

JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA APLICADA

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

Javier P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Madrid. España.

RESUMEN

A continuación se resumen las principales conclusiones derivadas de las comunicaciones presentadas este año en la DDW relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. Diferentes cepas de *H. pylori* infectan con frecuencia a un mismo paciente, por lo que las muestras para cultivo deberían obtenerse del antró y del cuerpo gástrico. La estrategia *test and treat* en la dispepsia es tan efectiva como el tratamiento empírico antisecretor y probablemente sea más barato. El beneficio del tratamiento erradicador en los pacientes con dispepsia no investigada, aunque de escasa magnitud, parece ser duradero. Parece que la eliminación de *H. pylori* en la población general reduce la aparición de síntomas dispépticos a largo plazo, por lo que podría ser coste-efectiva. La prevalencia de infección por *H. pylori* en la úlcera péptica está descendiendo y la frecuencia de úlceras idiopáticas está aumentando. Las úlceras sangrantes *H. pylori* negativas tienen una alta probabilidad de recidiva hemorrágica, por lo que los pacientes deben recibir antisecretores de mantenimiento. Eliminar *H. pylori* reduce la incidencia de adenocarcinoma gástrico, lo que podría justificar una estrategia de cribado y tratamiento de la infección en la población general en áreas de alto riesgo. En los pacientes sometidos a una resección mucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz debe eliminarse la infección por *H. pylori*. Para prevenir el desarrollo de cáncer gástrico, el tratamiento erradicador debería aplicarse precozmente, antes de que aparezca atrofia gástrica. El pronóstico de los linfomas gástricos *H. pylori* negativos es tan favorable como el de los *H. pylori* positivos. Se han desarrollado nuevas técnicas diagnósticas: un test de la ureasa ultrarrápido, una prueba del aliento con ¹⁴C-urea más sencilla y un método de ELISA para determinar rápidamente la susceptibilidad bacteriana. En los pacientes con hemorragia digestiva, la prueba del aliento con ¹³C-urea realizada inmediatamente después de la gastroscopia urgente

permite diagnosticar precozmente la infección. Las pautas de erradicación con dosis dobles de inhibidores de la bomba de protones son más eficaces que con dosis estándar. La terapia secuencial es más efectiva y barata que la triple terapia clásica, aunque el beneficio de administrar la terapia secuencialmente en lugar de concomitantemente no está establecido. En los pacientes alérgicos a la penicilina, una combinación con levofloxacino y claritromicina representa una prometedora alternativa de rescate. El tratamiento de rescate de segunda línea con levofloxacino es efectivo, y además es más sencillo y se tolera mejor que la cuádruple terapia. La tasa de resistencia a las quinolonas está aumentando como consecuencia del empleo generalizado de estos antibióticos. El tratamiento de tercera línea con levofloxacino también es una prometedora alternativa. Incluso tras el fracaso de tres tratamientos previos, una cuarta terapia de rescate empírica (con levofloxacino o con rifabutina) puede ser efectiva en más de la mitad de los casos. La tasa anual de recurrencia de la infección por *H. pylori* es de aproximadamente el 3% en los países desarrollados y superior al 10% en los países en vías de desarrollo.

Palabras clave: *Helicobacter pylori. Úlcera péptica. Hemorragia digestiva. Dispepsia. Linfoma gástrico. Diagnóstico. Tratamiento.*

ABSTRACT

The main conclusions drawn from the presentations related to *Helicobacter pylori* at Digestive Diseases Week 2008 are summarized. Several strains of *H. pylori* frequently infect the same patient, and consequently samples for culture should be obtained from the gastric antrum and body. The test-and-treat strategy in dyspepsia is as effective as empirical antisecretory therapy and is probably cheaper. The benefit of eradication therapy in patients with uninvestigated dyspepsia, although small, seems to be lasting. Eradication in the general population seems to reduce the development of dyspeptic symptoms in the long term and consequently could be cost-effective. The prevalence of *H. pylori* infection in peptic ulcer is decreasing and the frequency of idiopathic ulcers is increa-

Correspondencia: Dr. J.P. Gisbert.
Playa de Mojácar, 29. Urb. Bonanza. 28669 Boadilla del Monte.
Madrid. España.
Correo electrónico: gisbert@meditex.es

sing. Patients with *H. pylori*-negative bleeding ulcers have a high probability of hemorrhagic recurrence and should therefore receive maintenance antisecretory therapy. *H. pylori* eradication reduces the incidence of gastric adenocarcinoma, which could warrant a screening and treatment strategy for this infection in the general population in high risk areas. *H. pylori* infection should be eradicated in patients undergoing endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. To prevent the development of gastric cancer, eradication therapy should be administered early, before gastric atrophy develops. *H. pylori*-negative and *H. pylori*-positive gastric lymphomas have an equally favorable prognosis. New diagnostic techniques have been developed: the ultra-rapid urease test, a simpler ¹⁴C-urea breath test, and an ELISA method for rapid bacterial susceptibility determination. In patients with gastrointestinal bleeding, the ¹³C-urea breath test performed immediately after emergency gastroscopy allows early diagnosis of infection. Eradication regimens with double doses of proton pump inhibitors are more effective than those with standard doses. "Sequential" therapy is more effective and cheaper than classical triple-drug therapy, although the superiority of administering therapy sequentially rather than concomitantly has not been established. In penicillin-allergic patients, a combination with levofloxacin and clarithromycin is a promising alternative in rescue therapy. Second-line rescue therapy with levofloxacin is effective and is also simpler and better tolerated than quadruple-drug therapy. The rate of quinolone resistance is increasing as a result of the widespread use of these antibiotics.

Third-line treatment with levofloxacin is also a promising alternative. Even after the failure of three previous treatments, a fourth empirical rescue therapy (with levofloxacin or rifabutin) can be effective in more than half of patients. The annual recurrence rate of *H. pylori* infection is approximately 3% in developed countries and is higher than 10% in developing countries.

Key Words: *Helicobacter pylori*, *peptic ulcer*, *gastrointestinal bleeding*, *dyspepsia*, *gastric lymphoma*, *diagnosis*, *treatment*.

INTRODUCCIÓN

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

DIVERSIDAD DE CEPAS DE *H. PYLORI* EN LA CAVIDAD GÁSTRICA

Tradicionalmente se ha considerado que el estómago de un individuo está infectado por una única cepa de *H. pylori*. Sin embargo, más recientemente se ha señalado que múltiples cepas del microorganismo pueden colonizar diferentes localizaciones de la cavidad gástrica de un mismo paciente. En este sentido, Abid et al¹ compararon mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) las cepas procedentes

del antrum y del cuerpo gástrico (del mismo estómago) de un grupo de pacientes dispepsicos a los que se había realizado una gastroscopia, y comprobaron que en aproximadamente el 20% de ellos dichas cepas eran diferentes. En conexión con ello, Amitrano et al² investigaron si la susceptibilidad antibiótica de *H. pylori* difiere según la localización de la biopsia gástrica en un mismo paciente. Los autores comprobaron que en casi la mitad de los pacientes el patrón de resistencia antibiótica difería según las biopsias se hubieran obtenido del antrum o del *fundus* gástrico. Más aún, el 16% de los pacientes mostraba sensibilidad o resistencia al mismo antibiótico dependiendo de la localización de la biopsia.

INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y DISPEPSIA FUNCIONAL

La dispepsia es un importante problema de salud por su prevalencia y el elevado consumo de recursos que origina. 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*). Una revisión sistemática de la literatura muestra que la estrategia *test and treat* es tan efectiva como la endoscopia inicial y que, además, disminuye las necesidades de endoscopia³. Sin embargo, el beneficio de esta estrategia frente al tratamiento empírico antisecretor no es tan evidente. Por ello, Ford et al⁴ realizaron un metaanálisis basado en los datos de pacientes individuales incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaban ambas estrategias. Se identificaron tres estudios que incluían a 1.075 pacientes en total, con un seguimiento de 1 año. El riesgo relativo en dicha comparación fue exactamente 1, lo que indica que ambas alternativas son igualmente efectivas. Sin embargo, se observó una tendencia (aunque sin alcanzar significación estadística) a un menor coste económico con la estrategia *test and treat*.

En cualquier caso, el beneficio del tratamiento de eliminación en los pacientes con dispepsia no investigada no está suficientemente aclarado. Las limitaciones fundamentales de los estudios realizados previamente son el escaso número de pacientes y su corto seguimiento. Por ello es relevante comentar el estudio de Yamazaki et al⁵, en el que se evaluó durante 60 meses el efecto de eliminar *H. pylori* en 295 pacientes con dispepsia (no investigada). A los 5 años, se comprobó una mejoría de los diversos síntomas digestivos, como dolor abdominal, regurgitación, náuseas, vómitos y pérdida de apetito. Estos resultados constituyen, por lo tanto, un argumento más a favor de administrar tratamiento de eliminación a los pacientes con dispepsia no investigada. Puede darse un paso más y plantearse si eliminar *H. pylori* previene la aparición de síntomas dispepsicos. El denominado *Bristol Helicobacter Project* ha analizado recientemente el beneficio de aplicar tratamiento de eliminación a la población general (individuos con edades entre 20 y 59 años e infectados por *H. pylori*) y ha demostrado que, al cabo de 2 años, esta estrategia se asociaba con una menor frecuencia de consultas por síntomas dispepsicos y, conse-

cientemente, con un menor consumo de recursos sanitarios⁶. No obstante, cabría la posibilidad de que este beneficio pudiera perderse con el paso del tiempo, y por ello son especialmente interesantes los resultados a largo plazo que los autores de dicho proyecto presentaron en este congreso, extendiendo la experiencia hasta los 7 años⁶. De este modo, el número de consultas al médico de atención primaria fue un 35% menos en el grupo que recibió tratamiento erradicador que en el grupo placebo y, lo que es más importante, el beneficio se mantuvo los 5 años siguientes. Por tanto, eliminar *H. pylori* en la población general podría llegar a ser coste-efectivo. No obstante, antes de poder aceptar como válida esta estrategia de tratamiento generalizado, es preciso confirmar estos resultados en otras áreas geográficas (con diferente prevalencia de infección por *H. pylori*, diferentes costes, etc.), así como sopesar cuidadosamente los potenciales riesgos (efectos secundarios, inducción de resistencias bacterianas, etc.).

ÚLCERAS PÉPTICAS *H. PYLORI* NEGATIVAS

Aunque en nuestro medio⁷ la prevalencia de infección por *H. pylori* en la úlcera duodenal (UD) es prácticamente del 100% (si se excluye la toma de antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), en otros países se han descrito recientemente unas tasas de infección considerablemente más bajas. Además, algunos datos indican que la prevalencia está reduciéndose progresivamente, de modo que la frecuencia de las denominadas úlceras pépticas (UP) idiopáticas –las no relacionadas con infección por *H. pylori* o con el empleo de AINE– podría estar aumentando. A favor de esta hipótesis se encuentran los resultados de un estudio realizado en Turquía⁸, en el que se analizó retrospectivamente la frecuencia de infección en pacientes con UP entre los años 1985 y 2006. La tasa de infección en los tres períodos estudiados fue del 67% inicialmente, del 59% más tarde y de tan sólo el 43% en la época más reciente, lo que demuestra que, efectivamente, en algunas áreas geográficas la prevalencia de *H. pylori* en la UP parece estar en descenso.

La epidemiología de la infección en las UP complicadas ha sido mucho menos estudiada⁹, pero también se ha señalado un incremento progresivo de la frecuencia de las UP *H. pylori* negativas como causa de hemorragia digestiva alta (HDA). Un estudio llevado a cabo en China investigó en 263 pacientes con HDA por UP la presencia de infección mediante test rápido de ureasa e histología inicialmente y, en los casos *H. pylori* negativos, mediante prueba del aliento¹⁰. A pesar de esta cuidadosa estrategia diagnóstica, únicamente se pudo detectar la infección en el 61% de los casos, una proporción inferior a la encontrada en el grupo con UP no complicada (88%). No obstante, los autores no proporcionan información sobre algunas variables que podrían justificar un resultado negativo de los métodos diagnósticos de *H. pylori*, como el consumo de AINE o la toma reciente de Inhibidores de la bomba de protones (IBP).

La clasificación de una UP sangrante como *H. pylori* positiva o negativa podría tener relevancia pronóstica en cuanto a la probabilidad de recurrencia hemorrágica. Un grupo

de investigadores de Hong Kong realizó un estudio prospectivo en el que se comparaba la incidencia de complicaciones entre un grupo de pacientes con UP *H. pylori* positiva (en el que posteriormente se eliminaba la infección) y otro con UP de etiología desconocida (sin infección confirmada por varios métodos y sin toma de AINE)¹¹. La recidiva hemorrágica durante un seguimiento de 7 años, durante los cuales no se administró tratamiento antisecretor de mantenimiento, fue mucho más frecuente en el grupo de pacientes sin infección por *H. pylori* (el 43 frente al 11%). Tras excluir a los pacientes que tomaron AINE durante el seguimiento y a los que se reinfectaron por *H. pylori*, la diferencia continuaba siendo patente: el 3% de resangrados en el grupo infectado por *H. pylori* (posteriormente erradicado) y el 25% en los que padecían una UP idiopática. La alta tasa de complicaciones en este último grupo hace recomendable la administración de tratamiento antisecretor de mantenimiento, lo que es innecesario en los pacientes con HDA en los que se identifica y se cura la infección por *H. pylori*.

El mencionado descenso de la frecuencia de infección en la UP con el paso del tiempo podría estar ocurriendo también en la gastritis crónica activa, una lesión tradicionalmente atribuida a *H. pylori* pero que también podría estar causada, en teoría, cada vez más frecuentemente por otros agentes. Genta et al¹² revisaron las biopsias gástricas de más de 100.000 pacientes, aproximadamente 10.000 de las cuales habían sido etiquetadas de “gastritis crónica activa”. Utilizaron tinciones histológicas habituales (hematoxilina-eosina, etc.) y, en caso de no identificar la bacteria, emplearon técnicas más sofisticadas (inmunohistoquímica). Mediante esta estrategia, menos del 10% de las biopsias fueron finalmente clasificadas como *H. pylori* negativas. Los autores postulan que, puesto que entre el 30 y el 50% de los pacientes están recibiendo IBP cuando se les realiza la endoscopia, esto podría explicar la negatividad de la infección en ese 10% de biopsias, y concluyen que *H. pylori* es la causa de la práctica totalidad de las gastritis crónicas activas.

INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

La infección por *H. pylori* se asocia al desarrollo de adenocarcinoma gástrico, por lo que se ha indicado que eliminar el microorganismo podría reducir la incidencia de este tipo de cáncer. Sin embargo, este beneficio todavía no ha podido ser demostrado por ningún ensayo clínico aleatorizado, probablemente porque para ello se necesita un considerable tamaño muestral, difícilmente alcanzable por un estudio individual. En este sentido, se presentó en la DDW un estudio realizado en una región de China con una elevada incidencia de cáncer gástrico¹³. En ese estudio, 552 pacientes infectados por *H. pylori* fueron aleatorizados a recibir tratamiento erradicador o placebo, tras lo que se realizó una endoscopia de control a los años 2, 5, 8 y 10. Durante el seguimiento se diagnosticaron 7 tumores gástricos en el grupo que recibió tratamiento erradicador, frente a 10 en el

grupo placebo. Aunque hubo tendencia a una menor incidencia en el primer grupo, las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 0,13$), probablemente debido a un error tipo *beta* consecuencia del insuficiente tamaño muestral.

Para solventar las limitaciones del escaso número de pacientes incluidos en estos estudios, Moayyedi et al¹⁴ llevaron a cabo un metaanálisis de los ensayos clínicos en los que se comparara, mediante un diseño aleatorizado y con un seguimiento de al menos 2 años, tratamiento erradicador frente a ninguna intervención (o placebo) en pacientes infectados por *H. pylori*. Se identificaron 5 estudios (3 de China y 2 de Japón) que incluían en total a 5.676 pacientes con un seguimiento medio entre 2 y 12 años. Se demostró una reducción significativa en la incidencia de cáncer gástrico en el grupo que recibió tratamiento erradicador, con un riesgo relativo de 0,56 (esto es, una disminución del riesgo aproximadamente a la mitad). Estos hallazgos tienen importantes implicaciones en cuanto a la recomendación de la puesta en marcha de programas de cribado y tratamiento de la infección. De hecho, recientemente se han presentado las guías de práctica clínica asiáticas para la prevención del cáncer gástrico, en las que se recomienda expresamente la mencionada estrategia de cribado y tratamiento de la infección por *H. pylori* en la población general¹⁵, si bien parece evidente que esta actitud debe quedar restringida, por el momento, a áreas con alto riesgo de este tipo de tumor.

Parece que eliminar *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección mucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz previene o al menos reduce la incidencia de tumores metacrónicos, complicación que puede aparecer hasta en el 10% de los casos 5 años después de haber realizado la resección mucosa. Un grupo de autores japoneses compararon dos estrategias terapéuticas, asignadas aleatoriamente, en un grupo de 542 pacientes sometidos a resección mucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz: la administración de tratamiento erradicador frente a la observación sin prescripción de tratamiento alguno¹⁶. Tras más de 3 años de seguimiento, se pudo demostrar una menor incidencia de lesiones tumorales metacrónicas en el grupo sometido a tratamiento erradicador. Este estudio, que es el primero que confirma este beneficio en un ensayo clínico aleatorizado diseñado a tal efecto, constituye el argumento definitivo que precisábamos para recomendar con la máxima evidencia científica eliminar *H. pylori* en este contexto (pacientes sometidos a una resección mucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz).

El momento en que se administra el tratamiento erradicador con la intención de prevenir el desarrollo de cáncer gástrico probablemente sea crítico. Así, un reciente estudio indica que el efecto beneficioso de eliminar *H. pylori* queda restringido a los pacientes en que todavía no se han desarrollado lesiones preneoplásicas¹⁷. En este sentido, Shiota et al¹⁸ estudiaron la incidencia de lesiones tumorales metacrónicas en un grupo de pacientes en los que, tras la resección endoscópica de un cáncer gástrico precoz, se había eliminado la infección por *H. pylori*. A pesar de esta estrategia, se identificaron tumores gástricos en un 10% de

los pacientes durante el seguimiento; precisamente esos pacientes fueron los que tenían un mayor grado de atrofia gástrica en las biopsias. Estos datos indican que, si pretendemos prevenir el desarrollo de cáncer gástrico en los pacientes *H. pylori* positivos, el tratamiento erradicador debe administrarse precozmente, probablemente antes de que se desarrolle atrofia gástrica.

INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y LINFOMA GÁSTRICO

La infección por *H. pylori* representa la causa fundamental de los linfomas gástricos MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) de bajo grado. La eliminación de *H. pylori* se sigue de la regresión tumoral en un elevado porcentaje de casos, por lo que es esencial diagnosticar con precisión la infección. La prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT gástrico parece depender del número y el tipo de técnicas diagnósticas utilizadas, el grado histológico y la profundidad de la invasión tumoral. Si se utilizan los métodos diagnósticos adecuados y se consideran únicamente los linfomas de bajo grado, la prevalencia de infección por *H. pylori* es muy elevada, cercana al 90%¹⁹. Se desconoce si el subgrupo de pacientes sin infección concomitante tiene alguna particularidad en su evolución clínica o su pronóstico, en comparación con los linfomas *H. pylori* positivos. Una comunicación presentada en la DDW comparó ambas variantes de linfoma MALT (el 16% sin infección y el 84% con infección) y no evidenció diferencias en cuanto a la edad de aparición, las características macroscópicas (endoscópicas) o el grado de diferenciación histológica²⁰. Sin embargo, el grupo *H. pylori* negativo presentó con más frecuencia invasión de la muscular propia, metástasis ganglionares y enfermedad avanzada. A pesar de ello, la remisión completa del linfoma se obtuvo con la misma frecuencia en el grupo *H. pylori* positivo (fundamentalmente mediante tratamiento erradicador) y en el grupo *H. pylori* negativo (gracias a la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia). Consecuentemente, la supervivencia a los 5 años fue similar en ambos grupos.

NUEVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

El test rápido de la ureasa es el método diagnóstico de elección cuando es preciso realizar una gastroscopia, ya que es una técnica sencilla, barata y rápida. Sin embargo, a pesar de su nombre (rápido), habitualmente se precisan varias horas o incluso un día para disponer del resultado. Ello limita considerablemente la utilidad de esta técnica, pues impide la prescripción de un tratamiento erradicador inmediatamente tras la endoscopia y obliga al paciente a volver a su médico para conocer el resultado del test. El grupo de Vaira et al²¹ presentó los resultados de un nuevo test de ureasa ultrarrápido, que proporciona el resultado en tan sólo 1 min. Dicho test fue validado en 357 pacientes sin tratamiento erradicador previo, comparándolo con una combi-

nación de métodos diagnósticos (histología, cultivo y prueba del aliento). La sensibilidad y la especificidad de este nuevo test de ureasa ultrarrápido fueron muy elevadas, del 97 y del 100%, respectivamente. De los 171 pacientes en los que el test fue positivo, la mayoría (160) lo fueron al cabo de 1 min, 3 pacientes precisaron 5 min y únicamente en 3 casos el resultado se demoró más de 5 min.

Una de las desventajas fundamentales de la prueba del aliento con urea marcada con ^{14}C es que precisa un equipo especializado, complejo y caro, que incluye un contador de centelleo. En la DDW, un grupo americano presentó los resultados preliminares obtenidos con un ingenioso sistema de "ordenador" o "escritorio" que permitía simplificar notablemente la técnica²². Los pacientes ingerían una cápsula con urea marcada con ^{14}C y luego se recogía el aliento de éstos en una dispositivo del tamaño de una tarjeta de crédito que lleva incorporado un contador Geiger, que proporciona el resultado en tan sólo 4 min. Al comparar este nuevo método con el tradicional (en el que se precisa recoger una mayor cantidad de aire espirado y es necesario un complejo contador de centelleo), los resultados de ambos fueron altamente concordantes. Otros autores²³ validaron esta nueva técnica empleando el test rápido de la ureasa y la histología como métodos de referencia, y obtuvieron una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100%.

