



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 (IP), Madrid, España

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

PALABRAS CLAVE

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

Resumen A continuación se resumen las principales conclusiones derivadas de las comunicaciones presentadas este año (2014) en la Digestive Diseases Week relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. A pesar de la innegable disminución en la frecuencia de infección, en el futuro próximo los países desarrollados -o al menos algunas de sus subpoblaciones- seguirán teniendo una relevante prevalencia de infección. Las tasas de resistencia a la claritromicina, al metronidazol y a las quinolonas son notablemente altas en la mayoría de los países y continúan en aumento. La erradicación de *H. pylori* mejora los síntomas de la dispepsia funcional, aunque solo en una minoría de los pacientes; la adición de antidepresivos al tratamiento erradicador podría mejorar la respuesta a largo plazo. En los pacientes que ingresan por una hemorragia digestiva por úlcera péptica es fundamental estudiar con detalle la presencia de infección por *H. pylori* y administrar tratamiento erradicador lo más precozmente posible. La erradicación de *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección endoscópica de un cáncer gástrico precoz reduce la incidencia de tumores metacrónicos. Disponemos de algunas innovaciones diagnósticas, como la realización de diversas técnicas -test rápido de la ureasa, cultivo o PCR- a partir de muestras gástricas obtenidas mediante raspado de la mucosa. La eficacia del tratamiento triple estándar es claramente insuficiente y continúa en descenso. La superioridad de la terapia secuencial sobre la triple estándar no está definitivamente establecida. La terapia concomitante es más eficaz y más sencilla que la secuencial. La terapia concomitante optimizada (con altas dosis de inhibidor de la bomba de protones [IBP] y durante 14 días) es altamente efectiva, más que el tratamiento concomitante estándar. En los pacientes alérgicos a la penicilina se han descrito fundamentalmente 2 opciones terapéuticas: IBP-claritromicina-metronidazol (en cepas sensibles a la claritromicina) y cuádruple terapia con bismuto (cuando se desconoce la sensibilidad bacteriana). Tras el fracaso de la terapia triple estándar, el tratamiento de segunda línea con levofloxacin es eficaz y, además, es más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia con bismuto. La terapia triple con levofloxacin es también una prometedora alternativa tras el fracaso del tratamiento secuencial o concomitante. Las quinolonas de nueva generación, como el moxifloxacin, podrían ser útiles como integrantes del tratamiento erradicador de rescate. Incluso tras el fracaso de 3 tratamientos erradicadores, una cuarta terapia de

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

KEYWORDS

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

rescate empírica (con rifabutina) puede ser efectiva. La erradicación de *H. pylori* se puede obtener finalmente en la inmensa mayoría de los pacientes empleando una estrategia de rescate de hasta 4 tratamientos consecutivos empíricos, sin la realización de cultivo bacteriano.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diseases linked to *Helicobacter pylori* infection

Abstract Below is a summary of the main conclusions that came from reports presented at this year's Digestive Disease Week (2014) relating to *Helicobacter pylori* infection. Despite the undeniable decline of the infection's frequency, in the near future, developed countries -or at least some sub-populations- will continue to have a significant prevalence of the infection. Clarithromycin, metronidazole and quinolone resistance rates are considerably high in most countries and these rates are on the rise. The eradication of *H. pylori* improves symptoms of functional dyspepsia, although only in a minority of patients; adding antidepressants to eradication therapy could improve long-term response. In patients who were admitted with gastrointestinal bleeding from peptic ulcers, it is necessary to thoroughly study the presence of *H. pylori* infection and administer eradication therapy as early as possible. Eradication of *H. pylori* in patients undergoing endoscopic resection of early-stage gastric cancer reduces incidence of metachronous tumors. We have some diagnostic innovations, such as carrying out various techniques -a rapid urease test, culture or PCR- based on gastric samples obtained by scraping the mucosa. The effectiveness of conventional triple therapy is clearly insufficient and continues to decline. The superiority of sequential therapy over conventional triple therapies has not been definitively established. Concomitant therapy is simpler and more effective than sequential therapy. Optimized concomitant therapy (with high doses of proton-pump inhibitors [PPI] and over 14 days) is highly effective, more so than standard concomitant therapy. For patients who are allergic to penicillin, 2 treatment options were essentially described: PPI-clarithromycin-metronidazole (clarithromycin-sensitive strains) and quadruple therapy with bismuth (when the bacterial sensitivity is unknown). If conventional triple therapy fails, second-line therapy with levofloxacin is effective and is also easier and better tolerated than quadruple therapy with bismuth. Triple therapy with levofloxacin is also a promising alternative if sequential or concomitant therapy fails. New-generation quinolones, such as moxifloxacin, could be useful as part of rescue eradication therapy. Even after 3 eradication therapies have failed, a fourth empirical rescue therapy (with rifabutin) could be effective. The eradication of *H. pylori* can finally be obtained in the vast majority of patients by using a rescue strategy of up to 4 consecutive empirical therapies, without conducting bacterial cultures.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

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

Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*

Conocer la prevalencia de infección por *H. pylori* en la población general es importante, pues de ello depende el riesgo que dicha población tendrá de sufrir en el futuro enfermedades relacionadas con esta infección, como úlcera

péptica y cáncer gástrico. Se ha sugerido que, afortunadamente, la prevalencia de infección por *H. pylori* está descendiendo con el tiempo en los países desarrollados y que, consecuentemente, la frecuencia de infección en las personas jóvenes de estas áreas es considerablemente menor. En la pasada DDW se presentaron los resultados de un estudio japonés en el que se evaluaba la prevalencia de infección por *H. pylori* en población general pediátrica. Así, en niños de 0 a 11 años, la infección se detectó, mediante el test de antígeno en heces, en tan solo el 2% de los casos aproximadamente¹. En los Países Bajos, un estudio similar en niños, pero que evaluó la presencia de infección por *H. pylori* mediante serología, evidenció una prevalencia del 10%². Por otra parte, las cifras de infección no son homogéneas, incluso dentro de un mismo país o ciudad. Así, en este último

estudio, la prevalencia de infección por *H. pylori* fue del 7% en sujetos de origen occidental frente al 16% en los de etnia no occidental². 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 desarrollados -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 erradicador³, pero esta es tan solo una de las muchas variables de las que depende la eficacia. Lamentablemente, dichos factores pronósticos no han sido evaluados conjuntamente de una forma integrada. En la presente DDW, Treiber⁴ revisó sistemáticamente la bibliografía buscando todas las variables de las que parecía depender la eficacia erradicadora y describió las siguientes (en orden de mayor a menor influencia negativa): resistencia a la claritromicina (con diferencia, el factor más influyente), resistencia al metronidazol, deficiente cumplimiento terapéutico, probabilidad de inducir efectos adversos, dispepsia funcional (en contraposición a enfermedad ulcerosa péptica), edad menor de 60 años, tabaquismo activo, ausencia de atrofia en la mucosa gástrica, dosis estándar de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (en comparación con dosis doble) y corta duración del tratamiento (5 días frente a 7-10 días en el caso del tratamiento concomitante)⁴.

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 concreto⁵. En la pasada DDW, diversos estudios pusieron de manifiesto las elevadas tasas de resistencia a la claritromicina: 47-48% en Japón^{6,7}, 32-37% en China^{8,9}, 24% en Grecia¹⁰, 13-18% en Taiwán¹¹⁻¹³ y 16% en Canadá¹⁴. Igualmente, las tasas de resistencia al metronidazol fueron también considerablemente elevadas: 66-67% en China^{8,9}, 27-35% en Taiwán¹¹⁻¹³, 35% en Canadá¹⁴ y 30% en Japón⁷. Por último, las resistencias al levofloxacino son cada vez más altas: 33% en China⁸ y 16-32% en Taiwán^{12,13,15} y 75% de resistencias al moxifloxacino en China⁹.

