

## CONFERENCIA DE CONSENSO

# Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso



Javier P. Gisbert<sup>a</sup>, Xavier Calvet<sup>b</sup>, Fernando Gomollón<sup>c</sup>, Joan Monés<sup>d</sup> y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

<sup>b</sup>Unidad de Enfermedades Digestivas. Hospital de Sabadell. Instituto Universitario Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

<sup>c</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

<sup>d</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La infección por *Helicobacter pylori* desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas, por lo que su tratamiento representa un capítulo de gran relevancia clínica. Se han organizado diversas conferencias de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por este microorganismo en América, Europa y Asia. En 1999, el Club Español para el estudio de la infección por *Helicobacter pylori* organizó la I Conferencia de Consenso sobre la infección por *H. pylori*, cuyas conclusiones, tanto generales como del tratamiento erradicador en concreto, han sido publicadas<sup>1,2</sup>. Ya en aquel momento se destacó que el rápido avance de los conocimientos hace que este tipo de reuniones de consenso pueda perder actualidad en periodos relativamente breves, por lo que se preveía su actualización permanente. Cinco años más tarde, en noviembre de 2004, se organizó la II Conferencia de Consenso sobre la infección por *H. pylori*, en la que se plantearon los siguientes objetivos: a) clarificar la utilización de los diferentes métodos diagnósticos de la infección; b) establecer las indicaciones precisas de su diagnóstico y tratamiento, y c) evaluar el tratamiento más adecuado de la infección por *H. pylori*. El presente artículo se centrará en el tercer objetivo, esto es, en los aspectos terapéuticos, para lo cual se expondrán las diversas preguntas que se plantearon durante la citada reunión y se justificarán las correspondientes recomendaciones emitidas, basadas en una revisión sistemática de la bibliografía médica.

### Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica incluyendo la base de datos Medline y «resúmenes» de los siguientes congresos internacionales: International Workshop on Gastrointestinal Pathology & *H. pylori*, United European Gastroenterology Week y American Digestive Disease Week. Para contestar a algunos aspectos concretos, como la eficacia de un deter-

minado tratamiento en España, se revisaron también las comunicaciones a diversos congresos y reuniones nacionales. Puesto que muchas de las preguntas que se plantearon se habían revisado previamente con ocasión de la I Conferencia de Consenso, se hará énfasis fundamentalmente en las nuevas evidencias que apoyan las recomendaciones ya emitidas o en las recomendaciones que se han visto modificadas desde entonces.

Los resultados de la revisión sistemática se presentarán mostrando el grado de evidencia científica que soporta las distintas afirmaciones de acuerdo con la clasificación utilizada en las Guías de práctica clínica recientemente editadas conjuntamente con la Colaboración Cochrane<sup>3</sup>. En resumen, el nivel de evidencia va desde el grado 1, refrendado por múltiples ensayos clínicos con resultados homogéneos o un metaanálisis, al grado 5, basado únicamente en la opinión de expertos en el tema o por estudios de dudosa fiabilidad (tabla 1). El grado de recomendación A, el más alto, considerado como extremadamente recomendable, se corresponde con estudios de nivel 1. El grado de recomendación B, entendido como una recomendación favorable, se corresponde con estudios de nivel 2 o 3, o extrapolaciones de estudios de nivel 1. El grado de recomendación C, inter-

TABLA 1

### Grados de recomendación y niveles de evidencia científica

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	1b	Ensayo clínico aleatorizado individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos
C	3a	Revisión sistemática de estudios de caso-control, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	3b	Estudios de caso-control individuales
D	4	Serie de casos y estudios de cohortes y caso-control de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

Este documento de Consenso ha sido avalado por la Asociación Española de Gastroenterología y por la Sociedad Española de Patología Digestiva.

Al final del artículo se detallan los nombres de los participantes en el Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*.

Este artículo ha sido realizado en parte gracias a una beca concedida por el Instituto de Salud Carlos III (CO3/O2).

Deseamos agradecer a los patrocinadores de la «X Reunión del Club Español para el estudio de la infección por *Helicobacter pylori*» su colaboración sin restricciones en el desarrollo del Consenso: Almirall, AstraZeneca, Janssen-Cilag y Lácer.

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

Recibido el 12-1-2005; aceptado para su publicación el 5-4-2005.

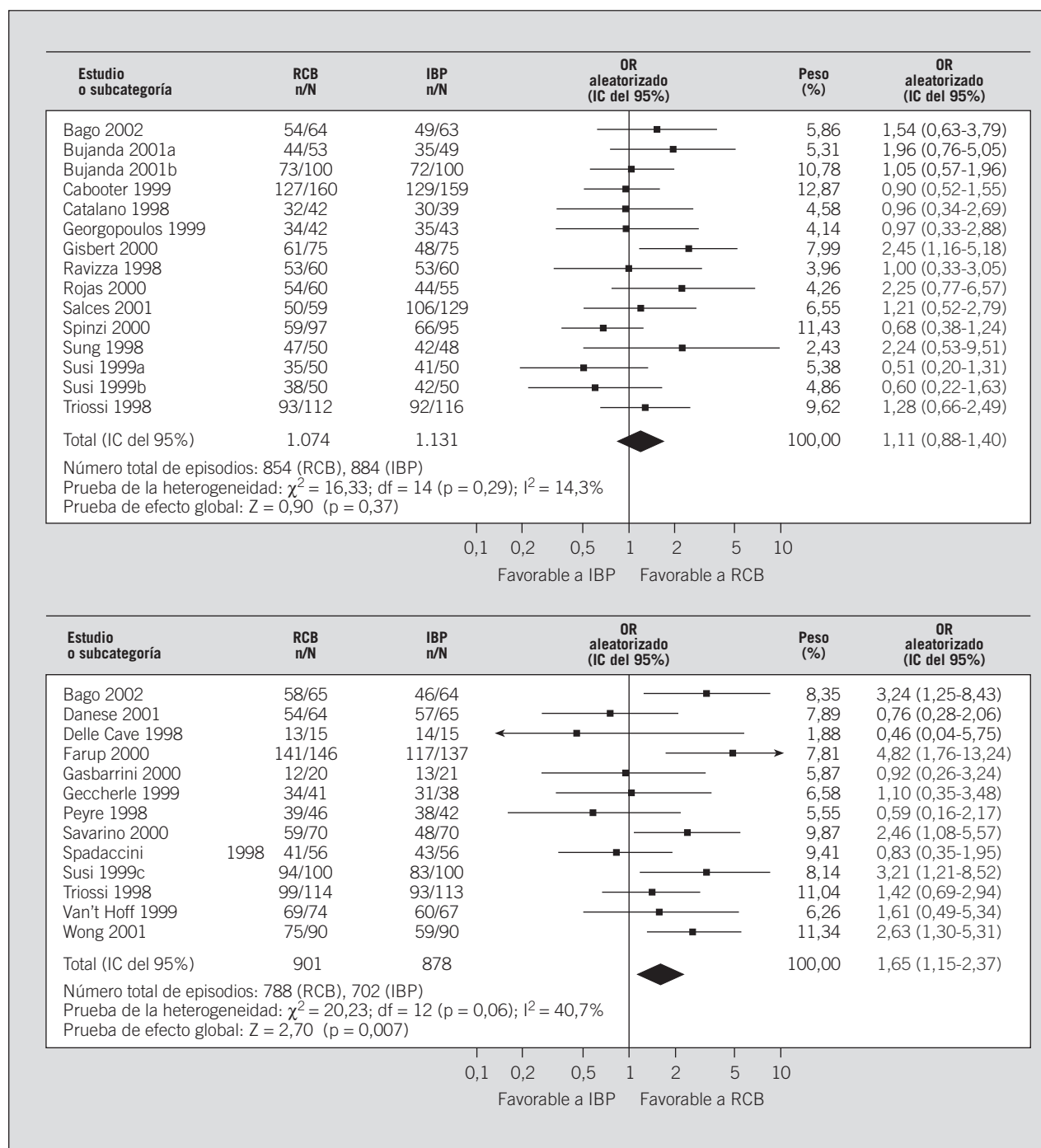


Fig. 1. Metaanálisis de los estudios que comparan inhibidores de la bomba de protones frente a ranitidina-citrato de bismuto combinados con claritromicina y amoxicilina (panel superior) o claritromicina y un nitroimidazol (panel inferior) durante una semana. Análisis por intención de tratar. IBP: inhibidores de la bomba de protones; RCB: ranitidina-citrato de bismuto.

pretado como una recomendación favorable pero de forma no conclusiva, se corresponde con estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3. Por último, el grado de recomendación D, que no recomienda ni desaprueba la intervención que se ha de realizar, se corresponde con estudios de nivel 5 o estudios no concluyentes o inconsistentes de cualquier nivel. A continuación se desarrolla cada una de las preguntas que se plantearon en la mencionada reunión de consenso.

**¿Puede incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección la combinación de ranitidina-citrato de bismuto junto con dos antibióticos?**

En la I Conferencia de Consenso Española se concluyó que la asociación de ranitidina-citrato de bismuto (RCB) junto con dos antibióticos (claritromicina más amoxicilina o nitroimidazol) podía incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección, si bien se insistía en que era

recomendable la realización de más estudios<sup>2,4</sup>. Esta recomendación está ahora avalada por nuevos datos incluidos en una revisión sistemática de la bibliografía médica que se acaba de actualizar<sup>5</sup>. La tasa media de erradicación de *H. pylori* en el análisis por intención de tratar al asociar RCB con claritromicina y amoxicilina es del 82%, mientras que la tasa correspondiente a la combinación de este fármaco con claritromicina y nitroimidazol es del 86%. Puesto que las terapias triples con inhibidores de la bomba de protones (IBP) se consideran como las de referencia (aspecto que se revisará en un apartado posterior), es preciso evaluar detalladamente los estudios comparativos con RCB y 2 antibióticos, lo que ha constituido el objetivo de un reciente metaanálisis<sup>5</sup>. De este modo, se han llevado a cabo hasta el momento 15 estudios aleatorizados que comparan IBP con RCB junto con claritromicina y amoxicilina, y se concluye que ambas alternativas son equivalentes<sup>5</sup> (fig. 1). Sin embargo, cuando los antibióticos empleados son claritromicina y nitroimidazol, estrategia que se ha evaluado en 13 estudios, el metaanálisis de éstos demuestra que la RCB es superior a los IBP<sup>5</sup> (fig. 1). Así, la *odds ratio* (OR) para esta comparación fue de 1,55, con un intervalo de confianza (IC) del 95% de 1,11-2,15.

Por tanto, se concluye que la combinación de RCB junto con 2 antibióticos puede incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección. Si se decide emplear claritromicina y amoxicilina en el tratamiento erradicador –los antibióticos generalmente empleados en España como primera elección–, los resultados con la asociación de un IBP o de RCB son equivalentes. Sin embargo, si se opta por combinar claritromicina y nitroimidazol, la utilización de RCB debe considerarse como más eficaz que la de un IBP (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a).

### ¿Cuál o cuáles deben ser los tratamientos erradicadores de primera elección en España?

La combinación de un IBP junto con claritromicina y amoxicilina ha sido la más ampliamente utilizada en España. Desde la I Conferencia de Consenso se han publicado algunos datos que la reafirman como pauta de primera elección. En primer lugar, numerosos estudios y diversos metaanálisis confirman la eficacia de este tratamiento, lo que explica que se siga considerando como la pauta de primera elección en las reuniones de consenso más recientes, incluida la II Conferencia de Consenso Europeo celebrada en Maastricht<sup>6</sup>. Asimismo, como se señaló en el apartado anterior, la combinación de RCB junto con 2 antibióticos puede incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección.

Con respecto a los antibióticos a combinar tanto con los IBP como con la RCB, en la actualidad se mantiene la recomendación de que deberían ser claritromicina y amoxicilina. Si bien es cierto que se han obtenido buenos resultados al sustituir la amoxicilina por nitroimidazol, el empleo de este último antibiótico está penalizado por la elevada tasa de resistencias *in vitro* de *H. pylori* frente a él en España<sup>7</sup>. Además, en el caso de que fracasara un primer tratamiento erradicador con este antibiótico, la aparición de resistencias secundarias a los nitroimidazoles limitaría considerablemente el empleo del tratamiento de rescate habitualmente recomendado (esto es, la cuádruple terapia que incluye al metronidazol entre sus componentes, como se revisará más adelante).