La resistencia de *H. pylori* a diversos antibióticos (fundamentalmente claritromicina y metronidazol) es la principal causa de fracaso del tratamiento erradicador, por lo que el conocimiento de la susceptibilidad microbiana es clínicamente relevante. Sin embargo, el cultivo tradicional tiene algunas limitaciones, entre las que destaca la lentitud en la obtención de los resultados (generalmente, entre 7 y 14 días). Vaira et al²⁴ presentaron un nuevo método de ELISA capaz de determinar la susceptibilidad bacteriana en menos de 1 día (en concreto, 20 h). La sensibilidad y la especificidad de este nuevo método para el diagnóstico de resistencia a la claritromicina, al compararlo con el método de difusión en agar, fueron del 100 y el 93%. Para la detección de resistencia al metronidazol, fueron del 93 y el 87%.

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* y sus consecuencias anatopatológicas (fundamentalmente gastritis crónica y atrofia gástrica) se basa en la toma de biopsias gástricas. La obtención de estas biopsias, no obstante, está sometida al error de muestreo, pues tanto la distribución del microorganismo como la de las lesiones mucosas no es difusa, sino parcheada y heterogénea. La espectroscopía Raman es una técnica espectroscópica vibracional capaz de detectar los cambios moleculares que se producen en un tejido como consecuencia de una determinada enfermedad. Teh et al²⁵ comprobaron que esta técnica era útil para diferenciar, a partir de biopsias gástricas obtenidas mediante endoscopia, entre una mucosa histológicamente normal y otra con gastritis crónica. Incluso demostraron que permitía diferenciar una gastritis causada por *H. pylori* de otros tipos de gastritis. La ventaja fundamental de esta técnica es que permite estimar durante la propia exploración endoscópica la existencia de lesiones histológicas o incluso la presencia de infección por *H. pylori*.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* EN PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

Puesto que eliminar *H. pylori* es la piedra angular del tratamiento de la UP y esta estrategia también es la de elección para prevenir la recidiva hemorrágica, la identificación del microorganismo precisamente en los pacientes que han sufrido una HDA es un aspecto esencial. La fiabilidad de los métodos diagnósticos (sobre todo el test rápido de la ureasa y quizás también la histología) parece ser menor en este contexto clínico, ya sea por la interferencia de la sangre presente en la cavidad gástrica, por el empleo concomitante de IBP o por otras causas aún insuficientemente aclaradas²⁶. Por el contrario, la prueba del aliento con ^{13}C -urea podría disponer de una elevada precisión diagnóstica en los casos con HDA. La realización de esta prueba en el mismo momento del ingreso tendría la ventaja de reducir la probabilidad de falsos negativos consecuencia del inicio del tratamiento con IBP y, por otra parte, evitar al paciente tener que acudir de nuevo al hospital (tras el alta) para realizarse la prueba. En este contexto, Velayos et al²⁷ evaluaron la precisión diagnóstica del test del aliento con ^{13}C -urea realizado inmediatamente (5 min) después de haber sido practicada la gastroscopía urgente en pacientes con HDA por UP. El resultado de otra prueba del aliento tras el alta, después de haber suspendido el tratamiento con IBP durante al menos 2 semanas, fue considerado como estándar del diagnóstico de infección por *H. pylori*. Aunque sólo se incluyó a 17 pacientes, en todos ellos coincidieron los resultados de ambas pruebas del aliento (la "urgente" y la "diferida"). No obstante, puesto que la infección se comprobó en todos los casos, no es posible sacar conclusiones sobre la especificidad (esto es, la posibilidad de falsos positivos) de la prueba. Por último, la tolerabilidad de la prueba del aliento "urgente" fue excelente, y no se evidenciaron efectos secundarios.

TRATAMIENTOS PARA ELIMINAR *H. PYLORI*

Tratamientos de primera línea

Aunque las terapias triples "tradicionales", que combinan un IBP y dos antibióticos, siguen siendo recomendadas como de primera línea²⁹⁻³¹, actualmente su eficacia deja mucho que desear. Así, aunque inicialmente se describieron cifras de eliminación en torno al 90%, más recientemente se ha comprobado que las tasas de curación en Europa y Estados Unidos se sitúan habitualmente por debajo del 80%. Estos desalentadores resultados empiezan a confirmarse también en otras regiones como Japón, donde la combinación de un IBP, claritromicina y amoxicilina únicamente cura la infección en el 72% de los pacientes²⁸, probablemente debido al incremento de resistencias antibióticas de *H. pylori*. Por ello, recientemente se han evaluado otras alternativas terapéuticas diferentes de la terapia triple convencional. A continuación se reseña las más relevantes: *Antisecreción ácida potente*. Los resultados de la triple terapia clásica podrían depender del grado y la duración de la

antisecreción ácida lograda con los IBP. En este sentido, Sugimoto et al²⁹ demostraron que, tras administrar un tratamiento con IBP, claritromicina y amoxicilina durante 1 semana, la medición del pH intragástrico (en el sexto día de tratamiento) permitía estimar la probabilidad de curar la infección. Así, en los pacientes con erradicación exitosa, la mediana del valor de pH fue mayor que en los que fracasó el tratamiento (6,4 frente a 5,2). Además, la mediana del porcentaje de tiempo con un pH > 4 (durante 24 h) fue también mayor en los casos en que se eliminó la infección (el 32 frente al 27%). La traducción clínica de estos hallazgos se comprobó en un metaanálisis realizado por Villoria et al³⁰, en el que se confirmó el beneficio terapéutico de emplear dosis altas de IBP en el tratamiento erradicador. Los autores incluyeron diversos estudios aleatorizados que comparaban la administración cada 12 h de un IBP a dosis habituales (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, etc.) frente a dosis dobles, junto con claritromicina y amoxicilina o metronidazol. Se identificaron 6 estudios (que incluían a 1.703 pacientes) y se demostró que las pautas con dosis doble de IBP lograban una curación media de *H. pylori* del 83%, frente a tan sólo el 74% con dosis estándar (riesgo relativo = 1,1; intervalo de confianza del 95%, 1,02-1,19), sin que se demostraran diferencias en el perfil de efectos adversos.

Terapia cuádruple. El incremento en la tasa de resistencias a claritromicina probablemente sea la causa fundamental de la reducción de la eficacia de la triple terapia clásica, por lo que ésta sería desaconsejable en áreas con una elevada prevalencia de cepas resistentes a la claritromicina. Hace ya varios años que se demostró, en un metaanálisis, que la terapia cuádruple (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) era tan eficaz como la combinación triple como tratamiento de primera línea³⁵, aunque la complejidad del régimen cuádruple hizo que cayera en desuso y quedara relegado a una segunda línea. Sin embargo, esta combinación cuádruple podría cobrar nuevo protagonismo, como indica un estudio presentado en la DDW en el que se logró eliminar la infección en el 83% de los casos a pesar de emplearse en una población con una tasa de resistencia al metronidazol superior al 50%³¹.

