

III Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*

Autores

Coordinadores generales

Dr. Juan Miguel Abdo-Francis
Dr. Luis Uscanga

Coordinadores adjuntos

Dr. Sergio Sobrino-Cossio
Dr. Juan Francisco Rivera-Ramos
Dr. Francisco Huerta-Iga
Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

Colaboradores

Dr. Jesús Aguirre-García
Dra. Guadalupe Ayala-Aguilar
Dr. Rafael Barreto-Zúñiga
Dr. Raúl Bernal-Reyes
Dr. Fernando Bernal-Sahagún
Dr. Juan Manuel Blancas-Valencia
Dr. Francisco Bosques-Padilla
Dr. Pedro Brito-Lugo
Dr. Antonio De la Torre-Bravo
Dr. Francisco Esquivel-Ayanegui
Dra. Angélica Hernández-Guerrero
Dr. Roberto Herrera-Goepfert

Dr. Humberto Hurtado-Andrade
Dr. Francisco López-Fuerte
Dra. Lidia Moreno-Terrones
Dr. José Ramón Nogueira-de Rojas
Dr. Raúl Olaeta-Elizalde
Dr. Antonio Orozco-Gámiz
Dr. Jorge Pérez-Manauta
Dr. Alfredo Rodríguez-Magallán
Dr. Guillermo Ruiz-Palacios
Dr. José Luis Sanjurjo-García
Dr. Ricardo Santoyo-Valenzuela
Dr. José Luis Tamayo-de la Cuesta
Dr. Javier Torres-López

INTRODUCCIÓN

En 1995 la Dra. Margarita Dehesa Violante, entonces Presidenta de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) convocó a un grupo de gastroenterólogos clínicos e investigadores a una reunión de consenso sobre *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). De ésta surgió una publicación que dos años después, durante la gestión del Dr. José Luis Sanjurjo García fue actualizada y que ahora a la luz de los nuevos conocimientos debe ponerse al día. La tarea fue tomada por el actual Presidente de la AMG Dr. Juan Miguel Abdo Francis. Ahora asistieron gastroenterólogos, endoscopistas, anatómo-patólogos, epidemiólogos e infectólogos quienes discutieron y contestaron una serie de preguntas que trataban de cubrir aspectos sobre la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Para la emisión de las recomendaciones se utilizó el método propuesto por Sackett y cols. que clasifica la evidencia de acuerdo a la calidad metodológica de los estudios publicados y que fue modificado por Malfertheiner y cols. para el III Consenso de Maastricht (*Cuadro 1*).¹

La dinámica de trabajo consistió en la elaboración de preguntas que fueron enviadas con anticipación a los participantes quienes fueron divididos en tres mesas de trabajo.

Las preguntas, presentadas en forma de enunciados, se discutieron primero en las distintas mesas de donde

surgieron las recomendaciones que luego fueron propuestas, discutidas y finalmente votadas en una sesión plenaria con la participación de todo el grupo. La votación fue abierta. Los enunciados fueron presentados por un miembro de cada mesa que actuó como secretario y que fue el encargado de escribir los comentarios y las correcciones que surgieron durante la sesión plenaria. Para aceptar o rechazar una recomendación se consideró como límite una votación, a favor o en contra, de al menos 80%. En caso de no alcanzar esta cifra se consideró que no existía consenso.

Después de la reunión, se elaboró un borrador con todas las recomendaciones que los coordinadores integraron en un solo escrito que fue enviado a todos los participantes para su aprobación. El resultado de este trabajo se presenta ahora como el “III Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*”.

No sobra señalar que para la emisión de las recomendaciones el grupo tomó en cuenta nuestro particular entorno y sus implicaciones, por ejemplo: la elevada frecuencia de infección en ciertos grupos de la población, el alto índice de resistencia a los antibióticos o las carencias que en algunos sitios se tienen para emplear pruebas especiales de diagnóstico. El objetivo final fue elaborar un consenso que para el médico mexicano sirviera como una guía para la toma de decisiones.

CUADRO 1
GRADOS DE EVIDENCIA CIENTÍFICA PARA APOYAR LAS RECOMENDACIONES

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Grado de recomendación
1	Revisión sistemática o meta-análisis de estudios controlados de buena calidad y homogeneidad. Estudio controlado de buena calidad.	A
2	Revisión sistemática de estudios de casos y controles y/o de cohorte. Estudios individuales de casos y controles.	B
3	Estudios individuales de cohortes. Estudios de cohorte no controlados	
4	Serie de casos Estudios de cohorte y/o de casos y controles de pobre calidad	C
5	Opinión de expertos	D

MESA 1. EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA

Presidente: Dr. Sergio Sobrino-Cossio

Secretario: Dr. Juan Francisco Rivera-Ramos

Participantes: Dra. Guadalupe Ayala-Aguilar, Dr. Francisco Bosques-Padilla, Dr. Francisco Esquivel-Ayanegui, Dr. Roberto Herrera-Goepfert, Dra. Lidia Moreno-Terrones, Dr. Alfredo Rodríguez-Magallán, Dr. Javier Torres-López

¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR *H. PYLORI*?

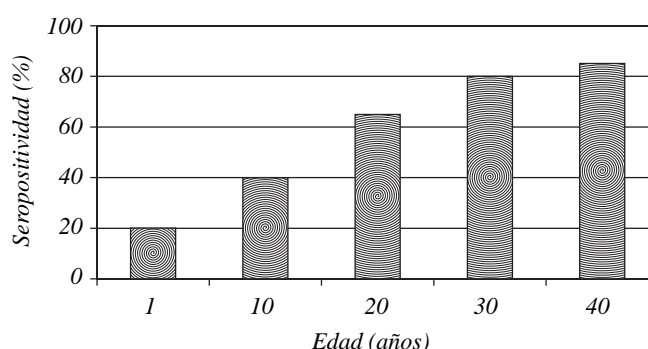
La infección por *H. pylori* es muy frecuente en el ser humano. Se estima que la mitad de la población mundial está infectada y que la prevalencia varía dependiendo de factores socioeconómicos que inciden directamente en las condiciones sanitarias de las diversas comunidades.

Varios estudios poblacionales que han empleado métodos serológicos han informado frecuencias variables entre 20% y 50% en países desarrollados y mayores de 80% en países en vías de desarrollo (*Cuadro 2*). La infección se ha asociado con la mala higiene, el hacinamiento y el pobre suministro de agua.²⁻⁵

En México, la encuesta nacional que utilizó serología como método de escrutinio en población abierta mostró una frecuencia global de 66%. Los resultados positivos se incrementaron en proporción directa a la edad y fue mayor de 80% en personas de 26 años o más (*Figura 1*).⁶

CUADRO 2
FRECUENCIA DE INFECCIÓN DE *H. PYLORI* A MEDIADOS DE LA DÉCADA DE LOS NOVENTA

Región	Prevalencia (%)
EEUU-Canadá	30-40
México-Sudamérica	70-90
Europa del Este	70
Europa del Oeste	30-50
África	70-90
Asia	70-80
Australia	20



(Modificada de la Referencia 6)

Figura 1. Seropositividad a *H. pylori* según edad. Encuesta mexicana en 11,605 personas.

Actualmente la tendencia es una disminución en la proporción de sujetos infectados en todos los grupos de edad, pero este hecho sólo se ha informado en el Estado de Morelos.⁷

La relación entre la infección por *H. pylori* y la úlcera péptica, gástrica o duodenal, el carcinoma gástrico y el linfoma gástrico de tipo B de la zona marginal se ha establecido en numerosos estudios.^{2,8-10} En México, Zúñiga-Noriega y cols. estudiaron la frecuencia de infección por *H. pylori* en 527 enfermos consecutivos (edad promedio = 52 años, 15-89 años). La frecuencia global de infección fue de 50.9% y varió de acuerdo al diagnóstico final establecido: 51.3% en dispepsia funcional, 58.3% en úlcera péptica y 39.6% en cáncer gástrico.¹¹

En el *cuadro 3* se muestran las frecuencias de infección por *H. pylori* en cáncer gástrico, úlcera péptica y dispepsia funcional. Dos son comunicaciones personales y la tercera corresponde a un estudio de Bosques-Padilla y cols. que analizó la utilidad de diferentes métodos de diagnóstico en 261 sujetos que fueron enviados para estudio endoscópico

en el Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la ciudad de Monterrey, NL. La prevalencia de infección en el grupo total fue de 67.8%. De los 177 sujetos infectados, 90 (50.8%) mostraron serología positiva para el antígeno CagA. *H. pylori* CagA+ fue encontrado en 77.8% de personas con úlcera péptica y en 43.2% de enfermos con dispepsia funcional.¹²

CONCLUSIÓN

La frecuencia de infección por *H. pylori* en México, evaluada por métodos serológicos, es alta y varía de acuerdo con la edad y con las condiciones sanitarias de la población. En niños fluctúa entre 20% y 40%. En adultos es mayor de 70%. (**Evidencia II-III**).

