



REVISIÓN

IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*



Javier P. Gisbert^{a,*,1}, Javier Molina-Infante^{b,1}, Javier Amador^c, Fernando Bermejo^d, Luis Bujanda^e, Xavier Calvet^f, Manuel Castro-Fernández^g, Antonio Cuadrado-Lavín^h, J. Ignasi Elizaldeⁱ, Emili Gene^j, Fernando Gomollón^k, Ángel Lanas^k, Carlos Martín de Argila^l, Fermín Mearin^m, Miguel Montoroⁿ, Ángeles Pérez-Aisa^o, Emilio Pérez-Trallero^p y Adrián G. McNicholl^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^c Medicina de Familia, Centro de Salud Los Ángeles, Madrid, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^e Servicio de Digestivo, Hospital Donostia/Instituto Biodonostia, Universidad del País Vasco UPV/EHU, CIBEREHD, San Sebastián, España

^f Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBEREHD, Sabadell, Barcelona, España

^g Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Valme, CIBEREHD, Sevilla, España

^h Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

ⁱ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínic, CIBEREHD, Barcelona, España

^j Servicio de Urgencias, Hospital Parc Taulí Sabadell, CIBEREHD, Universitat Internacional de Catalunya, Sabadell, Barcelona, España

^k Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, IIS Aragón, CIBEREHD, Zaragoza, España

^l Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^m Servicio de Aparato Digestivo, Centro Médico Teknon, Barcelona, España

ⁿ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Jorge, Huesca, España

^o Servicio de Aparato Digestivo, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^p Servicio de Microbiología, Hospital Donostia/Instituto Biodonostia, Universidad del País Vasco UPV/EHU, CIBEREHD, San Sebastián, España

Recibido el 25 de abril de 2016; aceptado el 19 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 21 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Bismuto;
Claritromicina;

Resumen La infección por *Helicobacter pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población española y es causante de la gastritis crónica, la úlcera péptica y el cáncer gástrico. Se han llevado a cabo hasta el momento, en nuestro país, 3 reuniones de Consenso sobre el manejo de la infección por *H. pylori* (la última de ellas en 2012). Los cambios en los esquemas de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.p.gisbert@gmail.com (J.P. Gisbert).

¹ Ambos autores han contribuido por igual al consenso.

Helicobacter pylori;
Inhibidor de la bomba
de protones;
Metronidazol;
Omeprazol

KEYWORDS

Bismuth;
Clarithromycin;
Helicobacter pylori;
Proton pump
inhibitor;
Metronidazole;
Omeprazole

tratamiento y la creciente evidencia disponible al respecto han justificado la organización de esta IV Conferencia Española de Consenso en marzo de 2016, centrada en el tratamiento de esta infección. Participaron 19 expertos sobre el tema, que realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia científica y elaboraron una serie de recomendaciones que fueron sometidas a un proceso de interacción de votaciones anónimas seriadas mediante metodología Delphi. Para clasificar la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se utilizó el sistema GRADE. Este consenso establece, como punto de partida, un aumento de la exigencia en la eficacia de los tratamientos recomendados, que deben alcanzar, o preferiblemente superar, el 90% de curación al ser administrados de forma empírica. De este modo, tanto en primera como en segunda línea se recomiendan tratamientos cuádruples con o sin bismuto, generalmente prescritos durante 14 días. El tratamiento cuádruple sin bismuto concomitante, que incluye un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina, amoxicilina y metronidazol, se recomienda como primera línea. En el presente consenso se revisan también con detalle otras alternativas de tratamiento tanto de primera línea como de rescate.

