



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

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

Javier P. Gisbert

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

PALABRAS CLAVE

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

Resumen

A continuación se resumen las principales conclusiones derivadas de las comunicaciones presentadas este año en la Digestive Diseases Week relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. Las resistencias antibióticas están aumentando en diversos países. Hay una relación inversa entre *H. pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), aunque ello no implica que la erradicación del microorganismo favorezca la aparición de ERGE. El beneficio del tratamiento erradicador en la dispepsia no investigada parece confirmarse a largo plazo. La erradicación de *H. pylori* mejora los síntomas de un subgrupo de dispépticos funcionales. La frecuencia de úlceras pépticas idiopáticas parece estar incrementándose. La erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas por úlcera péptica; no obstante, la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o la reinfección por *H. pylori* puede originar una recidiva hemorrágica. Los métodos diagnósticos de *H. pylori* basados en la biopsia gástrica poseen una reducida sensibilidad en pacientes con hemorragia digestiva. Incluso los pacientes que presentan una hemorragia digestiva mientras reciben AINE están frecuentemente infectados. El origen filogenético de la cepa de *H. pylori* predice el desarrollo de lesiones gástricas preneoplásicas. Las propiedades electroquímicas de *H. pylori* permiten su detección en biopsias gástricas con una elevada precisión y rapidez. La realización del test rápido de la ureasa conjuntamente a partir de una biopsia de antro y otra de cuerpo incrementa la sensibilidad y disminuye el tiempo en obtener el resultado. Aunque actualmente se recomienda confirmar la erradicación de *H. pylori*, en la práctica clínica esta recomendación frecuentemente no se cumple. El *narrow-band imaging* permite comprobar el cambio del patrón mucoso y vascular tras la erradicación. Se ha sugerido una relación entre infección por *H. pylori* y anemia ferropénica, arteriosclerosis, obesidad y adenomas/ tumores colorrectales, aunque esta asociación no está suficientemente establecida. La eficacia de las terapias triples "tradicionales" deja mucho que desear actualmente, aunque el empleo de dosis elevadas de inhibidores de la bomba de protones y de antibióticos, y/o su duración más prolongada, pueden mejorar la eficacia. La nueva preparación que combina en una única cápsula bismuto, tetraciclina y metronidazol facilita la administración de la

Correo electrónico: gisbert@meditex.es

terapia cuádruple. La superioridad de la terapia “secuencial” sobre la triple estándar debería confirmarse en distintos medios. Un tratamiento híbrido secuencial-concomitante representa una prometedora alternativa. Las nuevas formulaciones antibióticas de liberación sostenida han obtenido resultados esperanzadores. El tratamiento de rescate de segunda línea con levofloxacino es eficaz, y además es más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia. En los pacientes alérgicos a la penicilina, una combinación con levofloxacino y claritromicina representa una prometedora alternativa de rescate. Las quinolonas de nueva generación, como el sitafloxacino, podrían ser útiles en el tratamiento erradicador de tercera línea. Puesto que la infección por *H. pylori* no confiere protección, los individuos se pueden reinfectar más de una vez con su propia cepa, lo que podría permitir el empleo de esta bacteria como vector para la administración de diversas vacunas en múltiples ocasiones.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

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

Helicobacter pylori-related diseases: dyspepsia, ulcer and gastric cancer

Abstract

This article summarizes the main conclusions drawn from the presentations on *Helicobacter pylori* infection at Digestive Disease Week 2010. Antibiotic resistance is increasing in several countries. There is an inverse relationship between *H. pylori* and gastroesophageal reflux disease (GERD), although this association does not imply that *H. pylori* eradication favors the development of GERD. The benefit of eradication therapy in uninvestigated dyspepsia seems to be confirmed in the long term. *H. pylori* eradication improves symptoms in a subgroup of patients with functional dyspepsia. The frequency of idiopathic peptic ulcers seems to be increasing. *H. pylori* eradication eliminates almost all episodes of peptic ulcer rebleeding; nevertheless, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or *H. pylori* reinfection can lead to bleeding recurrence. Diagnostic methods for *H. pylori* based on gastric biopsy have reduced sensitivity in patients with gastrointestinal bleeding. Even patients showing gastrointestinal hemorrhage while receiving NSAIDs are frequently infected. The phylogenetic origin of the *H. pylori* strain predicts the development of preneoplastic gastric lesions. The electrochemical properties of *H. pylori* allow these lesions to be rapidly and accurately detected in gastric biopsies. The rapid urease test, including biopsies from both antrum and body, increases sensitivity and allows results to be obtained more quickly. Although confirmation of *H. pylori* eradication is recommended, in clinical practice, this recommendation is frequently not carried out. Narrow-band imaging allows the change in mucous and vascular pattern after eradication to be confirmed. An association between *H. pylori* infection and iron deficiency anemia, arteriosclerosis, obesity and adenomas/colorectal tumors has been suggested but remains to be confirmed. The efficacy of “traditional” triple therapies currently leaves much to be desired but could be increased by the use of high-dose proton pump inhibitors and antibiotics and/or increased duration of therapy. The new single-capsule preparation combining bismuth, tetracycline and metronidazole simplifies administration of quadruple therapy. The superiority of “sequential” therapy over the standard triple therapy should be confirmed in different environments. A hybrid sequential-concomitant therapy is a potentially useful alternative. The new sustained-release formulation antibiotics have shown promising results. Second-line rescue therapy with levofloxacin is effective and is also simpler and better tolerated than quadruple therapy. In patients allergic to penicillin, a combination with levofloxacin and clarithromycin is a promising rescue alternative. The new-generation quinolones, such as sitafloxacino, could be useful in third-line eradication therapy. Because *H. pylori* infection does not confer protection, reinfection can occur more than once with the same strain, which could allow the use of this bacterium as a vector for the administration of various vaccines on multiple occasions.

© 2010 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*. A continuación se destacan las de mayor relevancia clínica.

Resistencias antibióticas frente a *Helicobacter pylori*

La resistencia de *H. pylori* frente a diversos antibióticos representa una de las causas fundamentales del fracaso del tratamiento erradicador¹. Las tasas de resistencia parecen ir en aumento en muchos países, por lo que se hace necesario su estudio y control periódico en cada área geográfica. En la pasada DDW, diversos estudios han evaluado la prevalencia de resistencias bacterianas en diversos países. Así, por ejemplo, Gatta et al², en Italia, demostraron unas tasas de resistencia del 61% al metronidazol y del 47% a la claritromicina, lo que podría explicar la escasa (y decreciente) eficacia de las pautas erradicadoras estándar —que típicamente incluyen nitroimidazoles o macrólidos entre sus componentes— en este país. Por otra parte, la relativamente elevada (y creciente) frecuencia de resistencia a las quinolonas (18% en Italia², 17% en Corea³ y 20% en Singapur⁴) nos debe alertar sobre la posibilidad de que el papel de estos fármacos —y específicamente levofloxacino— en el futuro, probablemente, sea limitado.