Es posible identificar infección por *H. pylori* en 90% de personas con cáncer gástrico, entre 85% y 90% de sujetos con úlcera péptica y entre 51% y 80% de enfermos con dispepsia funcional. (**Evidencia II-III**).

¿CUÁLES SON LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*?

La evidencia actual indica que la infección se adquiere en las etapas precoces de la vida. El contagio se hace por transmisión oral-oral o fecal-oral y hasta ahora no se ha identificado otra forma. No es una zoonosis y no hay suficientes bases para considerar que los vegetales y las hortalizas sean un medio de contagio aunque en algunas áreas en vías de desarrollo la contaminación puede ser a través del agua.^{13,14}

CONCLUSIÓN

La enfermedad se transmite por contagio directo oral-oral o fecal-oral (**Evidencia I**).

¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS DE DAÑO A LA MUCOSA?

Se consideran diferentes factores del microorganismo (ureasa, flagelos, adhesinas, superóxido dismutasa, citotoxina y proteína CagA o VacA) que pueden contribuir a la inflamación gástrica.² La adhesión constituye un primer paso en la producción de lesiones. *H. pylori* expresa en su superficie diversas adhesinas capaces de reconocer y unirse a receptores específicos de las células epiteliales de la mucosa gástrica.¹⁵ Además, parece existir una relación directa entre el grupo sanguíneo y la expresión de

receptores específicos para *H. pylori* en la superficie de la célula epitelial. Los individuos de los grupos sanguíneos A y B tienen menor número de receptores que los del grupo O y estos últimos tienen un riesgo mayor de desarrollar úlcera péptica.¹⁵

Todas las cepas de *H. pylori* producen grandes cantidades de ureasa. Esta enzima actúa sobre la urea que proviene del plasma produciendo amoníaco que favorece la supervivencia de la bacteria, altera la biosíntesis del moco y causa su desprendimiento facilitando la producción de úlceras y una colonización más estable. El amoníaco puede ser tóxico para las células del epitelio e incrementar la acción citotóxica de diversos mediadores de la inflamación producidos por neutrófilos.

H. pylori generalmente no invade la mucosa gástrica, sino que vive en la capa de moco. Es probable que el amoníaco, las toxinas, los lipopolisacáridos y otras sustancias liberadas activen a las células inflamatorias.²

Aproximadamente 50% de los aislamientos clínicos producen la citotoxina VacA. La citotoxina VacA es un factor de patogénesis que la bacteria secreta y que provoca daño al tejido gástrico que lleva al desarrollo de las enfermedades gástricas graves.¹⁶ Las cepas difieren también en la expresión de una proteína antigénica de elevado peso molecular denominada CagA.¹⁷ Sesenta por ciento de los aislamientos producen esta proteína. Entre 80% y 100% de los pacientes con úlcera duodenal producen anticuerpos contra CagA, mientras que en las personas con gastritis se detecta en sólo 63%. La infección con cepas que producen la citotoxina VacA (cepas Tox+) o la presencia en el suero de los pacientes infectados de anticuerpos frente a CagA se asocia con un mayor grado de respuesta inflamatoria y degeneración epitelial que la infección con cepas que no producen citotoxina VacA (cepas Tox-). Las cepas CagA + inducen la producción de IL-8 por las células del epitelio gástrico *in vitro* y esto puede contribuir a la infiltración de la mucosa gástrica por leucocitos polimorfonucleares.¹⁸

Otros factores para el desarrollo de enfermedad son dependientes del huésped. Entre estos se sabe que la intensidad o naturaleza de la respuesta inmune presenta variaciones y que ésta se encuentra controlada por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Diversos estudios han demostrado un incremento significativo en la expresión del antígeno HLA-DR (clase II) pacientes con gastritis asociada a *H. pylori*. Así, determinados alelos específicos de los genes del HLA de clase II podrían predecir la susceptibilidad a la infección por *H. pylori* y su evolución clínica.¹⁹ Estudios recientes realizados en la población japonesa sugieren que los alelos *0102 y

*0301 del gen HLA-DQA1 pueden ser importantes para determinar la susceptibilidad y la evolución de la infección por *H. pylori*. En la población mexicana se ha encontrado asociación entre el alelo HLA-DQB1*0401 e infección por *H. pylori*, así como un efecto protector del alelo HLA-DQA*0503 para carcinoma y lesiones premalignas.²⁰ Otro grupo en México encontró asociación entre el alelo HLA-DQB1*0501 y carcinoma gástrico de tipo difuso.²¹

CONCLUSIÓN

En el desarrollo de enfermedad gastroduodenal intervienen factores tanto del germen (producción de adhesinas y citotoxinas) como del huésped (respuesta inmune) (*Evidencia I*).

Las cepas de *H. pylori* que son Tox + CagA + parecen causar más daño (*Evidencia I*).

La actividad de *H. pylori* se ha relacionado con algunos genes que se expresan y dejan de expresarse después del tratamiento de erradicación (*Evidencia I*).

¿QUÉ IMPORTANCIA TIENEN LAS CEPAS CAG-A Y VAC-A?

Diversos estudios han demostrado que los individuos infectados con cepas de *H. pylori* que expresan la citotoxina CagA (marcador de la isla de patogenicidad) tienen un riesgo mayor para desarrollar úlcera péptica y cáncer gástrico.^{20,22} Asimismo, las cepas que presentan el alelo s1 del gen VacA se asocian con mayor frecuencia a enfermedad ulcerosa.²³ Sin embargo, muchos individuos infectados por estas cepas no desarrollan ninguna enfermedad. La citotoxina vacuolizante VacA es una proteína con peso molecular de 95kD que se inserta en la membrana celular del epitelio y forma canales selectivos dependientes de voltaje a través de los cuales se libera el bicarbonato y aniones orgánicos, lo que provee de nutrientes a la bacteria. Esta citotoxina daña la membrana mitocondrial causando la liberación de citocromo C e induce apoptosis. Sin embargo, su papel en la patogenia de enfermedad es aún motivo de debate. Estudios realizados en México han demostrado una asociación entre la expresión de citotoxinas CagA y VacA y el desarrollo de cáncer gástrico.^{20,22}

CONCLUSIÓN

La expresión de citotoxinas CagA y VacA se asocia a mayor patogenicidad y riesgo de cáncer gástrico (*Evidencia I*).

¿CUÁL ES LA RELACIÓN CAUSAL ENTRE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y EL CÁNCER GÁSTRICO?

La Organización Mundial de la Salud reconoció en 1994 al *H. pylori* como un carcinógeno tipo I con base en los resultados de estudios de casos y controles y a una asociación epidemiológica sólida.^{24,25} Los ensayos en animales de experimentación han confirmado el papel patogénico de *H. pylori* en el desarrollo de adenocarcinoma, que por otro lado, sigue un proceso evolutivo a partir de una gastritis crónica no atrófica, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma invasor.²⁶ En México, el adenocarcinoma gástrico es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo con tasas de letalidad muy altas en algunos Estados como Chiapas, Yucatán, Michoacán, Guerrero, Puebla, Sonora, Tamaulipas y Zacatecas.⁷ Estudios en población mexicana han mostrado una asociación entre la frecuencia de cáncer gástrico y *H. pylori* CagA positivo.^{7,20,22}

CONCLUSIÓN

Existe evidencia epidemiológica que relaciona la frecuencia de cáncer gástrico con la infección por *H. pylori* (*Evidencia II*).

La OMS considera que el *H. pylori* es un carcinógeno tipo I (*Evidencia I*).

En el desarrollo del cáncer gástrico existe una secuencia de lesiones que incluyen a la gastritis crónica no atrófica, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma (*Evidencia I*).