Terapia secuencial. La denominada terapia secuencial consiste en la administración de un IBP junto con amoxicilina durante los primeros 5 días, para luego combinar el IBP con claritromicina y nitroimidazol durante 5 días más³². En la DDW de este año se presentaron los resultados de un estudio aleatorizado en el que se comparaba la eficacia y tolerabilidad de la terapia triple clásica (IBP, amoxicilina y claritromicina) durante 7 días y la secuencial de 10 días previamente mencionada³³. Además, se incluyó una nueva variante de la terapia secuencial de sólo 8 días (4 días con IBP-amoxicilina y otros 4 con IBP-claritromicina-nitroimidazol). Las tasas de erradicación obtenidas con la terapia secuencial, tanto durante 10 días (86%) como durante 8 (83%), fueron superiores a las obtenidas con la terapia triple clásica (66%). Los diversos estudios aleatorizados que han comparado el tratamiento “secuencial” frente al triple han sido incluidos en un metaanálisis presentado este año en la DDW³⁴. Se incluyeron 7 estudios y se demostró una mayor eficacia de la terapia secuencial, con un riesgo relativo = 1,22 (intervalo de confianza del 95%, 1,18-1,26) y un número de pacientes ne-

cesario tratar (NNT) = 6. Por último, se presentó un análisis económico que comparaba ambas alternativas terapéuticas administradas durante 10 días y puso de manifiesto que el tratamiento secuencial es, además, más barato que el triple³⁵. No obstante, los resultados de la tan citada últimamente terapia secuencial deben analizarse cuidadosa y críticamente, pues es posible que “no sea oro todo lo que reluce”. En primer lugar, este mismo año se ha presentado en la DDW un estudio que compara el tratamiento secuencial de 10 días con la triple terapia clásica también durante 10 días (es decir, en igualdad de condiciones, y no, como habitualmente se ha hecho, frente a 7 días)³⁶. Las tasas de erradicación fueron muy similares: el 86% (secuencial) frente al 88% (triple). En este sentido, cuando en el metaanálisis previamente mencionado³⁴ se realizaba un subanálisis considerando únicamente los estudios de 10 días con ambos tratamientos, la ventaja del régimen secuencial sobre el triple se reducía hasta casi perder la significación estadística (riesgo relativo = 1,17; intervalo de confianza del 95%, 1,11-1,24). Por otra parte, el beneficio de administrar la terapia secuencial en dos pasos consecutivos (inicialmente IBP-amoxicilina y después IBP-claritromicina-nitroimidazol) no es evidente. En este sentido, Treiber realizó una revisión sistemática de la literatura de los estudios que habían administrado estos cuatro fármacos concomitantemente (IBP, amoxicilina, claritromicina y nitroimidazol) en lugar de secuencialmente, y demostró que con tan sólo 5 días de tratamiento (la mitad de los que precisa la terapia secuencial) se lograba una tasa de erradicación del 90% (una eficacia similar a la obtenida con la terapia secuencial)³⁷. Por lo tanto, es evidente que se precisan estudios que comparen directamente la terapia cuádruple secuencial con la cuádruple concomitante antes de poder recomendar la primera. Y esto es precisamente lo que hicieron Wu et al³⁸ en un estudio aleatorizado, en el que compararon ambos tratamientos: el secuencial durante 10 días y el concomitante durante 7 días. Las tasas de erradicación fueron similares (el 89 frente al 87% por intención de tratar, y el 93 frente al 91% por protocolo). El cumplimiento terapéutico y la incidencia de efectos adversos también fueron similares. Por lo tanto, se concluye que la administración secuencial parece complicar innecesariamente el tratamiento, comparado con la prescripción concomitante de los cuatro fármacos.

Nuevos tratamientos. En una búsqueda “desesperada” por encontrar nuevos tratamientos efectivos para curar la infección por *H. pylori*, diversos autores han probado, sin éxito, algunas alternativas terapéuticas como la sofalcona (un agente mucoprotector gástrico que tiene actividad bactericida y antiureásica y además reduce la adhesión de la bacteria a las células epiteliales gástricas)³⁹ o *Tremarella mesenterium* (un producto derivado de un hongo con efecto anti-*H. pylori*)⁴⁰.

Tratamiento erradicador en pacientes alérgicos a la penicilina

Hasta el momento, la experiencia con el tratamiento erradicador en pacientes alérgicos a la penicilina es muy escasa, aunque esta circunstancia se describe en la práctica clínica con relativa frecuencia. Actualmente, en estos pacientes se

recomienda como primera opción la combinación de un IBP, claritromicina y metronidazol, aunque prácticamente ningún estudio ha evaluado dicha estrategia específicamente en este subgrupo de pacientes. Por otra parte, cuando fracasa este primer tratamiento, la mayoría de los pacientes tendrá resistencia a la claritromicina y/o el metronidazol, lo que complica considerablemente el tratamiento de rescate. En un estudio multicéntrico español⁴¹ se administró a pacientes alérgicos a la penicilina un tratamiento de primera línea con IBP, claritromicina y metronidazol, con lo que se logró la erradicación (por intención de tratar) en –sólo – el 58% de los casos. El tratamiento de segunda línea incluyó una combinación de IBP, claritromicina y levofloxacino durante 10 días, con lo que se alcanzó la erradicación en el 71% (por intención de tratar). De este modo, la tasa de curación acumulada obtenida con la administración consecutiva de estos dos tratamientos fue del 88%.

Tratamientos de segunda línea

Como se ha mencionado, los tratamientos de primera elección actualmente disponibles fracasan en al menos un 20% de los casos. Para estos pacientes, habitualmente se recomienda una terapia cuádruple con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol, aunque este tratamiento también fracasa con cierta frecuencia. Además, la cuádruple terapia incluye un número de fármacos muy elevado y tiene una posología compleja y una incidencia no despreciable de efectos adversos, lo que dificulta su cumplimiento⁴². Por ello se ha señalado que quizás las combinaciones triples con levofloxacino podrían ser una alternativa más apropiada en esta situación. En este sentido, un reciente metaanálisis de los estudios que comparaban el tratamiento de rescate triple con levofloxacino frente a la cuádruple terapia ha demostrado mayor eficacia con el primero, además de menor incidencia de efectos adversos⁴³. Estos alentadores resultados han sido confirmados en un estudio multicéntrico español⁴⁴, en el que 366 pacientes en los que había fracasado un primer tratamiento erradicador con IBP+claritromicina+amoxicilina recibieron durante 10 días levofloxacino (500 mg/12 h), amoxicilina (1 g/12 h) y omeprazol (20 mg/12 h). La erradicación por protocolo fue del 78% y por intención de tratar del 76%. Aunque se describieron efectos adversos en una cuarta parte de los casos, ninguno de ellos fue grave. Otras quinolonas diferentes del levofloxacino también podrían ser efectivas contra la infección por *H. pylori*. Así, un estudio japonés⁴⁵ evaluó la actividad *in vitro* contra *H. pylori* de ocho quinolonas y puso de manifiesto que sitafloxacino y clinafloxacino tenían la actividad inhibitoria más potente, lo que indica que éstas pueden funcionar en futuros tratamientos de eliminación. Otra quinolona podría ser también útil, como ha señalado un estudio en el que una combinación con IBP, amoxicilina y moxifloxacino lograba curar la infección en el 72% de los pacientes en que previamente había fracasado una terapia triple⁴⁶.

Aunque la tasa de resistencia a las quinolonas en general y al levofloxacino en particular era inicialmente baja, podría estar aumentando como consecuencia del empleo generali-

zado de estos antibióticos en la población. Un estudio coreano⁴⁷ examinó la susceptibilidad a diferentes quinolonas y constató que el porcentaje de resistencias al levofloxacino era del 15% en 2005 y había ascendido al 24% en 2006.