No sólo es importante tener en consideración la tasa de resistencias antibióticas en un momento dado sino, sobre todo, la evolución de éstas a lo largo del tiempo. Así, O'Connor et al⁵ evaluaron la tasa de resistencia de *H. pylori* frente a claritromicina y metronidazol en Irlanda durante el año 2008 y la compararon con la descrita 10 años antes. El hallazgo más relevante de este estudio fue un incremento en la frecuencia de resistencias a la claritromicina, que pasó del 3,9% en 1997 hasta el 9,3% en 2008. Sin embargo, otros autores han obtenido resultados opuestos, al demostrar que en Tailandia las resistencias a este antibiótico habían descendido de forma notable, hecho que se ha intentado explicar por el empleo progresivo en este país de otros antibióticos más modernos en lugar de los macrólidos⁶. Por su parte, un estudio llevado a cabo en Singapur⁴ examinó la susceptibilidad a levofloxacino en 2 períodos temporales y constató que el porcentaje de resistencias a este antibiótico se había incrementado más de 10 veces, desde el 1,9% entre los años 1997-2001 hasta el 20% entre los años 2005-2009.

Infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico

Se ha sugerido que la infección por *H. pylori* representa un factor protector para el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)⁷. Un estudio de casos y controles presentado este año en la DDW, que incluía a 2.808 pacientes con esofagitis por reflujo y sus respectivos controles, demostró, efectivamente, una menor prevalencia de infección por *H. pylori* entre los primeros (38% que

entre los segundos (58%)⁸; además, evidenció una relación inversa entre la prevalencia de *H. pylori* y la gravedad de dicha esofagitis⁹. Estos resultados han sido confirmados, en este mismo congreso, por otro grupo de investigadores⁹.

Sin embargo, esta relación inversa no implica necesariamente que la erradicación de *H. pylori* favorezca la aparición de ERGE o empeore su curso. De hecho, un estudio presentado este año en la DDW demostró que, en pacientes incluidos en un programa de cribado de cáncer gástrico, la curación de la infección por *H. pylori* se seguía incluso de una mejoría de los síntomas de ERGE (en los pacientes con gastritis atrófica leve)¹⁰. Más aún, otro estudio presentado también en la DDW ha confirmado este efecto beneficioso de la erradicación de *H. pylori* precisamente en los pacientes diagnosticados de ERGE¹¹. Así, los autores evaluaron el efecto de la erradicación sobre los hallazgos endoscópicos y pH-métricos en un grupo de pacientes con esofagitis por reflujo y confirmaron que la curación de la infección no sólo no se seguía de un empeoramiento de la clínica de ERGE, sino que se asociaba con una mejoría de sus síntomas. En resumen, si bien está establecido que la ERGE per se no es una indicación de tratamiento erradicador de *H. pylori*, si dicho tratamiento estuviera indicado por otro motivo no parece que la desaparición de la bacteria vaya a empeorar los síntomas de reflujo.

Infección por *Helicobacter pylori* y dispepsia funcional

La dispepsia es un importante problema de salud por su prevalencia y el elevado consumo de recursos que provoca. Las aproximaciones más eficaces ante la dispepsia son la endoscopia inicial, el tratamiento antsecretor empírico y la realización de una prueba no endoscópica para *H. pylori* y tratamiento si es positiva (esto es, la estrategia "test and treat")¹². En cualquier caso, el beneficio del tratamiento erradicador 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 un estudio japonés presentado en la DDW que demuestra una mejoría de los síntomas dispépticos (fundamentalmente del dolor abdominal) tras la erradicación de *H. pylori* en un grupo de 300 trabajadores industriales a lo largo de 10 años de seguimiento¹³. No obstante, la curación de la infección se asoció también con un incremento del índice de masa corporal, lo que a su vez exacerbó los síntomas de pirosis en algunos pacientes.

El beneficio del tratamiento erradicador en los pacientes con dispepsia funcional continúa estando hoy en día debatido. Un reciente metaanálisis realizado por la Colaboración Cochrane¹⁴ ha demostrado únicamente un 8% 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 tan alto como 17. Una de las características más destacables de la dispepsia funcional es su elevada respuesta al placebo, lo que hace imprescindible la

inclusión de un grupo control en los ensayos clínicos. En la última DDW se presentaron los resultados de un estudio en el que se incluyó a 390 pacientes con dispepsia funcional, a los que se administró tratamiento erradicador o placebo y fueron seguidos a lo largo de 1 año¹⁵. Se constató una mejoría sintomática significativa en el 49% de los pacientes del grupo erradicador frente al 37% en el grupo placebo, diferencias que fueron estadísticamente significativas.

Úlceras pépticas *Helicobacter pylori*-negativas

Aunque en nuestro medio¹⁶ la prevalencia de infección por *H. pylori* en la úlcera duodenal es prácticamente del 100% —si se excluye la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)—, en otros países se han descrito recientemente unas tasas de infección considerablemente más bajas¹⁷. Además, algunos datos sugieren que esta prevalencia está descendiendo progresivamente, de modo que la frecuencia de las denominadas úlceras pépticas idiopáticas —las no asociadas a la infección por *H. pylori* ni al empleo de AINE— podría estar aumentando. A favor de esta hipótesis se encuentran los resultados de un estudio realizado en Dinamarca, en el que se analizó prospectivamente la frecuencia de infección en pacientes con úlcera péptica¹⁸. La presencia de infección se evaluó mediante el test de la ureasa y, sólo en algunos pacientes, también mediante histología (esto supone una limitación, pues crea dudas sobre la verdadera sensibilidad diagnóstica en este estudio). En los pacientes que habían recibido tratamiento con antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (IBP) durante el último mes, se efectuó una prueba del aliento 2-4 semanas tras la retirada de dichos fármacos. A modo de ejemplo, la prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con úlcera duodenal fue del 51% y de tan sólo el 35% en aquellos con úlcera gástrica, mientras que el porcentaje de úlceras gastroduodenales “idiopáticas” (*H. pylori*-negativas y sin ingesta de AINE) fue muy elevado, del 20%

Helicobacter pylori, úlcera péptica y hemorragia digestiva

La erradicación de *H. pylori* se asocia con una drástica reducción de las recidivas ulcerosas, pero el efecto de la curación de la infección sobre la incidencia de complicaciones ulcerosas ha sido mucho menos estudiado. El objetivo de un estudio multicéntrico de la Asociación Española de Gastroenterología presentado en la DDW fue evaluar la incidencia de recidiva hemorrágica por úlcera péptica tras la erradicación de *H. pylori* y comprobar que el tratamiento de mantenimiento con antisecretores no es necesario una vez que se ha confirmado la desaparición del microorganismo¹⁹. Se incluyó a 800 pacientes que hubieran completado al menos 1 año de seguimiento, con un total de 2.308 pacientes-año de seguimiento. Tras la erradicación de *H. pylori*, se observaron 2 episodios de recidiva hemorrágica al año de seguimiento (en ambos casos tras la ingesta de AINE), y otros 2 episodios a los 2 años (uno tras la ingesta de AINE y otro tras la reinfección por *H. pylori*). Por tanto, la inciden-

cia de resangrado fue de tan sólo el 0,17% por paciente/año de seguimiento. En resumen, la desaparición de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas por úlcera péptica, por lo que tras su erradicación no es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores. No obstante, la ingesta de AINE o la reinfección por *H. pylori* puede originar una recidiva hemorrágica en los pacientes en los que previamente se ha erradicado la infección.

