



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*

Javier P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, España

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

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori;
Resistencia;
Claritromicina;
Metronidazol;
Cáncer gástrico;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen A continuación se resumen las principales conclusiones derivadas de las comunicaciones presentadas este año (2016) en la Digestive Diseases Week relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. A pesar de la innegable disminución generalizada en la prevalencia de infección por *H. pylori*, los países en vías de desarrollo continúan teniendo una relevante tasa de infección. La prevalencia de resistencias a claritromicina, metronidazol y quinolonas es notablemente alta en la mayoría de los países, y continúa en aumento. El manejo de la infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera gastroduodenal aún deja mucho que desear. Aunque la erradicación de *H. pylori* reduce la incidencia de adenocarcinoma gástrico, no evita completamente su aparición. Los nuevos tests rápidos de detección de antígenos en heces alcanzan resultados prometedores. La eficacia del tratamiento triple estándar es claramente insuficiente y continúa en descenso, por lo que actualmente no se recomienda. Vonoprazán, cuando se asocia a 2 antibióticos, es más eficaz que los inhibidores de la bomba de protones tradicionales, especialmente en pacientes resistentes a claritromicina. El tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto logra tasas de erradicación de en torno al 90%, con un buen perfil de seguridad. La terapia concomitante es más eficaz y más sencilla que la secuencial. Aunque es posible que algunos probióticos puedan incrementar la eficacia y tolerancia del tratamiento triple, la utilidad de su asociación al tratamiento cuádruple concomitante no está establecida. Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina, tanto la terapia cuádruple con bismuto como la triple con levofloxacino obtienen buenos resultados, pero mejorables. La combinación, en el mismo régimen, de bismuto y levofloxacino incrementa la eficacia del tratamiento de rescate. El manejo de la infección por *H. pylori* por los gastroenterólogos europeos es muy heterogéneo, y las tasas de erradicación obtenidas por estos son, en general, inaceptables. En España, la mayor tasa de erradicación en primera línea se obtiene con la terapia cuádruple concomitante en pautas de 14 días de duración y con dosis dobles de inhibidores de la bomba de protones; en segunda línea, el uso de una terapia cuádruple con levofloxacino y bismuto mejora las cifras obtenidas tradicionalmente con las quinolonas. Por otra parte, hay una clara diso-

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

KEYWORDS

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

ciación entre las recomendaciones incluidas en los documentos de consenso y la práctica clínica en atención primaria.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

***Helicobacter pylori*-related diseases**

Abstract This article describes the main conclusions drawn from the presentations on *Helicobacter pylori* infection in Digestive Diseases Week, 2016. Despite the undeniable widespread reduction in the prevalence of this infection, infection rates continue to be high in developing countries. The prevalence of clarithromycin, metronidazole and quinolone resistance is markedly high in most countries and continues to rise. The management of *H. pylori* infection in patients with peptic ulcers still leaves much to be desired. Although *H. pylori* eradication reduces the incidence of gastric adenocarcinoma, it does not completely avoid its appearance. The new rapid stool antigen tests show promising results. The efficacy of standard triple therapy is clearly inadequate and continues to decline, and cannot therefore be recommended. Vonoprazan, when associated with 2 antibiotics, is more effective than traditional proton pump inhibitors, especially in clarithromycin-resistant patients. Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy achieves eradication rates of around 90% and has a good safety profile. Concomitant therapy is more effective and simpler than sequential therapy. Although some probiotics can increase the efficacy and tolerability of triple therapy, the utility of its association with quadruple concomitant therapy has not been established. If a first treatment with clarithromycin fails, both bismuth-containing quadruple therapy and levofloxacin-containing triple therapy achieve good-but still suboptimal-results. The combination of bismuth and levofloxacin in the same regimen increases the efficacy of rescue therapy. The management of *H. pylori* infection by European gastroenterologists is widely heterogeneous and the eradication rates achieved by them are generally unacceptable. In Spain, the highest first-line eradication rate is obtained with quadruple concomitant therapy in 14-day regimens and with double doses of proton pump inhibitors; in second-line therapy, the use of levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy improves the rates traditionally obtained with quinolones. On the other hand, there is a clear disconnect between the recommendations made in consensus documents and clinical practice in primary care.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. 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.

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 tendrá dicha población de sufrir en el futuro enfermedades relacionadas con esta infección, como úlcera péptica y cáncer gástrico. Se ha sugerido que, afortunadamente, la prevalencia de infección por *H. pylori* está descendiendo con el tiempo en los países occidentales y que, consecuentemente, su frecuencia en las personas jóvenes de estas áreas es considerablemente menor. Sin embargo, la información procedente de diversos países orientales, donde las condiciones sociosanitarias son en general peores, es muy limitada.

En la pasada DDW se presentaron los resultados de un estudio en el que se evaluaba la frecuencia de infección por *H. pylori* y de lesiones endoscópicas en un numeroso grupo de pacientes sintomáticos a lo largo de 35 años en China¹. La prevalencia de *H. pylori* era tan alta como del 56% en el año 1990, pero disminuyó hasta el 25% en el año 2014. Aunque este descenso de aproximadamente el 25% es muy notable, no debemos dejar de considerar la lectura de “la botella medio vacía”: que la prevalencia de *H. pylori* sigue siendo, aún hoy en día, muy elevada en algunas áreas geográficas. En paralelo con el descenso en la prevalencia de *H. pylori* se comprobó una disminución de la frecuencia, por ejemplo, de úlceras duodenales (del 18 al 5%) en ese mismo período de 35 años¹. Por tanto, a pesar de la innegable disminución en la frecuencia de infección, los datos actuales de prevalencia sugieren que, en el futuro próximo, los países en vías de desarrollo -o al menos algunas de sus subpoblaciones- seguirán teniendo, aunque continúen mejorando las condiciones sociosanitarias, una relevante tasa de infección por *H. pylori*.

Otros estudios presentados en la DDW han evaluado la prevalencia de infección por *H. pylori*, por ejemplo en la población hispana de Puerto Rico, describiendo una cifra del 35%². Sin embargo, en otras regiones geográficas, como Ja-

pón, se ha descrito una prevalencia muy baja, del 5%, en individuos jóvenes (alumnos de la escuela secundaria) de la población general³. De igual modo, en Islandia, también en niños, esta cifra ha sido muy baja, del 3,4%⁴. No obstante, esta prevalencia osciló notablemente en función del origen de los padres; así, los niños con padres procedentes de países con baja prevalencia de *H. pylori* estaban infectados en tan solo el 2,6%, mientras que esta cifra ascendía al 17% cuando al menos uno de los padres había nacido en un área de alta prevalencia de infección⁴.

Resistencias antibióticas frente a *Helicobacter pylori*

La resistencia de *H. pylori* frente a diversos antibióticos representa la causa fundamental de fracaso del tratamiento erradicador⁵. 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 concreto⁶. En la pasada DDW, diversos estudios pusieron de manifiesto las elevadas tasas de resistencia a claritromicina: Tailandia, 15%⁷; Brasil, 17%⁸; Taiwán, 17%⁹; Francia, 22%¹⁰, y Japón, 40%^{11,12}. El único estudio que objetivó una baja prevalencia de resistencia a claritromicina se llevó a cabo en Honduras (5%)¹³.