¿QUÉ IMPORTANCIA TIENE LA METAPLASIA INTESTINAL?

En el proceso de la carcinogénesis, la metaplasia intestinal es un paso fundamental que precede al desarrollo de displasia y es resultado de la gastritis atrófica. Modelos en animales de experimentación han demostrado que la metaplasia intestinal es una lesión precancerosa y resultado de un proceso inflamatorio crónico.²⁶ Por otro lado, el riesgo relativo para presentar cáncer gástrico es notablemente mayor en las personas que presentan gastritis atrófica y metaplasia intestinal (RR = 2.47; IC 90% = 1.8-3.3).²⁷ De mayor relevancia, desde el punto de vista clínico, es el hecho de la reversibilidad de la metaplasia intestinal en sujetos en quienes es posible erradicar la infección por *H. pylori*.²⁸ En estas condiciones la identificación, tratamiento y seguimiento

de la metaplasia intestinal representaría una oportunidad de prevención.

CONCLUSIÓN

La metaplasia intestinal es una lesión preneoplásica (**Evidencia I**).

¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y LA DISPEPSIA FUNCIONAL?

El papel del *H. pylori* en la dispepsia funcional es motivo de controversia. En algunos estudios se ha demostrado una frecuencia mayor de infección en las personas con dispepsia funcional pero aún en éstos, la mejoría sintomática una vez erradicado el *H. pylori* es limitada.²⁹⁻³² La estrategia de buscar y tratar, propuesta en algunos consensos proviene de países con bajas tasas de infección y no puede extenderse a zonas geográficas donde la mayoría de las personas tienen *H. pylori* como ocurre en México. Es muy posible que siendo ambas situaciones muy frecuentes su relación sea más debida al azar que a un verdadero efecto de causalidad.

CONCLUSIÓN

No hay evidencia suficiente para apoyar causalidad entre la infección por *H. pylori* y la dispepsia funcional (**Evidencia I**).

¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE ÚLCERA PÉPTICA Y *HELICOBACTER PYLORI*?

A diferencia de lo que ha ocurrido con la dispepsia funcional, la relación causal entre la infección gástrica por *H. pylori* y el desarrollo de úlcera gástrica o duodenal ha sido contundentemente demostrada.³³ En el *cuadro 3* se muestra la frecuencia informada por tres investigadores mexicanos. De mayor contundencia ha sido la observación, repetidamente confirmada, de la recurrencia de la enfermedad ulcerosa cuando no se logra la erradicación de la bacteria. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados mostró una reducción significativa en la recurrencia de úlcera péptica en sujetos que recibieron tratamiento de erradicación.³³ Otros ensayos han informado una frecuencia mayor de hemorragia en los enfermos con úlcera péptica que sólo recibieron tratamiento a base de inhibidores de bomba de protones (IBP).³⁴

CUADRO 3
FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR *H. PYLORI*
EN DISTINTAS ENTIDADES CLÍNICAS

	Torres J ¹	Ayala ²	Bosques ¹²
Cáncer gástrico	> 90	91	90
Úlcera péptica	85	90	90
Dispepsia	70	—	51

^{1,2} Comunicación personal.

CONCLUSIÓN

Existe una relación causal entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de úlcera péptica (duodenal y gástrica) (**Evidencia I**).

La erradicación de la bacteria disminuye el riesgo de recurrencia y de hemorragia (**Evidencia I**).

¿QUÉ RELACIÓN EXISTE ENTRE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y EL DESARROLLO DE LINFOMA GÁSTRICO TIPO B DE LA ZONA MARGINAL (MALTOMA)?

La evidencia se basa en dos observaciones clínicas: a) La mayoría de las personas que presentan este tipo de linfoma están infectadas por *H. pylori* y b) el tratamiento de erradicación es capaz por sí solo de inducir la regresión de la neoplasia y mantener en remisión a un número importante de casos (70%-80%).^{35,36} En algunos enfermos existen anomalías genéticas que limitan la respuesta al tratamiento de erradicación y en estos casos suele observarse la progresión a tumores de alto grado de malignidad.³⁷

CONCLUSIÓN

Existe una clara asociación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de linfoma gástrico tipo B de la zona marginal (**Evidencia I**).

¿QUÉ RELACIÓN EXISTE ENTRE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE)?

Se ha supuesto que la hipoclorhidria secundaria a la gastritis atrófica ejerce un efecto protector para el desarrollo de esofagitis. La restitución funcional, una vez resuelta la infección y corregida la gastropatía, provo-

caría síntomas en las personas con reflujo gastroesofágico. En este caso, la erradicación aumentaría el riesgo de ERGE. En apoyo a esta relación estaría el hecho informado por algunos grupos de que la frecuencia de ERGE es mayor en poblaciones en que la infección por *H. pylori* es baja.^{38,39} Sin embargo, la erradicación del *H. pylori* no causa ERGE y no parece exacerbar los síntomas en sujetos con ERGE.⁴⁰⁻⁴³ En México se han publicado dos estudios con resultados diferentes. Nogueira y cols. demostraron que los enfermos infectados por *H. pylori* tuvieron menor frecuencia de esofagitis (RM = 0.39; IC 95% = 0.15-0.62).⁴⁴ En cambio, Carmona y cols. no encontraron diferencias en la frecuencia de infección por *H. pylori* entre sujetos con y sin ERGE.⁴⁵ En ninguno de los trabajos existió alguna correlación entre el grado de esofagitis y la infección por *H. pylori*.

CONCLUSIÓN

No parece existir causalidad entre la infección por *H. pylori* y la ERGE (**Evidencia I**).

El tratamiento de erradicación no incrementa el riesgo de ERGE (**Evidencia I**).

¿EXISTE ALGUNA RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y OTRAS ENFERMEDADES?

Algunos estudios han sugerido una relación entre la infección por *H. pylori* y la anemia por deficiencia de

hierro y la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Los posibles mecanismos fisiopatogénicos son la pérdida sanguínea secundaria, la gastropatía erosiva crónica, un decremento en la absorción de hierro por hipo o aclorhidria que pudiera causar la gastritis crónica del cuerpo y el consumo de hierro por la misma bacteria. El tratamiento de erradicación revierte la anemia en enfermos asintomáticos y mejora la absorción de hierro. Ensayos clínicos controlados han demostrado una mejoría en los niveles de plaquetas en las personas que tienen PTI y que han recibido tratamiento de erradicación.⁴⁶⁻⁴⁸ En México, Estrada-Gómez y col. estudiaron la posible asociación entre la infección por *H. pylori* y la púrpura trombocitopénica crónica refractaria. Utilizaron antígenos fecales para diagnosticar infección. La frecuencia de *H. pylori* en 23 sujetos con púrpura trombocitopénica fue de 60% y sólo en tres de 14 sujetos en los que coexistieron las dos entidades corrigieron las cifras de plaquetas una vez que recibieron el tratamiento de erradicación.⁴⁹

CONCLUSIÓN

Se ha demostrado una relación entre la infección por *H. pylori* y la anemia por deficiencia de hierro. (**Evidencia I**).

En otros países se ha encontrado una relación entre la infección por *H. pylori* y la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) (**Evidencia I**). Esto no se ha confirmado en el único estudio publicado hasta ahora en México (**Evidencia II**).

MESA 2. DIAGNÓSTICO

Presidente: Dr. Luis Uscanga

Secretario: Dr. José Luis Tamayo-de la Cuesta

Participantes: Dr. Jesús Aguirre-García, Dr. Rafael Barreto-Zúñiga, Dr. Raúl Bernal-Reyes, Dr. Fernando Bernal-Sahagún, Dr. Juan Manuel Blancas-Valencia, Dr. Pedro Brito-Lugo, Dra. Angélica Hernández-Guerrero, Dr. Antonio de la Torre-Bravo, Dr. Raúl Olaeta-Elizalde

¿EN QUIÉN DEBE INVESTIGARSE INFECCIÓN POR *H. PYLORI*?