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

IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment

Abstract *Helicobacter pylori* approximately infect 50% of Spanish population and causes chronic gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Until now, three consensus meetings on *H. pylori* infection had been performed in Spain (the last in 2012). The changes in the treatment schemes, and the increasing available evidence, have justified organizing the IV Spanish Consensus Conference (March 2016), focused on the treatment of this infection. Nineteen experts participated, who performed a systematic review of the scientific evidence and developed a series of recommendation that were subjected to an anonymous Delphi process of iterative voting. Scientific evidence and the strength of the recommendation were classified using GRADE guidelines. As starting point, this consensus increased the minimum acceptable efficacy of recommended treatments that should reach, or preferably surpass, the 90% cure rate when prescribed empirically. Therefore, only quadruple therapies (with or without bismuth), and generally lasting 14 days, are recommended both for first and second line treatments. Non-bismuth quadruple concomitant regimen, including a proton pump inhibitor, clarithromycin, amoxicillin and metronidazole, is recommended as first line. In the present consensus, other first line alternatives and rescue treatments are also reviewed and recommended.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* afecta a alrededor del 50% de la población mundial y desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la úlcera péptica y el cáncer gástrico, por lo que un diagnóstico adecuado y un tratamiento eficaz son esenciales en la práctica clínica. Se han organizado hasta el momento diversas Conferencias de Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por este microorganismo en América, Europa y Asia. En nuestro país se han organizado hasta la fecha 3 reuniones de Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori*: en 1999^{1,2}, en 2004^{3,4} y en 2012⁵. Los notables cambios acontecidos en los esquemas de tratamiento y la creciente evidencia disponible al respecto han justificado la organización de esta cuarta Conferencia Española de Consenso en marzo de 2016. Dado que no se han producido avances relevantes en los aspectos relacionados con las indicaciones del tratamiento o las técnicas diagnósticas

de la enfermedad, esta conferencia de consenso se centrará exclusivamente en la actualización de las recomendaciones sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Metodología

Participantes en el Consenso. Se invitó a todos los expertos que participaron en la última Conferencia de Consenso celebrada en 2012³. Además, se identificó (mediante la estrategia de búsqueda «*helicobacter pylori* AND Spain» en PubMed) e invitó a los investigadores que durante los últimos 4 años hubieran publicado como primer autor algún artículo sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*. En total, 19 expertos fueron invitados, de los que finalmente participaron 18 (95%), incluyendo gastroenterólogos, microbiólogos, médicos de atención primaria y expertos en metodología científica y medicina basada en la evidencia. Dos gastroenterólogos (JPG y JMI) actuaron como coordinadores.

Búsquedas bibliográficas. Se priorizó la identificación de revisiones sistemáticas y otros documentos de síntesis crítica de la literatura científica. Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: TRIP Database, NHS National Library of Guidelines, National Guideline Clearinghouse, Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) y MEDLINE (accedido mediante PubMed). En una segunda fase, se realizó una búsqueda de estudios individuales, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales, así como una revisión de las referencias bibliográficas de los documentos incluidos.

Clasificación de la evidencia científica y fuerza de las recomendaciones. Para clasificar la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se utilizó el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group* (GRADE) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). El sistema GRADE es una propuesta de clasificación estructurada y explícita que está siendo adoptada de manera generalizada en el ámbito internacional, con la ventaja de superar las limitaciones de los sistemas previos y homogeneizar el sistema de formulación de recomendaciones para todas las instituciones^{6,7}.

Evaluación de las recomendaciones por el grupo de consenso. Las recomendaciones fueron elaboradas inicialmente por los coordinadores. Posteriormente fueron sometidas a un proceso de interacción de votaciones anónimas seriadas mediante metodología Delphi⁸. Se realizaron 3 rondas de votación, 2 *online* anónimas y una presencial. El procedimiento *online* se realizó utilizando las herramientas electrónicas de captura de datos REDCap, software alojado en el servidor de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) (<https://redcap.aegastro.es/>)⁹. AEG es una sociedad médico-científica sin ánimo de lucro dedicada al estudio y a la formación docente en las enfermedades del ámbito de la gastroenterología, y ofreció este servicio de forma gratuita con el objetivo único de fomentar la investigación liderada por investigadores independientes. *Research Electronic Data Capture* (REDCap) es una aplicación web segura diseñada para dar soporte a la captura de datos de estudios de investigación, ofreciendo: 1) una interfaz intuitiva para la recolección de datos validados; 2) trazabilidad de la manipulación, acceso y exportación de datos; 3) procedimientos automatizados de exportación de datos en bloque a programas estadísticos habituales, y 4) procedimientos para la importación de datos de fuentes externas.