Igualmente, las tasas de resistencia a metronidazol fueron también considerablemente elevadas: 25% en Taiwán⁹, 45% en Tailandia⁷, 46% en Francia¹⁰ y 66% en Honduras¹³. Y solo en un único estudio, realizado en Japón, se describieron tasas de resistencia muy bajas (4%)¹¹.

Por último, las cifras de resistencia correspondientes a las quinolonas (levofloxacin) fueron intermedias o, más frecuentemente, altas: Brasil, 13%⁸; Francia, 15%¹⁰; Honduras, 19%¹³, y Tailandia, 24%⁷.

Liou et al presentaron los resultados de una revisión sistemática sobre la frecuencia de resistencias bacterianas en Asia¹⁴. Se identificaron 103 estudios de 16 países diferentes. Las tasas medias (globales) de resistencia a claritromicina fueron del 18%, a metronidazol del 47% y a levofloxacin del 15%¹⁴. Se observó, además, una tendencia creciente en las resistencias a estos 3 antibióticos con el paso del tiempo, mientras que las cifras correspondientes a amoxicilina y tetraciclina (que fueron siempre muy bajas) permanecieron estables; a modo de ejemplo, las tasas de resistencia a levofloxacin fueron del 8% durante los años 2000-2005, del 15% en 2005-2010 y del 31% en 2011-2015¹⁴.

Infección por *Helicobacter pylori* y úlcera péptica

Podríamos pensar que, puesto que la enfermedad ulcerosa péptica es la indicación mejor establecida de tratamiento erradicador, el manejo de la infección en los pacientes con úlcera gastroduodenal debería ser adecuado. Lamentablemente, esto no es así, como demuestra un estudio realizado en un hospital de Londres, en el que se revisaron retrospectivamente todos los pacientes diagnosticados de úlcera duodenal entre los años 2010 y 2015¹⁵. Para empezar, durante la gastroscopia se obtuvieron biopsias para diagnosticar

la infección (mediante el test rápido de la ureasa) en tan solo el 35% de los pacientes. De entre los positivos para *H. pylori*, solo se administró tratamiento erradicador en el 60% de los casos, y, lo que es más grave, esto ocurrió en tan solo el 22% de los pacientes con una úlcera complicada con hemorragia digestiva. Más aún, el éxito (o fracaso) erradicador se confirmó en un porcentaje exiguo (3%). Por tanto, es evidente que el manejo de la infección por *H. pylori* en una patología tan relevante como es la úlcera péptica -en la que la erradicación de la infección se asocia con indudables beneficios- deja todavía mucho que desear en algunos hospitales, incluso de países desarrollados. Esto llevó a los autores de este estudio a recomendar el tratamiento empírico de la infección en todos los pacientes con úlcera péptica y a confirmar el éxito erradicador únicamente en aquellos con una enfermedad ulcerosa complicada¹⁵. En la opinión del autor del presente manuscrito, la conclusión debería ser, más bien, que debemos poner el máximo empeño en hacer las cosas bien y que convendría confirmar la infección por *H. pylori* en todos los pacientes ulcerosos (pues es sabido que la frecuencia de esta infección es actualmente más baja que hace años), para posteriormente administrar tratamiento erradicador, si procede, y en su caso confirmar la erradicación en todos los casos, pues las actuales pautas de tratamiento, aunque considerablemente eficaces, no superan habitualmente el 90% de la tasa de erradicación.

Infección por *Helicobacter pylori* y adenocarcinoma gástrico

La estrecha asociación entre *H. pylori* y adenocarcinoma gástrico ha sido demostrada una vez más, en este caso en un estudio que incluyó a un amplio grupo de individuos de la población general (más de 40.000 personas) a las que se realizó una gastroscopia anual a lo largo de 10 años¹⁶. La infección por *H. pylori* incrementó 2,5 veces el riesgo de sufrir cáncer gástrico¹⁶.

Se ha sugerido que la erradicación de *H. pylori* podría reducir la incidencia de adenocarcinoma gástrico. El momento en el que se administra el tratamiento erradicador con la intención de prevenir el desarrollo de esta neoplasia parece ser crítico. Así, un estudio publicado hace ya unos años puso de manifiesto que el efecto beneficioso de la erradicación de *H. pylori* parece quedar restringido a los pacientes en los que todavía no se han desarrollado lesiones preneoplásicas¹⁷. En este sentido, en la DDW se presentó un interesante estudio japonés, en el que, a pesar de haber erradicado la infección, 64 pacientes desarrollaron cáncer gástrico (precoz)¹⁸. Los autores confirmaron que, en la práctica totalidad de los casos, dichos tumores gástricos se encontraban incluidos en o rodeados por mucosa atrófica. Estos resultados sugieren que la persistencia de gastritis crónica atrófica tras la erradicación de *H. pylori* es la responsable de la aparición de tumores gástricos a pesar de haber eliminado la infección.

En conexión con lo anterior, se ha planteado la posibilidad de detectar la presencia de gastritis atrófica mediante métodos serológicos en poblaciones sometidas a una erradicación "en masa" de la infección por *H. pylori* con la intención de prevenir el desarrollo de cáncer gástrico (en áreas

de alto riesgo). Un estudio llevado a cabo en Taiwán evaluó la utilidad del Gastropanel® (determinación de gastrina, pepsinógeno I, pepsinógeno II y serología de *H. pylori*) en este contexto¹⁹. Un numeroso grupo de pacientes (más de 2.800) con marcadores “séricos” sugerentes de atrofia de antro, cuerpo o pangastritis fueron sometidos a una gastroscopia (se realizó también endoscopia a algunos pacientes sin atrofia, como grupo control). Se detectaron 5 casos de cáncer gástrico, 4 de ellos en el grupo con datos “serológicos” de atrofia gástrica. Por tanto, los autores concluyen que Gastropanel® podría ser útil para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico, a pesar de haberse erradicado en ellos la infección por *H. pylori*.

Infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades extragástricas

Se ha sugerido que la infección por *H. pylori* constituye un factor protector para el desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, esta hipotética relación inversa no implica necesariamente que la erradicación de *H. pylori* favorezca la aparición de esta complicación o empeore su curso. De hecho, un estudio prospectivo y de largo seguimiento (5 años) presentado este año en la DDW demostró que la erradicación de la infección por *H. pylori* no incrementa el riesgo de esofagitis erosiva ni de esófago de Barrett²⁰.