Un punto esencial a tener en cuenta en la elección de la pauta mencionada es la tasa de resistencia a claritromicina en España. A partir de una reciente revisión sistemática de la bibliografía médica se ha calculado que la combinación

IBP-claritromicina-amoxicilina tendría una eficacia erradicadora del 88% en caso de sensibilidad de *H. pylori* a la claritromicina, pero de tan sólo el 18% si hay resistencia a este antibiótico<sup>8</sup>. Estas cifras coinciden con precisión con las publicadas en España<sup>9</sup>, donde se ha descrito una tasa de erradicación del 85% en pacientes con cepas susceptibles a la claritromicina y del 20% en aquellos con cepas resistentes. A partir de estos datos se puede establecer un modelo en el que se estimaría la eficacia erradicadora en función de la sensibilidad bacteriana: la pauta IBP-claritromicina-amoxicilina tendría aproximadamente un 85% de eficacia con el 0% de resistencias a la claritromicina; el 78,5% en caso del 10% de resistencias; el 72% en caso del 20% de resistencias, y un inaceptable 65,5% en caso de que las resistencias alcanzaran el 30%. Por tanto, podría llegar a replantearse la recomendación de esta pauta como de primera elección si se hubieran producido grandes cambios en la prevalencia de resistencia a la claritromicina en España. Sin embargo, este no parece ser el caso, pues un reciente estudio llevado a cabo en España<sup>10</sup> demuestra que la tasa de resistencia primaria a claritromicina se ha mantenido estable durante los últimos años, con cifras inferiores al 10%, en coincidencia con los hallazgos descritos previamente en una revisión sistemática realizada en España<sup>7</sup>. Así, con estas tasas –relativamente bajas– de resistencia a la claritromicina, la eficacia de la pauta descrita debería mantenerse en torno al 80%. Por el contrario, si la prevalencia de resistencias llegara a ser superior al 20%, probablemente se deberían plantear otras combinaciones terapéuticas de primera línea.

En resumen, las pautas de primera elección que se recomiendan en España son: a) IBP (a la dosis habitual) cada 12 h, junto con 1 g de amoxicilina cada 12 h y 500 mg de claritromicina cada 12 h, y b) 400 mg de RCB cada 12 h junto con los mismos antibióticos (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a). En caso de alergia a la penicilina la amoxicilina deberá sustituirse por 500 mg/12 h de metronidazol; en este caso probablemente se deba emplear RCB en lugar de un IBP, puesto que, como se ha revisado, la primera es más eficaz que el segundo cuando se opta por combinar claritromicina y nitroimidazol.

### ¿Son todos los inhibidores de la bomba de protones igual de eficaces dentro de las terapias triples?

En la I Conferencia de Consenso se concluyó que tanto el lansoprazol como el pantoprazol eran equivalentes a omeprazol y que, por tanto, todos ellos podían utilizarse indistintamente dentro de las terapias triples con dos antibióticos<sup>2</sup>. Desde entonces se han publicado diversos estudios que evalúan con más detalle el pantoprazol y se ha acumulado una considerable experiencia con otros IBP de aparición más reciente, como el rabeprazol y el esomeprazol.

#### Pantoprazol

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y un metaanálisis que permite contestar con más precisión a la pregunta de si el pantoprazol y el omeprazol son equivalentes<sup>11</sup>. Así, en primer lugar se pone de manifiesto que la combinación de pantoprazol y amoxicilina (es decir, una terapia dual) durante 14 días dispone de una escasa eficacia terapéutica, de tan sólo el 60% aproximadamente<sup>11</sup>. Sin embargo, las terapias triples que administran 2 antibióticos junto a pantoprazol alcanzan tasas de curación notablemente superiores. De este modo, la erradicación media (por intención de tratar) con pantoprazol-claritromicina-amoxicilina durante 7 días es del 78%, y con pantoprazol-claritromicina-

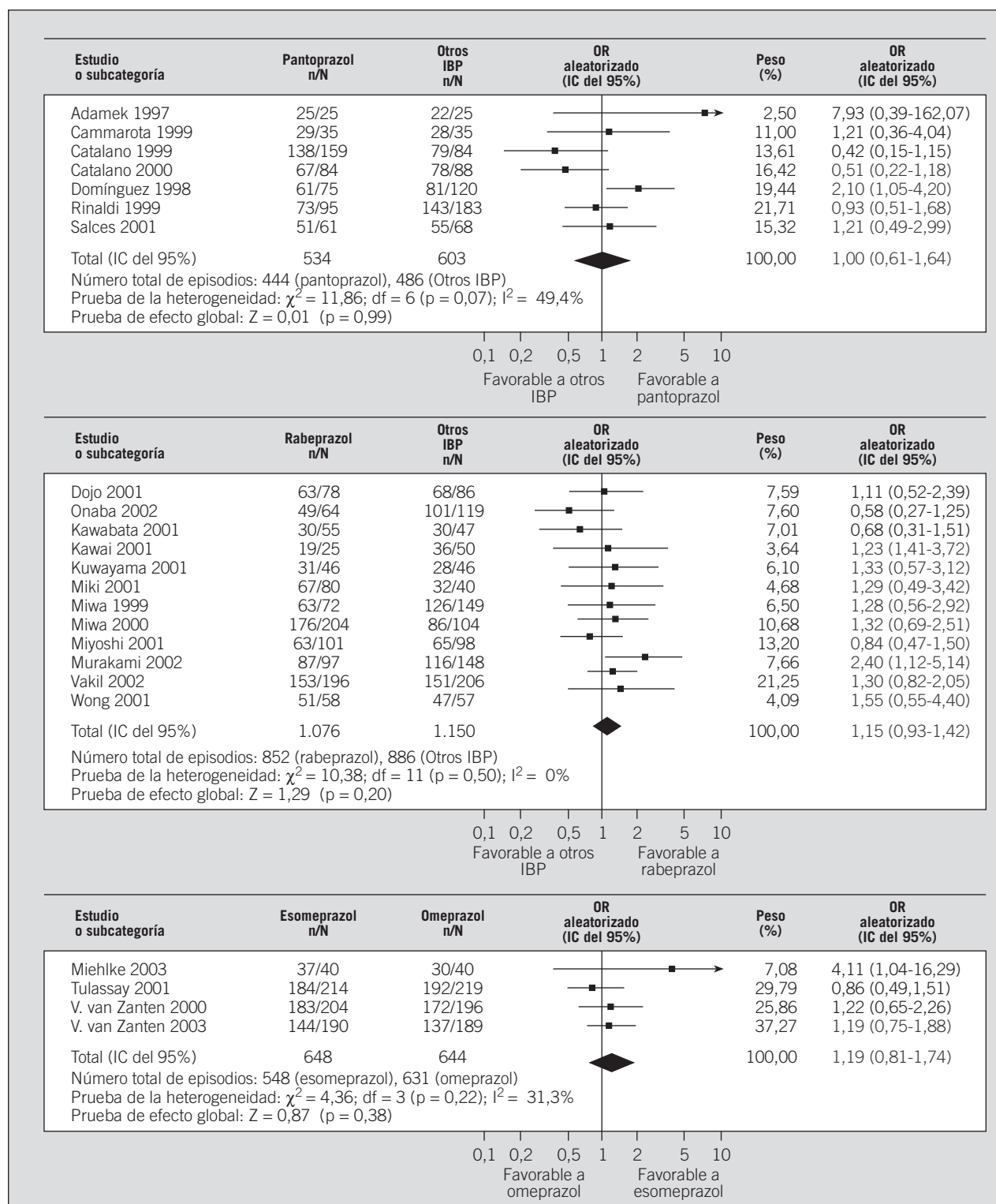


Fig. 2. Metaanálisis de los estudios que comparan pantoprazol (panel superior), rabeprazol (panel medio) y esomeprazol (panel inferior) frente a otros inhibidores de la bomba de protones junto con antibióticos en el tratamiento erradicador de *H. pylori*. Análisis por intención de tratar. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

nitroimidazol, también durante 7 días, del 84%<sup>11</sup>. Estos resultados son similares a los obtenidos previamente con otros IBP. El resultado principal del metaanálisis previamente mencionado, que compara pantoprazol con otros IBP como tratamiento erradicador de *H. pylori*, es que los resul-

tados son equivalentes independientemente del IBP utilizado<sup>11</sup>. Así, como se representa gráficamente en la figura 2, a partir de los 7 estudios incluidos en el metaanálisis, en los que 534 pacientes fueron tratados con pantoprazol y 603 con otros IBP, la tasa media de erradicación de *H. pylori* fue

del 83% y del 81%, respectivamente. La OR para esta comparación fue exactamente de 1 (IC del 95%, 0,61-1,64). No obstante, se demostró la existencia de una cierta heterogeneidad estadística entre los estudios, lo que obligó a la realización de subanálisis (planeados *a priori*) en función de diversas variables. De este modo, se analizaron por separado los estudios que incluían un tipo concreto de IBP o una determinada dosis de estos fármacos, con lo que se solucionó el problema de la heterogeneidad y se confirmaron los resultados de equivalencia terapéutica previamente mencionados.

#### Rabeprazol

Una vez más, se requiere la comparación directa entre rabeprazol y otros IBP para poder establecer si el diferente efecto sobre *H. pylori* descrito *in vitro* se traduce en un beneficio terapéutico *in vivo*. En este caso, la revisión sistemática de la bibliografía médica disponible evidencia una tasa de erradicación con rabeprazol y amoxicilina (terapia dual) durante 14 días relativamente baja, del 70% aproximadamente<sup>12</sup>. Sin embargo, las terapias triples (esto es, rabeprazol junto con dos antibióticos) obtienen el éxito terapéutico con mayor frecuencia. Así, por ejemplo, la combinación rabeprazol-claritromicina-amoxicilina durante 7 a 14 días es capaz de curar la infección entre el 75 y el 98% de los casos<sup>12</sup> (análisis por intención de tratar), y la tasa de éxito erradicador correspondiente a la combinación rabeprazol-claritromicina-nitroimidazol es del 85%, cifras similares a las descritas previamente con otros IBP. Además, el metaanálisis de los estudios comparativos<sup>12</sup> demuestra que el rabeprazol es equivalente a otros IBP cuando se administra junto con 2 antibióticos, como queda reflejado en la figura 2. A partir de los estudios incluidos en el mencionado metaanálisis, con 1.076 pacientes tratados con rabeprazol y 1.150 con otros IBP, se calculó una eficacia erradicadora media del 79 y del 77%, respectivamente. La OR para esta comparación fue de 1,15 (IC del 95%, 0,93-1,42), y los resultados fueron estadísticamente homogéneos.