En México, la infección por *H. pylori* es muy frecuente y la mayoría de las personas portadoras de la bacteria no presentan datos clínicos sugerentes de alguna enfermedad. El escrutinio en población abierta no sólo sería costoso, sino que expondría a muchos individuos a los efectos colaterales de los antibióticos y de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). La búsqueda debe ser intencionada y orientada hacia las entidades clínicas que sin duda se han asociado a la presencia de *H. pylori*. En esta situación se encuentran los enfermos con úlcera péptica (duodenal o gástrica), linfoma gástrico tipo B de la zona marginal, los que han sido tratados de un carcinoma gástrico o aquellos con gastritis atrófica y metaplasia intestinal.^{2,8,10,25-28,33-36} Dos condiciones muy frecuentes en la práctica clínica que podrían agregarse a la lista de los enfermos que requieren tratamiento de erradicación son las personas que utilizan IBP por tiempo prolongado y los que emplean antiinflamatorios no esteroides (AINE). Los argumentos a favor son los siguientes:

1. El uso crónico de IBP favorece el desarrollo de gastritis corporal que en presencia de infección por *H. pylori* podría acelerar el desarrollo de gastritis atrófica, lo que aumentaría el riesgo de carcinoma gástrico.
2. El efecto sinérgico que sobre el riesgo de hemorragia tienen los AINE y la infección por *H. pylori*.⁵⁰⁻⁵³

Sin embargo, las dos condiciones podrían cuestionarse. Por un lado no se ha demostrado en humanos que el uso crónico de IBP aumente la frecuencia de carcinoma gástrico y por el otro, la erradicación del *H. pylori* por sí

sola no es capaz de prevenir la recidiva de hemorragia en sujetos que reciben AINE en forma crónica. En cambio sí se ha demostrado un efecto profiláctico cuando los enfermos que no han tomado AINE y que lo van a recibir por primera vez llevan un tratamiento de erradicación si son *H. pylori* positivo.^{54,55} En estas condiciones sólo debe investigarse la presencia de *H. pylori* cuando se está dispuesto a tratar sin importar la existencia de síntomas. El grupo consideró puntualizar que no debe investigarse infección por *H. pylori* en los enfermos con dispepsia funcional y en los que tienen ERGE.

CONCLUSIÓN

Se debe descartar infección por *H. pylori* en las siguientes condiciones clínicas:

1. Úlcera péptica activa (**Evidencia I. Recomendación A**).
2. Historia documentada de úlcera péptica o sus complicaciones (**Evidencia I. Recomendación A**).
3. Linfoma gástrico tipo B de la zona marginal (MALT) (**Evidencia I. Recomendación A**).
4. Enfermos que recibirán tratamiento con IBP por tiempo prolongado (**Evidencia 2. Recomendación B**).
5. Personas que recibirán AINE por tiempo prolongado (**Evidencia I. Recomendación B**).
6. Enfermos con cáncer gástrico que han sido tratados con gastrectomía parcial o resección local de la mucosa (**Evidencia I. Recomendación A**).
7. Enfermos en quienes se ha diagnosticado gastritis atrófica y metaplasia intestinal (**Evidencia I. Recomendación A**).
8. Personas con anemia por deficiencia de hierro de causa no precisada y sujetos con PTI (**Evidencia II. Recomendación B**).

9. Por deseo expreso de la persona (**Evidencia V. Recomendación D**).
10. No debe buscarse en los enfermos con dispepsia funcional o en los que tienen ERGE.

¿CUÁL PRUEBA ES LA MÁS ÚTIL PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *H. PYLORI*?

Las pruebas para diagnosticar infección por *H. pylori* pueden dividirse en dos grupos:

1. Invasoras: las que requieren de un estudio endoscópico para su realización (prueba de urea-ureasa rápida, biopsias y cultivo).

2. No invasoras: las que se realizan en aire espirado (urea marcada con carbono 13 o carbono 14), saliva, sangre (pruebas en suero determinando anticuerpos IgG e IgA), orina (ELISA) o heces fecales (detección de antígeno fecal por inmunoensayo).

Para elegir la prueba más útil debe tomarse en cuenta el escenario clínico (necesidad o no de un estudio endoscópico), la certeza diagnóstica de cada prueba y el costo. Un aspecto importante a considerar es la frecuencia de la enfermedad en la población general. Este aspecto incide directamente sobre los valores de predic-

ción positiva y negativa de las pruebas. Por ello en nuestro medio la determinación de anticuerpos en suero tiene nula utilidad para identificar enfermedad; en cambio su empleo en los estudios de prevalencia ha quedado plenamente documentada.^{6,7} En el *cuadro 4* se muestra la utilidad clínica de los exámenes que con mayor frecuencia se utilizan en la práctica cotidiana.

CONCLUSIÓN

Si por el cuadro clínico se requiere de un estudio endoscópico debe realizarse una prueba rápida de urea-ureasa (úlcera péptica, MALT). El estudio histológico estaría indicado si la prueba inicial es negativa y el índice de sospecha es elevado (Linfoma MALT) (**Evidencia V. Recomendación D**).

Cuando no se va a efectuar un estudio endoscópico debe utilizarse una prueba en aire espirado con urea marcada (historia documentada de úlcera péptica, enfermos en tratamiento con AINE o IBP, anemia por deficiencia de hierro, PTI, deseo expreso de la persona) (**Evidencia V. Recomendación D**).

¿QUÉ PRUEBA ES LA MÁS COSTO-EFECTIVA?

El costo de las distintas pruebas así como su disponibilidad se muestra en el *cuadro 4*. Las más baratas y accesi-

CUADRO 4
COMPARACIÓN DE ESTUDIOS PARA *H. PYLORI*

Prueba	Indicación	D	S	E	VPP	VPN	Costo
Serología	Estudios epidemiológicos	+++	86-96	78-95	95	85	+
Aire espirado	Erradicación	++	90-96	88-98	98	84	++/+++
Antígenos en heces fecales	Dx. Primario y verificar erradicación	+	86-94	86-95	89	92	++
Anticuerpos en saliva	Dx. Primario en niños	+	65-89	72-90	84	92	?
Prueba de urea-ureasa	Dx. Primario en tributarios a estudio endoscópico	+++	88-95	95-100	100	84	++/+++
Histología	Dx. Primario y evaluar metaplasia o displasia	+++	93-96	98-99	99	89	+++
Cultivo	Evaluar resistencia a antibióticos	++	80-98	100	100	86	+++

Las pruebas deben emplearse tomando en cuenta el entorno clínico de cada caso, su disponibilidad y el costo. Dx.: diagnóstico. D: disponibilidad. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP y VPN: valor de predicción positiva y negativa.

bles son las que cuantifican anticuerpos en suero que como se ha señalado son más útiles para los estudios epidemiológicos que para la identificación de enfermedad activa. Las más costosas son las que utilizan como vehículo el estudio endoscópico. Sin embargo, cuando éste se justifica las pruebas rápidas de urea-ureasa representan un costo adicional muy bajo por lo que actualmente son las más costo-efectivas.

CONCLUSIÓN

Cuando se realiza un estudio endoscópico la prueba con la mejor relación costo-efectividad es la de urea-ureasa. Cuando la endoscopia no se justifica la mejor alternativa es la prueba en aire espirado con carbono 13 o carbono 14 (*Evidencia I. Recomendación A*).

¿QUÉ ENFERMO REQUIERE DE UN ESTUDIO ENDOSCÓPICO CON TOMA DE BIOPSIA?

El diagnóstico de infección por *H. pylori* es relativamente fácil de establecer mediante una panendoscopia con alguno de los siguientes métodos: prueba rápida de urea-ureasa, histología o cultivo. Sin embargo, nunca debe indicarse un estudio endoscópico con el único fin de conocer si un sujeto tiene o no *H. pylori*.⁵⁶ La utilidad de la panendoscopia en los enfermos con síntomas del tubo digestivo proximal se ha discutido extensamente en varios consensos internacionales y en todos se recomienda sólo cuando existe la sospecha clínica de una enfermedad orgánica.^{57,58} Como en este escenario la prueba que mayor rendimiento ofrece es la de urea-ureasa es pertinente tener en cuenta que su sensibilidad disminuye en personas con hemorragia reciente o activa del tubo digestivo, en los que toman IBP, antagonistas de los receptores H₂ de la histamina, antibióticos o sales de bismuto. En estas condiciones es aconsejable tomar muestras del antro y cuerpo gástrico.⁵⁹

El otro método de diagnóstico que con cierta frecuencia se utiliza cuando se ha realizado una endoscopia es el histológico. Aquí debe señalarse que si bien la mayoría de las veces sólo se realiza la tinción de hematoxilina-eosina la sensibilidad diagnóstica rebasa 95% cuando se efectúa por lo menos una tinción especial adicional. Otros problemas potenciales en la interpretación de una biopsia son la variabilidad interobservador, la toma inadecuada de las muestras y la posibilidad de falsos negativos en las personas que toman antiseoretos o antimicrobianos.