Recientemente se ha descrito una asociación inversa entre la infección por *H. pylori* y la esofagitis eosinofílica (EoE), y se ha sugerido que la infección gástrica podría tener un efecto protector sobre el desarrollo de la inflamación alérgica esofágica. Sin embargo, esta hipótesis se sustenta en datos retrospectivos que han utilizado la histología o la serología como test diagnóstico de la infección. Molina-Infante et al evaluaron de manera prospectiva, en un estudio multicéntrico internacional de casos y controles, la asociación entre ambas entidades, analizando potenciales factores de confusión para esta asociación²¹. Los pacientes tenían disfagia y > 15 eosinófilos/campo de gran aumento en las biopsias, y los controles tenían también disfagia, pero con una histología esofágica normal. La infección por *H. pylori* fue diagnosticada mediante test de aliento, histología o test rápido de la ureasa. En caso de tests invasivos negativos se solicitó un test de aliento confirmatorio. Comparados con los controles, los pacientes con EoE presentaban una tasa de infección por *H. pylori* significativamente inferior (el 24 frente al 47%; $p < 0,05$), sin diferencias entre pacientes con EoE respondedores y no respondedores a inhibidores de la bomba de protones (IBP). Cuando se estratificó a los sujetos incluidos según la presencia de atopía, se pudo objetivar que la tasa de infección por *H. pylori* era superior en controles no atópicos frente a atópicos (el 51 frente al 37%), y en pacientes con EoE no atópicos frente a atópicos (el 38 frente al 20%). Por tanto, los autores confirman la existencia de una relación inversa entre la infección por *H. pylori* y la EoE, sin diferencias relevantes entre respondedores y no respondedores a IBP; sin embargo, la infección gástrica fue significativamente más común tanto en controles como en pacientes no atópicos frente a atópi-

cos, sugiriendo que la atopía puede ser un factor de confusión en esta asociación²¹.

Diversos estudios han sugerido la existencia de una relación inversa entre la prevalencia de infección por *H. pylori* y la de enfermedad de Crohn²², aunque no está establecido si esta es una relación causal o puede explicarse, por ejemplo, por un consumo más frecuente de antibióticos entre los pacientes con enfermedad de Crohn. Este año se ha presentado en la DDW un metaanálisis que confirma dicha relación inversa (con un riesgo relativo de 0,62)²³. Además de incluir 29 estudios de casos y controles, los autores identificaron otros 20 estudios epidemiológicos en los que se investigaba la incidencia o prevalencia de infección por *H. pylori* y la de enfermedad de Crohn en la misma población²³. De este modo se pudo comprobar, de nuevo, la existencia de una correlación inversa entre ambas. Es posible que esto se deba a un efecto inmunomodulador directo de *H. pylori*; pero también es concebible que la infección por *H. pylori* no sea más que un mero marcador indirecto de un mayor riesgo de exposición a otras infecciones gastrointestinales o bacterias que pudieran ejercer un efecto protector sobre la enfermedad de Crohn.

Aunque la infección por *H. pylori* es la causa fundamental de úlcera péptica -que a su vez es la etiología más frecuente de hemorragia digestiva-, se desconoce si esta infección es capaz de originar otras lesiones gástricas potencialmente sangrantes, como la gastropatía hipertensiva descrita en los pacientes con cirrosis hepática. Para evaluar esta posible asociación, Mathur y Mahajan realizaron un metaanálisis de estudios de casos y controles, y no pudieron confirmarla²⁴.

La infección por *H. pylori* se ha relacionado con la presencia de inflamación, anemia y malnutrición²⁵. Sin embargo, la mayoría de los estudios en los que se basa esta asociación son de casos y controles. Por ello destaca un estudio longitudinal (retrospectivo) presentado en la DDW, en el que se demostraba que la erradicación de *H. pylori* se seguía de una reducción del recuento leucocitario y de un incremento en las cifras de hemoglobina y albúmina²⁵.

Se ha postulado que las citocinas producidas por *H. pylori* podrían inducir un estado inflamatorio de bajo grado con efectos sistémicos a largo plazo, como por ejemplo el síndrome metabólico²⁶. Esta asociación se ha descrito en un estudio realizado en población hispana de Estados Unidos que se ha presentado este año en la DDW²⁶. En esta misma línea, otro trabajo demostró que la erradicación de *H. pylori* se asociaba con una disminución en los valores de hemoglobina A_{1c} (glucosilada) y con un incremento en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad²⁷. Los autores sugieren, acorde con ello, que los pacientes con síndrome metabólico podrían beneficiarse del cribado -y del tratamiento, en su caso- de la infección por *H. pylori*.

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

De entre los métodos diagnósticos no invasivos -los que no precisan la realización de una gastroscopia- de la infección por *H. pylori* destacan la prueba del aliento y la serología

como los habitualmente empleados. Más recientemente se ha desarrollado una técnica basada en la detección de antígenos de *H. pylori* en heces²⁸. Los métodos “rápidos” de detección de estos antígenos permiten confirmar la presencia de *H. pylori* en tan solo unos minutos, haciendo posible el diagnóstico inmediato de la infección en la propia consulta y la consiguiente administración de tratamiento erradicador, en caso de que sea necesario, sin demora alguna. Algunos estudios previos habían descrito resultados subóptimos recalcando la necesidad de mejorar la técnica de estos métodos rápidos antes de poder recomendar definitivamente su empleo generalizado. En la presente DDW se han presentado los resultados de un estudio japonés en el que se demostraba una elevada fiabilidad diagnóstica (sensibilidad del 88%, especificidad del 100%) de un nuevo test rápido de detección de antígeno en heces, con resultados similares a los obtenidos con otro test rápido (ImmunoCard STATA HpSA) previamente validado²⁹.

Es bien conocido que el tratamiento con IBP puede inducir resultados falsos negativos en diversos métodos diagnósticos, como la prueba del aliento³⁰. Recientemente se ha comercializado en Japón vonoprazán, un potente antisecreto que actúa inhibiendo la unión del potasio a la bomba de protones (H-K-ATPasa) en la célula parietal gástrica. Takimoto et al demostraron que este fármaco artefactaba, de modo similar a los IBP tradicionales, los resultados de la prueba del aliento³¹.

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 en primera línea en muchos países. Sin embargo, ya hace años que se ha comprobado que las tasas de curación con el tratamiento triple convencional se sitúan habitualmente por debajo del 80%^{32,33}. Así, varios estudios presentados en la DDW han puesto de manifiesto que la eficacia del tratamiento triple estándar (IBP, claritromicina y amoxicilina) obtiene unas cifras de erradicación que son claramente inaceptables, pues oscilan entre el 71 y el 82%^{11,12,34-38}.

Un estudio español, llevado a cabo en Sevilla, evaluó retrospectivamente las tasas de erradicación con el tratamiento triple estándar (IBP, amoxicilina y claritromicina durante 10 días) durante los últimos 4 años³⁸. La tasa media de erradicación (por protocolo) fue de tan solo el 82%, si bien la eficacia no disminuyó a lo largo del tiempo (al contrario, se constató un muy discreto incremento en los últimos años). Aunque los autores concluyen que estas cifras de erradicación pueden considerarse “aceptables”, debemos recordar que en la IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*, celebrada este mismo año, se recomendaba que un tratamiento erradicador se considere efectivo cuando sea capaz de curar la infección en un porcentaje próximo o preferiblemente superior al 90%³⁹. Así, en dicho documento de consenso se señala que toda la evidencia apunta a la necesidad de abandonar la terapia triple como tratamiento de primera línea

en España, especialmente cuando existen en la actualidad alternativas terapéuticas capaces de obtener tasas de curación significativamente mejores³⁹.