#### Esomeprazol

El esomeprazol es el isómero S de omeprazol, una mezcla racémica de los isómeros ópticos S y R<sup>13</sup>. El mayor potencial antimicrobiano de esomeprazol *in vitro* frente a *H. pylori* podría, al menos teóricamente, contribuir a mejorar la eficacia en la erradicación de este microorganismo *in vivo*. Para evaluar este aspecto se ha llevado a cabo muy recientemente una revisión sistemática y un metaanálisis que, en este caso, compara el esomeprazol frente a otros IBP<sup>14</sup>. A partir de los estudios que evalúan la eficacia erradicadora de las combinaciones de esomeprazol junto con antibióticos se calculó una tasa de erradicación por intención de tratar del 82% cuando se empleaban terapias triples<sup>14</sup>. Por tanto, puede deducirse que las combinaciones basadas en esomeprazol son eficaces para el tratamiento de la infección por *H. pylori*, con tasas erradicadoras comparables a las descritas con otros IBP<sup>15</sup>. Como se ha mencionado, puesto que el esomeprazol posee una mayor actividad frente a *H. pylori* que otros IBP, al menos en teoría podría ser más efectivo para la erradicación del microorganismo *in vivo*. Sin embargo, los resultados del metaanálisis que compara esomeprazol frente a omeprazol no confirman esta hipótesis, ya que no demuestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos antiseoretos<sup>14</sup>. Así, 4 estudios en los que se comparaba el esomeprazol con el omeprazol se incluyeron en el citado metaanálisis. Globalmente, por intención de tratar, 648 pacientes recibieron tratamiento con esomepra-

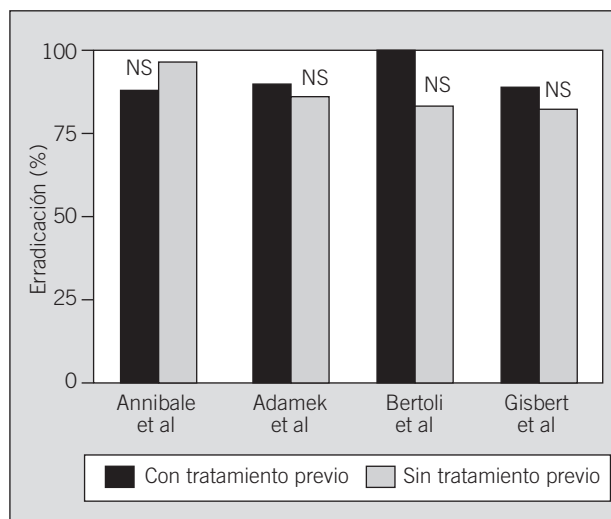


Fig. 3. Estudios que demuestran que el tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones no disminuye la eficacia de las terapias triples con este antiseoretor junto con 2 antibióticos. NS: diferencias estadísticamente no significativas.

zol, mientras que 644 recibieron omeprazol. Los resultados del metaanálisis se representan en la figura 2<sup>14</sup>. La tasa de erradicación con esomeprazol fue del 85%, muy similar al 82% obtenido cuando se empleaba omeprazol. La OR para esta comparación fue de 1,19 (IC del 95%, 0,81-1,74), y los resultados fueron estadísticamente homogéneos. Por todo lo anterior, puede concluirse que todos los IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) son equivalentes cuando se utilizan con 2 antibióticos para erradicar la infección por *H. pylori* (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a).

#### ¿El tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones disminuye la eficacia posterior de las terapias triples con este antiseoretor junto con dos antibióticos?

Diversos autores han descrito que el tratamiento previo con omeprazol es un factor predictor del fracaso erradicador de *H. pylori* cuando se utiliza una terapia dual con omeprazol y amoxicilina<sup>2</sup>. Sin embargo, la administración previa de un IBP no parece afectar a la tasa de erradicación obtenida con una combinación de este antiseoretor y 2 antibióticos, como queda reflejado en los estudios incluidos en la figura 3<sup>16-19</sup>, entre los que destacan los dos primeros por tener un diseño aleatorizado. Así, Annibale et al<sup>16</sup> administran omeprazol, amoxicilina y metronidazol a un grupo de pacientes con y sin pretratamiento con omeprazol, y no demuestran diferencias estadísticamente significativas en las tasas de erradicación (del 89 y el 97%, respectivamente). Por su parte, Adamek et al<sup>17</sup> constatan la erradicación en el 90 y el 87% de los casos (diferencias no significativas), respectivamente, con y sin pretratamiento con IBP, al emplear pantoprazol, claritromicina y metronidazol. En resumen, el tratamiento previo con un IBP no disminuye la eficacia posterior de las terapias triples con este antiseoretor junto con 2 antibióticos (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a).

#### ¿Es necesario prolongar la administración de inhibidores de la bomba de protones en la úlcera duodenal después de haber concluido el tratamiento antibiótico durante 7 días?

Un aspecto interesante que ha planteado la aparición de las terapias erradicadoras cortas es la posibilidad de reducir la

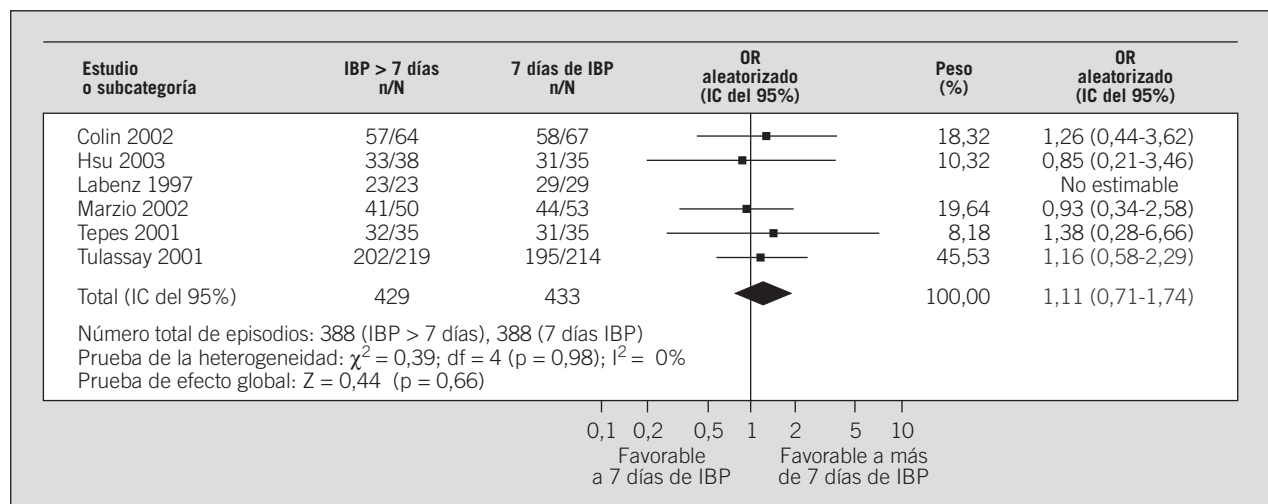


Fig. 4. Metaanálisis de los estudios que comparan la eficacia en la cicatrización ulcerosa al administrar un tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones junto con 2 antibióticos durante 7 días frente a dicho tratamiento, pero prolongando el inhibidor de la bomba de protones durante 2-4 semanas más. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

duración del tratamiento antisecretores en la úlcera péptica al período de administración de los antibióticos. La mayoría de los autores que empleaban IBP en las terapias erradicadoras iniciales prolongaban estos fármacos durante 2-4 semanas más tras la conclusión del tratamiento antibiótico. Sin embargo, como queda patente en una reciente revisión sistemática de la bibliografía médica, diversos autores han demostrado que para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa duodenal es suficiente el empleo de un IBP (junto con antibióticos) durante una semana<sup>20</sup>. Así, se identificaron 24 estudios, que incluían a un total de 2.378 pacientes, en los que se evaluaba la cicatrización ulcerosa con un IBP más 2 antibióticos durante 7 días<sup>20</sup>. La tasa de cicatrización media (por intención de tratar) fue del 86% al considerar a todos los pacientes (tanto con éxito como con fracaso erradicador de *H. pylori*), mientras que esta cifra ascendió al 95% cuando únicamente se incluía a los pacientes en los que se había erradicado la infección<sup>20</sup>. En la figura 4 se representa el metaanálisis de los estudios aleatorizados que comparan la eficacia en la cicatrización ulcerosa al administrar un tratamiento con un IBP más dos antibióticos durante 7 días frente a ese mismo tratamiento pero prolongando el IBP durante 2-4 semanas más<sup>20</sup>. La cicatrización ulcerosa se logró en el 91% cuando no se prolongaba el IBP, y en el 92% cuando los antisecretores se administraban durante un período adicional. La OR para esta comparación fue de 1,11 (IC del 95%, 0,71-1,74), y los resultados fueron estadísticamente homogéneos<sup>20</sup>. Por último, cuando se efectuó un subanálisis incluyendo únicamente a los pacientes con úlcera duodenal, los resultados fueron similares. Así, de entre los estudios incluidos en el metaanálisis, todos menos uno incluían a pacientes con úlcera duodenal, por lo que los resultados de equivalencia entre ambas pautas –con y sin IBP adicional– se confirmaron en esta localización (OR = 1,14; IC del 95%, 0,71-1,84)<sup>20</sup>.

En resumen, se concluye que para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa duodenal es suficiente el empleo de un IBP (junto con 2 antibióticos) durante una semana (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a). No obstante, parece prudente que en una úlcera duodenal con complicaciones (p. ej., hemorragia digestiva) se administren antisecretores hasta confirmar la erradicación de *H. pylori* (grado de recomendación: D; nivel de evidencia: 5).

#### ¿Es necesario prolongar la administración de inhibidores de la bomba de protones en la úlcera gástrica después de haber concluido el tratamiento antibiótico durante 7 días?

En la I Reunión de Consenso se concluyó que en la úlcera gástrica, a diferencia de la duodenal, carecíamos de información para establecer recomendaciones definitivas al respecto<sup>2</sup>. En la actualidad se dispone de más datos que permiten responder al menos parcialmente a esta pregunta. Existen dos revisiones de la bibliografía médica publicadas que proporcionan argumentos a favor de no prolongar el tratamiento antisecretores en los pacientes con úlcera gástrica. La primera de ellas concluye que «la erradicación de *H. pylori* induce una mayor cicatrización de las lesiones ulcerosas independientemente de que éstas sean duodenales o gástricas»<sup>21</sup>. La otra revisión sistemática llega a la conclusión de que «la erradicación de *H. pylori* cicatriza tanto la úlcera duodenal como la gástrica, con un porcentaje de curación similar»<sup>22</sup>. No obstante, es preciso destacar que, a diferencia de lo que ocurría en la úlcera duodenal, en el caso de la úlcera gástrica no disponemos de estudios que comparen directamente terapia erradicadora aislada frente a terapia erradicadora seguida de IBP.

Uno de los escasos estudios que aportan información relevante sobre este tema es el llevado a cabo por Higuchi et al<sup>23</sup>, en el que se evaluó la cicatrización de la úlcera gástrica en función de su tamaño, al administrar tratamiento con un IBP y 2 antibióticos durante una semana. De este modo se pudo constatar que en las úlceras gástricas pequeñas (menores de 1 cm) el tratamiento era suficiente para cicatrizar aproximadamente el 90% de las lesiones. Sin embargo, según se incrementaba el tamaño de la úlcera disminuía exponencialmente la tasa de cicatrización, de modo que ésta era del 54% para las úlceras de entre 1 y 1,4 cm, y de tan sólo el 5% para las iguales o mayores de 1,5 cm. Otro estudio que proporciona información sobre la influencia del tamaño de la úlcera gástrica sobre la eficacia cicatrizadora del tratamiento erradicador es el realizado por Lai et al<sup>24</sup>, en el que se constató la cicatrización del 100% de las úlceras gástricas menores de 1 cm, si bien en este caso el tratamiento erradicador (incluyendo IBP) se administró durante 2 semanas en lugar de 1. En cualquier caso, la tasa de cicatrización disminuyó también considerablemente cuando las úlceras fueron mayores de 1 cm<sup>24</sup>.

En resumen, la escasa evidencia disponible sugiere que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se debe prolongar el tratamiento antisecreto (p. ej., entre 4 y 8 semanas más) en las úlceras gástricas grandes (mayores de 1 cm). Sin embargo, en las úlceras gástricas de pequeño tamaño (de 1 cm o menos) puede ser suficiente administrar terapia erradicadora sin prolongar posteriormente el tratamiento antisecreto (grado de recomendación: C; nivel de evidencia: 4).

### ¿Cuál debe ser la duración del tratamiento erradicador cuando se emplea un inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos?