Para cada recomendación, los participantes puntuaron su grado de acuerdo mediante una escala de Likert de 6 grados (1: totalmente en desacuerdo; 2: bastante en desacuerdo; 3: algo en desacuerdo; 4: algo de acuerdo; 5: bastante de acuerdo; 6: totalmente de acuerdo). Cualquier valoración inferior al 6 obligaba a los coordinadores a revisar cada uno de los apartados de dicha recomendación (enunciado, grado de evidencia, fuerza de la recomendación y justificación) y realizar sugerencias de mejora. Tras cada votación, los 2 coordinadores revisaban las recomendaciones de acuerdo a los comentarios y votos recibidos, integrando las sugerencias para maximizar el acuerdo.

Las recomendaciones resultantes de las 2 rondas de votación *online* se discutieron y aprobaron durante una reunión presencial, que tuvo lugar en Madrid el 1 de marzo de 2016, moderada por los 2 coordinadores (JPG y JMI). Durante la

reunión se revisaron, modificaron (cuando fue necesario) y votaron nuevamente las recomendaciones. Una recomendación fue aprobada si más del 75% de los participantes estaba de acuerdo (puntuación de 4 a 6 en la escala de Likert). AGM actuó como secretario científico del consenso, levantando acta de la reunión, responsabilizándose del recuento de votos de las distintas rondas de votación, del registro de comentarios y de la sistematización del proceso de incorporación de sugerencias.

Aspectos éticos. El consenso se ajustó a las recomendaciones éticas establecidas¹⁰. Los participantes realizaron declaraciones de conflictos de intereses antes y después del proceso de votación Delphi.

Patrocinios, avales y financiación. La conferencia contó con el patrocinio científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Este documento de Consenso ha sido avalado por la Asociación Española de Gastroenterología y por la Sociedad Española de Patología Digestiva, las cuales se han adherido y dan soporte a las recomendaciones del consenso. No se ha contado con financiación por parte de ningún laboratorio farmacéutico.

Recomendaciones

Cada recomendación se acompaña del resultado de la votación (porcentaje de acuerdo), el grado de recomendación (GR; fuerte o débil), la calidad de la evidencia (CE; alta, moderada, baja o muy baja) y de la discusión de la evidencia correspondiente.

Todas las recomendaciones aprobadas en el presente Consenso Español sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* se incluyen en la [tabla 1](#). Los fármacos, la duración y la dosis de cada uno de los componentes de las pautas recomendadas se encuentran desglosados en la [tabla 2](#). Finalmente, el algoritmo de tratamiento inicial y de rescate de la infección está representado en la [figura 1](#).

Debido a que la ventaja de guiar la terapia erradicadora mediante el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana de la cepa de *H. pylori* frente a la administración empírica del tratamiento no ha sido suficientemente confirmada^{11,12}, y a que este estudio no es generalmente accesible¹³, los comentarios incluidos en este documento de consenso se basarán en el supuesto de que dicha susceptibilidad es desconocida.

- **Recomendación 1.** Actualmente se recomienda que un tratamiento erradicador sea considerado efectivo cuando sea capaz de curar la infección por *H. pylori* en un porcentaje próximo o preferiblemente superior al 90% de los pacientes.

Acuerdo: 92,3%; votos: totalmente de acuerdo (84,6%); bastante de acuerdo (7,7%); totalmente en desacuerdo (7,7%). GR: fuerte. CE: muy baja.

El objetivo de la terapia dirigida a eliminar cualquier microorganismo debería ser alcanzar un éxito del 100%, y la infección por *H. pylori* no debe ser una excepción¹⁴. Sin embargo, en todos los consensos europeos¹⁵⁻¹⁸ y españoles^{2,4,5} previos se había establecido que una tasa de curación igual o superior al 80% podía ser considerada suficiente. Dado que actualmente disponemos de terapias cuádruples con tasas de curación próximas o incluso

Tabla 1 Recomendaciones sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Recomendación 1. Actualmente se recomienda que un tratamiento erradicador sea considerado efectivo cuando sea capaz de curar la infección por *H. pylori* en un porcentaje próximo o preferiblemente superior al 90% de los pacientes