Puesto que la erradicación de *H. pylori* constituye la piedra angular del tratamiento de la úlcera péptica y esta estrategia es también de elección para prevenir la recidiva hemorrágica, la identificación del microorganismo, precisamente en los pacientes que han sufrido una hemorragia digestiva alta, constituye un aspecto esencial. La fiabilidad de los métodos diagnósticos (sobre todo el test rápido de la ureasa y quizá 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 aclaradas²⁰. Por otra parte, los pacientes que presentan una hemorragia digestiva, con frecuencia han recibido previamente AINE, por lo que hay la tendencia a atribuir a estos fármacos la causa de esta complicación. No obstante, se desconoce la verdadera frecuencia con que este subgrupo de pacientes presenta infección por *H. pylori*. Manguso et al²¹ estudiaron la prevalencia de infección en un grupo de pacientes que habían sufrido una hemorragia digestiva tras haber recibido tratamiento con AINE. Durante la endoscopia urgente se obtuvieron biopsias para estudio histológico, test rápido de ureasa y cultivo, técnicas que demostraron tener, como cabía esperar, una baja sensibilidad (66, 68 y 86% respectivamente). Globalmente, el 55% de los pacientes fue considerado *H. pylori*-positivo, lo que recalca el hecho de que incluso los pacientes que presentan una hemorragia digestiva mientras reciben AINE estarán frecuentemente infectados por *H. pylori*.

Infección por *Helicobacter pylori* y adenocarcinoma gástrico

La infección por *H. pylori* se asocia al desarrollo de adenocarcinoma gástrico, pero es todavía una incógnita por qué en algunos pacientes infectados este riesgo es mucho mayor que en otros. Por ejemplo, en Colombia, los habitantes de las regiones montañosas tienen un riesgo de desarrollar cáncer gástrico 25 veces mayor que los que viven en la costa del Pacífico. Un grupo de investigadores estudió la relación entre las características filogenéticas de la cepa de *H. pylori* y el riesgo de presentar lesiones gástricas preneoplásicas²². De este modo, demostraron que todas las cepas aisladas de individuos de alto riesgo de sufrir un cáncer gástrico exhibían características genotípicas de cepas europeas, mientras que más de la mitad de las cepas de los sujetos considerados como de bajo riesgo estaban emparentadas con cepas africanas; y eran precisamente los individuos colonizados por cepas europeas los que sufrían lesiones gástricas (histológicas) más avanzadas. En resumen, el origen filogenético —europeo en concreto— de la cepa de *H. pylori*

parece ser un importante predictor del desarrollo de lesiones gástricas preneoplásicas.

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

Una de las limitaciones de los métodos diagnósticos actualmente disponibles es su lentitud en la obtención del resultado. Incluso el test rápido de la ureasa, a pesar de su nombre —rápido—, habitualmente precisa varias horas o incluso 1 día para disponer del resultado. Ello limita considerablemente la utilidad de esta técnica, pues impide la prescripción de un tratamiento erradicador inmediatamente tras la endoscopia y obliga al paciente a volver a su médico para conocer el resultado del test. Un grupo alemán presentó un ingenioso sistema electroquímico que, mediante unos sensores o electrodos, era capaz de detectar y caracterizar en biopsias gástricas de cerdo un determinado voltaje originado por la presencia de *H. pylori*²³. En un estudio posterior, estos mismos autores confirmaron la excelente exactitud diagnóstica de la técnica en humanos (sensibilidad y especificidad del 100%) y comprobaron que tan sólo se precisaban 10 s para obtener los resultados²⁴.

Se ha sugerido que una alternativa para disminuir el tiempo necesario para obtener los resultados del test rápido de la ureasa consiste en introducir una biopsia de antro y otra de cuerpo, ambas juntas, en el mismo dispositivo. De este modo, empleando esta técnica de biopsias “combinadas”, Kim et al²⁵ demostraron que se reducía en aproximadamente un 50% el tiempo de positivización del test rápido de la ureasa (hasta 1,7 h), además de incrementarse la sensibilidad de la técnica.

Aunque actualmente se recomienda confirmar la erradicación de *H. pylori* (típicamente mediante prueba del aliento) tras haber administrado tratamiento antibiótico, se desconoce si esta recomendación —plasmada en diferentes guías clínicas— se cumple realmente en la práctica clínica. Ó Connor et al²⁶ compararon el porcentaje de casos en los que se comprobaba el éxito/ fracaso del tratamiento erradicador según el tipo de médico responsable, y demostraron que había diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos: el 63% en el caso de los médicos especialistas (gastroenterólogos) y tan sólo el 55% en el caso de los médicos de familia.

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* y de sus consecuencias anatomopatológicas (fundamentalmente gastritis crónica y atrofia gástrica) se basa en la toma de biopsias gástricas. La obtención de estas biopsias, no obstante, está sometida al error de muestreo, pues tanto la distribución del microorganismo como la de las lesiones mucosas no es difusa, sino parcheada y heterogénea. La técnica endoscópica del *narrow-band imaging* (NBI) permite visualizar y clasificar los diferentes patrones mucosos y vasculares. Un grupo japonés estudió el cambio de dichos patrones tras la erradicación de *H. pylori*, demostrando una notable mejoría 3 meses después de la curación de la infección, lo que refleja la mejoría histológica de la gastritis crónica subyacente²⁷. La ventaja fundamental de esta técnica es que permite estimar durante la propia exploración endoscópica la existencia de lesiones histológicas.

Infección por *Helicobacter pylori* y anemia ferropénica

Diversos estudios han sugerido que la infección por *H. pylori* es una causa de anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro oral²⁸. En la última Conferencia de Consenso Europea (Maastricht III)²⁹, 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 americanas³⁰ esta asociación se considera controvertida. Este año, en la DDW se ha presentado un estudio en el que se revisaba sistemáticamente el papel de la infección por *H. pylori* en la hipoferritinemia y la anemia ferropénica, y se realizaba un metaanálisis de los estudios de casos y controles³¹. Los autores concluyen que algunos estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre infección por *H. pylori* e hipoferritinemia o anemia ferropénica. Sin embargo, como los propios investigadores recalcan, estos datos deberían interpretarse con precaución, debido a la marcada heterogeneidad existente entre los estudios.