CONCLUSIÓN

El estudio endoscópico se justifica cuando clínicamente se sospecha una enfermedad orgánica y nunca con el único fin de investigar la existencia de *H. pylori* (*Evidencia V. Recomendación D*).

¿QUÉ CUIDADOS DEBEN TENERSE AL INTERPRETAR LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO?

Para evitar los errores en la interpretación de las distintas pruebas es necesario observar los siguientes aspectos: 1) La prueba rápida de urea-ureasa muestra muchos falsos negativos en los casos de úlcera péptica con hemorragia. Gisbert y cols. realizaron una revisión sistemática para evaluar la seguridad de varias pruebas en personas con hemorragia de tubo digestivo. La más útil fue la prueba en aire espirado que en estas condiciones conserva una sensibilidad buena con un valor de predicción positiva igual o mayor a 94%.⁶⁰ 2) La ingesta reciente de IBP, antibióticos y de sales de bismuto producen una proporción nada despreciable de pruebas falsamente negativas. Por ejemplo, la frecuencia de pruebas falsamente negativas cuando se ha ingerido previamente un IBP varía entre 10% y 56%.⁶¹ Los IBP deben suspenderse al menos dos semanas antes y los antibióticos y las sales de bismuto cuatro semanas antes de realizar cualquier prueba para buscar *H. pylori*.⁶²

CONCLUSIÓN

En personas con hemorragia de tubo digestivo si una prueba rápida de urea-ureasa es negativa debe efectuarse una en aire espirado (*Evidencia I. Recomendación A*).

Es necesario suspender la toma de IBP, de antibióticos y de sales de bismuto antes de realizar pruebas para buscar infección por *H. pylori* (*Evidencia I. Recomendación A*).

¿CÓMO Y EN QUÉ ENFERMO DEBE CONFIRMARSE LA ERRADICACIÓN DEL *H. PYLORI*?

La confirmación de la erradicación es razonable debido a que contamos con pruebas baratas, simples, seguras y no invasoras.⁶³ Esta es la única manera de que en nuestro medio se pueda conocer con exactitud la tasa de reinfección, la resistencia a los diversos esquemas terapéuticos

y la relación causal que pudiera existir con escenarios en donde la participación del *H. pylori* es aún motivo de controversia. El método a emplear dependerá una vez más del contexto clínico. Cuando por indicación de la enfermedad se requiere de un estudio endoscópico es prudente realizar una prueba rápida de urea-ureasa, en los demás escenarios las pruebas en aire espirado con carbono 13 o carbono 14 o la cuantificación de antígenos fecales son las más costo-efectivas.⁶⁴

CONCLUSIÓN

Debe confirmarse erradicación en todo sujeto que recibió tratamiento. La prueba de primera elección dependerá del escenario clínico, pero la que más utilidad proporciona es la de aire espirado con urea marcada con carbono 13 o carbono 14. Una alternativa son las pruebas en heces buscando antígenos fecales con anticuerpos monoclonales. (**Evidencia I. Recomendación A**).

MESA 3. TRATAMIENTO

Presidente: Dr. Juan Miguel Abdo-Francis

Secretario: Dr. Francisco Huerta-Iga

Participantes: Dr. Humberto Hurtado-Andrade, Dr. Francisco López-Fuerte, Dr. Jorge Pérez-Manauta, Dr. José Ramón Nogueira-de Rojas, Dr. Antonio Orozco-Gámiz, Dr. Guillermo Ruiz-Palacios, Dr. José Luis Sanjurjo-García, Dr. Ricardo Santoyo-Valenzuela

¿EN QUIÉN ESTÁ INDICADO ERRADICAR *H. PYLORI*?

Como se ha señalado el *H. pylori* se encuentra en el estómago de 90% a 95% de los enfermos con úlcera duodenal y hasta en 70% de los que tienen una úlcera gástrica.⁶⁵ Varias guías internacionales apoyan el tratamiento de erradicación en estas circunstancias y esta recomendación no ha recibido argumentos en contra.^{1,53,54,63,66} El tratamiento de erradicación está plenamente justificado en todas las situaciones en las que se ha demostrado una clara asociación con el *H. pylori* como es el caso de los linfomas gástricos tipo B de la zona marginal. La mayoría de estas neoplasias son linfomas de bajo grado y pueden tener una regresión hasta de 75% al erradicar la bacteria. Esta recomendación también se aplica para los enfermos que han sido sometidos a la resección de un tumor gástrico y en quienes debe eliminarse el *H. pylori* en el remanente gástrico.^{35,67-69}

Por otra parte, se ha demostrado que algunas lesiones consideradas como premalignas, entre las que se encuentran la metaplasia intestinal y la atrofia gástrica, pueden tener una regresión al erradicar el *H. pylori*. En una revisión reciente que incluyó 51 artículos se concluyó que el tratamiento exitoso mejora la inflamación gástrica (aguda y crónica) y la atrofia epitelial pero no incide en la metaplasia intestinal.⁷⁰ Otras condiciones que pueden requerir tratamiento de erradicación han sido señaladas previamente. Algunos enfermos con ERGE podrían requerir de un tratamiento de erradicación para evitar el desarrollo de atrofia gástrica.⁷¹⁻⁷³

Al igual que *H. pylori* los AINE producen lesiones de la mucosa gástrica y duodenal. El riesgo de hemorragia se eleva 6.13 veces cuando ambos factores están presen-

tes en un mismo sujeto.⁵¹ Esta observación no se ha confirmado en México. Sin embargo, la información al respecto proviene de un estudio con una cohorte relativamente pequeña de enfermos con úlcera péptica y en donde el diagnóstico de infección se realizó únicamente con histología.⁷⁴ Por otro lado, se ha demostrado que el tratamiento con IBP fue más útil que la erradicación del *H. pylori* para mantener libre de complicaciones a un grupo de enfermos con úlcera péptica inducida por AINE.⁷⁵ Con base en estas observaciones es recomendable considerar en los sujetos que toman AINE en forma crónica el antecedente de úlcera péptica, la infección por *H. pylori* y el consumo de IBP, ya que la combinación de estos factores impactaría directamente en la estrategia de tratamiento a largo plazo.^{53,76} En México es necesario validar más estos resultados y estas recomendaciones.

Con respecto a las manifestaciones extradigestivas es necesario señalar que en algunos trabajos se ha demostrado mejoría en las cifras de hemoglobina y una buena respuesta en la cuenta plaquetaria en los enfermos con anemia por deficiencia de hierro o PTI después de haber recibido tratamiento de erradicación para *H. pylori*.^{47,77}

El aspecto nodular de la mucosa del antro gástrico se ha asociado a infección activa por *H. pylori*.⁷⁸ En algunos estudios han ligado esta imagen con la posibilidad de desarrollar linfoma tipo MALT.

CONCLUSIÓN

Las siguientes son indicaciones absolutas de tratamiento de erradicación:

1. Úlcera péptica gástrica o duodenal, activa o no, con o sin complicaciones asociadas (**Evidencia I. Recomendación A**). En presencia de complicaciones pri-

mero deberán resolverse y luego iniciar el tratamiento de erradicación. Se recomienda iniciar el esquema cuando los síntomas hayan desaparecido para favorecer el apego.

2. Gastritis atrófica y metaplasia intestinal (**Evidencia II. Recomendación B**).
3. Linfoma gástrico tipo B de la zona marginal (tipo MALT) (**Evidencia I. Recomendación A**).
4. Después de una resección gástrica parcial por cáncer (**Evidencia III. Recomendación B**).
5. Familiares de primer grado de personas que han tenido cáncer gástrico y tienen Hp (**Evidencia III. Recomendación B**).
6. Uso crónico de inhibidores de la bomba de protones (**Evidencia II. Recomendación B**).
7. Uso crónico de AINE en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, con o sin complicaciones y factores de riesgo asociados (**Evidencia I. Recomendación A**).
8. Púrpura trombocitopénica idiopática y anemia por deficiencia de hierro de causa no explicada (**Evidencia IV. Recomendación C**).
9. No se llegó a consenso en cuanto al tratamiento en los enfermos con gastropatía nodular.