Tratamientos de tercera línea

Cuando fracasan dos tratamientos erradicadores, se plantea una situación problemática. En tal circunstancia, es evidente que se precisa de nuevos fármacos sin problemas de resistencias, especialmente relacionadas con los nitroimidazoles y la claritromicina, como integrantes de las terapias de rescate de tercera línea. En un estudio multicéntrico español presentado este año en la DDW⁴⁸, 160 pacientes en quienes había fracasado un primer tratamiento con IBP, claritromicina y amoxicilina y un segundo con la cuádruple terapia recibieron un tercer tratamiento erradicador con levofloxacino (500 mg/12 h), amoxicilina (1 g/12 h) y un IBP durante 10 días. Las tasas de erradicación por protocolo y por intención de tratar fueron del 72 y el 68%. Estos alentadores resultados han sido confirmados en otros países como Japón⁴⁹. Finalmente, otros autores han administrado un tratamiento de tercera línea similar (IBP, amoxicilina y levofloxacino), pero añadiendo bismuto⁵⁰, con lo que lograron curar la infección en el 88% de los casos, tanto por protocolo como por intención de tratar.

Tratamientos de cuarta línea

En ocasiones, la infección por *H. pylori* persiste a pesar de haberse administrado tres tratamientos erradicadores consecutivos. Se desconoce hasta qué punto merece la pena (en cuanto a eficacia y seguridad) intentar un cuarto tratamiento erradicador en esos casos especialmente resistentes. El objetivo de un estudio español presentado este año en la DDW fue evaluar la eficacia de un cuarto tratamiento de rescate empírico (con rifabutina o con levofloxacino) en pacientes en quienes habían fracasado previamente tres intentos erradicadores⁵¹. A los pacientes que habían recibido un tercer tratamiento con rifabutina, se les administró un cuarto con IBP, amoxicilina y levofloxacino durante 10 días, mientras que a los pacientes a quienes se había pautado un tercer tratamiento con levofloxacino se les administró un cuarto con IBP, amoxicilina y rifabutina también durante 10 días. La susceptibilidad antibiótica se desconocía y, por lo tanto, los tratamientos de rescate fueron prescritos empíricamente. Las tasas globales de erradicación por protocolo y por intención de tratar fueron, respectivamente, del 53 y el 50%.

EFICACIA ACUMULADA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE VARIOS TRATAMIENTOS ERRADICADORES EMPÍRICOS

Tras el fracaso del segundo tratamiento erradicador, se ha recomendado la realización de gastroscopia y cultivo bacte-

riano con antibiograma, con la intención de administrar un tercer tratamiento basado en la susceptibilidad del microorganismo. Sin embargo, otros autores han señalado que la prescripción de diferentes terapias de rescate empíricas (esto es, sin conocer la susceptibilidad antibiótica) puede representar una alternativa⁵². Así, Rokkas et al⁵³ administraron inicialmente un tratamiento triple (IBP, claritromicina y amoxicilina) a 540 pacientes, otro cuádruple cuando éste fracasaba y, finalmente, otro basado en levofloxacino cuando fuera necesario. Con esta estrategia se logró eliminar finalmente la infección en el 98% de los pacientes (por protocolo). De modo similar, Gisbert et al⁵⁴ presentaron su experiencia de tratamiento de rescate empírico administrado durante 10 años a 500 pacientes a los que, tras haber fracasado el tratamiento erradicador de *H. pylori*, se prescribieron consecutivamente diversas combinaciones de antibióticos (fundamentalmente terapia cuádruple o tratamientos con levofloxacino o rifabutina). Las tasas de erradicación con el segundo, el tercero y el cuarto tratamiento de rescate fueron del 70, el 74 y el 76%. De este modo, la tasa de erradicación acumulada obtenida tras la administración consecutiva de los cuatro tratamientos fue del 99,5%.

RECURRENCIA DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Puesto que la reinfección por *H. pylori* parece ser un requisito prácticamente indispensable para el ulterior desarrollo de la recidiva ulcerosa y sus complicaciones, el estudio de su incidencia es un aspecto de gran trascendencia. De poco valdría disponer de tratamientos con excelentes tasas de erradicación si en un plazo relativamente breve se identificara de nuevo la infección. En la DDW se presentó un metaanálisis en el que se analizaba por separado la incidencia de recurrencia de la infección en países desarrollados y subdesarrollados⁵⁵. Únicamente se incluyeron estudios prospectivos realizados en población adulta y en los que la erradicación de *H. pylori* hubiera sido confirmada mediante prueba del aliento. La tasa anual de recurrencia fue del 2,7% en los países desarrollados y del 13% en los países en vías de desarrollo. Estos resultados coinciden con los obtenidos este mismo año en un estudio multicéntrico español en el que, tras un total de 3.650 pacientes-año de seguimiento, se detectó una tasa anual de recurrencias de la infección del 2,1%⁵⁶.

INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y ANEMIA FERROPÉNICA

Diversos estudios han señalado que la infección por *H. pylori* es una causa de anemia ferropénica resistente al tratamiento con hierro oral⁵⁷. En la última Conferencia de Consenso Europea (Maastricht III)⁵⁸, la anemia ferropénica de origen no filiado se incluyó entre las indicaciones de tratamiento erradicador de *H. pylori*, mientras que en las guías de práctica clínica americanas⁵⁹ esa asociación se considera controvertida. Este año, en la DDW se presentó un estudio en el que se realizaba gastroscopia y analítica a un grupo de

159 pacientes y posteriormente se comparaba la frecuencia de anemia y de anomalías de los parámetros ferrocíneticos en función del estado de infección⁶⁰. Los autores no encontraron diferencias entre los pacientes *H. pylori* positivos y los negativos al considerar las cifras de hemoglobina, la concentración de ferritina o la capacidad de saturación de transferrina.

INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y ENVEJECIMIENTO

La conocida menor prevalencia de infección por *H. pylori* en los individuos de mayor edad se ha explicado tradicionalmente por el desarrollo de atrofia gástrica y el “aclaramiento” consiguiente de la infección. Sin embargo, una explicación alternativa podría ser que los individuos infectados fallecen más precozmente debido a la comorbilidad asociada a la presencia de *H. pylori*. Por ejemplo, en la DDW se presentaron dos estudios que sugerían una asociación entre esa infección y la presencia de síndrome metabólico (un conjunto de anomalías metabólicas que conducen a resistencia a la insulina y desarrollo de arteriosclerosis)^{61,62}. Con estos antecedentes, Salles et al⁶³ evaluaron el impacto de la infección por *H. pylori* en la mortalidad de una cohorte de ancianos y observaron que los que sufrían la infección tenían menos supervivencia. En este sentido, otros autores⁶⁴ han examinado la respuesta inmunitaria celular asociada al envejecimiento en función de la infección por *H. pylori*, y han concluido que la presencia del microorganismo se acompaña de un fenotipo de respuesta de los linfocitos T helper (Th) tipo 1. Curiosamente, los cambios de la función inmunitaria que típicamente se han atribuido al proceso de envejecimiento se relacionaron directamente con la infección por *H. pylori*. Por lo tanto, los autores postulan que una infección crónica por un microorganismo –como por ejemplo *H. pylori*– es capaz de inducir una respuesta Th1 que, a su vez, puede acelerar los cambios de la función inmunitaria relacionados con la edad⁶⁴. De modo que podría especularse que eliminar *H. pylori* reduciría estos trastornos y retrasaría el proceso de envejecimiento. Obviamente, siempre debemos tener presente que la infección por *H. pylori* se asocia a diversos factores de confusión, como un nivel socioeconómico más bajo, que se han correlacionado con una menor esperanza de vida. Por eso nunca debemos olvidar que los estudios epidemiológicos demuestran relación, pero no necesariamente causalidad.