Recomendación 2. Como tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori* se recomienda una pauta cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol)

Recomendación 3. La terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) podría ser una alternativa como tratamiento erradicador de primera línea, una vez que su eficacia sea confirmada en nuestro medio

Recomendación 4. Se recomienda que la duración del tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) sea de 14 días

Recomendación 5. Se sugiere que la duración de la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) sea de 10 o 14 días

Recomendación 6. En pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda de primera línea una pauta cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)

Recomendación 7. No se recomienda asociar probióticos al tratamiento erradicador de manera generalizada

Recomendación 8. Tras el fracaso de un primer tratamiento que incluya claritromicina (triple o cuádruple) se recomienda una pauta con levofloxacino, preferiblemente cuádruple (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto). Otra alternativa es una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)

Recomendación 9. Tras el fracaso de un primer tratamiento con una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) se recomienda una pauta triple o cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino ± bismuto)

Recomendación 10. Tratamiento de rescate en pacientes alérgicos a penicilina:

- Tras el fracaso de un primer tratamiento triple (IBP, claritromicina y metronidazol) se sugiere emplear una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)
- Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto se sugiere una terapia triple con IBP, levofloxacino y claritromicina

Recomendación 11. Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea con levofloxacino se recomienda un tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)

Recomendación 12. Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) se recomienda un tratamiento con levofloxacino

Recomendación 13. Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) y una segunda línea con levofloxacino se sugiere un tratamiento cuádruple concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol)

Recomendación 14. Tras el fracaso de un tercer tratamiento se sugiere reevaluar cuidadosamente la necesidad de erradicar la infección y, en su caso, pautar una cuarta línea con rifabutina (IBP, amoxicilina y rifabutina)

Recomendación 15. En los pacientes con úlcera duodenal no complicada que no requieren AINE/aspirina no se recomienda mantener el tratamiento antisecretores tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.

Recomendación 16. En los pacientes con úlcera gástrica que no requieren AINE/aspirina se recomienda mantener el tratamiento antisecretores durante 4 a 8 semanas tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*

Recomendación 17. En los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas; por tanto, una vez confirmada la erradicación y en ausencia de toma de AINE/aspirina, se recomienda no administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores

superiores al 90%^{19,20}, se ha considerado que este umbral de eficacia debe ser, en adelante, el exigido para considerar como efectivo un tratamiento frente a la infección por *H. pylori*. Para conseguir este objetivo, todos los tratamientos deben estar optimizados en términos de duración, dosis e intervalo de administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antibióticos²¹.

- *Recomendación 2.* Como tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori* se recomienda una pauta cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol).

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo: (100%).
GR: fuerte. CE: moderada.

La elección del tratamiento de primera línea para la infección por *H. pylori* dependerá primordialmente de la tasa de resistencia de esta bacteria a los antibióticos

prescritos. No se recomienda la terapia triple clásica (IBP, claritromicina y amoxicilina) cuando la tasa de resistencia a claritromicina es > 15%¹⁸, dado que por encima de este umbral las cifras de erradicación son inaceptablemente bajas²¹. Otros factores que influyen sobre la eficacia del tratamiento erradicador son el cumplimiento por parte del paciente y su historial previo de consumo de antibióticos, que podría condicionar la elección de la primera opción terapéutica²¹. A continuación se revisa la evidencia disponible respecto de las diferentes pautas de tratamiento de primera línea.