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

Terapia triple con nuevos antisecretores

La eficacia del tratamiento erradicador parece depender, al menos en parte, del grado y de la duración de la antisecreción ácida lograda con los IBP⁴⁰. Recientemente se ha comercializado vonoprazán, un antisecreto cuya potencia de inhibición de la bomba de protones es más de 100 veces mayor que la de los IBP tradicionales.

Furuta et al compararon un tratamiento dual (vonoprazán junto con amoxicilina 750 mg/8 h) durante tan solo 1 semana frente a un tratamiento triple estándar con un IBP tradicional (rabeprazol o esomeprazol) más amoxicilina y claritromicina⁴¹. La tasa de erradicación con la terapia dual con vonoprazán fue del 95% (si bien el número de pacientes fue muy bajo, únicamente 20), una cifra superior al 81% obtenido con la triple terapia con un IBP tradicional; evidentemente, estos resultados se deberán confirmar en estudios con un mayor tamaño muestral y en otras áreas geográficas distintas a Japón.

En el contexto de la triple terapia, Matsumoto et al evaluaron si vonoprazán podría ser más eficaz que los IBP tradicionales¹². Los autores demostraron que, combinando este potente antisecreto junto con amoxicilina y claritromicina (es decir, el tratamiento triple estándar) durante tan solo 7 días, se lograba erradicar la infección en el 92% de los casos, frente a solo el 76% cuando se administraba un IBP clásico; y ello, a pesar de la presencia de resistencia a claritromicina en aproximadamente el 40% de los pacientes. La tasa de curación en los pacientes con cepas resistentes a este antibiótico fue del 76%, considerablemente superior al 40% alcanzado al emplear un IBP estándar¹².

Otros estudios presentados en la DDW ratifican estos resultados, y recalcan la superioridad de vonoprazán frente a los IBP tradicionales (tasas de erradicación $\geq 90\%$ con vonoprazán, incluso en tratamientos de tan solo 1 semana)^{34,35,42}. De nuevo, esta ventaja terapéutica fue especialmente patente en los pacientes con resistencia a claritromicina (tasas de erradicación del 88 y del 41%, respectivamente)³⁵.

Otro estudio valoró cuál debería ser la dosis de claritromicina más adecuada en el contexto de un tratamiento triple con vonoprazán, amoxicilina y claritromicina³⁶. Se compararon 2 dosis de este antibiótico, y se confirmó que la posología de 800 mg/día era algo superior a la de 400 mg/día (erradicación del 96 frente al 90%)³⁶.

El citado beneficio de vonoprazán sobre los IBP tradicionales, especialmente frente a cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina, parece que se debe, al menos en parte, al potente efecto antisecreto de este nuevo fármaco. Así, en un estudio japonés se constató, una vez más, una mayor eficacia del tratamiento triple con vonoprazán (97%) frente a esta misma terapia con esomeprazol³⁷. El pH intragástrico se mantuvo en cifras > 6 durante el 86% del tiempo en los pacientes que recibieron vonoprazán, mientras que es sabi-

do que esto ocurre en menos del 50% del tiempo cuando se emplean IBP tradicionales³⁷.

No obstante, aunque los resultados con vonoprazán han sido en su mayoría alentadores, también se presentó en la DDW un estudio que no logró demostrar su superioridad frente a los IBP clásicos⁴², lo que recalca la necesidad de realizar más estudios, fundamentalmente con un diseño prospectivo y aleatorizado.

Terapia secuencial

La denominada terapia secuencial consiste en la administración de un IBP junto con amoxicilina durante los primeros días (habitualmente 5), para posteriormente combinar el IBP con claritromicina y un nitroimidazol durante unos días más (generalmente también 5). Los beneficios de esta terapia deberían analizarse cuidadosa y críticamente⁴³. 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%)^{44,45} o incluso inaceptable (76%)⁴⁶. En la DDW de este año se ha presentado un estudio llevado a cabo en Tailandia, donde la tasa de erradicación (por protocolo) del tratamiento secuencial fue del 100%⁷, aunque se debe tener en cuenta que en este país la tasa de resistencia a claritromicina es relativamente baja (< 15%), por lo que los resultados no deberían extrapolarse a otras áreas con resistencias más frecuentes.

Terapia concomitante

El beneficio de administrar la terapia secuencial en 2 pasos consecutivos (inicialmente IBP-amoxicilina y posteriormente IBP-claritromicina-nitroimidazol) no es evidente. En este sentido, diversas revisiones sistemáticas de la bibliografía han evaluado los estudios que administraban estos 4 fármacos (IBP, amoxicilina, claritromicina y nitroimidazol) concomitantemente -en lugar de secuencialmente- y han demostrado una tasa de erradicación media de aproximadamente el 90%^{47,48}. En la DDW de este año se ha presentado un estudio que ha valorado la eficacia del tratamiento concomitante, que ha alcanzado una cifra de erradicación del 92%⁴⁹.

Diversos estudios comparativos publicados previamente apuntan a una mayor eficacia del tratamiento concomitante en comparación con el secuencial. En este sentido, un estudio aleatorizado presentado en la DDW constató tasas de erradicación del 92 y del 85%, respectivamente (aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido a un tamaño muestral insuficiente)⁴⁹. El tratamiento concomitante fue tan eficaz como el dirigido, en función de la sensibilidad bacteriana (un tratamiento triple con claritromicina, en caso de sensibilidad a este antibiótico, o con metronidazol, en caso contrario), recalcando el hecho de que el tratamiento secuencial se ve más penalizado por las resistencias bacterianas que el concomitante.

Los metaanálisis que hasta el momento han comparado la eficacia de las terapias cuádruples sin bismuto secuencial y concomitante en la erradicación de *H. pylori* no han sido capaces de demostrar diferencias⁵⁰. Sin embargo, dichos metaanálisis adolecen de una importante limitación metodológica: incluyen diferentes duraciones de ambos tratamientos, de modo que con frecuencia se comparan, por

ejemplo, 5 días de tratamiento concomitante frente a 10 días de tratamiento secuencial, lo que evidentemente no es correcto. Si se realiza un metaanálisis incluyendo únicamente los estudios que comparan ambas terapias “a igualdad de condiciones”, es decir, con la misma duración y las mismas dosis de antibióticos, sí que se demuestra entonces un beneficio -pequeño pero consistente- del tratamiento concomitante (diferencia de riesgos: 0,06; intervalo de confianza del 95%, 0,03-0,09) y los resultados son marcadamente homogéneos⁵⁰.