Como consecuencia de lo descrito previamente, las resistencias múltiples están aumentando alarmantemente. Así, en un estudio llevado a cabo en China en 600 pacientes dispépticos, el cultivo de *H. pylori* demostró que únicamente el 15% de las cepas era sensible a todos los antibióticos evaluados (claritromicina, metronidazol, levofloxacino, amoxicilina, tetraciclina y rifabutina)⁸; en un 33% se describió resistencia a un único antibiótico, en el 25% la resistencia fue doble, en el 19% triple y en casi el 10% *H. pylori* era resistente a 4 o más antibióticos⁸.

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 11% en los años 2008-2010 hasta el 22% en el período 2011-2013¹³.

La importancia de realizar cultivo y el consiguiente antibiograma previo a la elección del tratamiento erradicador, fundamentalmente en áreas con altas tasas de resistencia a la claritromicina, ha sido puesta de manifiesto por un estudio japonés, en el que en los pacientes con cepas sensibles a este antibiótico se administraba una terapia triple con claritromicina y amoxicilina, con lo que se logró curar la infección en el 92% de los casos; por su parte, los pacientes que tenían cepas resistentes a la claritromicina (lo que ocurría en aproximadamente la mitad de los casos) recibían una terapia triple con un IBP, amoxicilina y metronidazol, con lo que se obtuvo una tasa de erradicación del 91%⁷. En un estudio similar, también realizado en Japón, se administró un tratamiento personalizado similar al descrito, obteniendo la curación de la infección en el 97% de los casos (frente a tan solo el 80% cuando se administraba empíricamente una terapia triple estándar con IBP, claritromicina y amoxicilina a todos los pacientes)¹⁶. Un último estudio japonés utilizó esta misma estrategia personalizada, pero basada en la determinación genética de resistencias a la claritromicina (mediante genotipo por reacción en cadena de la polimerasa [PCR] de la subunidad 23S del rARN) y en la clasificación del tipo de metabolizador CYP2C19 (en caso de ser rápido o intermedio se administraban dosis más altas del IBP)¹⁷; la eficacia erradicadora con esta estrategia personalizada fue del 98%, frente al 70% con la empírica.

Infección por *Helicobacter pylori* y dispepsia

La dispepsia constituye un problema de salud de primer orden, fundamentalmente por su elevada prevalencia y por el importante consumo de recursos que provoca. El beneficio del tratamiento erradicador en los pacientes con dispepsia funcional continúa estando hoy en día debatido. Un metaanálisis realizado previamente por la Colaboración Cochrane¹⁸ demostró únicamente un 10% aproximadamente de reducción relativa del riesgo tras la erradicación de *H. pylori* (comparado con placebo) en los pacientes con dispepsia funcional a los 12 meses de seguimiento, lo que se traduce en un número necesario a tratar > 10. Por ello, en la dispepsia funcional parece lógico plantearse asociar a la terapia erradicadora de *H. pylori* otros tratamientos adicionales. En este sentido, Svintsitsky et al¹⁹ compararon, en un estudio aleatorizado en pacientes con dispepsia funcional, la eficacia del tratamiento erradicador aislado frente a la asociación de este junto con antidepresivos (escitalopram); estos últimos fármacos, además de reducir los síntomas de ansiedad y depresión asociados, tienen un conocido efecto antinociceptivo. Los autores demostraron una eficacia similar con ambas estrategias inicialmente (inmediatamente tras concluir el tratamiento erradicador); sin embargo, unas semanas más tarde, los síntomas dispépticos habían recidivado en la mayoría (> 50%) de los pacientes que habían recibido únicamente tratamiento erradicador¹⁹. Debido al discreto efecto beneficioso del tratamiento erradicador sobre la dispepsia funcional, algunos autores han intentado identificar factores predictivos de respuesta sintomática. Así, Lee et al²⁰ describieron que el 77% de los pacientes con dispepsia funcional sin metaplasia intestinal mejoraban de sus síntomas con el tratamiento erradicador,

mientras que esto solo ocurría en el 45% de aquellos con lesiones metaplásicas. Estos hallazgos constituyen un argumento a favor de administrar tratamiento erradicador en fases precoces de la infección, cuando todavía no se han desarrollado estas lesiones histológicas.

***Helicobacter pylori*, úlcera péptica y hemorragia digestiva**

La erradicación de *H. pylori* se asocia con una drástica reducción de las recurrencias ulcerosas y, por tanto, de las recidivas hemorrágicas²¹. Por tanto es fundamental identificar la infección en los pacientes que han sufrido una hemorragia digestiva por úlcera péptica. Puesto que los métodos diagnósticos basados en la biopsia (como la histología o el test rápido de la ureasa) tienen con frecuencia resultados falsos negativos en los pacientes con hemorragia digestiva, es fundamental no confiar tan solo en el resultado de un primer test²². Sin embargo se desconoce si esta recomendación es seguida en la práctica clínica. En la pasada DDW, Molakattalla et al²³ revisaron retrospectivamente cuál había sido la actitud diagnóstica -en cuanto a la infección por *H. pylori*- en los pacientes que habían ingresado por un episodio hemorrágico. Si bien la presencia de infección se evaluó mediante un test diagnóstico en la mayoría de los casos (94%, histología en su mayoría), cuando este fue negativo (lo que ocurrió en aproximadamente la mitad de los pacientes) se practicó un segundo test únicamente en el 13% de los casos. En un estudio similar, Yoon et al²⁴ pusieron de manifiesto cómo la infección por *H. pylori* era evaluada en tan solo el 50% de los pacientes que ingresaban por una hemorragia digestiva secundaria a úlcera péptica; de los pacientes que fueron dados de alta sin conocer el estado de infección, el 13% no volvió a consulta, lo que recalca la importancia de diagnosticar -y tratar- la infección por *H. pylori* incluso antes de dar de alta al paciente con hemorragia digestiva.

Infección por *Helicobacter pylori* y adenocarcinoma gástrico

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 grupo de autores coreanos compararon, en pacientes sometidos a una resección endoscópica de un cáncer gástrico precoz, la tasa inicial de éxito erradicador de *H. pylori* en pacientes que habían desarrollado un cáncer gástrico metacrónico frente a los que permanecían libres de esta enfermedad a lo largo del seguimiento²⁵. Los autores evidenciaron que el índice de fracaso erradicador era considerablemente mayor en el primer grupo (el 23 frente al 9%), lo que recalca el hecho de que tras la resección endoscópica de un tumor gástrico, la persistencia de la infección por *H. pylori* se asocia con el desarrollo de lesiones metacrónicas durante el seguimiento. Otro estu-

dio presentado en la DDW revisó un grupo de 453 pacientes que habían sido sometidos a una resección endoscópica por un cáncer gástrico precoz y, tras haberse comprobado la erradicación de *H. pylori*, habían sido seguidos durante al menos 1 año²⁶. Durante dicho seguimiento, la incidencia de cáncer gástrico -metacrónico- fue del 2,8% por paciente y año de seguimiento. Esta cifra, aunque baja, subraya la necesidad de seguir realizando endoscopias de control tras la resección endoscópica de un cáncer gástrico incluso tras haber comprobado la erradicación de *H. pylori*.

Infección por *Helicobacter pylori* y patologías extragástricas

Se ha descrito una asociación inversa entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de diversas enfermedades de naturaleza alérgica, como la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o el asma, lo que sugiere un papel protector del microorganismo frente a estas enfermedades. La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inmunomediada de etiología desconocida. En la DDW se presentaron los resultados de un estudio de casos y controles en el que se demostró que la prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes con esofagitis eosinofílica era significativamente inferior a la de los controles (< 10 frente al 40%, aproximadamente), lo que sugiere que la infección pudiera tener un papel protector frente a esta enfermedad²⁷.

