.
56. Fischbach W. How do primary care physicians manage patients with *Helicobacter pylori* infection? Results of a German survey. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-788.
57. Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2083-99.
58. 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 1000 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:713-9.
59. Corral JE, Mera RM, Morgan DR. *Helicobacter pylori* recurrence in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;148 Suppl 1:S-554.