Este año se han presentado en la DDW los resultados, tanto de eficacia como de seguridad, del tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto dentro del “Registro Europeo del Manejo de *H. pylori*” (Hp-EuReg)⁵¹. En el momento de la presentación de los resultados se habían incluido en dicho registro 15.000 pacientes, y 12.270 habían finalizado el seguimiento. La terapia concomitante se prescribió a 2.370 pacientes (el 91% de ellos sin tratamiento previo), lo que representa el 23% de los tratamientos de primera línea. Dentro de esta combinación se empleó siempre un IBP 2 veces al día (omeprazol el 47%, esomeprazol el 41% y pantoprazol el 11%). En el 95% de los casos se utilizó metronidazol como nitroimidazol de elección. El 99% de los antibióticos se prescribió cada 12 h y en dosis estándar (claritromicina 500 mg, amoxicilina 1 g y metronidazol 500 mg). La eficacia global del tratamiento fue del 88% por intención de tratar y del 92% por protocolo. Al evaluar las diferentes variaciones de este régimen, no se demostró una mejoría al aumentar la duración de 10 a 14 días (el 88 frente al 90%; $p = 0,09$), y solo se pudo demostrar un discreto incremento de la eficacia (del 87 al 90%; $p = 0,02$) con el uso de dosis dobles de IBP (omeprazol o esomeprazol 40 mg/12 h). Subanalizando por separado el uso de esomeprazol 40 mg en comparación con la dosis estándar de cualquier IBP, se evidenció una mejoría del 5% de eficacia en tratamientos de 14 días ($p < 0,01$) y del 7% en tratamientos de 10 días ($p < 0,01$), y se alcanzó una eficacia global del 92% (por intención de tratar) con el uso de esomeprazol a dosis dobles. El 34% de los pacientes presentó efectos adversos (el 67% leves y solo un 5,5% clasificados como intensos). Consecuentemente, los autores concluyen que el tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto -idealmente optimizado con dosis dobles de IBP- alcanza tasas de erradicación en torno al 90% por intención de tratar, con un buen perfil de seguridad.

Terapia híbrida secuencial-concomitante

Recientemente se ha diseñado una nueva estrategia híbrida entre el tratamiento secuencial y el concomitante, en la que inicialmente se administra un IBP junto con amoxicilina durante 7 días y posteriormente se combinan IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante 7 días más. Con esta novedosa pauta se había logrado curar la infección en el 97% de los pacientes en un estudio previo⁵². Sin embargo, este tratamiento cuádruple sin bismuto no se había comparado hasta el momento frente al tratamiento cuádruple con bismuto tradicional (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). En la presente DDW se presentaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que comparaba ambos regímenes en más de 300 pacientes⁹. Las tasas de erradicación fueron muy elevadas y similares con ambos tratamientos (el 93 y el 94%, respectivamente), en un medio con resistencias

intermedias a claritromicina (17%), metronidazol (25%) y dobles frente a ambos antibióticos (7%)⁹. Sin embargo, la tasa de efectos adversos fue notablemente inferior con el tratamiento híbrido⁹.

Probióticos

Existe sólida evidencia científica sintetizada en múltiples metaanálisis publicados sobre el uso de diversas formulaciones probióticas, que apuntan globalmente a una reducción de efectos adversos y, en menor medida, a una mejoría en las tasas de curación con los tratamientos erradicadores⁵³. En este sentido, un nuevo metaanálisis presentado en la DDW sugiere un beneficio al asociar probióticos a la triple terapia clásica, tanto en términos de eficacia como de seguridad⁵⁴. Sin embargo es preciso recordar que también se han publicado resultados (incluidos algunos metaanálisis) negativos⁵³. Es probable que estos resultados discordantes estén relacionados con el uso de diferentes cepas y combinaciones de probióticos.

Por otro lado, la inmensa mayoría de estudios publicados sobre probióticos han evaluado su impacto sobre la terapia triple clásica, un tratamiento bien tolerado, con una eficacia insuficiente y que ya no se recomienda como tratamiento de primera línea. Un metaanálisis reciente, que incluía 33 ensayos clínicos y 4.459 pacientes, demostró que la ganancia terapéutica obtenida con los probióticos era mayor cuanto menos eficaz era el tratamiento erradicador⁵⁵. De hecho, la suplementación probiótica no aportó ningún beneficio terapéutico cuando la efectividad del tratamiento erradicador era > 80%. Lamentablemente, no se ha publicado hasta la fecha ningún estudio que evalúe la utilidad de los probióticos asociados al tratamiento cuádruple concomitante, que es el recomendado actualmente en España como primera línea.

En conclusión, se precisa disponer de una mayor evidencia acerca del impacto de los probióticos sobre la efectividad y seguridad de las nuevas terapias cuádruples erradicadoras frente a *H. pylori*, antes de que puedan ser implementados en la práctica clínica diaria. Por ello, como se establece en la IV Conferencia de Consenso Española, por el momento no se recomienda asociar probióticos al tratamiento erradicador de manera generalizada³⁹.

Tratamientos de rescate tras el fracaso erradicador

Con frecuencia se recomienda que ante un fracaso erradicador de *H. pylori* se debería realizar cultivo bacteriano para, en función del resultado del antibiograma, elegir el tratamiento de rescate más adecuado. Sin embargo, el beneficio de administrar un tratamiento dirigido frente a prescribirlo de forma empírica no está establecido⁵. En la DDW se presentaron los resultados de un metaanálisis que comparaba ambas alternativas terapéuticas, que demostraron una mayor eficacia con el tratamiento dirigido cuando este se administraba como primera línea; sin embargo, al considerar únicamente las terapias de rescate, el tratamiento empírico fue tan eficaz como el dirigido⁵⁶.

Una pregunta que se nos plantea frecuentemente en la práctica clínica es: qué hacer cuando fracasa la terapia triple con un IBP, amoxicilina y claritromicina, uno de los tratamientos aún hoy en día más frecuentemente prescritos en

nuestro medio. Tradicionalmente se ha recomendado una terapia cuádruple con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol⁵. En este sentido, en la DDW se ha presentado la experiencia con este tratamiento durante los últimos 10 años en Corea⁵⁷. La tasa de erradicación media durante este período fue muy elevada, del 95% (por protocolo), lo que demuestra que el tratamiento cuádruple clásico (con bismuto) sigue siendo una buena opción de rescate⁵.

Sin embargo, en algunos países no está comercializado el bismuto y en otros, como el nuestro, la tetraciclina clorhidrato ya no está disponible. Por otra parte, el tratamiento cuádruple con bismuto incluye un número muy elevado de fármacos, tiene una posología compleja y una incidencia no despreciable de efectos adversos, lo que dificulta su cumplimiento⁵. Más recientemente se ha sugerido que una combinación triple con levofloxacin podría representar una alternativa más apropiada en esta situación, al tener una eficacia al menos similar a la de la cuádruple terapia con bismuto y asociarse a una menor incidencia de efectos adversos^{58,59}.