En los últimos años se han publicado varios estudios que sugieren una asociación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de adenoma o cáncer colorrectal. Se ha postulado que la hipergastrinemia secundaria a la infección por *H. pylori* y su consiguiente efecto sobre la proliferación mucosa cólica podrían explicar esta asociación. En el congreso americano se presentaron los datos de un estudio en el que a 943 sujetos se les realizó una serología para *H. pylori* y posteriormente una colonoscopia²⁸. Los autores demostraron que la infección era un factor de riesgo para desarrollar adenomas colorrectales. Más aún, cuando los pacientes habían recibido previamente tratamiento erradicador de *H. pylori*, este riesgo era menor. Evidentemente se precisan más estudios para poder establecer definitivamente esta asociación.

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

Los métodos "invasivos" (basados en la biopsia gástrica), fundamentalmente el test rápido de la ureasa, son de elección cuando el paciente tiene que ser sometido a una gastroscopia. Aunque las complicaciones derivadas de la toma de biopsias son excepcionales (p. ej., hemorragia en pacientes en tratamiento con anticoagulantes), algunos autores han evaluado si se podría realizar el test rápido de la ureasa a partir de una muestra de moco gástrico obtenida mediante raspado de la mucosa. Así, Kamada et al²⁹ compararon el mismo test rápido de la ureasa en muestras de moco gástrico y biopsias tradicionales en pacientes sometidos a una gastroscopia y demostraron que la concordancia entre ambas técnicas era tan alta como del 98% pretratamiento y del 95% postratamiento. En un estudio similar,

Park et al³⁰ obtuvieron muestras superficiales de la mucosa gástrica mediante raspado de esta, además de biopsias tradicionales, y demostraron una concordancia del 98% entre los resultados del test rápido de la ureasa realizado a partir de ambas muestras. De los 7 pacientes en los que existía una discordancia (test de la ureasa positivo a partir del raspado mucoso y negativo a partir de la biopsia), la prueba del aliento confirmó la presencia de infección por *H. pylori*. Por otra parte, ningún paciente fue considerado *H. pylori* negativo con la técnica del raspado y positivo con la de la biopsia tradicional. El tiempo en positivarse el test rápido de la ureasa fue menor cuando la muestra era obtenida mediante raspado comparado con la biopsia clásica (9 frente a 14 min). Por último se describieron complicaciones (hemorragia que precisó hemostasia endoscópica) en 3 casos en los que se obtuvieron biopsias, mientras que esto no ocurrió en ninguno de los pacientes sometidos a raspado de la mucosa gástrica³⁰. Otros autores han confirmado que las muestras obtenidas mediante raspado mucoso pueden ser también útiles para llevar a cabo métodos diagnósticos moleculares (PCR) e incluso para evaluar la susceptibilidad antibiótica de *H. pylori*³¹.

Tratamientos erradicadores de *Helicobacter pylori*

Tratamientos de primera línea

Las terapias triples tradicionales, que combinan un IBP junto con 2 antibióticos, siguen siendo ampliamente utilizadas como de primera línea. Sin embargo, recientemente se ha comprobado que las tasas de curación con el tratamiento triple convencional se sitúan en muchos países por debajo del 80%³². 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 50 y el 88%, pero en casi todos ellos se encuentra por debajo del 80%^{6,10-12,14,16,33-46}.

El European Registry on *H. pylori* Management (Hp-Eu-Reg), que incluye 31 países y 250 investigadores, se creó para conocer las estrategias de manejo actuales de esta infección en toda Europa. 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 2.246 pacientes incluidos (actualmente esta cifra supera los 6.000). Globalmente, en más de la mitad (55%) de los pacientes se había prescrito un tratamiento triple (IBP más 2 antibióticos). Como era de esperar, los tratamientos de primera línea con un IBP, claritromicina y amoxicilina obtuvieron tasas de erradicación inaceptables, de tan solo el 73%.

La tendencia descendente en la eficacia erradicadora del tratamiento triple estándar quedó patente en un estudio llevado a cabo en Corea en más de 32.000 pacientes a lo largo de 10 años⁴³. Así, la tasa de éxito erradicador con este tratamiento era del 86% en el año 2001 y descendió al 81% en 2010; sin embargo, la eficacia del tratamiento cuádruple con bismuto (como rescate) no disminuyó durante este mismo pe-

ríodo. En otro estudio coreano, en el que se incluyeron más de 1.400 pacientes a lo largo de 10 años, se constató igualmente un descenso en la eficacia erradicadora de la terapia triple, desde el 93% en el año 2003 hasta el 79% en 2012.

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

Antisecreción ácida potente

Los resultados de la triple terapia clásica parecen depender, al menos en parte, del grado y de la duración de la antisecreción ácida lograda con los IBP⁴⁷. En este sentido, algunos autores han evaluado si un IBP de última generación podría ser más eficaz que otro más "antiguo"³⁷. Para ello compararon, en un estudio aleatorizado, esomeprazol (20 mg/12 h, nótese que se trata de una dosis probablemente subóptima) frente a lansoprazol (30 mg/12 h), junto con claritromicina y amoxicilina durante 7 días (una duración del tratamiento claramente escasa), y se demostraron tasas de curación semejantes, y claramente insuficientes, con ambas pautas: el 69 y el 74%, respectivamente³⁷. Estos resultados contrastan con los hallazgos de un reciente metaanálisis, que concluye que los tratamientos triples que emplean IBP de nueva generación -esomeprazol y rabeprazol- son más eficaces (en cuanto a erradicar *H. pylori*) que los que utilizan IBP de primera generación; este beneficio clínico es más pronunciado en los tratamientos que emplean esomeprazol 40 mg/12 h⁴⁷.

Un estudio japonés evaluó un nuevo fármaco inhibidor de la secreción ácida denominado TAK-438, cuyo mecanismo de acción está mediado por el bloqueo del transporte del K de forma competitiva⁴². Los autores estudiaron, mediante un diseño aleatorizado, un tratamiento triple estándar (con claritromicina y amoxicilina) en el que se empleaba lansoprazol o el nuevo fármaco. Las tasas de erradicación fueron superiores con el TAK-438 (el 93 frente al 76%). Dicha ventaja terapéutica fue especialmente notable cuando existía resistencia a la claritromicina (el 82 frente al 40%), lo que sugiere que este nuevo fármaco podría ser especialmente útil en áreas geográficas con altas tasas de resistencias antibióticas.

Terapia triple con diferentes esquemas posológicos de amoxicilina

Un estudio aleatorizado presentado en el congreso americano comparó 2 pautas de tratamiento triple clásico (IBP, amoxicilina y claritromicina durante 7 días) con distintas posologías de amoxicilina: dosis estándar (1 g/12 h) y dosis altas (1 g/8 h)³³. Los autores confirmaron que el régimen con dosis más elevadas de amoxicilina era más eficaz (el 70 frente al 50%); no obstante es preciso destacar que incluso la combinación más eficaz logró resultados claramente insatisfactorios.

Terapia triple junto con probióticos

Se ha sugerido que la adición de probióticos al tratamiento erradicador estándar podría incrementar su eficacia y redu-

cir la incidencia de efectos adversos, aunque este beneficio es controvertido⁴⁸. Durante la DDW se presentó un estudio aleatorizado en el que la adición de una combinación de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus* y *Bifidobacterium longum*) se asociaba con un incremento de un 20% en la tasa de curación de *H. pylori*⁴⁹. Otro estudio confirmó también un ascenso de la eficacia erradicadora del 15% al añadir probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium*), además de asociarse con una disminución en la tasa de efectos adversos⁵⁰. No obstante, estos resultados precisan ser confirmados en futuros estudios antes de poder recomendar el uso generalizado de probióticos -o un probiótico en particular- asociados al tratamiento erradicador.

