

Revista Española de Enfermedades Digestivas

THE SPANISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

Free full text at www.sepd.es

ÓRGANO OFICIAL DE :
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA, SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA y ASOCIACIÓN DE ECOGRAFÍA DIGESTIVA



Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso

J. Monés, J. P. Gisbert, F. Borda, E. Domínguez-Muñoz,
y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*

Rev Esp Enferm Dig (Madrid). ISSN: 1130-0108. Vol. 97, nº 5, pp. 348-374, 2005

© Copyright 2005. Sociedad Española de Patología Digestiva y © ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación mensual con 12 números al año. Tarifa suscripción anual: Miembros SEPD: Gratuitos;

Médicos Residentes: 70 €; Médicos: 100 €; Organismos y Empresas: 175 €. IVA incluido.

Países zona euro: 286 €; Resto de países: 367 \$. Ejemplar suelto: 16 € (IVA incluido)

Suscripciones: ARÁN EDICIONES, S.L. C/ Castelló, 128, 1.º - Telf. 91 782 00 34 - Fax: 91 561 57 87 - 28006 MADRID.
e-mail: suscripc@grupoaran.com

REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 133-R-CM. ISSN: 1130-0108.
Depósito Legal: M-3872-1958.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 35 - Fax: 91 561 57 87
08021 BARCELONA - Muntaner, 270, 4.º A - Telf.: 93 201 69 00 - Fax: 93 201 70 28
e-mail: edita@grupoaran.com - <http://www.grupoaran.com>

ARÁN

Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso

J. Monés¹, J. P. Gisbert², F. Borda³, E. Domínguez-Muñoz⁴, y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*

Servicio de Aparato Digestivo. ¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ²Hospital de La Princesa. Madrid. ³Hospital de Navarra. Pamplona. ⁴Hospital de Santiago de Compostela. A Coruña

RESUMEN

Se resumen los resultados de la II Conferencia Española de Consenso para la práctica más idónea en cuanto a las indicaciones de erradicación, métodos diagnósticos y pautas de tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. La conferencia se basó en la búsqueda bibliográfica con la base de datos de "Medline", los resúmenes de tres congresos internacionales y de los congresos nacionales. Los resultados fueron consensuados y aprobados por todo el grupo. Los resultados se complementan indicando los grados de evidencia y el nivel de recomendación, de acuerdo con la clasificación utilizada en las Guías de Práctica Clínica editadas con la Colaboración Cochrane.

Se analizan las indicaciones convincentes de la erradicación del *H. pylori* (úlcera péptica, erosiones duodenales sin antecedentes de AAS o AINE, linfoma MALT) y las indicaciones menos convincentes (dispepsia funcional, pacientes en tratamiento con AAS a dosis bajas como antiagregante plaquetario, muñón de gastrectomía en operados de cáncer gástrico, familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico, gastritis linfocítica y enfermedad de Menétrier).

Se exponen recomendaciones diagnósticas de la infección ante diversas situaciones clínicas (úlcera péptica, hemorragia digestiva secundaria a úlcera, control de erradicación, pacientes en tratamiento antibiótico o antisecretor actual o reciente), así como los métodos diagnósticos que requieren toma de biopsia (histología, test rápido de la ureasa y cultivo) cuando se necesita endoscopia para el diagnóstico clínico y los métodos no invasivos que no requieren biopsia (test de aliento con ¹³C-urea, tests serológicos y test de antígenos en heces) cuando la endoscopia es innecesaria.

En cuanto al tratamiento se priorizan aquellos de primera elección (triple terapia con un IBP y dos antibióticos), la duración del tratamiento, la cuádruple terapia y algunas nuevas alternativas antibióticas como tratamiento de "rescate", se documenta que es innecesario prolongar el tratamiento con IBP después de erradicación eficaz en pacientes con úlcera duodenal pero no en todas las úlceras gástricas, así mismo se indica que en la práctica clínica habitual es innecesario el cultivo con antibiograma en cualquier tratamiento erradicador y finalmente se considera adecuada, pero sólo en ciertas circunstancias, la estrategia "test and treat".

Recibido: 04-02-05.

Aceptado: 08-02-05.

Correspondencia: Joan Monés Xiol. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Avda. Sant Antoni M^º Claret, 167. 08025. Barcelona. e-mail: jmones@hsp.santpau.es

Palabras clave: Amoxicilina. Claritromicina. Diagnóstico. Erradicación. Esomeprazol. *Helicobacter pylori*. Indicaciones de erradicación. Inhibidores de la bomba de protones (IBP). Lansoprazol. Metronidazol. Omeprazol. Pantoprazol. Rabeprazol. Ranitidina-citrato de bismuto. Tratamiento.

Monés J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez-Muñoz E, and Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Indications, diagnostic tests and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the 2nd Spanish Consensus Conference. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 348-374.

ABREVIATURAS

Helicobacter pylori (*H. pylori*), prueba del aliento o "urea breath test" (UBT), inhibidor de la bomba de protones (IBP), intervalo de confianza del 95% (IC 95%), odds ratio (OR), ranitidina-citrato de bismuto (RCB), ácido acetilsalicílico (AAS).

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tiene un papel relevante en algunas enfermedades gástricas y en otras es posible que juegue algún papel aunque menos convincente. Por ello tiene importancia clínica consensuar las indicaciones de erradicación, los mejores métodos diagnósticos y los fármacos más adecuados para la erradicación. Por tanto, es lógico que se hayan organizado diversas Conferencias de Consenso de estos aspectos en América (1-4), Europa (5) y Asia (6). En 1999, el "Club Español para el estudio del *Helicobacter pylori*" organizó la primera Conferencia Española de Consenso sobre esta infección, cuyas conclusiones han sido publicadas (7,8). Cinco años más tarde, en noviembre de 2004, se ha organizado la segunda Conferencia de Consenso sobre la infección por *H. pylori*, en la que se plantearon los siguientes objetivos:

1.º Establecer las indicaciones precisas de su diagnóstico y tratamiento.

2.º Racionalizar la utilización de los diferentes métodos diagnósticos de la infección.

3.º Evaluar el tratamiento más adecuado para la infección por *H. pylori*.

Todo ello se ha basado en una metodología similar a la utilizada 5 años antes y basadas en una revisión sistemática de la literatura y una posterior puesta en común. En esta además, se han establecido grados de evidencia y recomendación, que no se habían considerado en el anterior consenso.

METODOLOGÍA

Se ha realizado 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 aspectos concretos (eficacia de un determinado tratamiento o posibilidades de diagnóstico más fácil en España), se revisaron también comunicaciones a Congresos y reuniones nacionales. Puesto que muchas de las preguntas planteadas se habían revisado en la I Conferencia de Consenso, se hará énfasis en las nuevas evidencias que apoyan las recomendaciones ya emitidas o en aquellas que se han visto modificadas desde entonces.

En los resultados de la revisión sistemática se presentarán los grados de evidencia científica que soportan las afirmaciones de acuerdo con la clasificación utilizada en las Guías de Práctica Clínica recientemente editadas conjuntamente con la Colaboración Cochrane (9). En resumen, el nivel de evidencia va desde el grado 1, avalado por múltiples ensayos clínicos con resultados homogéneos o al menos un metanálisis, al grado 5, basado únicamente en la opinión de expertos en el tema o por estudios de fiabilidad discutible (Tabla I). El grado de recomendación A, el más alto, considerado como muy recomendable, se corresponde con estudios de nivel 1. El grado de recomendación B, entendido como recomendación favorable, se corresponde con estudios o evidencias de nivel 2 ó 3, o extrapolaciones de estudios de nivel 1. El grado de recomendación C, interpretado como una recomendación favorable pero de forma no conclusiva, se corresponde con estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 ó 3. Por último, el grado de recomendación D, el cual ni 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.

PARTICIPANTES

Los participantes (Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*) fueron: J. I. Arenas (San Sebastián), F. Bermejo (Madrid), M. Bixquert (Va-

Tabla I. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios, con homogeneidad (que incluye estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	1b	Ensayo clínico aleatorio 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 aleatorios 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
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y caso-control de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

lencia), 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. Herreras (Sevilla), S. Khorrani (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), J. Valdepérez (Zaragoza).