Se han propuesto diversas hipótesis para explicar la asociación entre infección por *H. pylori* y anemia ferropénica, y una de ellas implica a la hipoclorhidria, que se asocia a la infección aguda por este microorganismo. Harris et al³² estudiaron esta relación en población pediátrica, de la que obtuvieron jugo gástrico, y demostraron que los niños infectados y con hipoclorhidria tenían unos valores más bajos de ferritina.

Nyssen et al³³ revisaron sistemáticamente el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la hipoferritinemia y la anemia ferropénica, y realizaron un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el tratamiento erradicador y la administración de hierro. En resumen, estos autores señalan que algunos estudios demuestran una resolución de la anemia ferropénica tras la erradicación de la infección, y que el metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados confirma que la erradicación de *H. pylori* (junto con hierro) es más efectiva que la administración aislada de hierro para el tratamiento de la hipoferritinemia o de la anemia ferropénica. Sin embargo, una vez más, estos datos deberían interpretarse con extrema cautela, debido a la notable heterogeneidad existente entre los estudios.

Infección por *Helicobacter pylori* y arteriosclerosis

Se ha descrito la presencia de *H. pylori* en las placas de aterosclerosis y se ha postulado que la infección podría incrementar el riesgo de sufrir arteriosclerosis. Un interesante estudio presentado en la DDW pretendía determinar el papel de *H. pylori* en el desarrollo de arteriosclerosis en un modelo de primates³⁴. Los autores demostraron una estrecha correlación entre la presencia de infección en la mucosa gástrica y en las coronarias; además, el grosor de la íntima fue mayor en las coronarias en las que la bacteria estaba presente. Sin embargo, otros investigadores han llegado a conclusiones opuestas. Así, Omata et al³⁵ estudiaron la asociación entre infección por *H. pylori* (evaluada mediante serología) y arteriosclerosis (valorada mediante la medición de la velocidad del flujo sanguíneo arterial) en individuos

sanos y no evidenciaron relación alguna entre ambas variables; lo que sí observaron es que la edad —que se asocia tanto a una mayor prevalencia de infección como de arteriosclerosis—era una variable de confusión para dicha relación.

Infección por *Helicobacter pylori* y adenomas o tumores colorrectales

Se han publicado varios estudios que demuestran una asociación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de adenoma o cáncer colorrectal. Se ha sugerido 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 1.790 individuos incluidos en un programa de cribado de cáncer de colon se les realizaba una serología para *H. pylori*³⁶. Los autores demostraron que la infección por esta bacteria era un factor de riesgo para desarrollar adenomas colorrectales; no obstante, esta asociación fue sólo marginalmente significativa desde el punto de vista estadístico (con una *odds ratio* [OR] de 1,2 y un intervalo de confianza [IC] del 95% que prácticamente incluía la unidad: 1,0001-1,468) y de dudosa relevancia clínica. En otro estudio, se determinó la presencia de *H. pylori* en los pacientes sometidos a una colonoscopia y, aunque se demostró una tendencia a una mayor prevalencia de infección en los pacientes con adenomas o tumores colorrectales, esta asociación no alcanzó significación estadística (probablemente debido a la escasa potencia estadística, consecuencia del reducido tamaño muestral).

Infección por *Helicobacter pylori* y obesidad

Se ha sugerido que los valores de algunas sustancias gástricas que regulan el apetito (p. ej., la leptina) y que están implicadas en la obesidad, pueden verse influidos por la infección por *H. pylori*. Así, se ha hipotetizado que los pacientes infectados tendrían un menor riesgo de sufrir sobrepeso y que, consecuentemente, la erradicación de *H. pylori* podría seguirse de una ganancia de peso. Sin embargo, Sumanac et al³⁷ llevaron a cabo una revisión exhaustiva de la bibliografía y llegaron a la conclusión de que no hay asociación alguna entre la infección por *H. pylori* y la obesidad.

Tratamientos erradicadores de *Helicobacter pylori*

Tratamientos de primera línea

Aunque las terapias triples “tradicionales”, que combinan un IBP junto con 2 antibióticos, siguen siendo recomendadas como de primera línea, actualmente su eficacia deja mucho que desear. Así, aunque inicialmente se describieron cifras de erradicación en torno al 90% más recientemente se ha comprobado que las tasas de curación en Europa y Estados Unidos se sitúan habitualmente por debajo del 80%

Por ello, recientemente se han evaluado otras alternativas terapéuticas diferentes de la terapia triple convencional, resumiéndose a continuación las más relevantes presentadas en la DDW:

Terapia dual con IBP y amoxicilina a altas dosis. Un estudio aleatorizado comparó el tratamiento triple clásico (IBP, amoxicilina y claritromicina durante 2 semanas) frente a una terapia dual con altas dosis de lansoprazol (30 mg/8 h) y amoxicilina (750 mg/8 h) durante 2 semanas³⁸. Las tasas de erradicación con ambos tratamientos fueron prácticamente idénticas (80 y 79% respectivamente). El cumplimiento fue también semejante con ambas pautas (100 y 96%). Sin embargo, los efectos adversos (todos ellos leves) fueron más frecuentes entre los pacientes que habían recibido la terapia triple (el 47 frente al 14%). Un segundo estudio empleó un esquema semejante de terapia dual a altas dosis (esomeprazol 40 mg más amoxicilina 750 mg, todo ello cada 8 h durante 2 semanas) y obtuvo resultados similares a los descritos previamente (tasa de curación del 72% sin efectos secundarios relevantes)³⁹.

Terapia triple a altas dosis. Un estudio piloto evaluó la eficacia de una combinación de esomeprazol (40 mg/12 h), amoxicilina (1 g/8 h) y metronidazol (500 mg/8 h), con lo que se logró una tasa de erradicación del 82% “por intención de tratar”⁴⁰. Esta cifra de eficacia, aunque discretamente superior al 80% (tasa que difícilmente se alcanza hoy en día con el tratamiento triple estándar), no puede considerarse como “suficiente”.

Terapia triple de larga duración. Actualmente no está establecido si la prolongación de la duración del tratamiento erradicador triple más allá de los 7 días mejora las tasas de erradicación^{41,42}. En la DDW se presentaron los resultados de un metaanálisis que comparaba la eficacia de los tratamientos de 1 semana frente a los que se administraban durante más tiempo (10 o 14 días)⁴³. Los tratamientos más largos (tanto de 10 como de 14 días) demostraron ser más eficaces, mientras que la incidencia de efectos adversos fue similar con todos ellos. No obstante, deberían realizarse estudios de coste-efectividad antes de poder recomendar el uso generalizado de las terapias de más larga duración.