La respuesta a esta pregunta constituye un capítulo notablemente controvertido. En Europa hay una tendencia a recomendar tratamientos de 1 semana de duración, mientras que en EE.UU. la duración suele ser algo mayor, de entre 10 y 14 días<sup>25</sup>. En la I reunión de Consenso se concluyó que, si bien era cierto que la administración de un IBP, claritromicina y amoxicilina durante 10 o 14 días era más eficaz que esta pauta durante 7 días, la ganancia terapéutica era discreta y, por tanto, no parecía que prolongar el tratamiento fuera justificable desde el punto de vista económico<sup>2</sup>. Sin embargo, en aquel momento, la experiencia con pautas de diferente duración, tanto en general como en especial en España, era muy limitada, y los resultados de los escasos estudios que comparaban directamente diversas duraciones del tratamiento no tenían en consideración el tipo de enfermedad de base de los pacientes. Así, más recientemente se ha sugerido que en los pacientes con úlcera el tratamiento erradicador sería más efectivo<sup>26-28</sup>, lo que podría plantear que en estos casos sería suficiente administrar una pauta terapéutica más corta. Por el contrario, los pacientes sin úlcera parecen responder peor al tratamiento erradicador y, por tanto, podrían beneficiarse de pautas terapéuticas más prolongadas<sup>26-28</sup>. En este sentido, se acaba de concluir un estudio multicéntrico nacional en el que se han comparado, con un diseño aleatorizado, dos duraciones –7 frente a 10 días– de tratamiento erradicador con un IBP (rabeprozol), claritromicina y amoxicilina en un grupo de 458 pacientes españoles<sup>29</sup>. Al considerar los resultados globales (pacientes con úlcera péptica y con dispepsia funcional) ya se observó una ventaja terapéutica con el tratamiento de 10 frente al de 7 días: erradicación por intención de tratar del 73,8 frente al 79,6% ( $p = 0,09$ ) y por protocolo del 81,8 frente al 89,3% ( $p < 0,05$ ), respectivamente. Pero los hallazgos más interesantes de este estudio fueron las diferencias encontradas en función de la enfermedad de base. Así, en los pacientes con úlcera, las diferencias obtenidas con ambas pautas fueron mínimas (en torno al 3% únicamente, sin alcanzar significación estadística), mientras que en los pacientes con dispepsia funcional se demostró una evidente superioridad de la pauta más larga (con diferencias del 11% por intención de tratar y del 18% por protocolo)<sup>29</sup>.

Finalmente, es relevante señalar que el beneficio demostrado con el tratamiento de 10 días en los pacientes con dispepsia funcional (esto es, con gastroscopia normal) podría extrapolarse a aquellos con dispepsia no investigada (es decir, cuando no se ha realizado una gastroscopia previa con la intención de definir la causa de los síntomas dispépticos), puesto que la mayoría de este último grupo estará constituida por pacientes con dispepsia funcional y tan sólo en unos pocos casos se identificará una úlcera péptica<sup>30,31</sup>. Por tanto, en caso de emplear la denominada estrategia «*test and treat*», aproximación diagnóstico-terapéutica que se revisará

con detalle más adelante, probablemente sería recomendable emplear la pauta de 10 días en lugar de la de 7 días.

El siguiente paso consiste en evaluar si el incremento en la eficacia terapéutica que se consigue con la prolongación del tratamiento compensa el incremento de costes que supone. Para ello se diseñó un estudio de coste-efectividad en el que se incluyeron tanto el coste del tratamiento inicial como el derivado del fracaso terapéutico<sup>32</sup>. Los resultados pusieron de manifiesto que el tratamiento durante 10 días es el más coste-efectivo en los pacientes con dispepsia funcional, con un ahorro de 13 € si se consideran los datos por intención de tratar y de 47 € si se tienen en cuenta las diferencias observadas por protocolo. Sin embargo, en los pacientes ulcerosos, la prolongación del tratamiento no fue una estrategia coste-efectiva. Por último, el análisis de sensibilidad demostró que la eficacia del tratamiento erradicador era la variable que más influía en la estabilidad de los resultados. Así, siempre que la eficacia del tratamiento con un IBP, claritromicina y amoxicilina durante 10 días supere en un 8,6% a la eficacia con 7 días, el tratamiento de 10 días será la estrategia más coste-efectiva, manteniéndose esta diferencia independientemente de la eficacia global del tratamiento erradicador<sup>32</sup>.

En resumen, puede concluirse que las pautas largas (10-14 días) de tratamiento erradicador son más eficaces que las cortas (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a/1b). Siete días es la duración más coste-efectiva de las terapias triples (IBP-claritromicina-amoxicilina) para realizar tratamiento erradicador de *H. pylori* en pacientes ulcerosos, en quienes los tratamientos más largos no son coste-efectivos porque el aumento en la eficacia no compensa el marcado incremento del coste del tratamiento (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2c). Las pautas largas (10 días) han demostrado ser más coste-efectivas en nuestro medio en el tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2c).

### ¿Es necesario realizar cultivo (con antibiograma) antes de la administración de un segundo tratamiento erradicador tras el fracaso del primero?

Probablemente no es necesario realizar cultivo antes de indicar un segundo tratamiento erradicador tras el fracaso de un primero<sup>33</sup>, afirmación que se basa en diversos argumentos, que se revisarán con detalle en el capítulo dedicado a responder a esta misma pregunta pero referente a la administración de un tercer tratamiento erradicador. Aquí únicamente mencionaremos que se ha obtenido una elevada eficacia al administrar un tratamiento cuádruple empírico en los casos en los que ha fracasado un primer intento erradicador. Así, con una tasa de erradicación estimada del 85% con el empleo de IBP, claritromicina y amoxicilina como primer tratamiento (cifra que refleja fielmente la eficacia de esta combinación en España), se obtendría, basándonos en los resultados de los diversos estudios que emplean empíricamente la terapia cuádruple de rescate, una tasa de erradicación acumulada media tan alta como del 97% (fig. 5)<sup>34,35</sup>. En resumen, no parece necesario realizar cultivo de manera sistemática antes de la administración de un segundo tratamiento erradicador tras el fracaso de un primero (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1c). En cualquier caso, sería recomendable que en algunos centros con especial dedicación a este tema se realizara cultivo de forma habitual, para poder estudiar la incidencia de resistencias tras un fracaso erradicador y para valorar la influencia de éstas en los tratamientos de rescate.

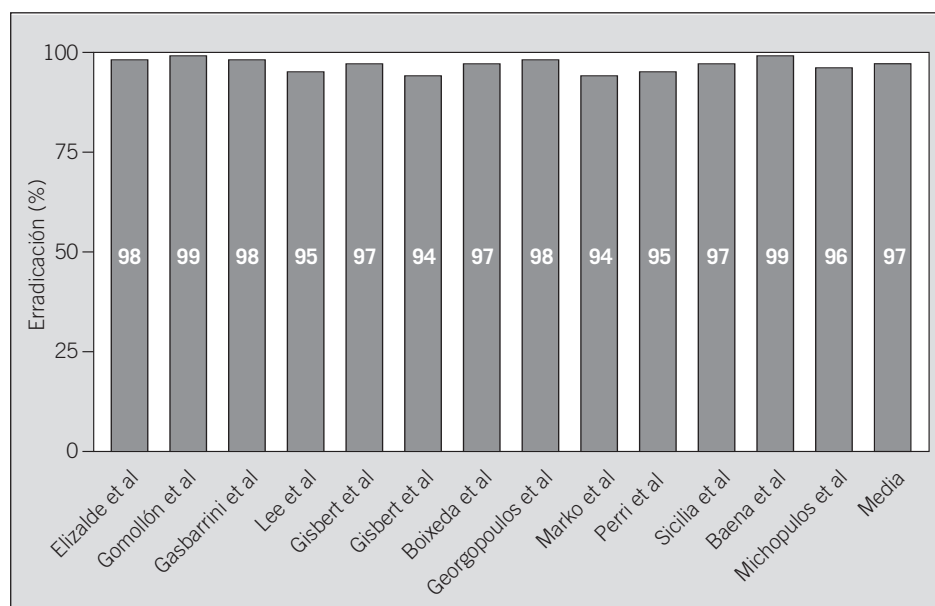


Fig. 5. Tasas acumuladas de erradicación al emplear la cuádruple terapia como tratamiento de rescate tras el fracaso de un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina (con una eficacia estimada de este último régimen del 85%).

### ¿Qué tratamiento de rescate debe utilizarse cuando fracasa un primer intento erradicador con un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina?

Diversos estudios han empleado una cuádruple terapia con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol ante el fracaso de la combinación de IBP, claritromicina y amoxicilina<sup>34,35</sup> (tabla 2). Los resultados con esta estrategia han sido esperanzadores, y alcanzan una eficacia erradicadora media del 78%. Por tanto, cuando ha fracasado el tratamiento de primera elección, se recomienda como terapia de rescate la siguiente pauta durante 7 días: IBP (a la dosis habitual administrada cada 12 h); 120 mg cada 6 h de subcitrato de bismuto; 500 mg cada 6 h de tetraciclina, y 500 mg cada 8 h de metronidazol.

Más recientemente se ha evidenciado que, en la terapia de rescate, la sustitución del IBP y del compuesto de bismuto de la cuádruple terapia por RCB se asocia con resultados alentadores<sup>36,37</sup>. La eficacia de la terapia de rescate con RCB (junto con tetraciclina y metronidazol) ha sido confirmada recientemente en España, donde un estudio multi-

céntrico nacional que ha incluido a 150 pacientes tras el fracaso con IBP-claritromicina-amoxicilina ha constatado una eficacia erradicadora de aproximadamente el 70% por intención de tratar<sup>38</sup>. Además, un estudio aleatorizado ha demostrado que la triple terapia basada en RCB, cuando se administra a pacientes con fracaso previo de IBP-claritromicina-amoxicilina, alcanza cifras de erradicación incluso superiores a las de la cuádruple terapia, con los beneficios añadidos de precisar un menor número de fármacos y disponer de una posología más sencilla<sup>39</sup>. No obstante, la eficacia de la cuádruple terapia en este último estudio fue notablemente baja, lo que probablemente se explique por las reducidas dosis de metronidazol utilizadas.

En resumen, los datos disponibles en la actualidad apoyan el empleo de una cuádruple terapia con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol como tratamiento de rescate tras el fracaso erradicador de la combinación IBP-claritromicina-amoxicilina; la sustitución del IBP y del compuesto de bismuto de la cuádruple terapia por RCB constituye una alternativa igualmente válida (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a).

TABLA 2

### Tasas de erradicación con la cuádruple terapia (inhibidor de la bomba de protones [IBP], bismuto, tetraciclina y un nitroimidazol) como tratamiento de rescate tras el fracaso de un IBP, claritromicina y amoxicilina

Autor	N.º de pacientes	Duración (días)	Tasa de erradicación (%)
Elizalde et al	31	7	87
Gomollón et al	21	7	95
Gasbarrini et al*	9	7	88
Lee et al	20	7	68
Gisbert et al	9	7	78
Gisbert et al	30	7	57
Boixeda et al	140	7	82
Georgopoulos et al	49	7	84
Marko et al	27	7	63
Perri et al	45	10	67
Sicilia et al	21	10	83
Baena et al	31	14	90
Michopoulos et al	38	14	76

Tasas de erradicación por intención de tratar.

\*Los tratamientos erradicadores de primera línea incluían no sólo IBP-claritromicina-amoxicilina, sino también otras triples terapias con IBP.

Tasa de erradicación de *H. pylori* (media ponderada) con la terapia cuádruple: 78% (intervalo de confianza del 95%, 75-82).

### ¿Cuál debe ser la actitud cuando fracasan dos intentos erradicadores, el primero con un inhibidor de la bomba de protones-amoxicilina-claritromicina y el segundo con una cuádruple terapia? ¿Es necesario realizar cultivo previamente a la administración de un tercer tratamiento erradicador?