Adición de bismuto a la terapia triple

Un grupo tailandés⁵¹ evaluó el beneficio de añadir bismuto a un tratamiento triple estándar (durante 14 días), estrategia con la que se alcanzó el éxito erradicador en el 98% de los casos, resultados acordes con los descritos en un estudio previo⁵². Aunque la elevada eficacia podría ser explicada por la baja tasa de resistencia a la claritromicina que existe en Tailandia, estos esperanzadores resultados merecen ser comprobados en futuros estudios.

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.

Se ha sugerido que el tratamiento secuencial podría ser relativamente eficaz incluso en pacientes con cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina, lo que lo convertiría en una alternativa terapéutica adecuada en países con una alta prevalencia de resistencia a este antibiótico. En este sentido, en áreas geográficas con una alta tasa de resistencia a la claritromicina se ha recomendado como primera línea tanto un tratamiento cuádruple secuencial (sin bismuto) como una cuádruple terapia con bismuto⁵³. Los resultados de uno de los pocos estudios que han comparado ambos tratamientos se presentaron este año en la DDW¹⁴. Así, en Canadá, un país con elevadas tasas de resistencia, tanto a la claritromicina como al metronidazol, el tratamiento cuádruple con bismuto demostró una eficacia erradicadora superior al secuencial (el 97 frente al 73%)¹⁴.

Por otra parte, los beneficios de la terapia secuencial deberían analizarse cuidadosa y críticamente⁵⁴. 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%)^{55,56} o incluso “inaceptable” (76%)⁵⁷.

En la DDW de este año se han presentado 10 estudios que han evaluado la eficacia del tratamiento secuencial en distintos países y, aunque en algunos los resultados han sido buenos, en otros las tasas de erradicación han sido decepcionantes^{12,14,34,40,45,46,58-61}. Así, por ejemplo, en países como

Corea, China, Canadá, Grecia o Estados Unidos, las cifras de curación de la infección con este tratamiento han sido $\leq 80\%$.

Por otra parte, la mayoría de los estudios publicados más recientemente han sido incapaces de demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento secuencial y el triple estándar. Así, en la DDW se presentaron los datos de un estudio aleatorizado realizado en Brasil en el que se comparaban ambas terapias y se concluía que eran similares (con eficacias del 85% con cualquiera de ellas)⁴⁵.

Finalmente, la Colaboración Cochrane ha realizado un metaanálisis de los estudios que comparan el tratamiento secuencial (durante 10 días) frente a la triple terapia (al menos durante 7 días) para la erradicación de *H. pylori*⁶². Se incluyeron 33 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 9.750 pacientes tratados. El análisis en su conjunto mostró que el tratamiento secuencial era significativamente más efectivo que el triple (el 84 frente al 74% en el análisis “por intención de tratar”; *odds ratio* [OR]: 2,07; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,64-2,61; $p < 0,001$). No obstante, los resultados fueron muy heterogéneos, y 11 estudios no mostraron diferencias significativas entre ambas terapias. Además, no se demostraron diferencias al comparar el tratamiento secuencial frente al triple de 14 días (estos resultados han sido confirmados en otro metaanálisis restringido a estudios coreanos presentado también en la DDW)⁶³. Aunque, globalmente, la tasa media de erradicación superó el 80% se comprobó una tendencia a una menor eficacia con el tratamiento secuencial en los estudios más recientes y en los realizados fuera de Italia. En este sentido, los primeros estudios que evaluaron el tratamiento secuencial se llevaron a cabo en Europa (en Italia concretamente), aunque posteriormente se desarrollaron en otros continentes. Gatta et al⁶⁴ realizaron una revisión sistemática de la bibliografía y concluyeron que las tasas de erradicación de dicho tratamiento secuencial eran similares en Europa, Asia y África, y que la menor eficacia descrita en Sudamérica iba en paralelo con las menores tasas de erradicación obtenidas con otros tratamientos (lo que, probablemente, refleja la alta prevalencia de resistencias bacterianas en esta región geográfica)⁶⁴.

Por todo lo anterior, aunque la terapia secuencial es -globalmente- más efectiva que la triple estándar, no debemos olvidar que se aprecia una tendencia a una menor eficacia en los estudios más recientes. Por tanto podríamos concluir que la ventaja del tratamiento secuencial sobre el triple estándar debería confirmarse en distintos países antes de recomendar un cambio generalizado en la elección del tratamiento erradicador de primera línea.

Terapia concomitante

El beneficio de administrar la terapia secuencial en 2 pasos consecutivos (inicialmente IBP-amoxicilina y posteriormente IBP-claritromicina-nitroimidazol) no es evidente. En este sentido, diversas revisiones sistemáticas de la bibliografía han incluido los estudios que administraban estos 4 fármacos (IBP, amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol) concomitantemente -en lugar de secuencialmente- y han demostrado una tasa de erradicación media del 90%, aproximadamente^{65,66}. En la DDW de este año se han presentado 6

estudios que han evaluado la eficacia del tratamiento concomitante en distintos países, con cifras de erradicación que, salvo excepciones^{41,46}, alcanzan o superan el 90%^{59,61,67,68}.

Diversos estudios comparativos presentados este año en la DDW apuntan a una discreta mayor eficacia del tratamiento concomitante en comparación con el secuencial. Así, un estudio aleatorizado griego constató tasas de erradicación del 89 y del 80%, respectivamente, cuanto ambas terapias eran administradas durante 10 días⁵⁹. El cumplimiento y la tolerancia fueron similares para ambas terapias. Aunque las diferencias de eficacia entre el tratamiento concomitante y el secuencial no fueron estadísticamente significativas, se observa una tendencia evidente a una ventaja con el primero. Fue en los pacientes con resistencias dobles -a la claritromicina y al metronidazol- donde el tratamiento concomitante mostró una mayor eficacia (el 78 frente al 24%). En concordancia con estos resultados, otros autores han demostrado una eficacia erradicadora de tan solo el 44% al administrar una terapia secuencial a pacientes con doble resistencia³⁴. 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, por la resistencia al metronidazol. Un segundo estudio aleatorizado presentado en la DDW demostró también una tendencia a mejores resultados con el tratamiento concomitante frente al secuencial (curación del 94 frente al 87%), aunque las diferencias tampoco alcanzaron la significación estadística, probablemente por un insuficiente tamaño muestral⁶¹.

Los metaanálisis convencionales que comparan la eficacia de las terapias cuádruples sin bismuto secuencial y concomitante en la erradicación de *H. pylori* no han sido capaces de demostrar diferencias. Los metaanálisis en red, que combinan datos de comparaciones directas e indirectas con un tratamiento "control" (terapia triple estándar), pueden proporcionarnos una información más completa y consistente para elegir el tratamiento más efectivo. Así, en la DDW se presentaron los resultados obtenidos por un metaanálisis en red en el que se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el tratamiento secuencial frente al concomitante, o con la terapia triple estándar como comparador común⁶⁹. Se incluyeron 26 estudios: 13 secuencial frente a triple, 8 concomitante frente a triple y 5 concomitante frente a secuencial. La comparación directa secuencial frente a concomitante mostró resultados significativamente mejores para esta última (OR: 1,47; IC del 95%, 1,02-2,12). La comparación indirecta obtuvo resultados similares (OR: 1,48; IC del 95%, 0,98-2,36). El metaanálisis en red (combinando los resultados de las comparaciones directas e indirectas) confirmó que el tratamiento concomitante es significativamente más efectivo que el secuencial (OR: 1,47; IC del 95%, 1,06-2,05) y que los resultados son consistentes⁶⁹. En otro metaanálisis en red presentado en la DDW se constató la superioridad tanto del tratamiento secuencial como del concomitante sobre la triple terapia clásica, aunque no se pudieron demostrar diferencias entre ambas variantes del tratamiento cuádruple sin bismuto⁷⁰.