Terapia “cuádruple” en cápsula única. El incremento en la tasa de resistencias a la claritromicina es probablemente el responsable fundamental del descenso de la eficacia de la triple terapia clásica que incluye este antibiótico. Hace ya varios años que un metaanálisis demostró que la terapia cuádruple (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) era tan eficaz como la triple como tratamiento de primera línea⁴⁴, 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 de nuevo protagonismo al haberse desarrollado una nueva preparación que combina en una única cápsula el bismuto, la tetraciclina y el metronidazol. Malfertheiner et al⁴⁵ compararon, en un estudio aleatorizado, esta nueva preparación (junto con omeprazol) administrada durante 10 días frente al tratamiento triple estándar (omeprazol,

amoxicilina y claritromicina) durante 7 días. Las tasas de erradicación “por intención de tratar” fueron superiores con la nueva presentación (80%) que con la triple terapia (55%). No obstante, es preciso recordar que el tratamiento con la nueva cápsula se administró durante más tiempo que el estándar (10 frente a 7 días), lo que podría explicar parte de las diferencias en la eficacia terapéutica.

Terapia “secuencial”. La denominada terapia “secuencial” —sin duda la novedad terapéutica más destacada del último año— 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 más⁴⁶. Los resultados de la, tan citada últimamente, terapia “secuencial” deberían analizarse cuidadosa y críticamente. Así, en la DDW de este año se presentaron los resultados de un estudio aleatorizado en el que se comparaba la eficacia y tolerancia de la terapia triple clásica (IBP, amoxicilina y claritromicina) de 14 días y la “secuencial” de 10 días⁴⁷. La eficacia no fue estadísticamente diferente con ambas pautas, y la tasa de erradicación de la terapia “secuencial” en este estudio fue de tan sólo el 77%, una cifra considerablemente más baja que la descrita previamente en la bibliografía. Aunque se ha sugerido que la prolongación de la duración del tratamiento “secuencial” de 10 a 14 días (administrando el IBP con amoxicilina durante los 7 primeros días, y el IBP junto con claritromicina y un nitroimidazol durante 7 días más) podría mejorar los resultados, un reciente estudio concluye que esta estrategia no incrementa la eficacia erradicadora⁴⁸.

En España, un estudio previo había evaluado el tratamiento “secuencial” y había demostrado una tasa de curación “discreta”, del 84%⁴⁹. En la DDW de este año se presentó un segundo estudio español que confirmó que, aunque la terapia “secuencial” es más eficaz que la triple clásica, los resultados son subóptimos, con cifras de erradicación de tan sólo el 77%⁵⁰. Es posible que los discretos resultados obtenidos con el tratamiento “secuencial” en algunas áreas geográficas, como la nuestra, se deban a las altas tasas de resistencia a la claritromicina. Aunque inicialmente se sugirió que el tratamiento “secuencial” no se veía prácticamente influenciado por la presencia de resistencia a este antibiótico⁴⁶, un estudio más reciente ha confirmado que esto probablemente no es así⁵¹. De este modo, los autores constataron una muy elevada tasa de curación (98%) en los pacientes portadores de cepas sensibles a la claritromicina, pero la eficacia fue mucho menor en los casos resistentes (con cifras de tan sólo el 66%). Como solución a este problema, se ha sugerido que en regiones geográficas con una elevada prevalencia de resistencia a los macrólidos se podría emplear una variante del tratamiento “secuencial” en la que la claritromicina se sustituye por levofloxacino, con lo que se han obtenido tasas de erradicación que han oscilado entre el 83%⁵⁰ y el 97%⁵².

Diversos miembros del European Helicobacter Study Group decidieron revisar críticamente la eficacia de la terapia “secuencial”, realizando una búsqueda bibliográfica exhaustiva, y presentar sus conclusiones en la DDW⁵³. A partir de los 25 estudios identificados, la mayoría realizados en Italia, incluyendo un total de 2.482 pacientes, se calculó una tasa media de erradicación (“por intención de tratar”)

del 91%. En cuanto a la comparación entre la terapia “secuencial” y la triple estándar, se actualizaron los metaanálisis previamente publicados (incluyendo 16 ensayos clínicos aleatorizados) y se confirmó que el tratamiento “secuencial” era más efectivo que el triple clásico: el 92 frente al 77%. La OR para esta comparación fue de 3,1 (IC del 95% 2,2-4,3). No obstante, es preciso señalar que todos los estudios publicados durante 2008 y 2009 alcanzaron tasas de erradicación menores del 90%, y, en algunos casos, inferiores al 80%. Por otra parte, la mayoría de los estudios más recientemente publicados fueron incapaces de demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento “secuencial” y el triple. Por todo lo anterior, los autores insisten en que, aunque la terapia “secuencial” es —globalmente— más efectiva que la triple estándar, casi todos los estudios se han llevado a cabo en Italia y se aprecia una tendencia a una menor eficacia en los más recientes o realizados fuera de ese país. Por tanto, se concluye 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.

Por otra parte, 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, una muy reciente revisión sistemática de la bibliografía incluyendo los estudios que habían administrado estos 4 fármacos (IBP, amoxicilina, claritromicina y nitroimidazol) *concomitantemente* —en lugar de secuencialmente— ha demostrado que con tan sólo 5 días de tratamiento (la mitad de los que precisa la terapia “secuencial”) se puede lograr una tasa de erradicación del 90%⁵⁴.

Se ha sugerido que en caso de fracaso del tratamiento “secuencial” no tendríamos de una alternativa de rescate adecuada, al haberse empleado en el primer intento erradicador tanto claritromicina como metronidazol (es sabido que cuando fracasa un tratamiento con estos antibióticos se desarrolla resistencia frente a ellos en la mayoría de los casos). Kim et al⁵⁵ administraron una terapia cuádruple tradicional (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) durante 14 días a un grupo de pacientes en los que había fracasado el tratamiento “secuencial” y lograron erradicar la infección en el 71% de los casos, una cifra similar a la que se obtuvo cuando el primer tratamiento —fallido— era el triple estándar. Por tanto, a pesar de “repetir” el metronidazol en el segundo tratamiento, la combinación cuádruple tradicional puede considerarse una alternativa de rescate válida tras el fracaso de la “secuencial”. Otra opción que se ha utilizado con buenos resultados en esta situación es una combinación de un IBP, amoxicilina y levofloxacino⁴⁶.

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 más⁴⁸. Con esta novedosa pauta se logró curar la infección (“por intención de tratar”) nada menos que en el 98% de los pacientes.

Nuevas formulaciones antibióticas de liberación sostenida. Actualmente se están desarrollando formulaciones de microesferas bioadhesivas que permiten una liberación sostenida de los antibióticos (como la claritromicina) en la cavidad gástrica⁵⁶. Estos nuevos sistemas de liberación farmacológica, que están obteniendo resultados esperanzadores, permitirían alcanzar mayores concentraciones mucosas del fármaco en las regiones gástricas donde se encuentra *H. pylori* sin tener que administrar dosis elevadas del antibiótico.