Evidentemente, una primera posibilidad ante el fracaso de dos tratamientos erradicadores es realizar cultivo y antibiograma para, en función de la susceptibilidad bacteriana, seleccionar la combinación antibiótica más adecuada. Así, como se resume en la figura 6, si se demuestra que la cepa de *H. pylori* es sensible a los nitroimidazoles, éstos podrían readministrarse, mientras que esta recomendación sería igualmente aplicable para la claritromicina<sup>6</sup>. En caso de que existiera doble resistencia –frente a ambos antibióticos– se optaría por otras alternativas que se discutirán más adelante. Aunque esta opción de tratamiento «dirigido» es la habitualmente recomendada, su utilidad no ha sido suficientemente confirmada en la práctica clínica. Por otra parte,

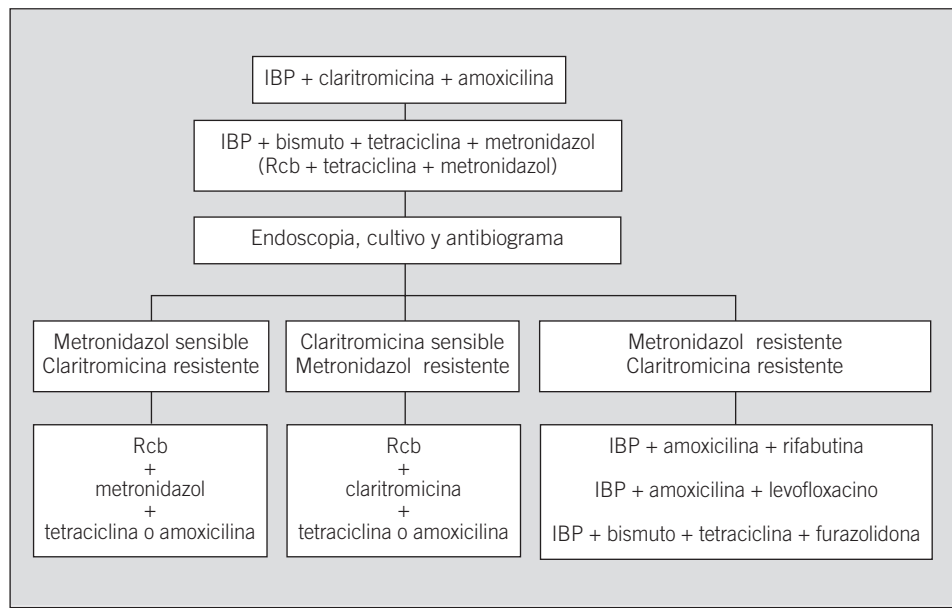


Fig. 6. Tratamiento de rescate de tercera línea basado en los resultados del cultivo. IBP: inhibidor de la bomba de protones; Rcb: ranitidina-citrato de bismuto.

pueden esgrimirse una serie de argumentos para no realizar cultivo antes de indicar un tercer tratamiento erradicador y, por el contrario, recomendar la administración de un tratamiento empírico tras el fracaso de un segundo intento, como se resume a continuación<sup>40</sup>: a) en primer lugar, realizar cultivo implica someter al paciente a una endoscopia, con las consiguientes molestias y riesgos que ello comporta; b) el cultivo de *H. pylori* es caro, no tanto por el coste de la propia técnica microbiológica como, sobre todo, por el coste de la endoscopia que precisa para obtener biopsias de la mucosa gástrica; c) el cultivo no está disponible en todos los hospitales; d) la sensibilidad del cultivo bacteriano no es del 100% y, por tanto, la susceptibilidad antibiótica no podrá conocerse en todos los casos; e) el diagnóstico de sensibilidad antibiótica en la práctica clínica aporta información útil sobre unos pocos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina y tetraciclina); además, la resistencia frente a los dos últimos antibióticos es excepcional (cerca al 1%), por lo que su evaluación no parece necesaria; por lo tanto, únicamente la información referente a la claritromicina y a los nitroimidazoles sería de interés en la práctica clínica; f) ni aun conociendo la sensibilidad bacteriana se alcanza una eficacia erradicadora del 100%, pues la correlación entre sensibilidad antibiótica *in vitro* e *in vivo* no es perfecta; de hecho, el tratamiento erradicador puede ser efectivo a pesar de que exista resistencia frente a los antibióticos administrados, y, al contrario, la susceptibilidad antibiótica no garantiza el éxito erradicador, y g) por último, el tratamiento empírico se basa en no repetir ningún antibiótico, pues se sabe que cuando fracasa una combinación que contiene claritromicina o metronidazol aparece resistencia a éstos en la mayoría de los casos. De este modo, la actitud en estas circunstancias parecería clara: no reutilizar ninguno de los antibióticos frente a los que probablemente *H. pylori* haya desarrollado resistencia. Incluso en los pacientes que no hubieran desarrollado resistencia a los mencionados antibióticos cabría la duda de si su readministración sería adecuada, ya que no fueron efectivos (por motivos desconocidos) en una primera ocasión. Así, en caso de administrar un tercer tratamiento empírico –sin reutilizar claritromicina ni metronidazol– disponemos de las alternativas que se revisan a continuación.

Rifabutina

Parece 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. En este sentido, las combinaciones basadas en rifabutina representan una esperanzadora alternativa, ya que *H. pylori* ha demostrado ser altamente susceptible *in vitro* a este antibiótico, un derivado del tuberculostático rifamicina<sup>41</sup>. Por otro lado, y más importante aún, hasta el momento actual no se han aislado cepas de *H. pylori* resistentes a rifabutina, tanto en ausencia de tratamiento como cuando se ha administrado previamente una terapia erradicadora<sup>41</sup>. En la figura 7 se resumen los estudios que han evaluado este antibiótico, con resultados prometedores, especialmente en situaciones particularmente difíciles: tras el fracaso de dos tratamientos erradicadores previos o frente a cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina y a metronidazol<sup>42-46</sup>. La experiencia con rifabutina en España va incrementándose progresivamente; así, en una reciente comuni-

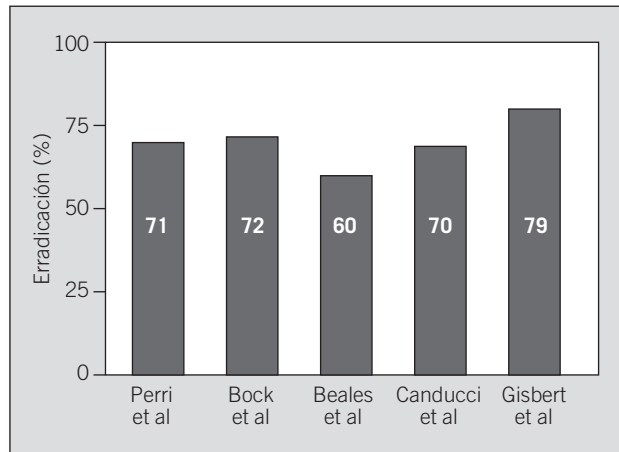


Fig. 7. Tratamientos de rescate basados en rifabutina (inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y rifabutina durante 7-14 días) cuando han fracasado dos tratamientos previos o cuando existe resistencia al metronidazol y a la claritromicina.

cación se presentaron los datos de 48 pacientes incluidos en un estudio multicéntrico nacional en los que tras el fracaso con IBP-claritromicina-amoxicilina y cuádruple terapia (o RCB junto con tetraciclina y metronidazol) se empleó un tercer tratamiento con IBP, amoxicilina y rifabutina<sup>47</sup>. El seguimiento por parte de los pacientes fue, en general, muy bueno y, aunque se describieron efectos adversos en el 33% de los casos, tan sólo un paciente tuvo que suspender el tratamiento. Es de destacar que se describió la aparición de neutropenia o trombopenia en el 10% de los pacientes, aunque ésta se resolvió espontáneamente en todos los casos tras finalizar el tratamiento<sup>47</sup>. Los resultados de eficacia fueron alentadores, con una tasa de erradicación por intención de tratar del 67%<sup>47</sup>.

A pesar de los esperanzadores resultados obtenidos con rifabutina, quedan aún algunos aspectos por clarificar. En primer lugar, el precio de este fármaco es, hoy en día, considerablemente elevado. En segundo lugar, se ha descrito, como se ha mencionado, algún episodio aislado de mielotoxicidad<sup>45,47</sup>. Aunque el recuento celular hemático siempre se ha normalizado al cabo de unos días tras la retirada del tratamiento, este efecto adverso recalca la necesidad de permanecer alerta cuando se administre este nuevo fármaco. Por último, el empleo más o menos generalizado de rifabutina en los pacientes con infección por *H. pylori* puede tener consecuencias perniciosas, ya que este compuesto se incluye dentro de los fármacos con efecto frente a las micobacterias; puesto que la frecuencia de cepas multiresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* parece ir en aumento, las indicaciones de rifabutina deberían seleccionarse estrictamente, para evitar en lo posible el incremento en la tasa de desarrollo de resistencias. Por tanto, en la actualidad, el uso de rifabutina debería reservarse para los pacientes que no han respondido a los tratamientos erradicadores previos, preferiblemente debido a problemas de resistencia bacteriana.

#### Levofloxacino

El levofloxacino es una fluoroquinolona de reciente desarrollo que posee un amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Algunos estudios han demostrado que el levofloxacino posee, *in vitro*, una elevada actividad frente a *H. pylori* y que las resistencias primarias frente a dicho antibiótico son muy reducidas, en torno al 2%<sup>41</sup>. La combinación de un IBP, amoxicilina y levofloxacino como primer tratamiento ha alcanzado, en varios estudios, unas tasas de erradicación de aproximadamente el 90%<sup>48</sup>. Otros autores han evaluado esta misma pauta durante 7-10 días en pacientes en los que previamente ha fracasado una terapia clásica con IBP-claritromicina-amoxicilina, también con resultados esperanzadores, al describir tasas de erradicación que han oscilado entre el 63 y el 94%<sup>48</sup>. Incluso un reciente estudio ha demostrado que la pauta de levofloxacino, amoxicilina y un IBP es más eficaz y mejor tolerada que la terapia cuádruple (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) como alternativa de rescate tras el fracaso del tratamiento estándar con IBP, amoxicilina y claritromicina<sup>49</sup>. Por último, cuando fracasan dos intentos erradicadores, las combinaciones basadas en levofloxacino podrían representar una alternativa. Así, un reciente estudio llevado a cabo por Zullo et al<sup>50</sup> evaluó la eficacia de una combinación de levofloxacino, amoxicilina y un IBP durante 10 días en pacientes en los que habían fracasado al menos dos tratamientos previos, alcanzando una tasa de erradicación del 83% (por intención de tratar). En España, la experiencia con este fármaco es aún escasa: el empleo de una combinación de levofloxacino, amoxicilina y omeprazol erra-

dicó la infección en el 62% (por intención de tratar) de los pacientes que habían sido refractarios a 2 tratamientos previos (con IBP-claritromicina-amoxicilina primero y con una cuádruple terapia después)<sup>51</sup>. Esta cifra, sin ser excelente, puede considerarse aceptablemente buena, si tenemos en cuenta que se trata de pacientes especialmente refractarios al tratamiento.

#### Furazolidona

Furazolidona es un antibiótico activo frente a un amplio espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas, así como frente a diversos protozoos. Este antibiótico ha demostrado tener, en monoterapia, una elevada actividad antimicrobiana frente a *H. pylori* y la mayoría de los tratamientos de primera línea que han incluido furazolidona han obtenido cifras de erradicación superiores al 80%<sup>41</sup>. La resistencia primaria frente a este antibiótico es prácticamente inexistente y el riesgo de desarrollar resistencias secundarias es tan bajo como en el caso del bismuto o la amoxicilina<sup>41</sup>. Además, este fármaco no tiene resistencias cruzadas con el metronidazol<sup>41</sup>, lo que explica que las combinaciones con furazolidona hayan obtenido buenos resultados incluso en poblaciones con una elevada prevalencia de resistencia a los nitroimidazoles<sup>52</sup> o en pacientes con resistencia demostrada frente a estos últimos fármacos<sup>53</sup>. Inicialmente algunos autores demostraron que una combinación cuádruple con furazolidona, bismuto, tetraciclina y un IBP era considerablemente efectiva como tratamiento de segunda línea tras el fracaso de un primer intento erradicador<sup>54</sup>. Más recientemente, Treiber et al<sup>55</sup> han evaluado esta cuádruple terapia que incluye la furazolidona como tratamiento de tercera línea tras el fracaso de un primer (claritromicina-metronidazol ± amoxicilina) y un segundo (IBP-bismuto-tetraciclina-metronidazol) intento terapéutico, con lo que lograron erradicar la infección en el 90% de los casos. No obstante, es conveniente recalcar que la experiencia con esta terapia es muy limitada, y nula en España.

Para tener una mayor perspectiva de la eficacia obtenida con los sucesivos retratamientos conviene tener en cuenta no sólo las tasas de erradicación absolutas sino también las acumuladas. De este modo, es preciso destacar que se han obtenido tasas de erradicación muy elevadas al administrar un tratamiento empírico de tercera línea tras el fracaso de dos intentos erradicadores previos. Así, como puede apreciarse en la figura 8<sup>34,35</sup>, puede lograrse, finalmente, la erradicación en el 99% de los pacientes en los que se emplean tres tratamientos erradicadores empíricos consecutivos<sup>40</sup>.