ESTRUCTURA DE LA CONFERENCIA DE CONSENSO

La junta directiva del grupo español para el estudio de la infección por *H. pylori* nombró un coordinador general (Dr. Joan Monés) y tres grupos de trabajo y un responsable en cada uno:

1.º Indicaciones de diagnóstico y erradicación (Dr. Fernando Borda).

2.º Diagnóstico de la infección (Dr. Enrique Domínguez-Muñoz).

3.º Tratamiento de la infección (Dr. Javier P. Gisbert).

Todos los participantes se adscribieron a uno de los grupos, cuyos responsables elaboraron una serie de preguntas relativas a su tema, que fueron contestadas vía e-mail por todos los participantes del grupo. El nivel de consenso exigido para pasar directamente a la sesión plenaria debía superar el 80%. Si las respuestas no llegaban a este nivel de concordancia, se debatieron en un taller de trabajo previo antes de ser presentadas en sesión plenaria y en su caso aprobadas.

A continuación se desarrolla cada una de las situaciones y preguntas que se plantearon en la mencionada reunión de consenso y su respuesta aprobada en la sesión plenaria.

1º INDICACIONES DE DIAGNÓSTICO Y ERRADICACIÓN

¿Está indicada la erradicación de *Helicobacter pylori* en la dispepsia funcional?

Los pacientes con síntomas dispépticos cuya gastroscopia no demuestra patología macroscópica destacable son diagnosticados de dispepsia funcional. En ellos, la indicación de erradicación de *H. pylori* es controvertida. La bibliografía es numerosa, pero contradictoria (10-12). Los metanálisis muestran sólo un discreto beneficio clínico del 4-15% en los pacientes erradicados con respecto a los controles (12). El subgrupo de dispépticos que pudiera beneficiarse del tratamiento erradicador no está bien definido y además pudiera corresponder a pacientes ulcerosos en los que en el momento de la endoscopia no se objetivó la lesión. En los pacientes dispépticos que no hubieran mejorado tras un tratamiento sintomático con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y/o procinéticos, se considera aceptable la indicación de tratamiento erradicador, lo que constituye una ampliación del criterio terapéutico acordado en la anterior reunión de consenso de 1999.

En resumen:

—No está indicada la erradicación en el paciente con dispepsia funcional, aunque se considera aceptable el tratamiento erradicador en los pacientes cuya clínica persista tras haberse efectuado tratamiento sintomático con IBP y/o procinéticos.

(Grado de recomendación: C; Nivel de evidencia: 4).

¿Está indicada la erradicación de *Helicobacter pylori* en la úlcera gástrica y duodenal?

Actualmente se dispone de amplia evidencia científica de que en los pacientes con úlcera gástrica o duodenal, la erradicación del *H. pylori* cicatriza las lesiones, disminuye drásticamente la recidiva (13) y sus complicaciones (hemorragia y perforación). La indicación de erradicación se recomienda tanto en úlceras activas como en aquellas asintomáticas, aunque previamente bien documentadas. Estas evidencias se tratarán de forma amplia en el apartado de tratamiento.

En resumen:

—La erradicación del *H. pylori* está indicada en todos los casos de úlcera gástrica o duodenal activos o asintomáticos aunque bien documentados, complicados o no.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a)

¿Está indicada la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con erosiones duodenales y gástricas no tratados con AAS o AINE?

En el paciente no tratado con Aspirina (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la duodenitis erosiva puede considerarse dentro del espectro de la enfermedad ulcerosa duodenal, y por tanto se aconseja la erradicación (7,8). Las erosiones gástricas pueden constituir un grupo heterogéneo de lesiones, siendo variable su extensión, número e incluso las alteraciones histológicas subyacentes, no disponiéndose de evidencia científica suficiente para indicar la erradicación.

En resumen:

—El tratamiento erradicador está indicado en erosiones duodenales pero no gástricas.

(Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia: 2b).

¿Está indicada la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Aspirina (AAS) o antiinflamatorios específicos de la COX-2 (COXIB)?

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas (artritis y artrosis) y también de forma esporádica en cefaleas y en el dolor menstrual. Los AINE son muy eficaces en estas indicaciones y condicionan 100 millones de prescripciones/año en EE.UU. Sin embargo su uso sobre todo a largo plazo, se ve claramente limitado por sus efectos secundarios, en particular por su toxicidad gastrointestinal y renal (14).

Un metanálisis de 18 estudios epidemiológicos (15) demuestra que pacientes tratados con AINE tienen un riesgo relativo (RR) de 3,8% de complicaciones serias gastrointestinales. Hay diferencias según la edad (pacientes entre 65-80 años tienen 4-5 veces más riesgo que los de 25-50 años) y sobre todo el antecedente de úlcera péptica representa un riesgo 6 veces superior y si la úlcera ha tenido complicación (hemorragia o perforación) el riesgo es de 15 veces más. Otro estudio (16) recoge los síntomas gastrointestinales en pacientes que toman por primera vez celecoxib (n = 68.939), ibuprofeno (n = 71.456) o naproxeno (n = 50.014), con una incidencia de síntomas gastrointestinales del 0,46 pacientes-día para celecoxib, 0,70 para ibuprofeno y 0,62 para naproxeno. Sin embargo y como recientemente se ha puesto de manifiesto es preciso considerar el incremento de alteraciones cardiológicas de los COXIB.

La mayoría de úlceras pépticas están relacionadas con la infección por *H. pylori* o por AINE y se sugiere un sinergismo entre ambos (17), lo que plantea la posibilidad de que la erradicación tuviera efectos protectores frente a la agresividad de los AINE. Un grupo de pacientes con artritis *H. pylori* + y sin úlcera péptica se trataron con diclofenato y se comprobó al mes la integridad de la mucosa gástrica mediante endoscopia. En 161 pacientes se erradicó el *H. pylori* y 171 pacientes se trataron con placebo. En el grupo erradicado se objetivaron 2 (1,2%) úlceras vs. 10 (5,8%) úlceras en el grupo placebo ($p = 0,03$). Sin embargo, en un estudio posterior de similar diseño (18) no hubo diferencias (7% úlceras por AINE en erradicados vs. 9% de los que recibieron placebo).

Un limitado pero bien realizado trabajo (19) evalúa la protección del efecto erradicador vs. omeprazol 20 mg/día en la prevención de recidiva hemorrágica por úlcera en pacientes con un episodio previo de HDA y en tratamiento con naproxeno 500 mg/12 horas durante 6 meses. La recidiva de la hemorragia se produjo en el 17% del grupo erradicado vs. el 4% del grupo omeprazol, con diferencias significativas a favor del tratamiento con omeprazol. Sin embargo, la erradicación fue eficaz y sin diferencias con omeprazol en pacientes tratados con Aspirina a dosis bajas (recidiva de la hemorragia alrededor del 1% en ambos grupos).

En resumen:

—AINE no selectivos: no se recomienda la erradicación como gastroprotección. Una vez finalizado el tratamiento con AINE, se hará erradicación en pacientes con antecedentes de úlcera o la hayan desarrollado en el transcurso del tratamiento con AINE. (Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1c).

—AAS a dosis bajas y COXIB: se recomienda erradicación en pacientes con factores de riesgo como historia previa de úlcera o de hemorragia digestiva. (Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia: 3^a).

¿Está indicada la erradicación en pacientes con enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE)?

La infección por *H. pylori* tiene menor prevalencia en pacientes con ERGE que en controles (20), y la erradicación aumenta el reflujo en algunos pacientes, tanto “*de novo*” como empeorando el preexistente (21). Por todo ello no se aconseja la erradicación del *H. pylori* en pacientes con ERGE, sin otra patología gastroduodenal. Si el paciente con ERGE presenta además una úlcera gástrica o bulbar, el beneficio de la erradicación sobre la úlcera es muy superior al posible, pero no demostrado, efecto adverso sobre el reflujo.

Se postuló que pacientes con ERGE e infectados de *H. pylori* y en tratamiento de mantenimiento con IBP durante largo tiempo, desarrollaban mayor atrofia de mucosa

gástrica (manifestación con connotaciones premalignas) (22), por lo que se sugirió la erradicación. Sin embargo estudios posteriores no lo han confirmado (23), por lo que no hay aún una clara posición al respecto (24).

En resumen:

—No está indicada la erradicación en pacientes con ERGE y con infección por *H. pylori* sin otra patología gastroduodenal.

—Hay indicación de erradicación en asociación de ERGE y úlcera péptica.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

—Tratamiento de mantenimiento con IBP no es indicación de tratamiento erradicador.

(Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia: 1c).

¿Está indicada la erradicación de *Helicobacter pylori* en gastritis o prevención de cáncer gástrico?

La infección por *H. pylori* produce gastritis crónica y se acepta la secuencia habitualmente incompleta de: gastritis crónica superficial –gastritis crónica atrófica– metaplasia intestinal –displasia– cáncer. El tratamiento erradicador produce regresión de lesiones histológicas y por ello sería posible en teoría actuar profilácticamente sobre el cáncer gástrico erradicando el germen de los infectados, la mayoría asintomáticos (25). Dada la prevalencia de *H. pylori* en el mundo, esta medida de prevención del cáncer gástrico es irrealizable y su rendimiento en términos de coste/beneficio desaconsejable. En cuanto a la posibilidad de tratar sólo pacientes con gastritis atrófica y metaplasia intestinal, no hay datos concluyentes que tras erradicación se produzca regresión de las lesiones pre-neoplásicas (26). Ante la falta de evidencia y el gran número de tratamientos a realizar no es aconsejable la erradicación sistemática. Por el contrario, en algunos procesos infrecuentes (gastritis linfocítica o enfermedad de Menètrié) podría indicarse la erradicación, a pesar que la evidencia de su utilidad es escasa. También se recomienda erradicación en pacientes operados de gastrectomía parcial por cáncer gástrico e infección por *H. pylori* para prevención de recidiva en el muñón.

Un excelente estudio (27) abrió una nueva indicación de erradicación. Pacientes de primer grado de pacientes con cáncer gástrico tienen más tasa de hipoclorhidria que controles (27 vs. 3%) y similar prevalencia de *H. pylori* (63%). Así mismo, tienen mayor prevalencia de atrofia de mucosa (34%) que pacientes con dispepsia funcional (5%). La erradicación del germen resolvió la inflamación de la mucosa y en un 50% desapareció la hipoclorhidria y la atrofia. La conclusión fue que pacientes de primer grado de pacientes con cáncer gástrico, tenían una mayor prevalencia de anomalías de mucosa de reconocido potencial maligno, pero sólo en infectados por *H. pylori*. Parece lógica la indicación de erradicación en este colectivo como prevención de cáncer gástrico.

En resumen:

—No se recomienda la erradicación en la gastritis crónica. En la gastritis atrófica y metaplasia intestinal, no hay evidencias para aconsejar la erradicación, aunque parece razonable en los casos de metaplasia intestinal con criterios histológicos de alto riesgo.

(Grado de recomendación: C; Nivel de evidencia: 4)

—Se puede recomendar erradicar en la gastritis linfocítica y enfermedad de Menètriér.

(Grado de recomendación: C; Nivel de evidencia: 4).

—Se recomienda erradicación en el muñón de gastrectomía de pacientes operados de cáncer gástrico y en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico.

(Grado de recomendación: C; Nivel de evidencia: 4).

¿Está indicada la erradicación de *Helicobacter pylori* en el linfoma MALT gástrico?

En estudios controlados pacientes con linfoma MALT de bajo grado (*H. pylori* ha sido encontrado en más del 90% de estos linfomas) tienen una regresión tumoral después de erradicar la infección. En un estudio (28) se llega a la curación hasta en el 80%, cuando sólo afecta a la mucosa, hasta el 50% cuando afecta también a la submucosa y al 25% si alcanza a la muscular o serosa, diagnosticada la profundidad de esta afectación por ecoendoscopia. Por tanto, es importante la práctica de una ecoendoscopia antes de indicar un tratamiento erradicador, ya que cuando se halla afectada sólo la mucosa y submucosa es muy probable que la erradicación sea suficiente para la curación del proceso maligno. Cuando esté afectada la muscular el paciente necesitará además, un tratamiento oncológico.

Por tanto, la erradicación del *H. pylori* produce remisión histológica total en la mayoría de los linfomas MALT gástricos de bajo grado en estadio inicial (29). El tratamiento debe realizarse en centros especializados que dispongan de ecoendoscopia y que aseguren un estudio de extensión, la comprobación de regresión total de las lesiones, y un adecuado seguimiento a largo plazo. En el resto de los linfomas MALT gástricos (alto grado o estadios más avanzados), la erradicación constituye sólo una parte del tratamiento, debiendo recurrirse a otras terapias complementarias.

En resumen:

—El tratamiento exclusivo con erradicación del *H. pylori* debe reservarse a los linfomas MALT de bajo grado, estadio IE-1, en centros especializados. En el resto de los linfomas MALT además de la erradicación deben emplearse otros tratamientos.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a).

¿Está indicada la erradicación en algunos procesos extraintestinales que se han relacionado con la infección por *Helicobacter pylori*?

Numerosos procesos extra-intestinales han sido relacionados con la infección por *H. pylori*: cardiopatía isquémica, rosácea, urticaria crónica idiopática, alopecia areata, diabetes mellitus, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjögren, síndrome de Raynaud, síndrome de Schönlein-Henoch, migraña, colelitiasis, encefalopatía hepática, retraso estatura-ponderal y/o dolor abdominal recurrente en niños. Los trabajos referentes a los resultados tras la erradicación del *H. pylori* en estos procesos son discordantes y mayoritariamente desaconsejan la erradicación.

En resumen:

—No se recomienda la erradicación en procesos extra-intestinales, que se habían relacionado con *H. pylori*.

(Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia: 1c).

2º DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Se parte de la base de que la infección por *H. pylori* sólo debe ser diagnosticada cuando esté indicado aplicar un tratamiento erradicador. Disponemos en la actualidad de una amplia variedad de métodos para diagnosticar esta infección. Desde la última Conferencia Española de Consenso, se han publicado numerosos artículos que han profundizado en el conocimiento, utilidad y aplicabilidad clínica de métodos diagnósticos conocidos y otros que han abordado nuevos métodos que se han introducido en la práctica clínica reciente.

La presente Conferencia de Consenso y en cuanto a los métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* se ha enfocado desde dos puntos de vista: por un lado, el método diagnóstico a seguir en distintas situaciones clínicas y por otro, el papel actual de cada método diagnóstico por separado.

A. En cuanto al diagnóstico se expondrán las recomendaciones consensuadas ante las siguientes situaciones clínicas:

- a) Diagnóstico endoscópico de normalidad y síntomas dispepsia.
- b) Diagnóstico de úlcera gástrica o duodenal.
- c) En hemorragia digestiva secundaria a úlcera péptica.
- d) En pacientes con antecedentes de úlcera péptica.
- e) En el control de la erradicación de la infección.
- f) En pacientes en tratamiento antibiótico o antisecretor actual o reciente.

B. En cuanto a los métodos diagnósticos, se ha consensuado el papel actual de los métodos basados en:

a) La toma de biopsia (histología, test rápido de la ureasa y cultivo) cuando se requiere endoscopia para el diagnóstico clínico (30,31).

b) Los métodos no invasivos (test de aliento con ¹³C-urea, tests serológicos y test de antígenos en heces), cuando no es necesaria la endoscopia (32).

A) Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en distintas situaciones clínicas

a) ¿Hay que realizar diagnóstico de la infección ante pacientes con síntomas de dispepsia y endoscopia normal?

En esta situación no está indicada la toma sistemática de biopsias para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.

En resumen:

—No está indicada la realización de pruebas diagnósticas de la infección en pacientes con dispepsia y endoscopia normal.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

b) ¿Cómo y cuándo se debe detectar la infección por *Helicobacter pylori* en caso de diagnóstico endoscópico de úlcera gástrica o duodenal?

El hallazgo de una úlcera gástrica o duodenal durante la realización de una endoscopia digestiva alta obliga a descartar la presencia de *H. pylori*. En esta situación, se acepta que el diagnóstico de la infección debe basarse en métodos sobre muestras de biopsia (33,34). El endoscopista debe tomar dos muestras de biopsia de antro y una de cuerpo.

—*Test de la ureasa.* El test rápido de la ureasa es el de primera elección por su sencillez, disponibilidad, fiabilidad, economía y por ofrecer un resultado en pocas horas. Requiere una única muestra de biopsia de antro gástrico. Un test rápido positivo confirma la infección (35,36).