Probióticos. Se ha sugerido que la adición de probióticos al tratamiento erradicador estándar podría incrementar su eficacia y reducir la incidencia de efectos adversos, aunque esta posibilidad es actualmente controvertida⁵⁷. Durante la DDW se presentó un estudio aleatorizado en el que la adición de *Saccharomyces boulardii* a una terapia triple estándar incrementaba la tasa de erradicación y disminuía la incidencia de efectos adversos⁵⁸.

Preparados "naturales". En una búsqueda "desesperada" por encontrar nuevos tratamientos para curar la infección por *H. pylori*, diversos autores han probado, sin demasiado éxito, algunas alternativas terapéuticas que incluyen derivados del té verde⁵⁹, ciertas plantas medicinales⁶⁰ o incluso el albaricoque⁶¹.

Tratamientos de segunda línea

Como se ha mencionado, los tratamientos de primera elección actualmente disponibles fracasan en al menos un 20% de los casos. En estos pacientes habitualmente se recomienda una terapia cuádruple con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol¹. Actualmente no está establecida la duración más apropiada de este tratamiento. Chung et al⁶² compararon, en un estudio aleatorizado, 2 duraciones diferentes: 7 frente a 14 días; ambas fueron igualmente efectivas, pero la pauta más larga se asoció con una mayor incidencia de efectos secundarios. Por tanto, se concluye que es suficiente la administración de la terapia cuádruple durante 7 días.

No obstante, aunque el tratamiento cuádruple representa una alternativa de segunda línea, fracasa con cierta frecuencia¹. Además, la cuádruple terapia incluye un número muy elevado de fármacos, tiene una posología compleja y una incidencia no despreciable de efectos adversos, lo que dificulta su cumplimiento. Por ello, se ha sugerido que quizá 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 una mayor eficacia con el primero, además de una menor incidencia de efectos adversos⁶³. Estos alentadores resultados han sido confirmados en un estudio multicéntrico español⁶⁴, en el que 657 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 intención de tratar" fue del 74%, aunque se

describieron efectos adversos en una cuarta parte de los casos, ninguno de ellos fue grave.

Hasta el momento, la experiencia con el tratamiento erradicador en los 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. Cuando fracasa este primer tratamiento erradicador, la mayoría de los pacientes tendrá resistencia frente a la claritromicina y/ o el metronidazol, lo que complica considerablemente el tratamiento de rescate. En un estudio multicéntrico español se administró a pacientes alérgicos a la penicilina un tratamiento de primera línea con IBP, claritromicina y metronidazol⁶⁵. El tratamiento de segunda línea incluyó una combinación con IBP, claritromicina y levofloxacino durante 10 días, con lo que se logró la erradicación en el 62% de los casos.

Tratamientos de tercera línea

Cuando fracasan 2 tratamientos erradicadores se plantea una situación problemática. En estas circunstancias, es evidente que se precisan nuevos fármacos sin problemas de resistencias, especialmente relacionadas con los nitroimidazoles y la claritromicina, como integrantes de las terapias de rescate de tercera línea. Un estudio multicéntrico español demostró hace unos pocos años que un tercer tratamiento erradicador con levofloxacino, amoxicilina y un IBP durante 10 días era capaz de erradicar la infección en aproximadamente el 70% de los pacientes en los que había fracasado un primer tratamiento con IBP-claritromicina-amoxicilina y un segundo con una cuádruple terapia⁶⁶. No obstante, hay el temor de que el incremento en la tasa de resistencias a las quinolonas previamente mencionado pueda, en breve, convertir en relativamente ineficaz esta terapia de rescate. Por ello, algunos autores han evaluado otras quinolonas de nueva generación, como el sitafloxacino, como tratamiento de tercera línea (junto con un IBP y amoxicilina), y han demostrado tasas de erradicación aceptablemente buenas (75%⁶⁷ o muy buenas (92%⁶⁸). Pero lo más importante es que la eficacia seguía siendo relativamente elevada (por encima del 60%) incluso en los pacientes con cepas de *H. pylori* resistentes a las quinolonas⁶⁷.

Vacuna frente a *Helicobacter pylori*

Aproximadamente la mitad de la población mundial está infectada por *H. pylori*, y esta infección persiste de por vida en la mayoría de los casos, a pesar de una notable respuesta inmune humoral y celular del huésped. Precisamente por dicha capacidad de persistir en el estómago humano, Marshall et al⁶⁹ se plantearon la posibilidad de emplear esta bacteria como "plataforma" de vacunas vivas frente a enfermedades crónicas, como la malaria, la tuberculosis o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. De este modo, estos autores evaluaron si los individuos podían ser reinfectados en múltiples ocasiones con su propia cepa de *H. pylori*. Para ello, 2 voluntarios sanos infectados por *H.*

pylori fueron sometidos inicialmente, tras realizar cultivo bacteriano, a tratamiento erradicador. Posteriormente, los individuos ingirieron un cultivo vivo de su propia cepa de *H. pylori*, para posteriormente volver a recibir tratamiento erradicador. Esta secuencia de erradicación-reinfección se repitió en 2 ocasiones en cada voluntario. Este hecho confirma que los individuos se pueden reinfectar más de una vez con su propia cepa y que, por lo tanto, la infección no confiere protección frente a sí misma. Por consiguiente, es posible la administración repetida de un vector de *H. pylori* vivo en humanos. El siguiente paso consistiría en elaborar, mediante ingeniería genética, cepas de *H. pylori* que expresen determinados antígenos, lo que permitiría infectar a los individuos repetidamente y administrar mediante ello diversas vacunas en múltiples ocasiones.

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*:

- Las resistencias antibióticas parecen estar aumentando en diversos países, lo que podría explicar la escasa (y decreciente) eficacia de las pautas erradicadoras estándar.
- Hay una relación inversa entre la prevalencia de *H. pylori* y la frecuencia de ERGE, aunque ello no implica que la erradicación del microorganismo favorezca la aparición de ERGE o empeore su curso.
- El beneficio del tratamiento erradicador en los pacientes con dispepsia no investigada, aunque de escasa magnitud, parece confirmarse a largo plazo.
- La erradicación de *H. pylori* mejora los síntomas de un subgrupo de pacientes con dispepsia funcional.
- La frecuencia de úlceras pépticas idiopáticas —no relacionadas con *H. pylori* ni con AINE— parece estar incrementándose.
- La erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas por úlcera péptica. No obstante, la ingesta de AINE o la reinfección por *H. pylori* pueden originar una recidiva hemorrágica en los pacientes en los que previamente se ha erradicado la infección.
- Los métodos basados en la biopsia gástrica (como el test rápido de la ureasa, la histología o el cultivo) poseen una reducida sensibilidad para el diagnóstico de *H. pylori* en pacientes con hemorragia digestiva.
- Incluso los pacientes que presentan una hemorragia digestiva mientras reciben AINE están frecuentemente infectados por *H. pylori*.
- El origen filogenético de la cepa de *H. pylori* parece ser un importante predictor del desarrollo de lesiones gástricas preneoplásicas.
- Nuevos métodos diagnósticos basados en las propiedades electroquímicas de *H. pylori* permiten detectar la infección en biopsias gástricas con una elevada precisión y rapidez.
- La realización del test rápido de la ureasa conjuntamente a partir de una biopsia de antro y otra de cuerpo incrementa la sensibilidad de la técnica y disminuye el tiempo en obtener el resultado.
- Aunque actualmente se recomienda confirmar la erradicación de *H. pylori* tras haber administrado tratamiento antibiótico, en la práctica clínica esta recomendación, frecuentemente, no se cumple.
- La técnica endoscópica del NBI permite comprobar el cambio del patrón mucoso y vascular tras la erradicación de *H. pylori* y la consiguiente mejoría histológica de la gastritis.
- Algunos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos sugieren una asociación entre infección por *H. pylori* y anemia ferropénica. Sin embargo, hay una notable heterogeneidad entre dichos estudios.
- Se ha sugerido una relación entre infección por *H. pylori* y arteriosclerosis, obesidad y adenomas o tumores colorectales, aunque esta asociación no está suficientemente establecida.
- Aunque las terapias triples “tradicionales”, que combinan un IBP junto con 2 antibióticos, siguen siendo recomendadas como de primera línea, actualmente su eficacia deja mucho que desear.
- Las terapias erradicadoras con dosis elevadas de IBP y antibióticos y/o duración prolongada pueden tener mayor eficacia.
- Recientemente se ha desarrollado una nueva preparación que combina, en una única cápsula, el bismuto, la tetraciclina y el metronidazol, lo que facilita la administración de la terapia cuádruple.
- La superioridad de la terapia “secuencial” sobre la triple estándar debería confirmarse en distintos países antes de recomendar un cambio generalizado en la elección del tratamiento erradicador de primera línea.
- Una nueva estrategia híbrida entre el tratamiento “secuencial” y el “concomitante” representa una prometedora alternativa de primera línea.
- Las nuevas formulaciones antibióticas de liberación sostenida obtienen resultados esperanzadores, pues permitirían alcanzar mayores concentraciones gástricas del fármaco.
- El tratamiento de rescate de segunda línea con levofloxacino es eficaz para erradicar la infección, y tiene la ventaja de ser un régimen más sencillo y mejor tolerado que la cuádruple terapia.
- En los pacientes alérgicos a la penicilina, una combinación con levofloxacino (junto a un IBP y claritromicina) representa una prometedora alternativa de rescate.
- Las quinolonas de nueva generación, como el sitafloxacino, podrían ser útiles como integrantes del tratamiento erradicador de tercera línea, incluso en pacientes con resistencia a estos antibióticos.
- Puesto que la infección por *H. pylori* no confiere protección frente a sí misma, los individuos se pueden reinfectar más de una vez con su propia cepa. Esto podría permitir el empleo de esta bacteria como vector para la administración de diversas vacunas en múltiples ocasiones.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Gatta L, Vakil NB, Ricci C, Perna F, Saracino IM, Castelli V, et al. Antibiotic susceptibility patterns in *Helicobacter pylori* in 1,617 Patients Performing an EGDS. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S33.
- Chung JW, Lee GH, Jeong JY, Choi KS, Kim DH, Choi KD, et al. Prevalence and molecular mechanism of fluoroquinolone resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S337.
- Wang YT, Lui SY, Ling KL. Is levofloxacin a feasible option for *Helicobacter pylori* rescue therapy in Singapore? *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S339.
- O'Connor A, Taneike I, Qasim A, O'Connor HJ, Ryan BM, Breslin N, et al. Changing patterns of clarithromycin and metronidazole resistance amongst *Helicobacter pylori* strains in a reference centre. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S32.
- Vilaichone RK, Mahachai V. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Thailand. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S338.
- Gisbert JP, Pajares JM, Losa C. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: friends or foes? *Hepatogastroenterology*. 1999;46:1023-9.
- Chung SJ, Kim D, Choi J, Kim CH, Kim YS, Park MJ, et al. *Helicobacter pylori* serology inversely correlated with the risk and severity grades of reflux esophagitis: a matched case-control study of 5,616 health check-up Koreans. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S399.
- Zou D, He J, Ma X, Liu W, Chen J, Shi X, et al. *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis and associated factors: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Gastroenterology*. 2010;135 Suppl 1:S23.
- Kato C, Sugiyama T, Horie A, Mase D. The change of reflux and dysmotility symptoms by questionnaire after eradication of *H. pylori* in Japanese general population. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S398-9.
- Churikova AA, Khomeriki SG, Lazebnik LB. *Helicobacter pylori* eradication changes course of reflux-esophagitis in the patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S649.
- Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* test-and-treat' strategy for dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:644-52.
- Yamazaki Y, Yoshida I, Matsuda H, Ohno T, Matsunaga S, Ohtani M, et al. A ten-year study on the long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on dyspepsia symptoms in Japan. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S487.
- 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*. 2005;CD002096.
- Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF. Dyspeptic symptoms after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with functional dyspepsia. Heroes-12 Trial (*Helicobacter Eradication Relief of Dyspeptic Symptoms*). *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S719.
- Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernández-Salazar L, Fernández-Bermejo M, Cantero J, et al. *H. pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci*. 1999;44:2295-302.
- Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:791-815.
- Hansen JM, Dall M, Malchow-Møller A, Jensen S. Uncomplicated peptic ulcer: HP-status and NSAID/ aspirin use — a prospective study from three Danish centres. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S401.
- Gisbert JP, Calvet X, Feu F, Bory F, Cosme A, Almela P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic ulcer rebleeding. Long-term follow-up study of 800 patients. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S334-5.
- 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.
- Manguso F, Riccio E, Picascia S, Bannato R, Lombardi G, Santoro T, et al. Detection of HP infection in patients with peptic ulcer disease complicated by hemorrhage after assumption of NSAIDs. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S399.
- De Sablet T, Piazuelo MB, Shaffer CL, Schneider BG, Asim M, Chaturvedi R, et al. European phylogenetic origin of *Helicobacter pylori* strains as a risk factor for premalignant gastric lesions in Colombia. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S22.
- Foertsch S, Neumann H, Vieth M, Galdi DK, Neurath MF, Kuth R. Development of a new electrochemical device for rapid *Helicobacter pylori* detection. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S512.
- Neumann H, Foertsch S, Vieth M, Mudter J, Kuth R, Neurath MF. Immediate detection of helicobacter infection with a novel electrochemical system: feasibility and comparison of diagnostic yield with immunohistochemistry, 13C urea breath test and *Helicobacter* urease test. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S114.
- Kim TH, Choi SN, Kim HJ, Ha CY, Min HJ, Choi SP, et al. United clotest is superior to test of separate specimens from the antrum and body in detecting *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S338.
- O'Connor A, O'Morain NR, Dobson M, Qasim A, Ryan BM, Breslin N, et al. Test, Treat and Re-Test. Who is best at checking for *Helicobacter pylori* eradication after a positive urea breath test (UBT), family physicians or gastroenterologists? *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S33.
- Okubo M, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yoshioka D, Arisawa T, et al. Change in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI endoscopy during *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2010;71 Suppl 1:AB260.
- DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:453-9.
- 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.
- Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808-25.
- Gisbert JP, Pérez Nyssen O, McNicholl AG. *Helicobacter pylori* and iron-deficiency anaemia (IDA): a meta-analysis of case-control studies. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S401.
- Harris PR, Villagran A, Serrano C, Duarte I, Windle HJ, Crabtree JE. *Helicobacter pylori*-associated hypochlorhydria in children relates to the development of iron deficiency. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S23.
- Pérez Nyssen O, McNicholl AG, P Gisbert J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron-deficiency anaemia (IDA): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S400.
- Semino-Mora C, Cann JA, Haiying Chen HL, Kaplan JR, Dubois A. Coronary artery in situ *Helicobacter pylori* and its association with stress and atherosclerosis in monkeys. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S22-3.