Finalmente, algunos autores han sugerido que, al igual que ocurre con la terapia triple estándar, la eficacia del tratamiento concomitante podría incrementarse al "optimizar" este empleando dosis altas de IBP y prolongando la

duración del tratamiento. Así, un estudio multicéntrico español evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento concomitante estándar frente al optimizado⁶⁸. En una primera fase se administró un tratamiento concomitante tradicional: IBP (a las dosis habituales/12 h), claritromicina (500 mg/12 h), amoxicilina (1 g/12 h) y metronidazol (500 mg/12 h) durante 10 días. En una segunda fase se administró un tratamiento concomitante optimizado: el mismo régimen pero con esomeprazol 40 mg/12 h y durante 14 días. Se incluyeron 700 pacientes, 344 con tratamiento estándar y 356 con tratamiento optimizado, y el cumplimiento del tratamiento fue completo en el 95% de los casos con ambas terapias. La tasa de erradicación "por intención de tratar" con el tratamiento estándar y optimizado fue del 86,6 y el 93,3% ($p < 0,01$). Se describieron efectos adversos (en su gran mayoría leves) en el 34,9 y el 49,7% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar y el optimizado ($p < 0,001$). Por tanto, los autores concluyen que la terapia concomitante optimizada (con altas dosis de IBP y durante 14 días) es altamente efectiva y logra tasas de erradicación de *H. pylori* $> 90\%$ (por tanto es más eficaz que el tratamiento concomitante estándar). Aunque la incidencia de efectos adversos es mayor con el tratamiento optimizado, estos son en su gran mayoría leves y ello no compromete el cumplimiento terapéutico⁶⁸.

Antes hemos comentado cómo diversas estrategias podrían aumentar la eficacia de la triple terapia estándar. En este sentido se desconoce cuál es la mejor opción terapéutica, si optimizar la terapia triple u optar directamente por una terapia cuádruple (concomitante). El objetivo del estudio OPRICON fue comparar la eficacia y la seguridad del tratamiento triple y concomitante optimizados (dosis altas de IBP y duración prolongada) para la erradicación de la infección por *H. pylori*. Se trata de un estudio multicéntrico llevado a cabo en 14 hospitales españoles en los que la terapia triple era el tratamiento erradicador de primera elección en la práctica clínica. En una primera fase de 3 meses se pautó un tratamiento triple optimizado: esomeprazol (40 mg/12 h), amoxicilina (1 g/12 h) y claritromicina (500 mg/12 h) durante 14 días. En una segunda fase de 3 meses se prescribió un tratamiento concomitante optimizado consistente en la adición de metronidazol (500 mg/12 h) a la terapia triple optimizada descrita anteriormente, también durante 14 días. En la DDW se presentaron los resultados preliminares de este estudio, con 528 pacientes incluidos. Las tasas de erradicación "por intención de tratar" fueron del 82,7% para el tratamiento triple y del 90,5% para el tratamiento concomitante ($p = 0,008$). El cumplimiento terapéutico fue del 92% con ambos tratamientos. Los autores concluyen, por tanto, que el tratamiento concomitante optimizado obtiene una tasa de erradicación excelente ($> 90\%$) y significativamente superior a la de la terapia triple optimizada. Aunque la terapia concomitante se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos (el 65 frente al 35%, todos ellos leves o moderados), ello no afectó al cumplimiento terapéutico, que fue similar para ambas terapias (92%).

Tratamiento híbrido secuencial-concomitante

En un intento de incrementar aún más la eficacia del tratamiento secuencial y del concomitante se ha diseñado una

nueva estrategia híbrida en la que inicialmente se administra un IBP junto con amoxicilina durante 7 días y posteriormente se combinan IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante 7 días más. Con esta novedosa pauta se había logrado curar la infección en el 97% de los pacientes en un estudio previo⁷¹. Estos mismos autores han planteado más recientemente la posibilidad de emplear una terapia híbrida “reversa” o “inversa”, en la que, con la intención de facilitar el cumplimiento terapéutico, se inicia el tratamiento con todas las medicaciones (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante 7 días) y finalmente se completa el tratamiento con una terapia dual (IBP y amoxicilina durante 7 días más)¹¹. La eficacia de esta nueva pauta híbrida fue del 95%, significativamente más elevada que la de la triple terapia estándar (85%) que se utilizó como referencia¹¹.

Preparados naturales

En una búsqueda “desesperada” por encontrar nuevos tratamientos para curar la infección por *H. pylori*, algunos autores han probado diversas alternativas terapéuticas que incluyen, por ejemplo, el uso de alcaloides³⁵. Así, Zhang et al demostraron, en un estudio aleatorizado, un incremento de la eficacia al sustituir la claritromicina de la terapia triple estándar por un alcaloide, la berberina; aunque la erradicación ascendió desde el 67 hasta el 80% tras su adición, es evidente que esta última cifra continúa siendo insuficiente. Otros autores han evaluado la adición de fructooligosacáridos (además de lactoferrina y *Bacillus coagulans*) a un tratamiento estándar, y no han podido demostrar beneficio alguno³³.

Tratamientos en pacientes alérgicos a la penicilina

La experiencia con el tratamiento erradicador en los pacientes alérgicos a la penicilina es muy escasa, aunque esta circunstancia se describe con relativa frecuencia en la práctica clínica. Actualmente, en estos pacientes se recomienda como primera opción de tratamiento una combinación triple con un IBP, claritromicina y metronidazol⁴⁸. Sin embargo, este tratamiento parece ser poco eficaz en áreas como España, con una elevada tasa de resistencia a la claritromicina, 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 78%⁴⁸.

No obstante, otros autores han propuesto que la combinación “tradicional” de IBP-claritromicina-metronidazol puede ser una buena alternativa en pacientes en los que se haya comprobado previamente la sensibilidad a la claritromicina, situación en la que llegaron a erradicar la infección en la totalidad de los pacientes tras administrar la mencionada terapia durante 2 semanas⁷². Estos mismos autores emplearon una combinación de IBP, minociclina y metronidazol en los casos resistentes a claritromicina y lograron erradicar la

infección en el 67% de los casos⁷². Una última posibilidad consiste en administrar una combinación con un IBP, sitafloxacin y metronidazol, gracias a lo cual alcanzaron una tasa de erradicación del 100%⁷².

Por otra parte, el tratamiento erradicador es un reto en los pacientes alérgicos a la penicilina en los que fracasa un primer intento. 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, y consiguió erradicar la infección en el 62% de los casos⁴⁸.

Tratamientos de rescate tras el fracaso erradicador

Una pregunta que se plantea frecuentemente en la práctica clínica es qué hacer cuando fracasa la terapia triple con un IBP, amoxicilina y claritromicina, el tratamiento prescrito con mayor frecuencia en nuestro medio. Tradicionalmente se ha recomendado una terapia cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol³. Sin embargo, en algunos países no está comercializado el bismuto y en otros, como el nuestro, hay dificultades para obtener la tetraciclina. Por otra parte, el tratamiento cuádruple con bismuto fracasa con cierta frecuencia; además incluye un número muy elevado de fármacos, tiene una posología compleja y una incidencia no despreciable de efectos adversos, lo que dificulta su cumplimiento³. 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 adversos⁷³. Estos alentadores resultados con levofloxacino han sido confirmados recientemente en un amplio estudio multicéntrico español, en el que 1.400 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), y alcanzó la erradicación en el 73% de los casos⁷⁴.