En resumen:

—El test rápido de ureasa es el método de elección por su sencillez, fiabilidad, comodidad y economía.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

—*Diagnóstico por anatomía patológica.* En caso de negatividad del test de la ureasa o por motivo de estudio de gastritis, las dos muestras de biopsia restantes (una de antro y una de cuerpo gástricos) deben ser enviadas a anatomía patológica para su estudio histológico (32-34). Lógicamente y con independencia de la infección por *H.*

pylori, la presencia de úlcera gástrica obliga a la toma de biopsias para descartar su posible naturaleza neoplásica.

En resumen:

—En caso de test de la ureasa negativo se recomienda el estudio anatomopatológico de las muestras de biopsia para el diagnóstico de la infección.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

—*Prueba del aliento.* Por último, dada la relevancia de la infección por *H. pylori* en la etiopatogenia de la úlcera péptica gastroduodenal y la eficacia del tratamiento erradicador en la curación de la misma, la negatividad de los dos tests anteriores (test rápido de la ureasa e histología) obliga a la realización de un test de aliento con ¹³C-urea antes de descartar definitivamente la etiología infecciosa de la úlcera (37,38).

En resumen:

—En caso de negatividad de las pruebas diagnósticas anteriores y debido a la relevancia clínica de su diagnóstico en la úlcera, se recomienda la prueba del aliento posterior.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1c).

c) ¿Qué métodos diagnósticos son más recomendables en caso de hemorragia digestiva alta secundaria a úlcera gástrica o duodenal?

En una hemorragia digestiva alta en la que la endoscopia demuestra la existencia de una úlcera gástrica o duodenal, el diagnóstico de la infección por *H. pylori* debe realizarse durante el mismo acto endoscópico por el procedimiento descrito en el apartado anterior (test rápido de ureasa sobre una biopsia antral, estudio histológico de una muestra antral y otra de cuerpo gástrico) siempre que la situación clínica del paciente y los restos hemáticos presentes en cámara gástrica lo permitan (39-41). En caso contrario el diagnóstico de la infección se hará posteriormente con test de aliento con ¹³C-urea (42). En úlcera gástrica, este diagnóstico puede realizarse mediante métodos basados en biopsia en cualquiera de los necesarios controles endoscópicos posteriores.

En resumen:

—Cuando sea posible (condiciones del paciente o posibilidades técnicas) la recomendación es actuar como en una úlcera no hemorrágica. En situación clínica comprometida o por imposibilidad técnica (gran cantidad restos hemáticos), el diagnóstico de la infección se hará posteriormente con prueba del aliento en la úlcera duodenal y mediante biopsia en la úlcera gástrica en los necesarios controles endoscópicos posteriores.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

d) ¿Qué se recomienda en el diagnóstico de la infección en pacientes con antecedentes de úlcera péptica?

En cualquier paciente que refiera antecedentes de úlcera péptica, previamente diagnosticada por métodos adecuados, con o sin síntomas, se debe investigar la posible presencia de infección por *H. pylori*. Dado que en esta situación no se requiere habitualmente de la realización de una endoscopia, el método de elección para el diagnóstico de *H. pylori* es el test de aliento con ¹³C-urea (31-34,38,43-45). Caso de no disponibilidad de la prueba del aliento, el test de cuantificación de antígenos de *H. pylori* en heces se considera una alternativa adecuada (46-49). No se recomiendan tests serológicos por el escaso valor predictivo positivo (50,51). Por otra parte, y a pesar de la elevada prevalencia de la infección por *H. pylori* en patología péptica ulcerosa, la relevancia que van adquiriendo otros factores etiológicos, como la toma de AAS y AINE, hace poco adecuado la administración de tratamiento erradicador sin confirmar la presencia de infección.

En resumen:

—En pacientes con antecedentes demostrados de úlcera esté o no sintomática debe realizarse la detección de *Helicobacter pylori* mediante prueba del aliento o si no se dispusiera de ella se recomienda la cuantificación de antígenos en heces.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a).

e) ¿Se debe hacer control de la erradicación y qué métodos se deben utilizar?

En todo paciente sometido a un tratamiento erradicador debe confirmarse la eficacia del mismo. Este control debe realizarse al menos 6 semanas tras la conclusión del tratamiento (31-34,44-46,52,53). El test de elección en estos casos lo constituye el test de aliento con ¹³C-urea (31-33,45). En caso de no disponibilidad del test de aliento, el test de cuantificación de antígenos de *H. pylori* en heces podría utilizarse como alternativa, teniendo en cuenta que en este contexto sólo los tests monoclonales han demostrado una sensibilidad y valor predictivo positivo adecuados (47).

En resumen:

—Se recomienda confirmación de erradicación con prueba del aliento o en su defecto con antígenos de *Helicobacter pylori* en heces.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

f) ¿Se puede realizar el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* si el paciente está realizando o ha realizado recientemente tratamiento con antibióticos o antisecretores?

El tratamiento con antibióticos por cualquier motivo conlleva la disminución significativa de la densidad de

los gérmenes de *H. pylori* (pero sin erradicación) en la mucosa gástrica y por ello una disminución de la sensibilidad de las pruebas diagnósticas. Por otra parte, es bien conocido que los IBP producen un efecto inhibitor de la actividad ureasa del germen, lo que conduce también a una disminución de la sensibilidad de los métodos diagnósticos del *H. pylori*. Así mismo los IBP provocan una migración de los gérmenes hacia segmentos más proximales del estómago. Por todo ello, el diagnóstico de la infección en pacientes bajo tratamiento actual o reciente con IBP o antibióticos obliga a la suspensión de dicho tratamiento durante al menos 2 ó 4 semanas, respectivamente antes de realizar la prueba diagnóstica (54,55). Esta suspensión de tratamiento no es necesaria en caso de toma de antagonistas H₂.

En resumen:

—En caso de tratamiento con IBP o antibióticos las pruebas diagnósticas bajan en sensibilidad, por lo que es necesaria su suspensión, 2 semanas (IBP) o 4 semanas (antibióticos). No es necesaria la suspensión en caso de tratamiento con antagonistas H₂.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

B) Métodos diagnósticos

—*Test rápido de la ureasa.* Es el test de primera elección para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en pacientes que requieren la realización de una endoscopia digestiva alta (31-36). El test rápido de la ureasa debe realizarse sobre una única muestra de biopsia, preferentemente tomada del antro gástrico.

En resumen:

—Prueba de primera elección en pacientes que requieren endoscopia.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

—*Histología.* El estudio histológico de muestras de biopsia para el diagnóstico de la infección está indicado en todo paciente que requiere de la realización de una endoscopia digestiva alta, en el que el test de ureasa ha sido negativo. Esta circunstancia se produce básicamente en presencia de sangre y en pacientes bajo tratamiento antibiótico o antisecretor. El diagnóstico histológico de la infección por *H. pylori* debe realizarse sobre dos muestras de biopsia, una procedente de antro y otra de cuerpo gástrico. Por su mayor sensibilidad, se recomienda el uso de una tinción de Giemsa en caso de negatividad del estudio con hematoxilina-eosina (31-34,37).

En resumen:

—Recomendable para el diagnóstico de *H. pylori* en caso de negatividad de la ureasa.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

—*Cultivo*. El cultivo de muestras de biopsia es el método más específico, pero su complejidad, coste y retraso diagnóstico hace que haya sido relegado de la práctica clínica (32-34,53). La realización de cultivo y antibiograma de biopsias de mucosa gástrica puede realizarse en caso de fracaso de dos pautas de erradicación (tratamiento primario y de rescate), con el fin de estudiar resistencias del germen a antibióticos. No obstante, este procedimiento ofrece una más que dudosa repercusión práctica (32-34,53), por lo que su uso queda relegado al contexto de estudios epidemiológicos y de investigación clínica. No se recomienda la obtención de muestra mediante el denominado test del hilo, por su mayor complejidad y riesgo de contaminación por bacterias orofaríngeas (30).

En resumen:

—No se recomienda su utilización salvo en estudios de investigación.

(Grado de recomendación: B; Nivel de evidencia: 1c).