No obstante, los 2 tratamientos erradicadores de *H. pylori* de segunda línea más empleados -la terapia cuádruple con bismuto y la triple con levofloxacin- obtienen resultados mejorables (recordemos que actualmente nuestro objetivo terapéutico debe ser alcanzar una eficacia erradicadora de al menos el 90% y no conformarnos con cifras menores, independientemente de que se trate del tratamiento inicial o de rescate). Así, por ejemplo, en la presente DDW se presentó un estudio en el que la combinación triple con levofloxacin, como segunda línea de tratamiento, era capaz de erradicar la infección en el 80% de los casos⁶⁰, una cifra que, evidentemente, es mejorable. La combinación, en el mismo régimen, de bismuto y levofloxacin podría incrementar la eficacia del tratamiento de rescate. Un reciente estudio multicéntrico español administró, a 200 pacientes en los que había fracasado previamente una terapia triple (IBP, claritromicina y amoxicilina) o cuádruple sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol), una combinación cuádruple con esomeprazol (40 mg/12 h), amoxicilina (1 g/12 h), levofloxacin (500 mg/24 h) y bismuto (240 mg/12 h) durante 14 días⁶¹. Globalmente, las tasas de erradicación por protocolo y por intención de tratar fueron del 91 y el 90%. No obstante, esta combinación tiene la limitación de verse penalizada por la resistencia a quinolonas. Así, en un estudio presentado en la DDW solo se logró erradicar la infección con este tratamiento en el 74% de los casos, probablemente debido a la alta tasa de resistencias a levofloxacin (36%) en los pacientes incluidos⁶².

Otras quinolonas diferentes del levofloxacin podrían ser también efectivas frente a la infección por *H. pylori* en el tratamiento de rescate. Sitafloxacin es una quinolona de nueva generación que parece verse menos afectada por las resistencias que levofloxacin. En la presente DDW, Okimoto et al demostraron que sitafloxacin puede ser útil como integrante de diversos tratamientos de rescate, con resultados prometedores⁶³.

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

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. El Hp-EuReg, promovido por el European Helicobacter and Microbiota Study Group, incluye más de 30 países y más de 250 gastroenterólogos, y se creó con el objetivo de evaluar el manejo de la infección por *H. pylori* en la práctica clínica llevada a cabo en Europa⁵¹.

En el momento de su presentación en la DDW se habían incluido más de 15.000 pacientes en dicho registro europeo⁵¹. El 57% de las indicaciones de tratamiento erradicador fue por dispepsia y el 19% por úlcera péptica. El 77% recibía tratamiento de primera línea, el 17% de segunda, el 4,4% de tercera, el 1,3% de cuarta y el 0,4% de quinta línea. Los tratamientos más utilizados por orden de frecuencia fueron: triple terapia (en más de la mitad de los casos, la mayoría IBP-claritromicina-amoxicilina), tratamiento cuádruple sin bismuto (mucho menos frecuente, incluyendo la variante concomitante y secuencial) y tratamiento cuádruple con bismuto (en menos del 5%).

Como era de esperar en este registro europeo, los tratamientos de primera línea con un IBP, claritromicina y amoxicilina obtuvieron tasas de erradicación inaceptables, de tan solo el 72% aproximadamente de media. La eficacia del tratamiento secuencial fue del 80%, mientras que la del tratamiento concomitante fue algo mayor, del 88%. Llamativamente, no se comprobó la erradicación de la infección tras el tratamiento en un 13% de los pacientes, y solo un 27% de los pacientes con fracaso erradicador recibió tratamiento de rescate⁵¹. En resumen, puede concluirse que el manejo de la infección por *H. pylori* por los gastroenterólogos europeos es muy heterogéneo, y las tasas de erradicación obtenidas son, en general, insuficientes, especialmente con la triple terapia estándar que frecuentemente sigue siendo recomendada.

Otro registro *on-line*, en este caso coreano, incluyó información de práctica clínica durante los años 2010 a 2012 en 3.700 pacientes⁶⁴. La tasa global de erradicación con los tratamientos de primera línea fue tan baja como del 73%, lo que probablemente se explica porque el tratamiento más frecuentemente empleado -en casi el 90% de los casos- fue el triple clásico durante 7 días. Sin embargo, los tratamientos cuádruples sin bismuto, tanto en régimen secuencial como concomitante, fueron notablemente más eficaces (oscilaron entre el 90 y el 100%)⁶⁴.

Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* por los gastroenterólogos españoles

Un subanálisis de los resultados del mencionado Hp-EuReg presentado este año en la DDW, nos ha permitido evaluar la práctica clínica de los gastroenterólogos que trabajan en los 41 hospitales españoles que participan en este registro⁶⁵. En el momento de la presentación en la DDW se habían incluido 6.665 pacientes y habían finalizado el seguimiento 6.324. El 74% de los pacientes recibió una primera línea, y los tratamientos más empleados fueron la terapia triple estándar con un IBP, amoxicilina y claritromicina (el 45% de los pacientes) y la terapia cuádruple sin bismuto en régimen concomitante (42%). La mayor eficacia se obtuvo

con la terapia cuádruple (el 88% por intención de tratar). Se comprobó una mayor eficacia con el uso de dosis dobles de IBP (el 91 frente al 87%; $p < 0,05$) y con la extensión del tratamiento de 10 a 14 días (el 87 frente al 90%; $p < 0,05$). El 20% de los pacientes recibió una segunda línea de tratamiento, que en la mitad de los casos fue una terapia triple con levofloxacino (junto con amoxicilina) y en el 15% una cuádruple con levofloxacino y bismuto. Aunque la eficacia global obtenida con la terapia triple con levofloxacino fue inapropiada (78%), mejoró significativamente al añadir sales de bismuto (92%; $p < 0,001$). Por tanto se concluyó que en España, la mayor tasa de erradicación en primera línea se obtiene con la terapia cuádruple concomitante en pautas de 14 días de duración y con dosis dobles de IBP ($> 90\%$), y que en segunda línea, el uso de una terapia cuádruple con levofloxacino y bismuto puede mejorar de forma significativa las cifras obtenidas tradicionalmente con las quinolonas.

Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria

Es importante conocer cuál es el manejo de la infección por *H. pylori* en atención primaria, pues es en este medio donde se diagnosticarán y tratarán la mayoría de los pacientes. En un estudio presentado este año en la DDW se planteaba a un grupo de médicos de atención primaria una serie de cuestiones⁶⁶, y se valoraba cuánto divergían las respuestas tomando como referencia las recomendaciones del IV Consenso Europeo de Maastricht⁶⁷. A continuación se resumen los resultados más relevantes, que recalcan que el manejo de la infección por *H. pylori* en atención primaria todavía deja mucho que desear: a) el 93% de los médicos prescribe el tratamiento triple estándar (con claritromicina) como primera línea; b) ante un fracaso erradicador, solo el 30% de los médicos utiliza la terapia cuádruple con bismuto o la triple con levofloxacino (que son los tratamientos de rescate habitualmente recomendados); c) tan solo el 44% de los médicos lleva a cabo un cribado de la infección en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico; d) esto se explica probablemente por el hecho de que únicamente el 45% considera que *H. pylori* posee potencial carcinogénico, y tan solo el 65% piensa que la erradicación de la infección reduce el riesgo de desarrollar cáncer gástrico⁶⁶.