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*.

– El estómago de un mismo individuo está infectado frecuentemente por diferentes cepas de *H. pylori*. Por lo tanto, para evaluar con fiabilidad la susceptibilidad bacteriana, las muestras para cultivo deberían obtenerse del antró y del cuerpo/fundus gástrico.

- En el paciente dispéptico, la estrategia de *test and treat* es tan efectiva como la prescripción de tratamiento empírico antisecretor, y probablemente sea más barato.
- El beneficio del tratamiento erradicador en los pacientes con dispepsia no investigada, aunque de escasa magnitud, parece ser duradero.
- Parece que eliminar *H. pylori* en la población general reduce la aparición de síntomas dispépticos a largo plazo, por lo que esta estrategia podría ser coste-efectiva.
- Parece que la frecuencia de UP idiopáticas –no relacionadas con *H. pylori* ni con AINE–, tanto no complicadas como complicadas con HDA, está incrementándose. Sin embargo, *H. pylori* continúa siendo la causa de la práctica totalidad de las gastritis crónicas activas.
- Los pacientes con UP sangrantes *H. pylori* negativas tienen una alta probabilidad de recidiva hemorrágica, por lo que, a diferencia de aquellos en quienes se identifica y se cura la infección, deben recibir tratamiento antisecretor de mantenimiento.
- Eliminar *H. pylori* reduce la incidencia de adenocarcinoma gástrico, lo que podría justificar una estrategia de cribado y tratamiento de la infección en la población general en áreas con alto riesgo de este tipo de tumor.
- Erradicar *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección mucosa endoscópica de un cáncer gástrico reduce la incidencia de tumores metacrónicos.
- Si pretendemos prevenir el desarrollo de cáncer gástrico en los pacientes *H. pylori* positivos, el tratamiento erradicador debe administrarse precozmente, antes de que se desarrolle atrofia gástrica.
- El pronóstico de los linfomas gástricos *H. pylori* negativos es favorable y similar al descrito en los linfomas asociados a la infección.
- El nuevo test de la ureasa ultrarrápido proporciona un resultado fiable en tan sólo 1 min.
- Se ha desarrollado una nueva prueba del aliento con ¹⁴C-urea más sencilla (no precisa contador de centelleo) y rápida (4 min).
- Un nuevo método de ELISA determina la susceptibilidad bacteriana de forma fiable y rápida (20 h).
- La espectroscopía vibracional permite estimar durante la propia exploración endoscópica la existencia de lesiones histológicas o incluso la presencia de infección por *H. pylori*.
- En los pacientes con HDA por UP, la prueba del aliento con ¹³C-urea realizada inmediatamente después de la gastroscopia urgente permite diagnosticar precozmente la infección por *H. pylori*.
- Aunque las terapias triples “tradicionales”, que combinan un IBP junto con dos antibióticos, siguen siendo recomendadas como de primera línea, actualmente su eficacia deja mucho que desear.
- Las pautas erradicadoras con dosis altas (dobles) de IBP son más eficaces que las que emplean dosis estándar.
- La terapia secuencial parece ser más efectiva y barata que la triple terapia clásica. No obstante, los resultados de la terapia secuencial deben analizarse críticamente, pues su superioridad respecto a la terapia triple de 10 días no es tan evidente y, además, el beneficio de administrar la terapia secuencialmente en lugar de concomitantemente no está establecido.
- En los pacientes alérgicos a la penicilina, una combinación con levofloxacino (junto con un IBP y claritromicina) es una prometedora alternativa de rescate.
- El tratamiento de rescate de segunda línea con levofloxacino durante 10 días es eficaz para curar la infección y tiene la ventaja de ser un régimen más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia.
- Parece que la tasa de resistencia a las quinolonas en general y al levofloxacino en particular está aumentando como consecuencia del empleo generalizado de estos antibióticos en la población.
- El tratamiento de rescate de tercera línea con levofloxacino también es una prometedora alternativa tras el fracaso de múltiples terapias erradicadoras con antibióticos clave como amoxicilina, claritromicina, metronidazol y tetraciclina.
- Incluso tras el fracaso de tres tratamientos previos, una cuarta terapia de rescate empírica (con levofloxacino o con rifabutina) puede ser efectiva en más de la mitad de los casos.
- La realización de cultivo bacteriano probablemente no sea necesaria incluso tras el fracaso de un segundo o tercer tratamiento erradicador, pues es posible emplear una estrategia de rescate relativamente eficaz basada en el tratamiento empírico. Se puede lograr la erradicación de *H. pylori* en la práctica totalidad de los casos si se emplean empíricamente tres o cuatro tratamientos consecutivos.
- La tasa anual de recurrencia de la infección por *H. pylori* es de aproximadamente el 3% en los países desarrollados y superior al 10% en los países en vías de desarrollo. En nuestro medio, la recurrencia de infección es infrecuente.
- La relación entre infección por *H. pylori* y anemia ferropénica no está suficientemente establecida.
- Se ha descrito una asociación entre infección por *H. pylori* y síndrome metabólico, así como con una mayor mortalidad en la población geriátrica infectada. No obstante, la infección por *H. pylori* se relaciona con diversos factores de confusión, como un nivel socioeconómico más bajo, lo que podría tener como consecuencia que estas relaciones sean espurias y no causales.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abid S, Yakoob J, Jafri W, Mumtaz K, Jafri N, Abbas Z, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infections by multiple strains in patients with dyspepsia from a developing country. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1078.
2. Amitrano M, Spezzaferro M, Sacco F, Serio M, Cerasa B, Grossi L, et al. *H. pylori* isolates from proximal and distal stomach of patients with *H. pylori* infection exhibit resistance and sensitivity to the SAME antibiotic. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1087.
3. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1): CD001961.