—*Test de aliento con ¹³C-urea*. El test de aliento con ¹³C-urea muestra una elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas, así como un elevado valor predictivo, superiores en todo caso al 95% (37,38,43-46). Es un test simple, no invasivo y de bajo coste, fácilmente aplicable a la práctica clínica. Por todo ello, se considera el test de elección para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en cualquier situación clínica en la que no se requiere de la realización de una endoscopia digestiva (diagnóstico primario y control tras erradicación), así como en casos endoscopiados en los que tanto el test rápido de la ureasa como el estudio histológico han resultado negativos. Su eficacia se ve limitada en casos de baja densidad de colonización (tratamiento con IBP o antibióticos) (54,55) o en gastrectomías por la menor posibilidad de contacto de la urea marcada con la mucosa gástrica (56,57).

En resumen:

—Es la prueba de elección en pacientes que no precisan endoscopia.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a).

—*Serología*. El valor predictivo de los tests serológicos es muy limitado, por lo que no es recomendable su aplicación en la práctica clínica (50,51,58). No obstante, podría considerarse su empleo en pacientes que no requieren endoscopia, como alternativa al test de aliento y al test de antígenos en heces, en caso de no disponibilidad de ninguno de estos dos tests. La utilidad principal de los tests serológicos la constituyen los estudios epidemiológicos poblacionales. Los tests serológicos rápidos tienen una baja eficacia diagnóstica, por lo que son poco recomendables (59,60).

En resumen:

—Las pruebas serológicas son poco recomendables en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* con la excepción de estudios epidemiológicos.

(Grado de recomendación: C; Nivel de evidencia 1b).

—*Test de antígenos de *Helicobacter pylori* en heces*. La eficacia diagnóstica del test de antígenos en heces es elevada, tanto en el diagnóstico primario de la infección por *H. pylori*, como en el control de erradicación (sensibilidad y especificidad entre el 80-95%). Los resultados son mejores en los tests monoclonales que en policlonales (47-49). Su eficacia como con el test de aliento con ¹³C-urea, se ve afectada por una baja densidad de colonización por el tratamiento con IBP o antibióticos o por la presencia de sangre en la hemorragia digestiva alta. El test de antígenos en heces es simple y fácilmente aplicable a la práctica clínica, sólo limitado por conllevar la manipulación de heces. Por todo ello, se considera como la alternativa más adecuada al test de aliento con ¹³C-urea en el diagnóstico de *H. pylori*.

En resumen:

—La prueba de antígenos en heces es fiable y adecuada para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y se recomienda como segunda opción en caso de imposibilidad de realizar la prueba del aliento.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a).

3º TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

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

Una reciente revisión sistemática de la literatura evidencia una tasa media de erradicación de *H. pylori* en el análisis "por intención de tratar" del 82% al asociar ranitidina-citrato de bismuto (RCB) con claritromicina y amoxicilina, mientras que es del 86% en la combinación de este fármaco con claritromicina y un nitroimidazol. Se han llevado a cabo hasta el momento 15 estudios aleatorizados comparando inhibidores de la bomba de protones (IBP) frente a RCB junto con claritromicina y amoxicilina, concluyéndose que ambas alternativas son equivalentes (61). Sin embargo, cuando los antibióticos empleados son claritromicina y un nitroimidazol, estrategia que ha sido evaluada en 13 estudios, el metanálisis de los mismos demuestra que la RCB es superior a los IBP (61).

En resumen:

—La combinación de RCB junto con dos antibióticos puede incluirse dentro de los tratamientos erradicadores de primera elección.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a).

¿Qué tratamientos erradicadores son de primera elección en España?

La combinación de un IBP con claritromicina y amoxicilina ha sido la más utilizada en España. Desde la I Confe-

rencia de Consenso Española se han publicado múltiples datos que la reafirman como la pauta de primera elección (62-69). Asimismo, como se ha señalado, la combinación de RCB junto con dos 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, actualmente se mantiene la recomendación de que deberían ser claritromicina y amoxicilina. Pocos autores defienden la cuádruple terapia una semana como tratamiento de primera línea de (70).

En resumen, las pautas de primera elección que se recomiendan en España son:

—IBP (dosis habitual) / 12 h + amoxicilina 1 g / 12 h + claritromicina 500 mg / 12 h.

—RCB 400 mg cada 12 h junto con los mismos antibióticos y a las mismas dosis.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a).

—En caso de alergia a la penicilina, la amoxicilina deberá ser sustituida por metronidazol 500 mg / 12 h; en este caso probablemente se deba emplear RCB en lugar de un IBP.

¿Son todos los IBP igual de eficaces dentro de las terapias triples?

En la I Conferencia de Consenso Española se concluyó que tanto lansoprazol como pantoprazol eran equivalentes a omeprazol y que por tanto podían utilizarse indistintamente en las terapias triples con dos antibióticos. Desde entonces se han publicado diversos estudios que evalúan con más detalle pantoprazol y se ha acumulado una considerable experiencia con otros IBP de aparición más reciente como rabeprazol y esomeprazol. Con respecto a estos tres últimos IBP, se han publicado diversos metanálisis que demuestran que su eficacia es similar a omeprazol (71-73).

En resumen:

—Todos los IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) son equivalentes junto con dos 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?

En la terapia dual (IBP más un antibiótico), desechada por ineficaz, se describió que el tratamiento previo con omeprazol era un factor predictor de fracaso erradicador. Sin embargo, la toma previa de un IBP no parece afectar a la tasa de erradicación con las terapias triples (74-77).

En resumen:

—El tratamiento previo con un IBP no disminuye la eficacia posterior de las terapias triples con este antisecretor junto con dos antibióticos.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a).

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

En las terapias erradicadoras iniciales se prolongaban los IBP durante 2-4 semanas más. Sin embargo, se ha demostrado una elevada cicatrización ulcerosa duodenal con el empleo de un IBP (junto con antibióticos) durante una semana (78-84). Además, con la terapia triple durante una semana no sólo se consigue una elevada tasa de cicatrización en un primer momento sino que además asciende hasta prácticamente el 100% cuando se realiza un control endoscópico posterior (unas semanas más tarde), sin que sea necesario añadir tratamiento antisecretor alguno (80,81,83-86).

En resumen:

—Para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa duodenal es suficiente el empleo de un IBP (junto con dos antibióticos) durante una semana.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a).

—A pesar de ello, en úlceras complicadas (p. ej. hemorragia digestiva) parece prudente indicar IBP hasta confirmar la erradicación de *H. pylori*.

(Grado de recomendación: D; Nivel de evidencia: 5).

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

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 (87,88). Uno de los escasos estudios que aportan información relevante sobre este tema evaluó la cicatrización de la úlcera gástrica en función del tamaño de la misma, al administrar tratamiento con un IBP y dos antibióticos durante una semana, y constató cómo en las úlceras gástricas pequeñas (menores de 1 cm) dicho tratamiento era suficiente para cicatrizar el 90% de las lesiones aproximadamente (89). Sin embargo, según se incrementaba el tamaño de la úlcera disminuía exponencialmente la tasa de cicatrización (89).

En resumen:

—La escasa evidencia disponible sugiere que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se debe

prolongar el tratamiento antisecretor (p. ej. entre 4 y 8 semanas más) en las úlceras gástricas grandes (> 1 cm). Sin embargo, en las úlceras gástricas de pequeño tamaño (\leq 1 cm) puede ser suficiente administrar terapia erradicadora sin prolongar posteriormente el tratamiento antisecretor.

(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?

Recientemente se ha sugerido que en los pacientes ulcerosos el tratamiento erradicador sería más efectivo, lo que podría plantear la suficiencia de una pauta terapéutica más corta (90-93). Por el contrario, los pacientes con dispepsia funcional parecen responder peor al tratamiento erradicador y, por tanto, podrían beneficiarse de pautas terapéuticas más prolongadas (91-93). En este sentido, se acaba de concluir un estudio multicéntrico español en el que se han comparado, con un diseño aleatorizado, dos duraciones –7 frente a 10 días– de tratamiento erradicador con un IBP, claritromicina y amoxicilina en un numeroso grupo de pacientes (94). En los pacientes ulcerosos las diferencias obtenidas con ambas pautas fueron mínimas, mientras que en los pacientes con dispepsia funcional se demostró una evidente superioridad de la pauta más larga (94). Por otra parte, el análisis económico demostró que el tratamiento durante 10 días es más coste-efectivo en los pacientes con dispepsia funcional; sin embargo, en los pacientes ulcerosos la prolongación del tratamiento no representa una estrategia coste-efectiva (95).

En resumen:

*—Siete días es la duración más coste-efectiva de las terapias triples (IBP-claritromicina-amoxicilina) para realizar tratamiento erradicador de *H. pylori* en pacientes con úlcera gástrica o duodenal.*

(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) previamente a la administración de un primer tratamiento erradicador?