Recurrencia de la infección por *Helicobacter pylori*

De poco valdría disponer de tratamientos con excelentes tasas de erradicación si en un plazo relativamente corto se identificara de nuevo la infección⁶⁸. La frecuencia de dicha recurrencia parece depender en gran parte del área geográfica en cuestión. Zhou et al presentaron en la DDW un estudio prospectivo llevado a cabo en China, en el que más de 800 pacientes eran seguidos 1 año tras haber comprobado la erradicación de *H. pylori*, momento en el que se realizaba una prueba del aliento para confirmar o descartar la recurrencia de la infección⁶⁹. La reinfección se demostró en tan solo el 1,75% de los casos, y los factores que se asociaron a un mayor riesgo de esta fueron: el diagnóstico de úlcera péptica, el contacto con pacientes infectados por *H. pylori*

y la necesidad de hospitalización⁶⁹. Estos resultados coinciden con los obtenidos en un estudio multicéntrico español realizado hace unos pocos años, en el que tras un total de 3.650 pacientes-año de seguimiento se detectó una tasa anual de recurrencia de la infección del 2%⁷⁰.

Conclusiones

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

- A pesar de la innegable disminución generalizada en la prevalencia de infección por *H. pylori*, los países en vías de desarrollo continúan teniendo una relevante tasa de infección.
- La prevalencia de resistencia a claritromicina, metronidazol y quinolonas es notablemente alta en la mayoría de los países, y continúa en aumento.
- El manejo de la infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera gastroduodenal aún deja mucho que desear.
- Aunque la erradicación de *H. pylori* reduce la incidencia de adenocarcinoma gástrico, no evita completamente su aparición.
- Los nuevos tests rápidos de detección de antígenos en heces alcanzan resultados prometedores.
- La eficacia del tratamiento triple estándar es claramente insuficiente y continúa en descenso, por lo que actualmente no se recomienda.
- Vonoprazán, cuando se asocia a 2 antibióticos, es más eficaz que los IBP tradicionales, especialmente en pacientes resistentes a claritromicina.
- El tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto logra tasas de erradicación en torno al 90%, con un buen perfil de seguridad.
- La terapia concomitante es más eficaz y más sencilla que la secuencial.
- Aunque es posible que algunos probióticos puedan incrementar la eficacia y tolerancia del tratamiento triple, la utilidad de su asociación al tratamiento cuádruple concomitante no está establecida.
- Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina, tanto la terapia cuádruple con bismuto como la triple con levofloxacino obtienen buenos resultados, pero mejorables.
- La combinación, en el mismo régimen, de bismuto y levofloxacino incrementa la eficacia del tratamiento de rescate.
- El manejo de la infección por *H. pylori* por los gastroenterólogos europeos es muy heterogéneo, y las tasas de erradicación obtenidas son, en general, inaceptables, especialmente con la triple terapia estándar, que frecuentemente se sigue recomendando.
- En España, la mayor tasa de erradicación en primera línea se obtiene con la terapia cuádruple concomitante en pautas de 14 días de duración y con dosis dobles de IBP, y en segunda línea, el uso de una terapia cuádruple con levofloxacino y bismuto mejora las cifras obtenidas tradicionalmente con las quinolonas.

- Existe una clara disociación entre las recomendaciones incluidas en los documentos de consenso y la práctica clínica en atención primaria.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Zhou L, Xue Y, Zhang H, Suo B, Liu X. The changes of main upper gastrointestinal diseases in the two hundred and ten thousand patients during the past thirty five years. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S675.
2. Cruz-Correa MR, González-Pons M, Soto M, Sevilla JF, Marqués-Lespier JM, Suárez E, et al. Seroprevalence of *H. pylori* in US Hispanics from Puerto Rico: A population-based study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S676.
3. Kusano C, Gotoda T, Suzuki S, Kono S, Iwatsuka K. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in an area of Japan with a high incidence of gastric cancer: A population-based cross-sectional study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S438.
4. Asgeirsdottir GA, Kjartansdottir I, Olafsdottir AS, Björnsson E. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Icelandic school children. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S438.
5. 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.
6. O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C, Ladas S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2015. *Helicobacter*. 2015;20 Suppl 1:54-61.
7. Phiphatpatthamaamphan K, Siramolpiwat S, Chonprasertsuk S, Tangaroonasanti A, Pornthisarn B, Bhanthumkomol P, et al. Effect of IL-1 polymorphisms, CYP2C19 genotype and antibiotic resistance for *Helicobacter pylori* eradication comparing between 10-day sequential therapy and 14-day standard triple therapy with four times daily dosing of amoxicillin in Thailand: A prospective randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S880.
8. Sanches BS, Martins GM, Lima KS, Cota BD, Moretzsohn LD, Ribeiro LT, et al. Molecular detection of primary *H. pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in Brazil: A national survey. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S879.
9. Hsu P, Wu D, Tsay Tsay F. Both 14-day hybrid and bismuth containing quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with moderate antibiotic resistance - A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S72-3.
10. Megraud F, Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, Bessède E, Lehours P. Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:Tu1335.
11. Adachi T, Matsui S, Tanaka R, Yamada M, Mine H, Nagai T, et al. Prospective randomized controlled study of *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S881.
12. Matsumoto H, Kamada T, Oosawa M, Katsumata R, Fujita M, Nakato R, et al. Potassium-competitive acid blocker antisecretory therapy improves *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S878.
13. Ortiz V, Domínguez RL, Cherry CB, Estévez D, Israel D, Krishna US, et al. *H. pylori* antibiotic resistance in Central America: Implications for patient care, gastric cancer prevention and antibiotic Stewardship. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S252.