En resumen, aunque habitualmente se ha recomendado que ante el fracaso de 2 tratamientos erradicadores es preciso llevar a cabo cultivo y antibiograma para, en función de la susceptibilidad bacteriana, seleccionar la combinación antibiótica más adecuada, otra opción igualmente válida es el empleo de un tratamiento empírico sin necesidad de realizar cultivo bacteriano (grado de recomendación: C; nivel de evidencia: 4). No obstante, puesto que la experiencia con los fármacos utilizados en las combinaciones de tercera línea es aún muy limitada y en algunos casos se han descrito efectos adversos de cierta importancia, parece recomendable que la evaluación de estos regímenes se lleve a cabo por grupos con experiencia y dedicación a este tema. Especialmente, no se recomienda administrar pautas con rifabutina fuera de centros especializados, dado que se trata de un antibiótico de uso restringido y existe un cierto riesgo de mielotoxicidad. En cualquier caso, como se señalaba previamente, se considera altamente recomendable que en algunos centros especializados se realice cultivo de manera sis-

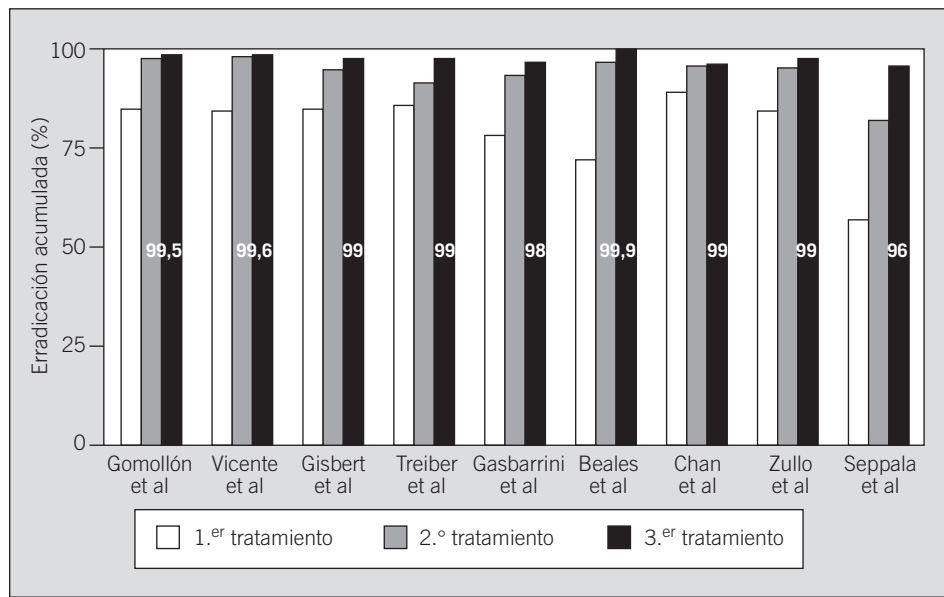


Fig. 8. Eficacia acumulada con tres intentos erradicadores consecutivos administrados de forma empírica.

temática tras el fracaso erradicador y se diseñen estudios donde se administre tratamiento de rescate en función del antibiograma, comparando esta estrategia con la prescripción empírica de una terapia de tercera línea.

**En los pacientes que han tenido una hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal, ¿es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores tras erradicar la infección por *H. pylori*?**

La úlcera péptica es la principal causa de hemorragia digestiva alta y la infección por *H. pylori* es el factor etiológico principal en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. La terapia antisecretora de mantenimiento a largo plazo ha sido el tratamiento estándar para prevenir la recidiva hemorrágica en los pacientes con un episodio previo de hemorragia digestiva por úlcera péptica. Aunque es sobradamente conocido que la erradicación de *H. pylori* se asocia con una drástica disminución de las recidivas ulcerosas, hasta hace

poco tiempo se desconocía la eficacia del tratamiento erradicador en la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Muy recientemente se han publicado una revisión sistemática y un metaanálisis, siguiendo la metodología de la Colaboración Cochrane, en los que se compara la eficacia del tratamiento erradicador de *H. pylori* frente al tratamiento antisecretor para la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica<sup>56,57</sup>. En el primer metaanálisis se incluyeron 7 estudios, con un total de 578 pacientes; el porcentaje promedio de recidiva hemorrágica en el grupo de tratamiento erradicador fue del 2,9% y en el grupo de tratamiento no erradicador sin administrar posteriormente anti-secretores de mantenimiento fue del 20% (OR = 0,17; IC del 95%, 0,10- 0,32) (fig. 9, panel superior). En el segundo metaanálisis se incluyeron 3 estudios, con un total de 470 pacientes; el porcentaje promedio de recidiva hemorrágica en el grupo que recibió tratamiento erradicador fue del 1,6% y en el grupo en el que se prescribió tratamiento no erradicador seguido de antisecretores de mantenimiento fue

TABLA 3

**Incidencia de recidiva hemorrágica en pacientes con éxito erradicador de *H. pylori* y sin tratamiento antisecretor de mantenimiento**

Autor	N.º de pacientes	Seguimiento medio (meses)	Recidiva hemorrágica (%)	Seguimiento (pacientes-año)	Recidiva hemorrágica anual (%)
Arkkila et al	176	12	2 (1,1)	176	1,1
Bataga et al	-	12	0 (0)		
Graham et al	13	12	0 (0)	13	0
Jaspersen et al	24	12	0 (0)	24	0
Lai et al	41	53	2 (4,9)	177	3,4
Riemann et al	42	19	2 (4,8)	66	3
Rokkas et al	13	12	0 (0)	13	0
Santander et al	84	12	2 (2,4)	84	2,4
Sung et al	108	12	0 (0)	108	0
Vcev et al	36	12	0 (0)	36	0
Amendola et al	42	24	0 (0)	84	0
Di Mario et al	40	21	0 (0)	70	0
Fakhreih et al	61	12	3 (4,9)	61	4,9
Gisbert et al	111	12	0 (0)	111	0
Huelin et al	80	18	1 (1,2)	120	0,8
Jaspersen et al	29	12	1 (3,4)	29	3,4
Krizman et al	33	17	0 (0)	47	0
Labenz et al	42	17	0 (0)	59	0
Lai et al	29	11	0 (0)	27	0
Loperfido et al	38	24	0 (0)	76	0

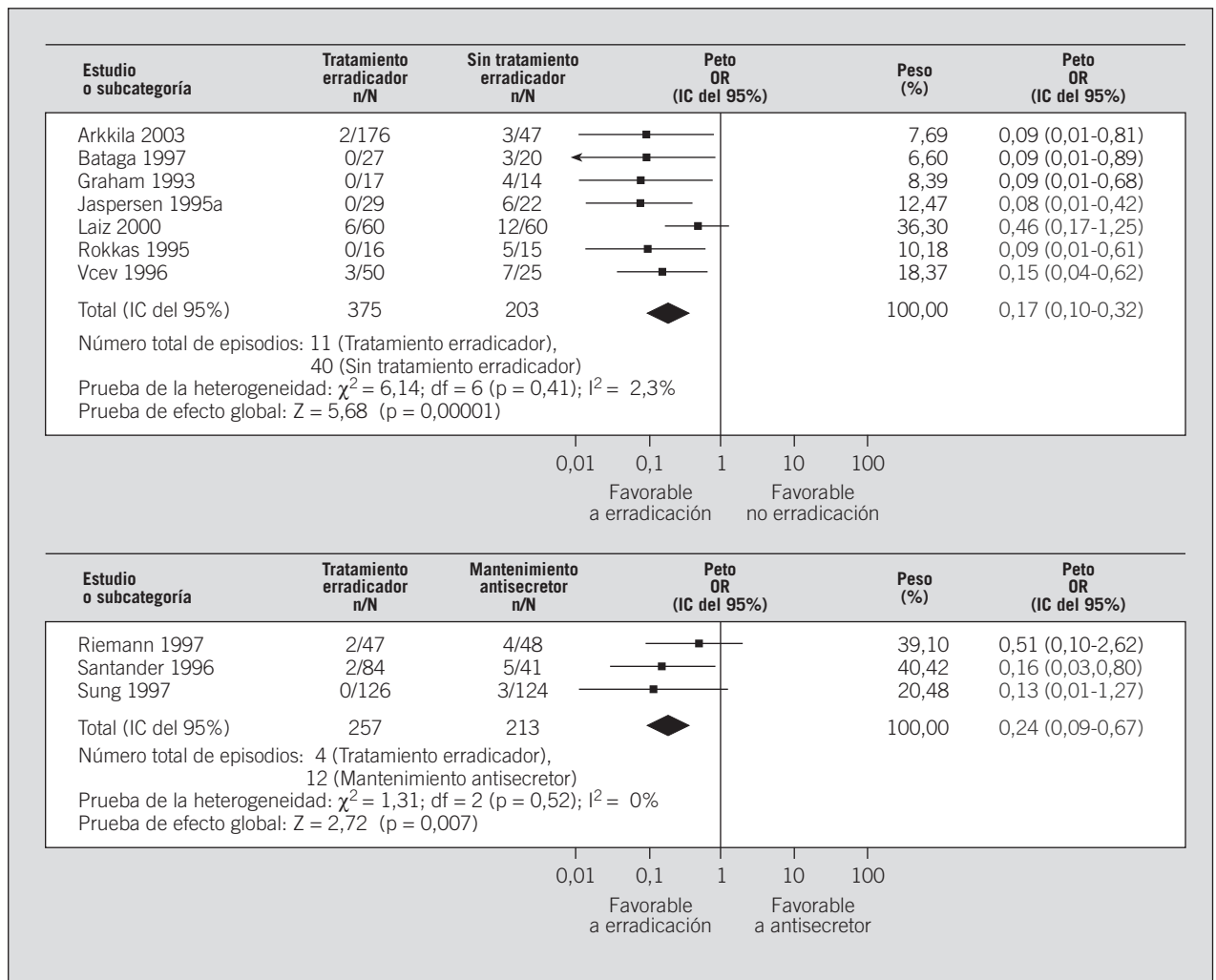


Fig. 9. Metaanálisis de los estudios que comparan tratamiento erradicador frente a no erradicador sin tratamiento antisecretor de mantenimiento (panel superior) o con tratamiento antisecretor de mantenimiento (panel inferior).

del 5,6% (OR = 0,25; IC del 95%, 0,08-0,76) (fig. 9, panel inferior)<sup>56,57</sup>. En el subanálisis que se realizó excluyendo a los pacientes que recibían antiinflamatorios no esteroideos en el momento de la recidiva hemorrágica, la tasa de resangrado en el grupo de tratamiento erradicador fue del 2,7% (primer metaanálisis) y del 0,78% (segundo metaanálisis). Por último, si únicamente se incluía a pacientes con confirmación del éxito erradicador de *H. pylori*, la tasa de recurrencia hemorrágica era de tan sólo el 1,1%. En la tabla 3 se recoge la incidencia de recidiva hemorrágica en diversos estudios que incluyen a pacientes con éxito erradicador de *H. pylori* confirmado y que fueron seguidos sin administrar tratamiento antisecretor de mantenimiento<sup>56,57</sup>. En resumen, de los 1.370 pacientes en los que se había erradicado la infección, la tasa de recidiva hemorrágica (media ponderada) fue del 1,24% (IC del 95%, 0,8-2%). No obstante, dado que la duración del seguimiento oscila notablemente entre los diversos estudios, también se han incluido en la tabla 3 los períodos de seguimiento de cada uno y se ha calculado la incidencia de recidiva hemorrágica anual respectiva (por pacientes/año de seguimiento). Así, considerando todos los estudios, se ha llevado a cabo un seguimiento global de 2.179 pacientes/año. Se objetivaron 17 recidivas hemorrágicas entre los pacientes con erradica-

ción exitosa de la bacteria, a partir de lo cual se puede calcular una recurrencia anual del 0,78% (por pacientes/año de seguimiento) (IC del 95%, 0,5-1,2). De los resultados mencionados se deduce que el tratamiento de la infección por *H. pylori* es más efectivo que el tratamiento antisecretor (ya sea con o sin antisecretores de mantenimiento) para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Consecuentemente, la presencia de infección por *H. pylori* debería evaluarse en todos los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica y prescribirse tratamiento erradicador a los que estén infectados. Una vez confirmada la erradicación no es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores (si el paciente no requiere antiinflamatorios no esteroideos), ya que la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a).