En la práctica clínica no es necesario el cultivo previo, ya que el tratamiento empírico (es decir, sin antibiograma) obtiene la erradicación de *H. pylori* en un elevado porcentaje de pacientes, que oscila entre el 80-90% (96).

En resumen:

—Es innecesario el cultivo en la práctica clínica habitual antes de un primer tratamiento erradicador. (Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a).

¿Es necesario cultivo (con antibiograma) previamente a la administración de un segundo tratamiento erradicador tras el fracaso de un primero?

Tampoco es necesario el cultivo antes de indicar un segundo tratamiento erradicador tras fracaso de un primero, por la elevada eficacia del tratamiento cuádruple empírico (97-110). Por tanto y considerando de forma global los resultados después de este segundo intento, se obtiene una tasa de erradicación acumulada de casi el 100% (97), porcentaje que se consigue con la sumación de la tasa media de erradicación del 85% con el primer tratamiento erradicador, más el 80% aproximado de la terapia cuádruple de rescate.

En resumen:

—No parece necesario realizar cultivo de forma sistemática previamente a la administración de un segundo tratamiento erradicador tras el fracaso de un primer tratamiento.

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1c).

Es recomendable que en algunos centros con especial dedicación a este tema se realizara cultivo de forma rutinaria, para poder estudiar la incidencia de resistencias tras un fracaso erradicador y valorar la influencia de estas en los tratamientos de “rescate”.

¿Qué tratamiento de “rescate” se debe usar cuando fracasa un primer intento erradicador con un IBP, claritromicina y amoxicilina?

Diversos estudios con la cuádruple terapia con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol ante el fracaso de la combinación de IBP, claritromicina y amoxicilina (98-110). Los resultados con esta estrategia han sido esperanzadores, alcanzando una eficacia erradicadora media del 80%. 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 (103,111-113), con la ventaja de requerir un menor número de fármacos y tener una posología más sencilla.

En resumen:

—Tras el fracaso erradicador de la combinación IBP-claritromicina-amoxicilina se recomienda una cuádruple terapia durante 7 días con: IBP (a la dosis habitual administrada cada 12 horas); subcitrate de bismuto, 120 mg cada 6 h; tetraciclina, 500 mg cada

6 h; y metronidazol, 500 mg cada 8 h. La sustitución del IBP y del compuesto de bismuto de la cuádruple terapia por RCB constituye una alternativa válida. (Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1a).

¿Cuál debe ser la actitud cuando fracasan dos intentos erradicadores, el primero con un IBP-amoxicilina-claritromicina y el segundo con una cuádruple terapia? ¿Es necesario cultivo previo a 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. Aunque esta opción de tratamiento “dirigido” es la más recomendada, su utilidad no ha sido suficientemente confirmada en la práctica clínica. Por otra parte, hay argumentos para no realizar cultivo antes de indicar un tercer tratamiento erradicador y recomendar la administración de un nuevo tratamiento empírico tras el fracaso de un segundo intento (114). El tratamiento empírico se basa en no repetir ningún antibiótico de los utilizados, pues se sabe que cuando fracasa una combinación que contiene claritromicina o metronidazol aparece resistencia a estos en la mayoría de los casos. De este modo, la actitud en estos casos parecería clara: no reutilizar ninguno de los antibióticos frente a los que probablemente *H. pylori* haya desarrollado resistencia.

Así, en caso de administrar un tercer tratamiento empírico -sin reutilizar claritromicina ni metronidazol- disponemos de las siguientes alternativas.

—*Rifabutina*: las combinaciones basadas en rifabutina representan una esperanzadora alternativa, ya que *H. pylori* ha demostrado ser altamente susceptible *in vitro* a este antibiótico (115-120). Por otro lado, y más importante aún, hasta el momento no se han aislado cepas de *H. pylori* resistentes a rifabutina (121). No obstante, se ha descrito algún episodio aislado de mielotoxicidad, lo que recalca la necesidad de permanecer alerta cuando se administre este nuevo fármaco.

—*Levofloxacino*: posee *in vitro* una elevada actividad frente a *H. pylori* y las resistencias primarias frente a este antibiótico son muy reducidas (122,123).

—*Furazolidona*: ha demostrado tener, en monoterapia, una elevada actividad antimicrobiana frente a *H. pylori* y la resistencia frente a furazolidona es casi inexistente (124). No obstante, puesto que la experiencia con los fármacos utilizados en las combinaciones de tercera línea es aún muy limitada y se han descrito efectos adversos de cierta importancia, parece recomendable que su evaluación se lleve a cabo por grupos con experiencia y dedicación a este tema.

En resumen:

—Aunque habitualmente se ha recomendado que ante

el fracaso de dos tratamientos erradicadores se debe practicar cultivo y antibiograma para seleccionar la combinación antibiótica más adecuada, otra opción igualmente válida es el empleo de un nuevo tratamiento empírico sin necesidad de realizar cultivo bacteriano, procurando utilizar antibióticos no usados en los dos intentos previos.

(Grado de recomendación: C; Nivel de evidencia: 4).

En los pacientes que han sufrido una hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal, ¿es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores tras erradicar la infección por *Helicobacter 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 sangrado digestivo por úlcera péptica. Muy recientemente se ha publicado una revisión sistemática y un metanálisis, siguiendo la metodología de la Colaboración Cochrane, en el que se demuestra 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 (125,126). A partir de los estudios que evalúan la incidencia de recidiva hemorrágica tras el éxito erradicador de *H. pylori* —y sin administración posterior de tratamiento antisecretor de mantenimiento— se puede calcular una recurrencia anual de tan sólo el 0,78% (por paciente y año de seguimiento) (125,126).

En resumen:

—El tratamiento erradicador es más efectivo que el antisecretor para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Por ello, la presencia de infección por *H. pylori* debería evaluarse en todos los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica y prescribir tratamiento erradicador en aquellos que estén infectados.

—Una vez confirmada la erradicación no es preciso tratamiento de mantenimiento con antisecretores (si el paciente no requiere AINE), 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 dispépticos de nuestro medio?

No hay acuerdo sobre la alternativa diagnóstica o terapéutica inicial de elección en el paciente joven (habitualmente la

edad de corte es la de 50 años) con dispepsia y sin síntomas ni signos de alarma. Se pueden considerar 3 estrategias:

- a) Endoscopia inicial.
- b) Tratamiento empírico antisecretor o
- c) Estrategia "test and treat".

Esta última opción consiste en la realización de una prueba "indirecta" que no precisa de endoscopia (preferentemente prueba del aliento) para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y el tratamiento erradicador consiguiente si se demuestra (127). La estrategia "test and treat" ha sido recomendada por la mayoría de las Guías de Práctica Clínica y Conferencias de Consenso en pacientes dispépticos jóvenes (menos de 50 años) y sin síntomas ni signos de alarma (128-131).

—*"Test and treat" frente a endoscopia inicial*: una reciente revisión publicada por la Colaboración Cochrane (132) identifica cuatro estudios que comparan la estrategia "test and treat" frente a endoscopia inicial (133-136). El metanálisis 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% (132). Con posterioridad a la citada revisión, otros autores han confirmado estos hallazgos (137-139). 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. Además, se ha publicado un número considerable de análisis de coste-efectividad comparando la estrategia "test and treat" y la endoscopia, y todos ellos coinciden en que la primera es notablemente más coste-efectiva que la segunda (140). En resumen, puede concluirse que la estrategia "test and treat" es más coste-efectiva que la realización de una endoscopia inicial.

En resumen:

—*La estrategia "test and treat" tiene la misma eficacia que la endoscopia inicial en pacientes con dispepsia sin síntomas ni signos de alarma y con una reducción en número de endoscopias.*

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

—*La estrategia "test and treat" tiene la misma eficacia que la endoscopia inicial en pacientes con dispepsia sin síntomas ni signos de alarma y con una mejor relación coste-efectividad.*

(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 dispepsia e 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

(141-143). Un estudio (144) compara la estrategia "test and treat" con el tratamiento antisecretor empírico en pacientes con dispepsia no investigada y en el que se concluye que la primera opción es más efectiva que la segunda.