Un grupo de autores españoles estimó, mediante revisión sistemática y metaanálisis, cuáles eran los tratamientos de rescate más eficaces⁷⁵. Así, Marín et al pusieron de manifiesto que los tratamientos de segunda línea más efectivos, tras el fracaso de la terapia triple estándar, eran: IBP-metronidazol-amoxicilina o IBP-levofloxacino-amoxicilina durante 10 días. El metaanálisis que comparaba la eficacia de IBP-levofloxacino-amoxicilina frente a IBP-bismuto-metronidazol-tetraciclina mostró una tendencia a favor de la terapia con levofloxacino, pero sin alcanzar la significación estadística (OR: 1,74; IC del 95%, 0,83-3,67).

Con respecto a la duración del tratamiento con levofloxacino, previamente se había establecido que 10 días era más eficaz que 7⁷³. En la presente DDW se ha confirmado, a su vez, que 14 días es superior a 10 (tasas de erradicación del 91 frente al 70%)¹⁵. Esta ventaja terapéutica se debe fundamentalmente a la mayor eficacia del tratamiento de 14 días frente al de 10 días en pacientes con cepas resistentes al levo-

floxacin (el 50 frente al 12%)¹⁵. Por tanto, si el tratamiento con levofloxacin se administra empíricamente (sin conocer la sensibilidad bacteriana), como se hace habitualmente en la práctica clínica, parece sensato administrarlo durante 14 días, al menos en países como España, donde la tasa de resistencia a las quinolonas es considerablemente elevada.

Otras quinolonas diferentes del levofloxacin podrían ser también efectivas frente a la infección por *H. pylori*. Así lo sugiere un estudio español presentado en la DDW, al demostrar que una combinación triple con moxifloxacin (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)⁷⁶.

Los tratamientos cuádruples sin bismuto, que incluyen un IBP, amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol, administrados tanto de forma secuencial como concomitante, son cada vez más utilizados como primera línea. Es un reto encontrar tratamientos de rescate tras el fracaso de estas terapias que emplean antibióticos clave como la claritromicina y los nitroimidazoles. El objetivo de un estudio multicéntrico español presentado en la DDW fue evaluar la eficacia de un tratamiento triple con levofloxacin (IBP, amoxicilina y levofloxacin) en estas circunstancias⁷⁷. Las tasas de erradicación tras el fracaso de la terapia secuencial y concomitante fueron, respectivamente, del 81 y el 70%. Por tanto, la terapia triple con levofloxacin durante 10 días parece una prometedora alternativa de segunda línea en pacientes con fracaso erradicador previo a los tratamientos cuádruples sin bismuto.

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 escenario⁷⁸. 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 más de 150 pacientes, con lo que se logró curar la infección en aproximadamente la mitad de ellos⁷⁹. Se describieron efectos adversos en un tercio de los pacientes, aunque ninguno de ellos fue grave (5 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 levofloxacin.

Finalmente, para disfrutar de una mayor perspectiva de la eficacia alcanzada con los sucesivos retratamientos conviene tener en cuenta no solo las tasas de erradicación absolutas, sino también las acumuladas. En la DDW se presentó la experiencia del Hospital de la Princesa de Madrid en 1.000 pacientes consecutivos en los que había fracasado al menos un tratamiento erradicador (durante los años 1998 a 2013)⁸⁰. Los tratamientos de rescate más habituales fueron:

a) IBP-amoxicilina-levofloxacin; b) ranitidina citrato de bismuto-tetraciclina-metronidazol; c) cuádruple terapia clásica (IBP-bismuto-tetraciclina-metronidazol); d) esomeprazol-moxifloxacin-amoxicilina, y e) IBP-amoxicilina-rifabutina. La rifabutina solo se prescribió en cuarta línea y los demás tratamientos se emplearon en segunda y tercera líneas. La susceptibilidad antibiótica se desconocía, por lo que los tratamientos de rescate fueron prescritos empíricamente. En ningún caso se repitió el mismo régimen. Se empleó un análisis "por intención de tratar" modificado, considerando los pacientes con cumplimiento defectuoso, pero no los que se perdían durante el seguimiento. Las tasas globales de erradicación de *H. pylori* con la segunda, tercera y cuarta líneas de tratamiento de rescate fueron del 75, el 71 y el 50%, respectivamente, con una tasa de erradicación acumulada tras la administración consecutiva de 4 tratamientos del 99,2%. Los autores concluyen, por tanto, que la erradicación de *H. pylori* se puede obtener finalmente en la inmensa mayoría de los pacientes empleando una estrategia de rescate de hasta 4 tratamientos consecutivos empíricos, sin la realización de cultivo bacteriano, y que la mejor estrategia de rescate para erradicar *H. pylori* es administrar secuencialmente quinolonas (segunda línea), IBP-bismuto-tetraciclina-metronidazol (tercera línea) e IBP-amoxicilina-rifabutina (cuarta línea).

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, creado por el European Helicobacter Study Group, incluye 31 países y 250 gastroenterólogos, y se creó con el objetivo de conocer la práctica clínica actual en el manejo de la infección por *H. pylori* llevada a cabo en Europa. En el momento de su presentación a la DDW se habían incluido 2.246 pacientes. El 59% de las indicaciones de tratamiento erradicador fue por dispepsia y el 24% tenía úlcera gastroduodenal. El 81% se diagnosticó mediante prueba del aliento con urea-C¹³. El 77% recibía un primer tratamiento erradicador, el 16% una segunda línea, el 4,3% una tercera, el 1,7% una cuarta y el 0,5% una quinta línea. El cultivo se realizó en un 15% de los casos, de los cuales el 66% mostró resistencia antibiótica (el 45% a nitroimidazol, el 26% a claritromicina, el 21% a quinolonas, el 1,6% a amoxicilina y el 0,5% a tetraciclinas). El 55% de las prescripciones fueron terapias triples (IBP junto con 2 antibióticos), el 21% fueron tratamientos concomitantes, el 14% secuencial y el 5,5% cuádruples terapias con bismuto. El 20% de los pacientes refirió efectos adversos (el 8,8% disgeusia, el 6,5% diarrea y el 5,1% náuseas), que fueron habitualmente leves (70%) y causaron el abandono del tratamiento únicamente en el 3,3% de los casos. Los tratamientos de primera línea (triple con claritromicina y amoxicilina) y de segunda línea (triple con amoxicilina y levofloxacin) más comunes obtuvieron tasas de erradicación bajas: el 73 y el 67%, respectivamen-

te. En resumen, el manejo de la infección por *H. pylori* por los gastroenterólogos europeos es muy heterogéneo y las tasas de erradicación obtenidas son, en general, subóptimas, especialmente con la triple terapia estándar habitualmente recomendada.

Debido a la alta variabilidad regional en las tasas de eficacia y resistencia es evidente que España requiere un subanálisis específico para encontrar la estrategia de manejo más eficiente en nuestro medio. Para ello se analizaron los datos de 22 hospitales españoles como parte del proyecto europeo previamente mencionado⁸¹. En el momento de la DDW se habían incluido 892 pacientes, de los cuales habían finalizado el seguimiento 684. El 70% de los pacientes recibió tratamiento erradicador de primera línea, el 22% tratamiento de segunda línea y el 7,8% de otras líneas. Del grupo de pacientes de primera línea de tratamiento, el 50% recibió una terapia concomitante, el 34% una triple terapia estándar y el 15% otros tratamientos. La eficacia global del tratamiento concomitante fue del 85%, con tasas de eficacia variables en función de la duración del tratamiento (el 80% para tratamientos de 10 días y el 87% para tratamientos de 14 días de duración). En primera línea, la eficacia global con la triple terapia con IBP, claritromicina y amoxicilina fue del 77%. La eficacia de este régimen fue del 45% para tratamientos de 7 días, del 76% en caso de 10 días y en tratamientos de 14 días con esomeprazol a doble dosis fue del 88%. La triple terapia con IBP, amoxicilina y una quinolona (levofloxacin o moxifloxacin) fue el tratamiento de segunda línea en el 90% de los casos. Las tasas de erradicación con levofloxacin fueron del 64 y el 83% con terapias de 10 y 14 días de duración, respectivamente, y del 91% con tratamientos con moxifloxacin de 14 días de duración⁸¹.