**¿Puede recomendarse la estrategia «test and treat» en los pacientes con dispepsia en nuestro medio?**

No existe acuerdo unánime sobre cuál debe ser la alternativa diagnóstica o terapéutica inicial de elección en el paciente con dispepsia. Las tres aproximaciones a la dispepsia no investigada que se han mostrado más eficaces y que han

sido recomendadas por alguna de las distintas Guías de práctica clínica son la realización de una endoscopia inicial, el tratamiento empírico antisecretor y la estrategia «test and treat». Esta última opción consiste en la realización de una prueba «indirecta» para *H. pylori* (prueba del aliento o serología, que no precisan de una endoscopia) y el tratamiento erradicador consiguiente si se demuestra la infección<sup>30</sup> (fig. 10). La estrategia «test and treat» ha sido recomendada por la mayoría de las Guías de práctica clínica y conferencias de consenso en pacientes jóvenes con dispepsia (la edad de corte es variable) y sin síntomas de alarma<sup>6,58-60</sup>.

#### «Test and treat» frente a endoscopia inicial

Una reciente revisión publicada por la Colaboración Cochrane<sup>61</sup> identifica 4 estudios que comparan la estrategia «test and treat» frente a la endoscopia inicial<sup>62-65</sup>. El metaanálisis de estos estudios mostró que la eficacia terapéutica de ambas estrategias era similar y que el ahorro en endoscopias con la primera opción se situaba alrededor del 70%<sup>61</sup>. Con posterioridad a la citada revisión Cochrane, Arents et al<sup>66</sup> han publicado un estudio con resultados superponibles a los previos. Finalmente, Lassen et al<sup>67</sup> han comunicado recientemente el seguimiento a largo plazo de su estudio, y han demostrado que tras más de 6 años ambas opciones siguen siendo igualmente efectivas y que la estrategia «test and treat» evita un 60% de las endoscopias. Por tanto, se puede concluir que la estrategia «test and treat» es tan efectiva como la realización de una endoscopia inicial para el manejo de la dispepsia no investigada y reduce el número de endoscopias (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a).

Con respecto a la relación coste-beneficio de las diferentes aproximaciones iniciales a la dispepsia, McColl et al<sup>65</sup> evaluaron este aspecto durante 12 meses de seguimiento y demostraron que los costes en el grupo de endoscopia inicial eran considerablemente superiores a los del grupo asignado a «test and treat». Por otro lado, se ha publicado un número considerable de análisis de coste-efectividad que comparan ambas opciones diagnósticas y todos ellos coinciden en que la estrategia «test and treat» es notablemente más coste-efectiva que la endoscopia inicial<sup>31</sup>. En resumen, puede concluirse que la estrategia «test and treat» es más coste-efectiva que la realización de una endoscopia inicial (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2c).

#### «Test and treat» frente a tratamiento antisecretor

Tres ensayos clínicos comparan, con un diseño aleatorizado, tratamiento erradicador frente a antisecretor en pacientes con infección por *H. pylori*. Todos ellos demuestran una reducción de las recidivas sintomáticas, así como una disminución de la sintomatología dispéptica y una mejoría de la calidad de vida tras el primer tratamiento<sup>68-70</sup>. En resumen, puede concluirse que en pacientes infectados por *H. pylori* el tratamiento erradicador es más efectivo que el tratamiento antisecretor (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a).

Dos ensayos clínicos comparan la estrategia «test and treat» con el tratamiento antisecretor empírico en pacientes con dispepsia no investigada. En primer lugar, Duggan et al<sup>63</sup> no encuentran diferencias significativas entre la eficacia de ambas estrategias. Sin embargo, este estudio tiene importantes defectos metodológicos, entre los que destaca la utilización para la detección de *H. pylori* en los pacientes asignados a «test and treat» de una prueba serológica rápida con una sensibilidad muy baja, lo que reduce notablemente

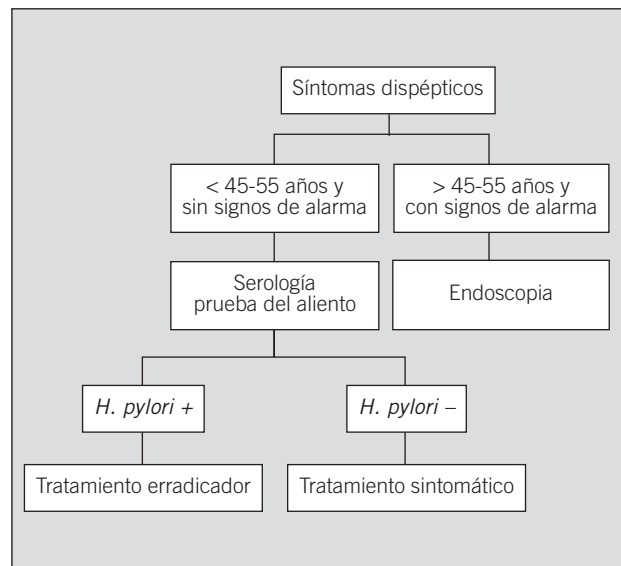


Fig. 10. Estrategia «test and treat» ante el paciente dispéptico.

la eficacia terapéutica en este grupo. Otro estudio publicado con posterioridad y realizado en un área con una prevalencia de infección por *H. pylori* y úlcera similar a la de nuestro medio demostró que la estrategia «test and treat» es claramente superior al tratamiento empírico, tanto en cuanto a la mejoría sintomática como en lo que se refiere a la reducción del número de endoscopias<sup>71</sup>. En resumen, puede afirmarse que la estrategia «test and treat» es más efectiva que el tratamiento antisecretor empírico (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1b).

No obstante, hay que considerar que la relación coste-efectividad de la estrategia «test and treat» frente al tratamiento antisecretor empírico depende de la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población de pacientes dispépticos. La eficacia de la estrategia «test and treat» se basa en la resolución de los síntomas fundamentalmente en los pacientes con enfermedad ulcerosa, ya que únicamente un pequeño porcentaje de los sujetos con dispepsia funcional mejorará con el tratamiento erradicador<sup>72</sup>. De este modo, donde la infección por *H. pylori* es frecuente, la prevalencia de úlcera péptica también lo es y el coste-efectividad de la estrategia «test and treat» será más adecuado. Por el contrario, en áreas de baja prevalencia de infección por *H. pylori* deberán realizarse más pruebas diagnósticas para detectar a un paciente infectado y tratarlo, redundando todo ello en un aumento de los costes y una menor efectividad. En este sentido, múltiples estudios de coste-efectividad muestran que en condiciones de prevalencia de *H. pylori* media o alta la estrategia «test and treat» resulta más coste-efectiva que el tratamiento antisecretor<sup>31</sup>. Por el contrario, el tratamiento antisecretor empírico inicial resulta más coste-efectivo cuando la prevalencia de infección por *H. pylori* está por debajo del 15-20%<sup>73</sup>. En España, la prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos es de alrededor del 60%<sup>74</sup>, aproximadamente un 20% de los pacientes a los que se les practica una endoscopia precoz por dispepsia presenta una úlcera y esta proporción aumenta hasta el 30% si se consideran únicamente los infectados por *H. pylori*<sup>31</sup>. En estas condiciones, parece evidente concluir que, en España, la estrategia «test and treat» resultaría más coste-efectiva que el tratamiento antisecretor empírico.

### Método diagnóstico de la infección por *H. pylori* en la estrategia «test and treat»

Es preferible utilizar la prueba del aliento, que es notablemente más fiable que la serología<sup>75,76</sup>. Además, dos estudios de coste-efectividad sugieren que es más eficaz la utilización de la prueba del aliento que la serología en la alternativa «test and treat»<sup>77,78</sup>. Por tanto, podemos concluir que la prueba del aliento es preferible a la serología para la investigación de *H. pylori* en la estrategia «test and treat» (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2c). Finalmente, el test de detección de antígenos de *H. pylori* en heces, que ha demostrado tener una elevada exactitud en el diagnóstico de la infección antes de administrar tratamiento erradicador<sup>79</sup>, podría representar una alternativa válida, aunque se precisan más estudios que lo validen en la estrategia «test and treat».

No obstante, a pesar de que la evidencia de que la estrategia «test and treat» es la aproximación más eficaz a la dispepsia no investigada va aumentando progresivamente, alguna de las conclusiones mencionadas se basan en muy pocos estudios. Además, es difícil extrapolar los resultados obtenidos en otros países, pues son numerosos los factores de los que depende la conclusión de si este novedoso enfoque es o no el adecuado en cada área geográfica en concreto<sup>30</sup>. En este sentido, un reciente estudio de cohortes realizado en un grupo muy amplio de 736 pacientes españoles muestra que la estrategia «test and treat» es aplicable en la práctica clínica y efectiva en España<sup>80</sup>. En resumen, se puede concluir que, aunque es evidente que se requiere la realización de más estudios en España, la estrategia «test and treat» puede recomendarse como una opción razonable y válida en los pacientes dispépticos españoles. No obstante, parece prudente realizar sistemáticamente endoscopia inicial a todos los pacientes con algún síntoma de alarma o los mayores de una determinada edad (p. ej., 45 o 55 años) con dispepsia de nueva aparición<sup>30,31</sup>.

### Conclusiones

Tras revisar las diversas preguntas que se plantearon durante la II Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento erradicador de *H. pylori* se pueden emitir las siguientes recomendaciones:

– Las pautas de primera elección que se recomienda utilizar en España son un IBP (a la dosis habitual cada 12 h) junto con amoxicilina (1 g/12 h) y claritromicina (500 mg/12 h), o RCB (400 mg/12 h) asociada a estos antibióticos. En pacientes con alergia a la penicilina, la amoxicilina deberá sustituirse por el metronidazol, en cuyo caso probablemente se deba emplear RCB en lugar de un IBP.

– Puede utilizarse indistintamente cualquiera de los IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o esomeprazol), dentro de las terapias triples con dos antibióticos, pues todos ellos son igual de eficaces.

– La combinación de RCB junto con dos antibióticos puede incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección. Si se decide emplear claritromicina y amoxicilina en el tratamiento erradicador, los resultados con la asociación de un IBP o de RCB son equivalentes. Sin embargo, si se opta por combinar claritromicina y nitroimidazol, la utilización de RCB debe considerarse más eficaz que la de un IBP.

– Siete días es la duración más coste-efectiva de las terapias triples para realizar tratamiento erradicador de *H. pylori* en pacientes ulcerosos. Sin embargo, las pautas de 10 días han demostrado ser más coste-efectivas en España en pacientes con dispepsia funcional; por tanto, la duración de

10 días tendría también una mejor relación coste-beneficio en la estrategia «test and treat», ya que la mayoría de los pacientes incluidos en esta estrategia serán dispépticos funcionales.

– El tratamiento previo con un IBP no disminuye la eficacia posterior de las terapias triples con estos antiseoretos junto con dos antibióticos.

– Para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa duodenal es suficiente el empleo de un IBP (junto con 2 antibióticos con intención erradicadora de *H. pylori*) durante 1 semana.

– En las úlceras gástricas, la escasa evidencia disponible sugiere que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se debe prolongar el tratamiento antisecretor en las úlceras gástricas grandes (> 1 cm). Sin embargo, en las úlceras gástricas de pequeño tamaño (≤ 1 cm) puede ser suficiente administrar terapia erradicadora sin prolongar posteriormente el tratamiento antisecretor.

– En la práctica clínica no se requiere la realización sistemática de cultivo antes de la administración de un primer intento erradicador, puesto que con el tratamiento empírico se obtiene la erradicación de *H. pylori* en un elevado porcentaje de los pacientes.

– Tampoco parece necesario disponer de cultivo para poder administrar un segundo tratamiento erradicador cuando ha fracasado un primero.

– Cuando ha fracasado el tratamiento con un IBP, claritromicina y amoxicilina se recomienda como tratamiento de rescate una pauta cuádruple durante 7 días con un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol. La combinación de RCB junto con tetraciclina y metronidazol representa una alternativa válida como terapia de rescate.

– Aunque habitualmente se ha recomendado que ante el fracaso de dos tratamientos erradicadores es preciso realizar cultivo y antibiograma para, en función de la susceptibilidad bacteriana, seleccionar la combinación antibiótica más adecuada, otra opción igualmente válida es el empleo de un tratamiento empírico sin necesidad de cultivo bacteriano.