En resumen:

—*La estrategia "test and treat" tiene más eficacia que el tratamiento antisecretor en pacientes con dispepsia e infección por H. pylori.*

(Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia: 1b).

El test del aliento es preferible a la serología para la investigación de *H. pylori* en la estrategia "test and treat". El test de detección de antígeno de *H. pylori* en heces, que ha demostrado tener una elevada exactitud en el diagnóstico de la infección antes de administrar tratamiento erradicador, podría representar una alternativa válida, aunque se precisan más estudios que lo validen en la estrategia "test and treat".

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 (140). Por el contrario, el tratamiento antisecretor empírico inicial resulta más coste-efectivo cuando la prevalencia de infección por *H. pylori* cae por debajo del 15-20% (145). En nuestro país, la prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos es de alrededor del 60% (146), 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* (140). En estas condiciones, parece evidente concluir que en nuestro medio la estrategia "test and treat" resultaría más coste-efectiva que el tratamiento antisecretor empírico. No obstante, 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 (127).

En resumen:

Se puede concluir que, aunque es evidente que son precisos más estudios en nuestro medio, la estrategia "test and treat" puede recomendarse como una opción razonable y válida en los pacientes dispépticos españoles. No obstante, es necesario realizar endoscopia inicial a todos los pacientes con algún signo o síntoma de alarma o en aquellos de más de una determinada edad (p. ej. > 50 años) con dispepsia de nueva aparición (127,140,147,148).

AGRADECIMIENTOS

A los laboratorios Almirall, AstraZéneca, Janssen-Cilag y Lácer por su colaboración en la Conferencia de Consenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. The report of the Digestive Health InitiativeSM. International Update Conference on Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1997; 113: S4-8.
2. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-8.
3. 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.
4. Coelho LG, Leon-Barua R, Quigley EM. Latin-American Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2688-91.
5. Malfertheiner 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.
6. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1-12.
7. 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.
8. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sainz R. Tratamiento erradicador de Helicobacter pylori. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 185-95.
9. Mascort JJ, Marzo M, Alonso-Coello P, Barenys M, Valdepérez J, Puigdemigóles X, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 571-613.
10. Gisbert JP, Calvet X, Gabriel R, Pajares JM. Infección por Helicobacter pylori y dispepsia funcional. Meta-análisis de la eficacia del tratamiento erradicador. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 405-9.
11. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361-9.
12. Veldhuyzen van Zanten SJO, Talley NJ, Blum AL, Bolling-Sternevald E, Sundin M, Junghard O. Combined analysis of the ORCHID and OCAY studies. Does eradication of Helicobacter pylori lead to sustained improvement in functional dyspepsia symptoms? *GUT* 2002; 50: 26-30.
13. Monés J, Rodrigo L, Sancho F, Martín L, Boixeda D, Artés MT, et al. Erradicación de Helicobacter pylori versus tratamiento de mantenimiento durante un año: eficacia sobre la recidiva y la gastritis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 6: 372-80.
14. Lanás A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 779-86.
15. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 619-23.
16. Goldstein JL, Zhao SZ, Burke TA, Palmer R, von Allmen H, Henderson SC. Incidence of outpatient physician claims for upper gastrointestinal symptoms among new users of celecoxib, ibuprofen and naproxen in an insured population in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2627-34.
17. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
18. Lai KC, Lau CS, Ip WY, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 799-805.
19. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. 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.
20. Raghutath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with esophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 737-43.
21. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, Sepúlveda A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Meta-analysis: the relationship between Helicobacter pylori infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 279-89.
22. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-22.
23. Lundell L, Miettinen P, Myrvlud HE, Pedersen SA, Thor K, Anersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 319-26.
24. Gisbert JP, Pajares JM. Prevalence of Helicobacter pylori infection in gastroesophageal reflux disease and Barretts esophagus. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 217-23.
25. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high risk region of China. *JAMA* 2004; 291: 187-94.
26. Peek RM, Jr. Eradication of Helicobacter pylori as a means towards eliminating gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 344-6.
27. El-Omar E, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2000; 118: 22-30.
28. Puspok A, Raderer M, Chott A, Dragosics B, Gangl A, Schofl R. Endoscopic ultrasound in the follow up and response assessment of patients with primary gastric lymphoma. *GUT* 2002; 51: 691-4.
29. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53: 34-7.
30. Leodorter A, Wolle K, von-Arnim U, Kahl S, Treibert G, Ebert MP, et al. Breath and string test: A diagnostic package for the identification of treatment failure and antibiotic resistance of Helicobacter pylori without the necessity of upper gastrointestinal endoscopy. *World J Gastroenterol* 2005; 11(4): 584-6.
31. Niv Y, Niv G, Koren R. 13C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in the elderly. *Dig Dis Sci* 2004; 49 (11-12): 1840-4.
32. Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2003; 8 (Supl. 1): 13-20.
33. Basset C, Holton J, Ricci C, Gatta L, Tampieri A, Perna F, et al. Diagnosis and treatment of Helicobacter: a 2002 updated review. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (Supl. 2) 89-97.
34. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Supl. 1): 16-23.
35. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Defarges V, Sanz JM, Redondo C, et al. Rapid urease test utility for Helicobacter pylori infection diagnosis in gastric ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 572-5.
36. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Urease tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 871-8.
37. Graham DY, Klein PD. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. 13C-urea breath test. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 885-93.
38. Gomollon F, Ducons JA, Santolaria S, Lera Omiste I, Guirao R, Ferrero M, et al. Breath test is very reliable for diagnosis of Helicobacter pylori infection in real clinical practice. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 612-8.
39. Castro-Fernández M, Sánchez-Muñoz D, García-Díaz E, Miralles-Sanchiz J, Vargas-Romero J. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with bleeding ulcer disease: rapid urease test and histology. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 395-401.
40. Wildner-Christensen M, Touborg Lassen A, Lindebjerg J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Diagnosis of Helicobacter pylori in bleeding peptic ulcer patients, evaluation of urea-based tests. *Digestión* 2002; 66: 9-13.
41. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in Helicobacter pylori diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1166-70.
42. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Mazza S, Razetti M, Fogar P, et al. Non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori infection: simplified 13C-urea breath test, stool antigen testing, or DNA PCR in hu-