Conclusiones

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

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

- Las tasas de resistencia a la claritromicina, al metronidazol y a las quinolonas son notablemente altas en la mayoría de los países, y continúan en aumento. Como consecuencia, las resistencias múltiples están aumentando alarmantemente.

- La erradicación de *H. pylori* mejora los síntomas de la dispepsia funcional, aunque solo en una minoría de los pacientes; la adición de antidepresivos al tratamiento erradicador podría mejorar la respuesta a largo plazo.

- En los pacientes que ingresan por una hemorragia digestiva por úlcera péptica es fundamental estudiar la presencia de infección por *H. pylori* (mediante varios métodos diagnósticos si fuera necesario, debido a la elevada frecuencia de resultados falsos negativos) y administrar trata-

miento erradicador lo más precozmente posible, para así evitar las pérdidas de seguimiento.

- La erradicación de *H. pylori* en los pacientes sometidos a una resección mucosa/disección submucosa endoscópica de un cáncer gástrico precoz reduce la incidencia de tumores metacrónicos; no obstante, incluso tras haber comprobado la curación de la infección, es preciso continuar realizando endoscopias de control tras la resección endoscópica.

- Disponemos de algunas innovaciones diagnósticas, como la realización de diversas técnicas -test rápido de la ureasa, cultivo o PCR- a partir de muestras superficiales de la mucosa gástrica obtenidas mediante raspado de esta.

- La eficacia del tratamiento triple estándar es claramente insuficiente y continúa en descenso. 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.

- Aunque se han descrito diversas estrategias para incrementar la eficacia de la terapia triple estándar (como aumentar la dosis del IBP o de la amoxicilina, prolongar la duración del tratamiento, asociar probióticos, etc.), los resultados no son, en general, suficientemente satisfactorios.

- La superioridad de la terapia secuencial sobre la triple estándar (fundamentalmente cuando esta última se administra durante 14 días) no está definitivamente establecida.

- La terapia concomitante es más eficaz y más sencilla que la secuencial.

- La terapia concomitante optimizada (con altas dosis de IBP y durante 14 días) es altamente efectiva y es más eficaz que el tratamiento concomitante estándar. La optimización de la terapia triple estándar, aunque mejora sus resultados, no llega a alcanzar los del tratamiento concomitante optimizado.

- En los pacientes alérgicos a la penicilina se han descrito varias opciones terapéuticas: IBP-claritromicina-metronidazol (en cepas sensibles a la claritromicina), cuádruple terapia con bismuto (cuando se desconoce la sensibilidad bacteriana) o combinaciones con otros antibióticos (minociclina, sitafloxacin).

- Tras el fracaso de la terapia triple estándar, el tratamiento de segunda línea con levofloxacin es eficaz y además es más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia con bismuto. La prolongación del tratamiento a 10 días o, incluso, a 15 días incrementa su eficacia.

- La terapia triple con levofloxacin durante 10 días parece también una prometedora alternativa de segunda línea en pacientes con fracaso erradicador previo a los tratamientos cuádruples sin bismuto.

- Las quinolonas de nueva generación, como el moxifloxacin, podrían ser útiles como integrantes del tratamiento erradicador de rescate.

- 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.

- La erradicación de *H. pylori* se puede obtener finalmente en la inmensa mayoría de los pacientes empleando una estrategia de rescate de hasta 4 tratamientos consecutivos empíricos, sin la realización de cultivo bacteriano. La mejor estrategia de rescate para erradicar *H. pylori* es administrar secuencialmente quinolonas (segunda línea), IBP-bis-

muto-tetraciclina-metronidazol (tercera línea) e IBP-amoxicilina-rifabutina (cuarta línea).