4. Ford AC, Moayyedi P, Logan RF, Qume M, Delaney BC. Empirical proton pump inhibitor therapy or *Helicobacter pylori* "test and treat" in the initial management of dyspepsia? An individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:962.
5. Yamazaki Y, Yoshida I, Yamakawa A, Matsuda H, Ohno T, Masaki R, et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on dyspepsia symptoms in industrial workers in Japan. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1.
6. Lane JA, Harvey RF, Murray LJ, Egger M, Harvey I, Nair P, et al. Effect of a community screening and eradication program for *Helicobacter pylori* infection on consultations for dyspepsia: seven year follow-up of the Bristol *Helicobacter* Project. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:960.
7. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernandez-Salazar L, Fernandez-Bermejo M, Cantero J, et al. *H. pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci*. 1999; 44:2295-302.
8. Yazici A, Akyuz F, Issever H, Pinarbası B, Demir K, Ozdil S, et al. Peptic ulcer disease: what did change in Turkey? *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1):M1056.
9. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter*. 2007; 12:231-7.
10. Du Y, Li Z, Diao P. The relationship between *H. pylori* negative peptic ulcer and gastrointestinal bleeding: a prospective multicenter case-control study in China. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1):W1913.
11. Wong G, Ching J, Chan Y, Chan FKL. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: A 7-year prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1):528.
12. Genta RM, Schuler CM, Lash RH. *Helicobacter pylori*-negative chronic active gastritis: a new entity or the result of widespread acid inhibition? *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:858.
13. Zhou L. Ten-year follow-up study on the incidence of gastric cancer and the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication in China. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:S1606.
14. Moayyedi P, Hunt RH, Ford AC, Talley NJ, Forman D. *Helicobacter pylori* eradication reduces the incidence of gastric cancer: results of a systematic review of randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1093.
15. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:351-65.
16. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Asaka M. Eradication of *Helicobacter pylori* for the incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:989.
17. 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.
18. Shiotani A, Uedo N, Kamada T, Lishi H, Tatsuta M, Fujita M, et al. Prospective analysis of metachronous early gastric cancer in high risk patients after *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T2067.
19. Asenjo LM, Gisbert JP. [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric MALT lymphoma: a systematic review]. *Rev Esp Enfer Dig*. 2007;99:398-404.
20. Chung SJ, Kim JS, Kim H, Kim SG, Jung HC, Song IS. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is comparable to that of *H. pylori*-positive lymphoma. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:S2013.
21. Perna F, Saracino IM, Ricci C, Vaira D. 1 minute urea ultrafast-test for *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) diagnosis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1):M1057.
22. Kearney DJ, Brown-Chang JV. Evaluation of a rapid 14C desktop analyzer for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1064.
23. Borody TJ, Wettstein AR, Campbell J, Torres M, Hills LA, Herdman KJ, et al. Rapid and superior diagnosis of *H. pylori* infection by 14C-Urea HeliprobeTM test versus the Pytest®. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1060.
24. Vaira D, Perna F. A 20 hours ELISA method chemosusceptibility rapid test for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:141.
25. Teh SK, Zheng W, Ho KY, Teh M, Yeoh KG, Huang Z. Near-infrared raman spectroscopy for early diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1851.
26. Gisbert JP, Abraira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:848-63.
27. Velayos B, Fernandez L, Almaraz A, Aller R, Olmo L, Calle F, et al. Validation in the usual practice of a simultaneous urea breath test during the urgent gastroscopy in the peptic bleeding. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1673.
28. Kawai T, Yamagishi T, Yagi K, Kataoka M, Kawakami K, Sofuni A, et al. Low efficacy of PPI/AC therapy for *H. pylori*-eradication in Japan. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1048.
29. Sugimoto M, Furuta T, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Iku-ma M, et al. The degree and duration of acid suppression during treatment is related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1068.
30. Villoria A, Calvet X, Garcia P, Gisbert JP, Diví VP. High dose vs. standard dose proton pump inhibitor triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1096.
31. Mahachai V, Treeprasertsuk S, Vilaichone Rk. Bismuth-based quadruple therapy is effective in high metronidazole resistance area. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1049.
32. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:556-63.
33. Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, Tosti C, Erboso M, Lionetti RT, et al. Sequential regimens have greater efficacy and better tolerability than standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1065.
34. Gatta L, Vaira D, Vakil N. Ten-day sequential therapy is superior to triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1091.
35. Vakil N, Zullo A, Ricci C, Vaira D. Economic analysis and outcomes of 10-day sequential therapy compared to 10-day triple therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1032.
36. Ruiz-Obaldía JR, Torrazza EG, Carreno NO. *Helicobacter pylori* eradication with either conventional 10-day triple therapy or 10-day modified sequential regimen (preliminary report). *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:138.
37. Treiber G. Non-sequential quadruple therapy as a forgotten alternative for *Helicobacter pylori* eradication -A systematic review of available data. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1086.
38. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Graham DY. Randomized controlled comparison of sequential and quadruple (concomitant) therapies for *H. pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:137.
39. Nam TM, Lee DH, Kim N, Jeong SH, Kim JW, Hwang JH, et al. The efficacy of adding sofalcone to one-week, low-dose triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic gastritis. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1077.
40. Lachter J, Yampolsky Y, Eliakim R. *Tremella mesenterium* (yellow brain mushroom) 10-day therapy is not effective for eradication of *Helicobacter pylori*; a prospective controlled trial. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1080.
41. Gisbert JP, Fernandez MC, Aisa AP, Rodrigo L, Barrio J, Gisbert JL, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option in patients allergic to penicillin. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1076.
42. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Mones J. Eradication treatment of *Helicobacter pylori*. [Recommendations of the II Spanish Consensus Conference]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:301-16.
43. 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.
44. Gisbert JP. Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure. A Spanish multicenter study. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1075.
45. Miyachi H, Miki I, Shirasaka D, Matsumoto Y, Mizuno S, Azuma T, et al. In vitro activities of levofloxacin and seven other fluorquinolones against clinical isolates of *Helicobacter pylori* with or without gyra mutations: What regimen is a promising era-

- dication therapy in the next generation? *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1067.
46. Kang JM, Kim N, Lee DH, Park YS, Kim YR, Kim JS, et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: 10-day moxifloxacin-based triple therapy vs. 2-week quadruple therapy. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1066.
47. Kim JG, Rhie SY, Kim KS, Park BJ, Kim JW, Park SM. Fluoroquinolone resistance rate and resistance mechanism in *Helicobacter pylori* strains from Korean patients. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1082.
48. Gisbert JP. Third-line levofloxacin-based rescue regimen in patients with two *H. pylori* eradication failures: A Spanish multicenter study. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1074.
49. Miki I, Miyachi H, Matsumoto Y, Morita Y, Yoshida M, Tamura T, et al. Clinical role of Gyra mutations in 7- and 10-day PPI-levofloxacin-amoxicillin regimens for refractory *Helicobacter pylori* infection to standard therapy. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1083.
50. Hsu PI, Wu DC. Levofloxacin- and amoxicillin-based quadruple therapy for the third-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1093.
51. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Lamas E, Perez-Aisa A, Cabriada JL, Rodrigo L, et al. Fourth-line rescue therapy in patients with three *H. pylori* eradication failures. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1073.
52. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter*. 2005;10:363-72.
53. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. What cumulative *H. pylori* eradication rates can be achieved in clinical practice by adopting first, second and third line regimens proposed by the Maastricht III Consensus? *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:941.
54. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos E, Alonso JJ, McNicholl AG, Moreno-Otero R, et al. Empirical rescue therapy after *H. pylori* Treatment Failure. A 10-Year Single Center Study of 500 Patients. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1095.
55. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13c-urea breath test follow-up after eradication. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1058.
56. Gisbert JP, Gómez B, Monés J, Castro-Fernández M, Sánchez-Pobre P, Cosme A, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection: 3650 patient-years follow-up study [carta]. *Helicobacter*. 2008;13:388.
57. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:453-9.
58. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-81.
59. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808-25.
60. Mehta N, James B, Edison N, Baltodano JD, Kaul V, Murthy UK. *Helicobacter pylori* infection is not associated with iron deficiency in adults. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1062.
61. Gunji T, Matsuhashi N. *Helicobacter pylori* infection has a significant influence on metabolic syndrome in the Japanese male population. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:S1334.
62. Khaled M. From intra- to extra-gastric role of *Helicobacter pylori*: Implications on metabolic syndromes. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:W1038.
63. Salles N, Jehanno A, Buissonniere A, Letenneur L, Dartigues JF, Megraud F. Does *Helicobacter pylori* infection impact on life expectancy? *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:M1061.
64. Ito K, Abudayyeh S, Tabassam FH, Graham DY, El-Zimaity H. *H. pylori* and ageing. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T1825.