Se consideraron indicaciones relativas:

1. Uso crónico de AINE en pacientes sin antecedentes de úlcera péptica y factores de riesgo asociados (**Evidencia I. Recomendación A**).
2. Solicitud expresa de la persona (**Evidencia V. Recomendación D**).

¿EN QUIÉNES NO SE JUSTIFICA UN TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN?

En Canadá y Estados Unidos de Norteamérica se han sugerido esquemas de manejo como el de “buscar y tratar” en sujetos menores de 45 o 50 años con síntomas dispépticos persistentes. La recomendación ha sido avalada por algunos estudios en los que se informa que se logra beneficio sintomático al erradicar al *H. pylori*.^{28,30} Sin embargo, en regiones en donde la prevalencia de la infección en la población general es menor a 20%, el tratamiento empírico con IBP alcanza un éxito equivalente en el control de los síntomas dispépticos.⁷⁹ En países como el nuestro en donde la prevalencia es variable dependiendo de la región geográfica, pero que en promedio puede considerarse como alta la ganancia terapéutica es similar a la que se obtendría con un pla-

cebo por lo que no se justifica ninguna de las estrategias de “buscar y tratar” o “tratar y buscar” como alternativas iniciales de manejo en el sujeto con dispepsia.^{79,80}

La relación causal entre la ERGE y la infección por *H. pylori* se ha comentado en otra sección. Actualmente no existe una recomendación aceptada y generalizada para erradicar al *H. pylori* en los sujetos portadores de ERGE.⁷¹⁻⁷³

Finalmente y aunque se han publicado trabajos en donde se asocia la infección por *H. pylori* con algunas condiciones como cardiopatía isquémica, rosácea, halitosis, retraso en el crecimiento, urticaria crónica y litiasis vesicular el grupo consideró que no existe suficiente evidencia para recomendar un tratamiento en estas circunstancias. Por razones de seguridad, no se recomienda la erradicación del *H. pylori* durante el embarazo o la lactancia.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de erradicación no se recomienda en las siguientes entidades:

1. Dispepsia funcional (**Evidencia V. Recomendación D**).
2. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (**Evidencia I. Recomendación A**).
3. Embarazo y lactancia (**Evidencia V. Recomendación D**).
4. Cardiopatía isquémica, rosácea, halitosis, retraso en el crecimiento, urticaria crónica, litiasis vesicular (**Evidencia V. Recomendación D**).

RESISTENCIA BACTERIANA.

¿CUÁL ES LA SITUACIÓN ACTUAL EN MÉXICO Y EL MUNDO?

Los patrones de resistencia a los antibióticos son variables en cada país. Dicha resistencia depende, entre otras cosas, de la cepa bacteriana (resistencia primaria), del desarrollo de mutaciones y de la utilización de esquemas inadecuados de tratamiento, tanto en su elección como en el tiempo de administración (resistencia secundaria).

Varios estudios han demostrado la resistencia del *H. pylori* a los diferentes antibióticos utilizados para su erradicación. Sin embargo, ésta fue observada en estudios *in vitro* lo que no necesariamente indica lo que sucede *in vivo*. Lo informado recientemente a nivel mun-

dial es un aumento en la tasa de resistencia a claritromicina. De hecho, se recomienda que la tasa de resistencia a este antibiótico no rebase 20% para poder mantener los índices de erradicación por arriba de 80%. En el *cuadro 5* se presenta un resumen de las resistencias de *H. pylori* a los diferentes antibióticos.⁸¹⁻⁸⁵

CONCLUSIÓN

La resistencia a los antibióticos es variable y en mucho se debe al uso inadecuado de los esquemas. La información *in vitro* no necesariamente refleja lo que acontece *in vivo* (**Evidencia I**).

¿CUÁLES SON LOS ESQUEMAS DE ERRADICACIÓN PARA *H. PYLORI*?

En cualquier tratamiento orientado a la erradicación de un microorganismo debe tenerse en cuenta que el éxito debe alcanzar una tasa de eliminación de por lo menos 90% en un análisis por protocolo y 80% en uno de intento de tratamiento. En el caso del *H. pylori* no debe ser la excepción si bien, algunos factores como la dificultad para cultivar la bacteria, los pocos antibióticos que han demostrado efectividad contra ella, la aparición de resistencia y el apego al esquema de tratamiento lo vuelven un escenario particular.

El tratamiento con un solo antibiótico no ha mostrado eficacia clínica por lo que no debe tenerse como una opción de tratamiento. Actualmente todos los esquemas utilizan la combinación de dos antibióticos asociados a un IBP a doble dosis durante periodos variables dependiendo de la región geográfica y la prevalencia.

Los esquemas de primera línea pueden ser triples o cuádruples (cuando se agrega una sal de bismuto). Basado en las tasas de éxito alcanzadas en prácticamente todas las regiones del mundo se recomienda el uso de 1 g de amoxicilina dos veces al día, 500 mg de claritromicina dos veces al día y dosis doble de un IBP durante 14

días.⁸⁶⁻⁸⁹ Se han propuesto esquemas cortos de 7 o 10 días. Sin embargo, su utilidad no ha sido confirmada en México y su eficacia sólo ha sido demostrada en países europeos.⁸⁵⁻⁹⁰

En el caso de alergia a la amoxicilina, se puede emplear como alternativa tetraciclina (500 mg cuatro veces/día) o metronidazol (250 mg cuatro veces/día). Debido a la alta tasa de resistencia al metronidazol demostrada *in vitro*, en nuestro medio no se recomienda su uso de manera rutinaria. Las sales de bismuto, en forma de subsalicilato o subcitrato, deben administrarse en cuatro tomas al día y en dosis promedio de 525 mg. La utilización de estos últimos medicamentos disminuye sustancialmente los costos, aunque favorecen la falta de apego por el tiempo de administración y el mayor número de efectos adversos.

En caso de falla terapéutica se recomienda emplear un esquema alternativo. Una de las principales causas de falla es la resistencia bacteriana, especialmente a la claritromicina. El aumentar la dosis de este antibiótico no ha demostrado mejores resultados. Pueden emplearse otros antibióticos como tetraciclina y metronidazol sin olvidar las particularidades ya descritas. En países donde la resistencia al metronidazol es elevada se recomienda como alternativa el tinidazol (1 g dos veces/día). Moayyedi informó 61% de éxito para erradicar al *H. pylori* utilizando tinidazol, claritromicina y omeprazol, aunque con un 45% de efectos adversos.⁹¹ Los nuevos esquemas secuenciales parecen ofrecer una promisoriosa alternativa como segunda línea de tratamiento. En Europa se informan tasas de erradicación por arriba de 90% pero en nuestro país estos esquemas requieren de validación.^{92,93}

Cuando las dos primeras alternativas de tratamiento han fallado es recomendable que la elección de la tercera, también llamada de rescate, se fundamente en el cultivo y en la sensibilidad. El grupo se propone retomar la creación de centros de referencia regionales en donde se tendrían montadas y validadas las técnicas de cultivo y antibiograma para ayudar en la toma de decisiones.

CONCLUSIÓN

La monoterapia no ha demostrado ser eficaz para erradicar al *H. pylori* (**Evidencia I. Recomendación A**).

Tratamiento de primera elección

Se recomienda utilizar un triple esquema combinando un IBP a doble dosis con dos antibióticos por

CUADRO 5
RESISTENCIA BACTERIANA PARA *H. PYLORI*

	México (%)	Otros países (%)
Amoxicilina	0 - 18	0 - 0.9
Claritromicina	8 - 25	4 - 32
Metronidazol	40 - 76	15 - 62
Tetraciclina	0 - ?	0 - 5.3

un periodo de 14 días (**Evidencia I. Recomendación A**).

La combinación de antibióticos más eficaz sigue siendo Claritromicina 500 mg dos veces al día y Amoxicilina 1 g dos veces al día (**Evidencia I. Recomendación A**).