14. Liou J, Kuo Y, Wu J, Yamaoka Y, Wu M. The trends of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Asia: A systemic review. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S880.
15. Masding A, Besherdas K. *Helicobacter* and duodenal ulceration: How meticulous are we at assessing, eradicating and retesting of *Helicobacter*? *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S648-9.
16. Youn Nam S, Joon Park B, Hyung Nam J. Current infection of *Helicobacter pylori* increased gastric cancer risk about 2.5-fold in 41,037 average risk populations. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S655.
17. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:187-94.
18. Tahara T, Shibata T, Horiguchi N, Kawamura T, Okubo M, Ishizuka T, et al. Possible link between gastric mucosal atrophy and gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S870-1.
19. Lee Y, Chiang T, Chou C, Chiu H, Wu M. Serological biomarkers for gastric cancer screening in a population that has undergone mass eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S451.
20. Tsukanov VV, Onuchina EV, Vasyutin AV, Amelchugova OS, Tonkikh JL. *H. pylori* eradication does not affect the GERD course in elderly patients: The results of a 5-year prospective study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S471-2.
21. Molina-Infante J, Savarino E, Modolell I, Penagini R, Mauro A, Ottavia B, et al. Association between eosinophilic esophagitis and *Helicobacter pylori* infection: Preliminary results of a multicenter study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S657-8.
22. Rokkas T, Gisbert JP, Niv Y, O'Morain C. The association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2015;3:539-50.
23. Shah A, Talley NJ, Walker MM, Koloski NA, Morrison M, Burger D, et al. Systematic review of case control studies and an ecological study approach focussing on incidence and prevalence of Crohn's disease: An inverse correlation between *H. pylori* and Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S787.
24. Mathur K, Mahajan V. Association between *H. pylori* infection and portal hypertensive gastropathy in cirrhotic patients without peptic ulcer disease: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S885.
25. Taniguchi H, Iwasaki Y, Moriya A, Okada H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on anemia, inflammation, and nutritional status in a general population: A longitudinal study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S674-5.
26. Tang DM, Chascsa DM, Chou JY, Ho N, Voellinger MT, Simcox TL, et al. *Helicobacter pylori* infection is strongly associated with metabolic syndrome, and almost meets significance with non-alcoholic fatty liver disease, in a united states hispanic population. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S299.
27. Taniguchi H, Iwasaki Y, Moriya A, Okada H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on glucose and lipid metabolism in a general population: A longitudinal study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S674.
28. Gisbert JP, De la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1921-30.
29. Furuta T, Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Uotani T, et al. Evaluation of the accuracy of DK14-HP-001, a novel *H. pylori* stool antigen test, for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S877.
30. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection - a critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1001-17.
31. Takimoto M, Tomita T, Yamasaki T, Hara K, Ogawa T, Okugawa T, et al. Effect of vonoprazan, a potassium-competitive acid blocker, on the 13C Urea Breath Test in *H. pylori*-positive Japanese patients. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S880-1.
32. 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. Molina-Infante J, Gisbert JP. [Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012)]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:375-81.
34. Maruyama M, Kubota D, Miyajima M, Kimura T, Tokutake K, Imai R, et al. A randomized controlled trial comparing the first-line eradication rate using vonoprazan or PPI for *Helicobacter pylori* infectious gastritis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S1269.
35. Ebi M, Sasaki M, Noguchi S, Yoshimine T, Kitahara H, Sugiyama T, et al. A novel potassium-competitive acid blocker rejuvenates clarithromycin-containing 7-day triple therapy in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S73.
36. Yamasaki T, Owari M, Tokai Y, Amano Y, Nakashima H, Sakaki N, et al. High dose CAM with vonoprazan (P-CAB) PLUS AMX regimen is the strongest *H. pylori* eradication triple therapy regimens to improve success rate of CAM based regimens. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S879.
37. Ohta H, Sagawa T. An analysis of the high eradication rate for vonoprazan-based triple therapy against *Helicobacter pylori* resistant to clarithromycin. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S677.
38. Flores A, Quezada R, Valladolid JM, Caunedo-Álvarez A. The trend in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S447-8.
39. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun 21. pii: S0210-5705(16)30058-9. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.05.003. [En prensa]. PMID: 273 42080.
40. 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.
41. Furuta T, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Uotani T, Yamade M, et al. Dual therapy with vonoprazan and amoxicillin is as effective as standard PPI-based triple therapy with amoxicillin and clarithromycin or metronidazole in Japan. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S877.
42. Sue S, Arima I, Kuwashima H, Sanga K, Oka H, Ishii Y, et al. Efficacy and safety of novel class of acid suppressants: P-Cab-based amoxicillin and metronidazole 1 week triple therapy as second line eradication of *H. pylori* in Japan. A multicenter study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S880.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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 sequen-

- tial regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1077-84.
47. 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.
 48. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:604-17.
 49. Kim J, Cheung D, Kim JJ, Lee S. Comparing the efficacy among concomitant, sequential, and tailored therapy as the first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S876.
 50. McNicholl AG, Gisbert JP. Non-bismuth quadruple concomitant treatment for *H. pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016. [En prensa].
 51. McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Castro-Fernández M, Pérez Aisa A, Bujanda L, et al. Pan-European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg): Interim Analysis of Non-Bismuth Quadruple Concomitant Treatment. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S875.
 52. 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.
 53. Molina-Infante J, Gisbert JP. Probiotics for *Helicobacter pylori* eradication therapy: not ready for prime time. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* 2013;105:441-4.
 54. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improves the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S878.
 55. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PloS One.* 2014;9:e111030.
 56. Chen H, Dang Y, Zhou X, Zhang G. Tailored therapy versus empiric chosen treatment for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S73-4.
 57. Eun Kim S, In Park M, Ja Park S, Moon W, Yeob Lee J, Wook Lee J, et al. *Helicobacter pylori* eradication rates and related factors by second-line bismuth-based quadruple therapy. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S881.
 58. 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.
 59. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernández M, Almeida P, Barrio J, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: time trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:130-5.
 60. Wu T, Chuah S, Tai W, Liang C, Wu K, Chiu Y. A randomized control trial comparing two levofloxacin-containing second-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S876.
 61. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solis-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:768-75.
 62. Song Z, Zhou L. Levofloxacin, bismuth, amoxicillin and esomeprazole as second-line *Helicobacter pylori* therapy after failure of non-bismuth quadruple therapy. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S879.
 63. Okimoto K, Arai M, Kasamatsu S, Ishigami H, Saito K, Maruoka D, et al. Efficacy of sitafloxacin-based triple therapy for eradication-refractory *Helicobacter pylori* and salvage therapy with the new potassium-competitive acid blocker vonoprazan. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S447.
 64. Kim JG, Jin Kim B, Kim H, Joo Song H, Chung I, Ha Kim G, et al. Online Registry for Nationwide Database of Current Trend of *Helicobacter pylori* eradication in Korea - Interim analysis: Now is the time to change first-line therapy. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S878.
 65. Caldas M, Pérez Aisa A, Castro-Fernández M, Bujanda L, Rodrigo L, Hinojosa J, et al. European Registry on *H. pylori* Management (HP-EuReg) in Spain: Interim analysis in first and second line therapies. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:Tu1335.
 66. Boltin D, Ringel Y, Niv Y, Kimchi NA, Dickman R, Gingold-Belfer R, et al. Attitudes and Practice related to *Helicobacter pylori* infection amongst primary care physician. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S300.
 67. 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.
 68. Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2083-99.
 69. Zhou L, Song Z, Xue Y, Li X, Li Y, Qian J. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection and its affecting factors: A follow-up study. *Gastroenterology.* 2016;150 Suppl 1:S675.
 70. Gisbert JP, Luna M, Gómez B, Herrerías JM, Mones J, Castro-Fernández M, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after several eradication therapies: long-term follow-up of 1000 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:713-9.