– En los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica, la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas, por lo que una vez confirmada la desaparición del microorganismo no es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antiseoretos.

– La estrategia «test and treat» ha demostrado ser tan efectiva como la endoscopia inicial en el tratamiento de la dispepsia no investigada en pacientes menores de 45-55 años y sin síntomas de alarma. Además, reduce la utilización de endoscopias y se compara favorablemente con la gastroscopia inicial en los estudios de coste-efectividad. Comparada con el tratamiento empírico antisecretor, la estrategia «test and treat» resulta más eficaz y también más coste-efectiva. Por tanto, aunque es evidente que es necesaria la realización de más estudios en España, la estrategia «test and treat» puede recomendarse como una opción razonable y válida en los pacientes con dispepsia.

Los participantes (Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*) fueron: J.I. Arenas (San Sebastián), F. Bermejo (Madrid), M. Bixquert (Valencia), D. Boixeda (Madrid), F. Borda (Pamplona), L. Bujanda (San Sebastián), A. Caballero (Granada), X. Calvet (Barcelona), R. Cantón (Madrid), F. Carballo (Murcia), M. Castro (Sevilla), M. Díaz-Rubio (Madrid), E. Domínguez-Muñoz (Santiago), J. Ducons (Huesca), I. Elizalde (Barcelona), M. Forné (Terrassa), E. Gené (Barcelona), J.P. Gisbert (Madrid), F. Gomollón (Zaragoza), J.M. Herrerías (Sevilla), S. Khorrami (Madrid), A. Lanás (Zaragoza), C. Martín de Argila (Madrid), M.J. Martínez (Madrid), J. Monés (Barcelona), C. Montalbán (Madrid), M. Montoro (Huesca), J.M. Pajares (Madrid), J.M. Piqué (Barcelona), M. Rodríguez-Téllez (Sevilla), R. Sáinz-Samitier (Zaragoza), F. Sancho (Barcelona), S. Santolaria (Huesca), C. Taxonera (Madrid), J. Torrado (San Sebastián) y J. Valdepérez (Zaragoza).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig. 1999;91:777-84.
- Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sainz R. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. Med Clin (Barc). 2000;114:185-95.
- Mascort JJ, Marzo M, Alonso-Coello P, Barenys M, Valdepérez J, Puigdemonges X, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. Gastroenterol Hepatol. 2003;26:571-613.
- Gisbert JP, Pajares JM, Valle J. Ranitidine bismuth citrate therapy regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review. Helicobacter. 1999;4:58-66.
- Gisbert JP, Calvet X, González L, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter. 2005;10:157-71.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:167-80.
- Gisbert JP, Pajares JM. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina en España. Una revisión sistemática. Med Clin (Barc). 2001;116:111-6.
- Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut. 2004;53:1374-84.
- Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollón F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:775-80.
- Gomollón F, Santolaria S, Sicilia B, Ferrero M, Revillo MJ, Ducons J, et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina: análisis descriptivo entre 1997 y 2000. Med Clin (Barc). 2004;123:481-5.
- Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Pantoprazole based therapies in *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:89-99.
- Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Systematic review: Rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:751-64.
- Spencer CM, Faulds D. Esomeprazole. Drugs. 2000;60:321-9.
- Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Dig Liver Dis. 2004;36:253-9.
- Laine L. Review article: esomeprazole in the treatment of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16 Suppl 4:115-8.
- Annibale B, D'Ambrò G, Luzzi I, Marcheggiano A, Iannoni C, Paoletti M, et al. Does pretreatment with omeprazole decrease the chance of eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients? Am J Gastroenterol. 1997;92:790-4.
- Adamek RJ, Pfaffenbach B, Szymanski C. Pre-treatment with pantoprazole affect the efficacy of a modern triple therapy in *H. pylori* cure? Gut. 1997;41 Suppl 3:A211.
- Bertoni G, Sassetelli R, Nigrisoli E, Tansini P, Bianchi G, Della Casa G, et al. Triple therapy with azithromycin, omeprazole, and amoxicillin is highly effective in the eradication of *Helicobacter pylori*: a controlled trial versus omeprazole plus amoxicillin. Am J Gastroenterol. 1996;91:258-63.
- Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C. Tratamiento previo con omeprazol y *H. pylori* ¿Disminuye la eficacia erradicadora de las «nuevas» terapias triples de una semana de duración? Med Clin (Barc). 1998;111:716.
- Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:795-804.
- Treiber G, Lambert JR. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. Am J Gastroenterol. 1998;93:1080-4.
- Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malferteiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1949-58.
- Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, Watanabe T, Shiba M, Nakamura S, et al. Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with *Helicobacter pylori*? A randomized, controlled, prospective study. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:111-7.
- Lai KC, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Lam SK. Ulcer-healing drugs are required after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with gastric ulcer but not duodenal ulcer haemorrhage. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1071-6.
- Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:603-9.
- Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:1303-7.
- Gisbert JP, Hermida C, Pajares JM. Are twelve days of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin better than six days for treating *H. pylori* infection in peptic ulcer and in non-ulcer dyspepsia? Hepatogastroenterology. 2001;48:1383-8.
- De Boer WA, Tytgat GN. Should anti-*Helicobacter* therapy be different in patients with dyspepsia compared with patients with peptic ulcer diathesis? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:1281-4.
- Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert JP. Seven vs. ten-day of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial [en prensa]. Am J Gastroenterol. 2005.
- Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* test-and-treat' strategy for dyspeptic patients. Scand J Gastroenterol. 1999;34:644-52.
- Calvet X, Gisbert JP. Estrategia test and treat en la infección por *Helicobacter pylori*. ¿Dónde, cuándo y a quién? Gastroenterología Práctica. 2005;17:4-12.
- Gene E, Calvet X, Gisbert JP. Duración del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*: siete o diez días. Estudio de coste efectividad [en prensa].
- 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.
- Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* «rescue» regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1047-57.
- Gisbert JP, Pajares JM. Attitude facing a patient suffering from *Helicobacter pylori* infection resistant to a triple therapy. Rev Esp Enferm Dig. 2003;95:220-8, 210-19.
- Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Winn S, Stoppino V, et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:163-8.
- Zullo A, Hassan C, Campo SM, Lorenzetti R, Febbraro I, De Matthaeis M, et al. A triple therapy regimen after failed *Helicobacter pylori* treatments. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1193-7.
- Gisbert JP, Fuentes J, Carpio D, Tito L, Guardiola J, Tomas A, et al. 7-day resumption therapy with bismuth citrate after *Helicobacter pylori* treatment failure. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:1249-53.
- Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Gravalos RG, Carpio D, Pajares JM. Seven-day «rescue» therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:1311-6.
- Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* «rescue» therapy after failure of two eradication treatments. A review [en prensa]. Helicobacter. 2005.
- Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1333-43.
- Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. «Rescue» therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. Helicobacter. 2003;8:90-4.
- Perri F, Festa V, Clemente R, Quitadamo M, Andriulli A. Rifabutin-based «rescue therapy» for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:311-6.
- Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience. J Clin Gastroenterol. 2000;31:222-5.
- Canducci F, Ojetti V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication «rescue therapy». Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:143.
- Beales IL. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies: a single centre observational study. BMC Gastroenterol. 2001;1:7.
- Gisbert JP, Bujanda L, Calvet X, Gisbert JL, Marcos S, Olivares D, et al. Tratamiento de rescate con rifabutina tras múltiples fracasos erradicadores de *H. pylori*. Gastroenterol Hepatol. 2005;28:154.
- Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* therapy: first-line options and rescue regimen. Dig Dis. 2001;19:134-43.
- Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Di Caro S, Gabrielli M, et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:627-33.
- Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Lorenzetti R, Marignani M, Angeletti S, et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Dig Liver Dis. 2003;35:232-6.
- Gisbert JP, Bermejo F, Ducons J, Pérez-Aisa A, Castro M, Benito LM, et al. Tratamiento de rescate con levofloxacino tras múltiples fracasos erradicadores de *H. pylori*. Gastroenterol Hepatol. 2005;28:153.
- Xiao SD, Liu WZ, Hu PJ, Ouyang Q, Wang JL, Zhou LY, et al. A multicenter study on eradication of *Helicobacter pylori* using four 1-week triple therapies in China. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:81-6.
- Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L, Maeve I, Ganskaya Z. Furazolidone-based triple «rescue therapy» vs. quadruple «rescue therapy» for the eradication of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1277-82.
- Sotoudehmanesh R, Malekzadeh R, Vahedi H, Dariani NE, Asgari AA, Massarrat S. Second-line *Helicobacter pylori* eradication with a furazolidone-based regimen in patients who have failed a metronidazole-based regimen. Digestion. 2001;64:222-5.
- Treiber G, Ammon S, Malferteiner P, Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. Helicobacter. 2002;7:225-31.
- Gisbert J, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Domínguez-Muñoz J. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Cochrane Database Syst Rev. 2003;4: CD004062.

GISBERT JP, ET AL. TRATAMIENTO ERRADICADOR DE *HELICOBACTER PYLORI*. RECOMENDACIONES DE LA II CONFERENCIA ESPAÑOLA DE CONSENSO

57. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Domínguez-Muñoz E. *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:617-29.
58. American Gastroenterological Association medical position statement. Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* 1998;114:579-81.
59. Hunt RH, Fallone CA, Thomson AB. Canadian *Helicobacter pylori* Consensus Conference update: infections in adults. Canadian Helicobacter Study Group. *Can J Gastroenterol.* 1999;13:213-7.
60. North of England Dyspepsia Guideline Development Group. Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care. [Revisado 13-9-2004.] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/pdf/CGO1fullguides2004>.
61. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001961.
62. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356:455-60.
63. Duggan AE, Elliott CA, Hawkey CJ, Logan RF. Does initial management of patients dyspepsia alter symptom response and patient satisfaction? Results from a randomised trial. *Gastroenterology.* 1999;116:A151.
64. Heaney A, Collins JS, Watson RG, McFarland RJ, Bamford KB, Tham TC. A prospective randomised trial of a «test and treat» policy versus endoscopy based management in young *Helicobacter pylori* positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic. *Gut.* 1999;45:186-90.
65. McColl KE, Murray LS, Gillen D, Walker A, Wirz A, Fletcher J, et al. Randomised trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non-invasive *H. pylori* testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ.* 2002;324:999-1002.
66. Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, Oudkerk Pool M, Gotz JM, van de Werf GT, et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing «test-and-treat» with prompt endoscopy. *Arch Intern Med.* 2003;163:1606-12.
67. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut.* 2004;53:1758-63.
68. Farkkila M, Sarna S, Valtonen V, Sipponen P. Does the «test-and-treat» strategy work in primary health care for management of uninvestigated dyspepsia? A prospective two-year follow-up study of 1552 patients. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:327-35.
69. Stevens R, Baxter G. Benefit of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of ulcer-like dyspepsia in primary care. *Gastroenterology.* 2001;120 Suppl 1:A50.
70. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ.* 2002;324:1012-6.
71. Manes G, Menchise A, de Nucci C, Balzano A. Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ.* 2003;326:1118.
72. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2621-6.
73. Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM, Fendrick AM. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1491-501.
74. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, García Plaza A. *Helicobacter pylori* y dispepsia no ulcerosa: una asignatura pendiente. *Rev Esp Enferm Dig.* 1998;90:441-53.
75. Gisbert JP. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Clin Esp.* 2000;200:370-2.
76. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1001-17.
77. Marshall JK, Armstrong D, O'Brien BJ. Test and treat strategies for *Helicobacter pylori* in uninvestigated dyspepsia: a Canadian economic analysis. *Can J Gastroenterol.* 2000;14:379-88.
78. Chey WD, Fendrick AM. Noninvasive *Helicobacter pylori* testing for the «test-and-treat» strategy: a decision analysis to assess the effect of past infection on test choice. *Arch Intern Med.* 2001;161:2129-32.
79. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter.* 2004;9:347-68.
80. Gisbert JP, Badia X, Roset M, Pajares JM. The TETRA study: a prospective evaluation of *Helicobacter pylori* «test-and-treat» strategy on 736 patients in clinical practice. *Helicobacter.* 2004;9:28-38.