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Okuda M, Kikuchi S, Ueda J, Osaki T, Osaki K, Maekawa K, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children and "Test and Treat" to junior high school students: strategies for extermination of gastric cancer in Japan. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-182.
- Den Hollander WJ, Holster IL, Van Vuuren A, Jaddoe VW, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* acquisition in a multi-ethnic urban population. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-401.
- 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.
- Treiber G. Review -what constitutes *Helicobacter* (H.) *Pylori* eradication failure? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-396.
- O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter*. 2013;18 Suppl 1:58-65.
- Okimoto T, Mizukami K, Ogawa R, Kodama M, Murakami K. Comparing esomeprazole based versus rabeprazole based triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in Japan. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-392-3.
- Yamada H, Etani Y, Nakayama Y, Shima Y, Kurasawa S, Kato S, et al. Primary antibiotics susceptibility and efficacy of susceptibility-guided triple therapy for *Helicobacter pylori* among Japanese children in the last decade -a multi-center observational study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-764.
- Song Z, Zhou L, He L, Zhang J, Chen M, Hou X, et al. Prospective multi-region study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from chinese dyspeptic patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-392.
- Bai P, Zhou L. Antibiotic susceptibility profile of *Helicobacter pylori* isolated from chinese patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-400.
- Michopoulos S, Zampeli E, Argyriou K, Xourafas V, Kourkoutas H, Kissouras I, et al. Standard triple regimen eradication rates for *Helicobacter pylori* are closely related to clarithromycin resistance levels. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-398.
- Hsu P, Wu D. Reverse hybrid therapy verse standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection - A multi-center, randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-740.
- Yang J, Lin C, Chen J, Wang H, Shun C, Lu C, et al. Efficacy of optimized high dose dual therapy, sequential therapy and triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication-A prospective, comparative, randomized control study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-103.
- Hu HM, Liu CJ, Kuo CH, Wu DC. Geographical difference in primary antimicrobial resistance pattern of *Helicobacter pylori* clinical isolates from Taiwan patients during 2008-2013: multicentric study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-399.
- Veldhuyzen Van Zanten S, Aplin L, Chang H, Morse AL, Lazarescu A, Girgis S, et al. Community *H. pylori* Project Treatment Trial results from the Canadian Arctic. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-400.
- Tai W, Chuah S, Wu K, Hsu P, Wu D, Chiu Y. The influential role of levofloxacin-susceptibility in the success of second line *Helicobacter pylori* eradication using 10-day levofloxacin-containing triple therapy. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-1667.
- Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Yamade M, Kagami T, et al. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication treatment based on clarithromycin susceptibility and maintenance of acid secretion for 24 h. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-104.
- Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Personalized therapy for *H. pylori* infection based on automated SNP analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-104.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD002096.
- Svintsitsky A, Korendovych I, Korendovych V. Efficacy of combined treatment using *Helicobacter pylori* eradication therapy plus antidepressant by comparison with eradication therapy in patients with functional dyspepsia: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-852.
- Lee SJ, Kim J, Sung IK, Park HS, Shim CH, Jin CJ. Benefit of *Helicobacter pylori* eradication therapy to symptomatology is greater in patients without metaplastic gastritis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-391.
- Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, Almela P, Feu F, Bory F, et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1197-204.
- Gisbert JP, Abaira 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.
- Molakatalla PK, Kumar AR, Gulati A, Nathan R, Katz PO. *H. pylori* in peptic ulcer bleed: diagnostic tests are under-utilized. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-398.
- Yoon H, Lee DH, Kim N, Park YS, Shin CM. Factors influencing confirmation of *Helicobacter pylori* infection status before discharge and optimal timing of eradication therapy in patients hospitalized due to peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-395-6.
- Jung DH, Kim JH, Lee YC, Lee SK, Park JJ, Youn YH, et al. The role of *H. pylori* eradication for the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection in gastric neoplasms. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-514.
- Mori G, Oda I, Nakajima T, Mazaku M, Sato C, Sekiguchi M, et al. The incidence and risk factors of metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful *Helicobacter pylori* eradication; results from a large-scale population -based cohort study in Japan. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-1666.
- Von Arnim U, Wex T, Miehke S, Link A, Malfertheiner P. Inverse correlation of *H. pylori* and eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-677.
- Zuniga R, Bautista J, Williams SE, Sy A, Sapra K. Combination of triple therapy and chronic proton pump inhibitor may attenuate the risk of colonic adenomatous polyps in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-568-9.
- Kamada T, Haruma K, Watanabe T, Tsukamoto M, Muraio T, Ishii M, et al. Usefulness of the non-invasive rapid urease test using gastric mucus for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-397.
- Park CK. The efficacy of rapid urease test using mucosal scratch rather than biopsy for diagnosis of *H. pylori* infection. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-395.
- Shiotani A, Kamada T, Fujita M, Nakato R, Muraio T, Ishii M, et al. Molecular detection of *H. pylori* using adherent gastric mucous to biopsy forceps. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-390.
- 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.
33. Franceschi F, Tortora A, Di Renzo TA, D'Angelo G, Scaldaferri F, Lopetuso LR, et al. Supplementation of a high-dose amoxicillin based triple therapy with fructooligosaccharides lactoferrin and bacillus coagulants in patients undergoing *H. pylori* eradication. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:Tu1061.
 34. Zhou L, Zhang J, Chen M, Hou X, Li Z, Song Z, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized multicenter trial. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-396.
 35. Zhang X, Yang Y, Gang S, Yang C, Lu M, Zhi J. Berberine-allicin or clarithromycin-based triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized trial. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-398.
 36. Furnari M, Moscatelli A, Brunacci M, Savarino E, Mazza F, Del Nero L, et al. Prevalence of active *H. pylori* infection and clarithromycin-containing triple therapy efficacy in patients with dyspepsia -experience of a tertiary centre in North of Italy. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-402.
 37. Nishida T, Tsujii M, Tanimura H, Tsutsui S, Tsuji S, Takeda A, et al. Esomeprazole versus lansoprazole in triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Japan: a multicenter, randomized study by the Osaka Gut Forum. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-742.
 38. Trespalacios AA, Otero W, Marcela M. Efficacy of first-line *Helicobacter pylori* eradication treatment with two triple regimens with levofloxacin. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-741-2.
 39. Kamada T, Inoue K, Manabe N, Fujita M, Matsumoto H, Imamura H, et al. Combination therapy with eradication agents is useful for successful eradication of *Helicobacter pylori* in Japan. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-397.
 40. Coss E, Genta RM, Dunbar KB, Park C, Rogers N, Cryer BL. Sequential therapy is not better at eradication of primary *Helicobacter pylori* infection when compared to standard triple therapy in the United States-a prospective, randomized evaluation in a United States population. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-399.
 41. Heo J, Jeon S, Cho C, Jung M, Tae Jung J, Goo Kwon J, et al. Randomised, multicenter clinical trial: comparison of 10-day standard triple therapy and non-bismuth-containing concomitant therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea (interim result). *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-398.
 42. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. A phase 3, double-blind study of a triple therapy with TAK-438, amoxicillin, and clarithromycin as first line eradication of *H. pylori* and a triple therapy with TAK-438, amoxicillin, and metronidazole as second line eradication of *H. pylori*. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-740.
 43. Wook Lee S, Geon Shin W, Woo Lee S, Ho Baik G, Chan Huh K, In Lee S, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* in Korea over the last 10 years: nation-wide survey. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-400.
 44. Eun Kim S, In Park M, Ja Park S, Moon W, Jung Choi Y, Jung Kwon H, et al. The trend in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-391.
 45. Eisig JN, Navarro-Rodríguez T, Teixeira AC, Silva FM, Mattar R, Chinzon D, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* is still the best first line treatment in Brazil, compared with sequential therapy: a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-390.
 46. Song M, Leong Ang T, Ming Fock K. An update: a randomized controlled trial of triple therapy versus sequential therapy versus concomitant therapy as first line treatment for *H. pylori* infection in Singapore. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-104-5.
 47. 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.
 48. 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.
 49. Demirci H, Uygun A, Ozel AM, Serdar Sakin Y, Polat Z, Kantarcioglu M, et al. Do probiotics improve eradication response rate of modified first-line treatment for *Helicobacter pylori*? *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-392.
 50. Hauser G, Salkic NN, Vukelic K, Kuzmic V, Stimac D. The efficacy of probiotics as adjuvant treatment in eradicating *H. pylori* by standard triple therapy: a prospective, randomized, double blind and placebo controlled trial. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-391.
 51. Srinarong C, Mahachai V, Vilaichone R. High efficacy of 14-day standard triple therapy plus bismuth with probiotic supplement for *H. pylori* eradication in low clarithromycin resistance areas. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-391.
 52. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2010;15:233-8.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Chul Lim H, Soo Moon B. Comparison of the efficacy of 10 day-triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy with sequential therapy for first-line therapy of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-557.
 59. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Zampeli E, Martínez-González B, Grivas E, Spiliadi CC, et al. A randomised study comparing 10 days concomitant and sequential treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*, in a high clarithromycin resistance area. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-397.
 60. Veldhuyzen van Zanten S, Aplin L, Chang H, Morse AL, Lazarescu A, Girgis S, et al. Community-driven research on *Helicobacter pylori* infection in the Canadian Arctic: the Fort McPherson *H. pylori* Project. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-183.
 61. Young Kim S, Soo Han J, Jin Hyun J, Woo Jung S, Seol Koo J, Park J, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates with 10-day quadruple "concomitant" therapy and 10-day "sequential" therapy. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-391.
 62. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, et al. Meta-analysis of sequential vs. standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: final results of a Cochrane Systematic Review. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-393.

63. Kim JG, Wook Lee S, Jin Kim B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-400.
64. Gatta L, Vaira D, Scarpignato C. Efficacy of sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* all over the world. Lessons from a comparative meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-398-9.
65. 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.
66. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:604-17.
67. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Huerta A, Martín-Noguerol E, Gómez Rodríguez BJ, et al. Optimized triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: The OPTRICON study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-103-4.
68. Gisbert JP, Molina-Infante J, Harb Y, Bermejo F, Modolell I, Pérez Aisa A, et al. Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *H. pylori*: standard vs. optimized (14-day, high-dose PPI) regimen. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-394-5.
69. McNicholl AG, Pérez Nyssen O, Gisbert JP. Sequential and concomitant treatments in *H. pylori* eradication: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-395.
70. Rodríguez EA, López MA, Donath E, Sussman DA. Eradication and adherence rates among *Helicobacter pylori* regimens -A network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-557.
71. 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.
72. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Eradication of *H. pylori* infection in patients allergic to penicillin. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-392.
73. 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.
74. 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 1,400 patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-394.
75. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. Second-line regimen's efficacy against *Helicobacter pylori* infection after standard triple therapy with PPI, amoxicillin & clarithromycin: meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-394.
76. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Medina Chulia E, Modolell I, et al. Second-line rescue therapy with moxifloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-393.
77. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, Vinagre Rodríguez G, Barrio J, McNicholl AG. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple "sequential" or "concomitant" treatment to eradicate *H. pylori* infection. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-394.
78. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:209-21.
79. 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*. 2014;146 Suppl 1:S-395.
80. Burgos-Santamaría D, McNicholl AG, Gisbert JL, Marcos ES, Fernández Bermejo M, Molina-Infante J, et al. Empirical rescue therapy after *H. pylori* treatment failure. A 15-year single center study of 1,000 patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-394.
81. Caldas M, McNicholl AG, Molina-Infante J, Huerta A, Pérez Aisa A, Castro-Fernández M, et al. European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg): Spanish detailed results (interim analysis). *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-393.