- man feces in a clinical laboratory setting? *Clin Biochem* 2004; 37: 261-7.
43. Gisbert JP, Ducons J, Gomollon F, Domínguez-Muñoz JE, Borda F, Mino G, et al. Validation of the 13C-urea breath test for the initial diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and to confirm eradication after treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 115-26.
 44. 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.
 45. Leodolter A, Domínguez-Muñoz JE, von Arnim U, Kahl S, Peitz U, Malfertheiner P. Validity of a modified 13C-urea breath test for pre- and posttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2100-4.
 46. Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iiritano E, Gambaro C, Mele MR, et al. Stool antigen assay (*Helicobacter pylori*SA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1733-8.
 47. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9: 347-68.
 48. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. *Helicobacter pylori* SA European study group. *Lancet* 1999; 354: 30-3.
 49. Vaira D, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Berardi S, Miglioli M. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Stool tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 917-23.
 50. García-Díaz E, Castro-Fernández M, Romero-Gómez M, Vargas-Romero J. The effectiveness of (IgG-ELISA) serology as an alternative diagnostic method for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with gastro-intestinal bleeding due to gastro-duodenal ulcer. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 725-36.
 51. Valle LM, Valdepérez J, Tirado M, Verduras D, Yus C, Gomollón F. Failure of rapid serology for *Helicobacter pylori* as diagnostic method in primary care consultation. *Aten Primaria* 2001; 28: 126-8.
 52. Forne M, Domínguez J, Fernández-Baneres F, Lite J, Esteve M, Gali N, et al. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check-up. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2200-5.
 53. Laine L, Sugg J, Suchower L, Neil G. Endoscopic biopsy requirements for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 664-9.
 54. Adachi K, Fujishiro H, Mihara T, Komazawa Y, Kinoshita Y. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 168-71.
 55. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 73-9.
 56. Kubota K, Shimoyama S, Shimizu N, Noguchi C, Mafune K, Kaminishi M, et al. Studies of 13C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients after partial gastrectomy. *Digestion* 2002; 65: 82-6.
 57. Schilling D, Jakobs R, Peitz U, Sulliga M, Stolte M, Riemann J, et al. Diagnostic accuracy of (13C)-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastric resection due to peptic ulcer disease: a prospective multicenter study. *Digestión* 2001; 63: 8-13.
 58. Chen TS, Chang FY, Lee SD. No difference of accuracy between capillary and venous blood in rapid whole blood test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2519-22.
 59. Hawthorne AB, Morgan S, Westmoreland D, Stenson R, Thomas GA, Newcombe RG. A comparison of two rapid whole-blood tests and laboratory serology, in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 863-5.
 60. Gisbert JP, Pajares JM. Rapid whole blood test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Can it be recommended for the diagnosis of the infection in clinical practice? *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 196-7.
 61. Gisbert JP, Calvet X, González L, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: Proton pump inhibitor versus ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication (En prensa).
 62. Huang J, Hunt RH. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole [see comments]. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 719-29.
 63. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection- a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 857-64.
 64. Gisbert JP, González L, Calvet X, García N, López T, Roque M, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1319-28.
 65. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, Aragaki C. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 128-39.
 66. Gisbert JP, González L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1 week-a meta-analysis of efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1141-50.
 67. Graham DY, Hammoud F, El-Zimaity HM, Kim JG, Osato MS, El-Serag HB. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1229-36.
 68. Nash C, Fischbach L, Veldhuyzen van Zanten S. What are the global response rates to *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (Supl. B): 25B-29B.
 69. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1137-43.
 70. Fischbach LA, Zanten SV, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1071-82.
 71. 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.
 72. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Systematic review: Rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 751-64.
 73. Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 253-9.
 74. Annibale B, D'Ambra 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.
 75. Adamek RJ, Pfaffenbach B, Szymanski C. Pre-treatment with pantoprazole affect the efficacy of a modern triple therapy in *Helicobacter pylori* cure? *Gut* 1997; 41 (Supl. 3): A211.
 76. Bertoni G, Sassatelli 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.
 77. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C. Tratamiento previo con omeprazol y *Helicobacter pylori*. ¿Disminuye la eficacia erradicadora de las "nuevas" terapias triples de una semana de duración? *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 716.
 78. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: Is one-week proton-pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? (En prensa).
 79. Colin R. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by anti-secretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1157-62.
 80. Hsu CC, Lu SN, Changchien CS. One-week low-dose triple therapy without anti-acid treatment has sufficient efficacy on *Helicobacter pylori* eradication and ulcer healing. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1731-4.
 81. Labenz J, Idstrom JP, Tillenburg B, Peitz U, Adamek RJ, Borsch G. One-week low-dose triple therapy for *Helicobacter pylori* is sufficient for relief from symptoms and healing of duodenal ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 89-93.
 82. Marzio L, Cellini L, Angelucci D. Triple therapy for 7 days vs. triple

- therapy for 7 days plus omeprazole for 21 days in treatment of active duodenal ulcer with *Helicobacter pylori* infection. A double blind placebo controlled trial. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 20-3.
83. Tepes B, Krizman I, Gorenssek M, Gubina M, Orel I. Is a one-week course of triple anti-*Helicobacter pylori* therapy sufficient to control active duodenal ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1037-45.
 84. Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1457-65.
 85. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, Álvarez Baleriola I, Abraira V, García Plaza A. Unhealed duodenal ulcers despite *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 643-50.
 86. Sung JJ, Leung WK, Ling TK, Yung MY, Chan FK, Lee YT, et al. One-week use of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*-related duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 725-30.
 87. Treiber G, Lambert JR. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1080-4.
 88. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. 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.
 92. Gisbert JP, Hermida C, Pajares JM. Are twelve days of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin better than six days for treating *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer and in non-ulcer dyspepsia? *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1383-8.
 93. 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.
 94. 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).
 95. Gene E, Calvet X, Gisbert JP. Duración del tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*: siete o diez días. Estudio de coste efectividad (En prensa).
 96. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* therapy: first-line options and rescue regimen. *Dig Dis* 2001; 19: 134-43.
 97. 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.
 98. Elizalde IR, Borda F, Jara C, Martínez A, Rodríguez C, Jiménez J. Eficacia de dos tratamientos consecutivos en la erradicación de *Helicobacter pylori*. *Anales Sis San Navarra* 1998; 21 (Supl. 2): 83-8.
 99. Gomollon F, Ducons JA, Ferrero M, García Cabezedo J, Guirao R, Simón MA, et al. Quadruple therapy is effective for eradicating *Helicobacter pylori* after failure of triple proton-pump inhibitor-based therapy: a detailed, prospective analysis of 21 consecutive cases. *Helicobacter* 1999; 4: 222-5.
 100. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, Armuzzi A, Silveri NG, Pola P, et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 260-3.
 101. Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, Buckley MJ, O'Morain CA. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 489-96.
 102. Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F, Rincon M, Higes M, Arpa M, et al. Re-treatment after *Helicobacter pylori* eradication failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1049-54.
 103. 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.
 104. Boixeda D, Bermejo F, Martín de Argila C, López-Sanroman A, Defarges V, Hernandez-Ranz F, et al. Efficacy of quadruple therapy with pantoprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1457-60.
 105. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, Triantafyllou K, Spiliadi C, Mentis A, et al. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 569-75.
 106. Marko D, Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Tito L, Bory F, et al. Comparison of two management strategies for *H. pylori* treatment: clinical study and cost-effectiveness analysis. *Helicobacter* (En prensa).
 107. Perri F, Festa V, Clemente R, Villani MR, Quitadamo M, Caruso N, et al. Randomized study of two "rescue" therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 58-62.
 108. Sicilia B, Sierra E, Lago A, Villar M, García S, Gomollon F. Alto índice de erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal tras fracaso de un tratamiento previo. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 641-3.
 109. Baena Díez JM, López Mompo C, Rams Rams F, García Lareo M, Hernández R, Ibáñez M, et al. Eficacia de una terapia secuencial en la erradicación de *Helicobacter pylori*: cuádruple terapia con omeprazol, metronidazol, tetraciclina y bismuto tras el fracaso de la combinación de omeprazol, claritromicina y amoxicilina. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 617-9.
 110. Michopoulos S, Tsibouris P, Bouzakis H, Balta A, Vougiadotis J, Broutet N, et al. Randomized study comparing omeprazole with ranitidine as anti-secretory agents combined in quadruple second-line *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 737-44.
 111. 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.
 112. 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.
 113. Gisbert JP, Fuentes J, Carpio D, Tito L, Guardiola J, Tomás A, et al. Terapia de rescate de *Helicobacter pylori* con ranitidina citrato de bismuto y dos antibióticos. *Gastroenterol Hepatol* (En prensa).
 114. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. A review (En prensa).
 115. 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.
 116. 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.
 117. 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.
 118. Canducci F, Ojetti V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication 'rescue therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 143.
 119. Beales IL. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies: a single centre observational study. *BMC Gastroenterol* 2001; 1: 7.
 120. 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* (En prensa).
 121. Heep M, Beck D, Bayerdorffer E, Lehn N. Rifampin and rifabutin resistance mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1497-9.
 122. 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.
 123. 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 *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* (En prensa).
124. Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002; 7: 225-31.
 125. Gisbert J, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Domínguez-Muñoz J. *Helicobacter 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.
 126. Gisbert J, 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.
 127. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* test-and-treat' strategy for dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 644-52.
 128. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 579-81.
 129. 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.
 130. Malfertheiner 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.
 131. Monés J, Adán A, Segu JL, López JS, Artés MT, Guerrero T. Quality of life in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2002; 47(1): 20-6.
 132. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001961.
 133. 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.
 134. 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.
 135. 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.
 136. 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.
 137. 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.
 138. 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.
 139. 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.
 140. Calvet X, Gisbert JP. Estrategia "test and treat" en la infección por *Helicobacter pylori*. ¿Dónde, cuándo y a quién? *Gastroenterología Práctica* (En prensa).
 141. 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.
 142. Stevens R, Baxter G. Benefit of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of ulcer-like dyspepsia in primary care. *Gastroenterology* 2001; 120 (Supl. 1): A50.
 143. 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.
 144. 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.
 145. 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.
 146. 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.
 147. Monés J. Tratamiento de la dispepsia funcional. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 36-42.
 148. Monés J, Guilera M, Artés M, López JS, Guerrero T, Fillat O. Criterios de los médicos de atención primaria para la indicación de tratamiento con procinéticos o antisecretorios en pacientes con dispepsia funcional. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 281-6.