Tratamientos de segunda elección

Esquema cuádruple con un IBP a doble dosis, tinidazol 1 g dos veces al día, tetraciclina 500 mg cuatro veces al día y bismuto 525 mg cuatro veces al día por 14 días (**Evidencia I. Recomendación A**).

Tratamiento secuencial

Se inicia con IBP a doble dosis y amoxicilina 1 g dos veces al día durante 5 días, seguido por IBP a doble dosis más claritromicina y tinidazol a las dosis previamente descritas por 5 días más (**Evidencia I. Recomendación A**).

Tratamiento de tercera elección

IBP a dosis doble más azitromicina 500 mg al día por tres días, seguidos de IBP a dosis doble más furazolidona 200 mg tres veces al día por 10 días (**Evidencia III. Recomendación B**).

Existen otros esquemas en los que se emplea furazolidona con diferentes antibióticos e IBP con tasas de erradicación que oscilan entre 60% y 90% (**Evidencia III. Recomendación B**).

EFFECTOS ADVERSOS

Algunos de los factores que más influyen en el apego al tratamiento de erradicación es el número de tabletas que se tiene que ingerir al día y la aparición de efectos adversos relacionados con los medicamentos.⁹⁴ En una revisión sistemática de 42 artículos que reunió un total de 5,614 pacientes se informa un total de 22% de efectos adversos, entre los que se encuentran: diarrea (8%), alteraciones del gusto (7%), náusea y/o vómito (5%), dolor epigástrico (5%), cefalea (4%), estomatitis (2.5%) y erupción cutánea (2%).⁹⁵ Existen otras revisiones en donde los efectos adversos se reportan hasta en 50% de los pacientes. Invariablemente, los efectos son considerados por los pacientes como leves y transitorios y han obligado a la suspensión del tratamiento en no más de 10%.

CONCLUSIÓN

En grandes series de pacientes que han sido sometidos a tratamiento de erradicación se han encontrado efectos adversos entre 8% y 50% de los casos. La mayoría son leves, transitorios y sólo obligan a suspender el tratamiento en menos de 10% de los pacientes (**Evidencia I. Recomendación A**).

¿QUÉ TAN ÚTILES SON LOS NUEVOS ANTIBIÓTICOS?

Con el afán de contar con nuevas alternativas se han probado diversas quinolonas, macrólidos e imidazoles con resultados variables. En un metaanálisis se comparó la efectividad de la levofloxacina en esquemas cuádruples de rescate con otros medicamentos y placebo por periodos de siete y 10 días. La efectividad de la levofloxacina para erradicar al *H. pylori* fue de 80% a los 10 días con buena tolerancia y pocos efectos adversos.⁹⁶ Sin embargo, recientemente se ha informado una resistencia a la levofloxacina cercana a 20% por lo que su empleo debe ser cauteloso.⁹⁷

La azitromicina ha sido estudiada sola y en asociación con tinidazol. Pérez informa éxito en la erradicación en 80% utilizando 500 mg de dos veces al día durante tres días y 2 g de tinidazol en dosis única, en combinación con omeprazol a dosis simple durante 28 días.⁹⁸

El Consenso Latinoamericano recomendó el uso de la furazolidona (100 mg cuatro veces/día) combinada con las dosis habituales de amoxicilina, omeprazol y bismuto. Con este esquema se lograron tasas de erradicación de hasta 92%; sin embargo, dada la frecuencia de efectos adversos, se disminuyó la dosis de furazolidona a 100 mg dos veces al día, con la consecuente disminución de la tasa de erradicación a 54%.⁹⁹ En la actualidad se recomienda solamente como terapia de rescate una vez agotadas la primera y segunda línea de tratamiento.

Finalmente, con rifabutina se han informado tasas de erradicación entre 30% y 60%. Sin embargo su uso se ve limitado por el potencial riesgo de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Hasta ahora el uso de probióticos no ha mostrado utilidad.

CONCLUSIÓN

Los nuevos esquemas son útiles cuando se emplean como tratamiento de rescate (tercera línea) (**Evidencia I. Recomendación A**).

No hay evidencia suficiente para recomendar otras opciones de tratamiento como probióticos.

¿CÓMO DEBE TRATARSE UNA REINFECCIÓN?

No existe evidencia científica al respecto. Los miembros de este consenso recomiendan repetir esquema de erradicación (**Evidencia V. Recomendación D**).

EL FUTURO DE LAS VACUNAS. ¿DÓNDE ESTAMOS?

Faltan por resolver algunos aspectos para llegar a tener una vacuna segura y eficaz en contra de la infección por *H. pylori*. Primero, debe identificarse un adyuvante mucoso o vector para estimular la respuesta inmunológica. Diversos agentes, entre ellos la toxina del cólera y la toxina de *E. coli* se han empleado junto con antígenos específicos de *H. pylori* (por ejemplo ureasa) con éxitos y toxicidades variables. Las vacunas atenuadas que incluyen cepas de *Salmonella*, usadas en combinación con antígenos de *H. pylori* han tenido resultados prometedores.

Segundo, debe definirse la vía óptima de administración. Los estudios en ratones muestran resultados prometedores con las vías nasal y rectal, lo cual podría evitar la posible gastritis postinmunización si se emplea la vía oral. Además deben desarrollarse diferentes regímenes para asegurar la esterilización completa de la mucosa gástrica.

Actualmente se están desarrollando investigaciones clínicas para responder a estas y otras incógnitas con el objetivo de producir una vacuna barata, segura y eficaz, lo cual podría lograrse en el futuro próximo.

CONCLUSIÓN

Por el momento no se dispone de una vacuna para uso clínico. Pero la investigación al respecto es muy intensa y prometedora.

REFERENCIAS

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, Graham D, Hunt R, et al. The European Helicobacter Study Group (EHS). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
2. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
3. Fennerty B. Helicobacter pylori: Why it still matters in 2005. *Clev Clin J Med* 2005; 72: S1-S8.
4. Bardhan PK. Epidemiological features of Helicobacter pylori infection in developing countries. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 973-8.
5. Calva Rodríguez R, Luna Alcántara J, Lagunes-Yannelli B, Rivera-Domínguez ME, Calva-Cerqueira D, Santos-Marcial E. Prevalencia de infección por *H. pylori* en tres poblaciones de niños de la Ciudad de Puebla, México y sus factores de riesgo. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 4: 440-5.
6. Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, Gómez A, Carmolingo-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al. A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178: 1089-94.
7. Torres J, López L, Muñoz O. Trends in Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1874-7.
8. Eslick GD, Lim LLY, Byles JE, Xia HHX, Talley NJ. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-9.
9. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
10. Fischbac W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, Ohmann C, Greiner A, Yang Q, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1191-202.
11. Zúñiga-Noriega JR, Bosques-Padilla FJ, Pérez-Pérez GI, Tijerina-Menchaca R, Flores-Gutiérrez JP, Maldonado-Garza HJ, et al. Diagnostic utility of invasive tests and serology for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in different clinical presentations. *Arch Med Res* 2006; 37: 123-8.
12. Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Pérez-Pérez GI, Flores-Gutiérrez P, Garza-González E. Comparison of Helicobacter pylori prevalence in symptomatic patients in Northeastern Mexico with the rest of the Country. *Arch Med Res* 2003; 34: 60-3.
13. Personnet J, Shmuley H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. *JAMA* 1999; 282: 2240-5.
14. Goodman KJ, Corea P, Tengana Aux HJ, Ramirez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O, et al. Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 90-9.
15. Ilver D, Arnqvist A, Ogeron J, Frick IG, Kersulyte D, Incecik ET, et al. Helicobacter pylori adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-7.
16. Salama NR, Otto G, Tompkins L, Falkow S. Vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori plays a role during colonization in a mouse model of infection. *Infect Immun* 2001; 69: 730-6.
17. Cesini S, Lange C, Xiang Z, et al. Cag A pathogenicity island of Helicobacter pylori, ecodes type I-specific and disease associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14648-53.
18. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Inamishi J. Helicobacter pylori cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 110: 1744-52.
19. Fan X, Gunasena H, Cheng Z, et al. Helicobacter pylori urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000; 165: 1918-24.
20. Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, Perez-Perez, Flores-Gutierrez JP, Tijerina-Menchaca R. Association of gastric cancer, HLA DQA1, and infection with Helicobacter pylori Cag A + and Vac A + in a Mexican population. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1462-4.
21. Herrera-Goepfert R, Yamamoto-Furusho JK, Oñate-Ocaña LF, Camolingo-Ponce M, Muñoz L, Ruiz-Morales JA, Vargas-Alarcón G, Granados J. Role of the HLA-DQ locus in the development of chronic gastritis and gastric carcinoma in Mexican patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7762-67.
22. Torres J, Pérez-Pérez GI, Leal-Herrera Y, Muñoz O. Infection with CagA + Helicobacter pylori strains as a possible predictor of risk of gastric carcinoma in Mexico. *Int J Cancer* 1998; 78: 298-300.
23. Atherton JC, Peek RM, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in Vac A, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1997; 112: 92-9.

24. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
25. Eslick GD. Association of Helicobacter pylori Infection with Gastric Carcinoma: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-9.
26. Tsukamoto T, Mizoshita T, Tateatsu M. Animals models of stomach carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 636-48.
27. Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Sanchez L, Halperin D, Ley C, Parsonnet. Gastric atrophy and extent of intestinal metaplasia in a cohort of Helicobacter pylori-infected patients. *Hum Pathol* 2001; 32: 31-5.
28. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, et al. Improvement in Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom Helicobacter pylori was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134: 386.
29. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, Adil El-Nujumi BA, Wirz A, et al. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-74.
30. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, Veldhuyzen van Zanten S, Labenz J, Stolte M, et al. Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-81.
31. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Syst Rev* 2001; 1: CD002096.
32. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty B. Therapy for Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Int Med* 2001; 134: 361-9.
33. Kuipers EJ, Thies JC, Fasten HPM. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 59-69.
34. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic test in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 848-63.
35. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
36. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-4.
37. Liu H, Ruskon-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, Ye H, Molina T, Bouhnik Y, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. *Lancet* 2001; 357: 39-40.
38. Sharma P, Vakil N. Review article: Helicobacter pylori and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 297-305.
39. Graham DY. The changing epidemiology of GERD: Geography and Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1462-70.
40. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, Kelman A, et al. Symptomatic benefit 1-3 years after H. pylori eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 101-5.
41. Laine L, Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2992-7.
42. Malfertheiner P, Dent J, Zeijlon L, Sipponen P, Van Zanten V, Burman SJO, et al. Impact of H pylori eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease-results from randomized trial program. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1431-42.
43. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120-6.
44. Noguiera-de Rojas JR, Jiménez-González A, Cervantes-Solís C. La infección gástrica por Helicobacter pylori es un factor de protección para la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67: 22-27.
45. Carmona-Sánchez R, Navarro-Cano G. La prevalencia de infección por H pylori en pacientes con esofagitis por reflujo: estudio de casos y controles. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68: 23-28.
46. DuBois S, Kearny DJ. Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: vba review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 453-9.
47. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Gasbarrini A, Landolfi R, Pola P, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1998; 352(9131): 878.
48. Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenia purpura: an update. *Helicobacter* 2004; 9: 342-6.
49. Estrada-Gomez RA, Parra-Ortega I, Martinez-Barreda C, Ruiz-Arguelles GJ. Helicobacter pylori infection and thrombocytopenia: A single-institution experience in Mexico. *Rev Invest Clin* 2007; 59: 112-15.
50. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs J, Snel P, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46: 615-21.
51. Huang JQ, Shridhar S, Hunt RH, et al. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
52. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Eradication of Helicobacter pylori and the risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet* 2000; 359: 9-13.
53. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411-18.
54. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung WK. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
55. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BCY, Hui WM. et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033-8.
56. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-38.
57. Talley N, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1753-5.
58. DeVault KR, Castell DO. American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.
59. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RES, Dixon A, McGregor DH. Prospective multivariate evaluation of CLOTest performance. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1310-14.
60. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 848-63.
61. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of Helicobacter pylori infection. *Dig Liv Dis* 2005; 37: 99-906.
62. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismut medications on the performance of diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2380-3.
63. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 12: 167-70.
64. Perri F, Manes G, Neri M, et al. Helicobacter pylori antigen stool test and 13C urea breathe test in patients after eradication treatments. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2756-62.
65. Tytgat GN. Treatment of peptic ulcer. *Digestion* 1998; 59(5): 446-52.
66. Hunt RH, Fallone CA, Thomson ABR. Canadian Helicobacter pylori Consensus Conference update: Infections in adults. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 213-7.
67. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. Helicobacter pylori associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338(8776): 1175-6.
68. Lee SK, Lee YC, Chung JB, Chon CY, Moon YM, Kang JK, et al. Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: Treatment

- strategies based on 10 year follow-up. *World J Gastroenterol* 2004; 10(2): 223-6.
69. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-8.
 70. Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, Ohkura A, Sato N. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1923-32.
 71. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolmanet JJ, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004; 53: 12-20.
 72. Metz DC, Kroser JA. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 971-85.
 73. Sharma P, Vakil N. Review article: *Helicobacter pylori* and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 297-305.
 74. Zapata-Colindres JC, Zepeda-Gómez S, Montaña-Loza A, Vazquez-Ballesteros E, Villalobos JJ, Valdovinos-Andraca F. The association of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 277-80.
 75. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, et al. Randomized controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter eradication for lesion prevention. Lancet* 1998; 352: 1016-21.
 76. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411-18.
 77. Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Iovino P, et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dis Liver Dis* 2004; 36: 455-60.
 78. De la Torre BA. Papel de la Endoscopia. En: Bernal RR, Stoope RM, De la Torre BA, Aguirre GJ. Gastritis. Programa de Actualización Continua en Gastroenterología. Libro 3, 2002, p. 133-145.
 79. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002; 122: 1270-85.
 80. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, Ferguson A, 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) randomized controlled trial. *BMJ* 2002; 324: 1012-16.
 81. López-Vidal Y, Rangel-Frausto MS, Calva JJ. Resistencia a antimicrobianos de *Helicobacter pylori* en un centro de referencia infectológico. *Rev Invest Clin* 1998; 50(1): 19-24.
 82. Torres J, Carmolingo-Ponce M, Pérez-Pérez G, Madrazo-De la Garza A, Dehesa M, González-Valencia G, et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. *J Clin Microbiol* 2001; 39(7): 2677-80.
 83. Megraud F, Hazell S. Antibiotic susceptibility and resistance. In: *Helicobacter pylori: physiology and genetics*. Washington, DC: ASM Press; 2001, p. 511-30.
 84. Megraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.
 85. Megraud F. Update on therapeutic options for *Helicobacter pylori*-related diseases. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7: 115-20.
 86. Laine L, Suchower L, Frantz J, Connors A, Neil G. Twice daily 10 day triple therapy with esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double blind, United States trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2106-12.
 87. Lind T, Van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I study. *Helicobacter* 1996; 1: 138-44.
 88. Fennerty MB, Kovacs TO, Krause R, Haber M, Weissfeld A, Siepmann N, et al. A comparison therapy of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1651-56.
 89. 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.
 90. Vakil N, Lanza F, Schartz H, Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 99-107.
 91. Moayyedi P, Feltbower R, Rocombe W, Mason S, Atha P, Brown J, Dowell AC. The effectiveness of omeprazole, clarithromycin and tinidazole in eradicating *Helicobacter pylori* in a community screen and treat program. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(6): 719-28.
 92. Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 719-26.
 93. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, Marangi O, Burattini P, Berloco P, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 407-14.
 94. Cutler AF, Schubert TT. Patient factors affecting H. pylori eradication with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 505-9.
 95. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. The Cochrane database of systematic reviews. *The Cochrane Collaboration* 2007; Vol 1.
 96. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: Levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(1): 35-44.
 97. Saad R, Schoenfeld P, Hyungjin MK, William DC. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 3: 488-96.
 98. Pérez R, García MJ, Astrid Z, González MJ, Hernández H, Más JA, et al. Omeprazol y terapia corta con tinidazol-azitromicina anti-*Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal. *Rev Cubana Med* 2004; 43: 2-3.
 99. Coelho LG, Leon-Baura R, Quigley EM. Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2688-91.
 100. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? – A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1409-15.
 101. Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, Barth J. *Helicobacter pylori* pantoprazole eradication (HELPPE) study group. Eradication of H. pylori by 7-day triple therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blinded, randomized studies. *Helicobacter* 2003; 8: 626-42.