35. Omata F, Itoh M, Seiei Y, Deshpande G, Takahashi O, Fukui T. The jury is in: *Helicobacter pylori* infection is not associated with atherosclerosis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1: S291.
36. Kim IK, Im JP, Kim D, Lim SH, Park MJ, Kim JS, et al. The association between *Helicobacter pylori* seropositivity and colorectal adenoma: a case-control study. *Gastroenterology*. 2010;135 Suppl 1:S182.
37. Sumanac D, Yuan Y, Hunt RH. Is there a relationship between *H. pylori* prevalence and overweight? a systematic review of observational studies. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S399.
38. Kim SY, Jung SW, Kim JN, Kim JH, Yim HJ, Lee HS, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates of three-times-daily high dose lansoprazole/ amoxicillin dual therapy versus standard triple therapy. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S336-7.
39. Graham DY, Javed SU, Keihanian S, Opekun AR. Treatment success with dual proton pump inhibitor plus amoxicillin *H. pylori* therapy or PPI, amoxicillin, clarithromycin triple therapy. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S468.
40. Sánchez-Delgado J, García-Iglesias P, Calvet X, Castro-Fernández M, Bory F, Barenys M, et al. Effectiveness of a 10-day triple therapy combining potent acid inhibition with amoxicillin and metronidazole for *H. pylori* eradication in clinical practice. A pilot study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S337.
41. Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert JP. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1696-701.
42. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med*. 2007;147:553-62.
43. Flores HB, Salvana A, Ang EL, Estanislao NI, Velasquez ME, Ong J, et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S340.
44. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1137-43.
45. Malfertheiner P, Megraud F, Giguere M, Riviere M. Quadruple therapy with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline, and omeprazole is superior to triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2010;138:S33.
46. 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.
47. Pemes Troche JM, Alarcón Rivera G, Ramos-de la Medina A, De la Cruz Patiño E, Reyes Huerta J, Roesch F. Sequential therapy vs. standard triple therapy as treatment of *Helicobacter pylori* infection. A prospective, randomized, parallel-group, open-label study in Mexico. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1: S336.
48. Hsu PI, Wu DC, Wu JY. Search for a grade a therapy for *Helicobacter pylori* infection: 14-day sequential or sequential-concomitant hybrid therapy. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1: S111.
49. 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.
50. Molina-Infante J, Fernández-Bermejo M, Pérez Gallardo B, Hernández Alonso M, Vinagre Rodríguez G, Dueñas C, et al. Clarithromycin or levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S335.
51. Mahachai V, Srimontaporn N, Tumwasorn S, Vilaichone R. Sequential therapy in clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* based on PCR molecular test. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S334.
52. Romano M, Gravina AG, Federico A, Miranda A, Gerardo N, Focco A, et al. Levofloxacin-based sequential therapy vs clarithromycin-based sequential therapy for eradication of *H. pylori* infection. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S335.
53. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S335.
54. 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.
55. Kim SJ, Baik GH, Kim JB, Kim JH, Kim YM, Kim DJ, et al. Efficacy of the 14-day quadruple regimen (proton pump inhibitor, bismuth, tetracycline and metronidazole) as a rescue therapy after failure with the 10-days sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S470.
56. Vaiciunas S, Oliveira MA, Bezerra IL, Oliveira EG, Souza CM, Loiola CPN. Floating-bioadhesive microspheres of clarithromycin versus antibacterial agent ceragenin CsA-13 for eradication of *Helicobacter pylori* resistant: meta-analysis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S339-40.
57. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1077-86.
58. Park D, Park JH, Kim H, Cho YK, Sohn CI, Cho YK, et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S335.
59. Tomtitchong P, Du Y, Robinson PA, Crabtree JE. The green tea catechin epigallocatechin-3-gallate inhibits *H. pylori*-induced and EGF-induced ERK signaling in A431 epithelial cells. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S348.
60. Ming FK, Subbiah D, Ang TL, Teo EK, Lim KB, Lu S. Effect of traditional medicinal plants against *Helicobacter Pylori*. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:AB261.
61. Enomoto S, Yanaoka K, Utsunomiya H, Niwa T, Inada KI, Deguchi H, et al. Inhibitory effects of Japanese apricot (*Prunus Mume Siebold ET Zucc.; Urne*), on *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S401.
62. Chung JW, Jung HY, Oh TH, Kim DH, Choi KS, Choi KD, et al. Randomized comparison of one or two week bismuth based quadruple therapy for salvage *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S337.
63. 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.
64. Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernández M, Pérez-Aisa MA, Fernández-Bermejo M, Tomas A, et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure. A Spanish multicenter study of 657 patients. *Gastroenterology*. 2010; 138 Suppl 1:S335.
65. Gisbert JP, Pérez-Aisa MA, Castro-Fernández M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. *Helicobacter pylori* levofloxacin-based rescue option in patients allergic to penicillin failing a previous treatment with clarithromycin and metronidazole. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S339.
66. Gisbert JP, Castro-Fernández M, Bermejo F, Pérez-Aisa A, Ducons J, Fernández-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:243-7.
67. Suzuki H, Matsuzaki J, Nishizawa T, Saito Y, Hirata K, Tsugawa H, et al. Staffloxacin-based third-line eradication of *H. pylori*. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S340.

68. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Uotani T, et al. Comparison of triple rabeprazole/ metronidazole/ sitafloxacin therapy with triple rabeprazole/ amoxicillin/ sitafloxacin therapy as the third rescue regimen for eradication of *H. pylori*. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S337.
69. Marshall BJ, Stenstrom B, Stott R, Windsor HM, Fulurija A, Kimura K, et al. Deliberate repeated reinfection of volunteers with their own strain of *Helicobacter pylori* shows that natural immunity is not protective. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S582-3.