Terapia triple (IBP, claritromicina y amoxicilina)

La eficacia media de la terapia triple en nuestro país fue del 80 y del 70% en 2 revisiones sistemáticas publicadas en 2011

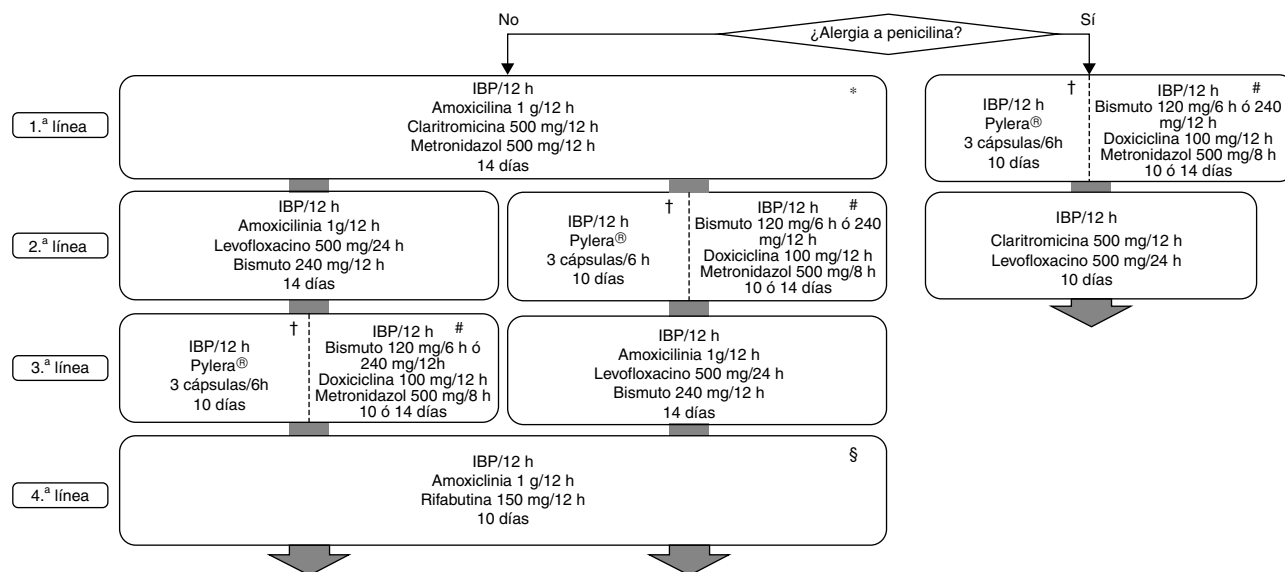
Tabla 2 Fármacos, dosis y duración de los tratamientos erradicadores para la infección por *Helicobacter pylori*

Tratamiento	Fármacos	Posología	Duración (días)
Terapia cuádruple sin bismuto (concomitante)	IBP	Dosis estándar ^a /12 h	14
	Amoxicilina	1 g/12 h	
	Claritromicina	500 mg/12 h	
	Metronidazol	500 mg/12h	
Terapia cuádruple con bismuto Pylera®	IBP	Dosis estándar/12 h	10
Pylera®	3 cápsulas/6 h		
Terapia cuádruple con bismuto clásica	IBP	Dosis estándar/12 h	10-14
	Subcitrate de bismuto	120 mg/6 h o 240 mg/12 h	
	Doxiciclina ^b	100 mg/12 h	
	Metronidazol	500 mg/8 h	
Terapia cuádruple con levofloxacino y bismuto	IBP	Dosis estándar ^a /12 h	14
	Amoxicilina	1 g/12 h	
	Levofloxacino	500 mg/24 h	
	Subcitrate de bismuto	240 mg/12 h	
Terapia triple con levofloxacino	IBP	Dosis estándar/12 h	14
	Amoxicilina	1 g/12 h	
	Levofloxacino	500 mg/24 h	
Terapia triple con rifabutina	IBP	Dosis estándar/12 h	10
	Amoxicilina	1 g/12 h	
	Rifabutina	150 mg/12 h	

IBP: inhibidor de la bomba de protones.

^a El beneficio de administrar IBP de última generación (rabeprozol o esomeprozol) y la utilización de doble dosis de los mismos no está claramente establecido, a diferencia de lo que ocurría con el tratamiento triple estándar; sin embargo, es probable que estas optimizaciones añadan también beneficios erradicadores a estas pautas terapéuticas.

^b Aunque habitualmente se recomienda emplear tetraciclina clorhidrato, actualmente este antibiótico ya no se comercializa en España, por lo que se podría emplear en su lugar doxiciclina (aunque la experiencia es mucho más limitada y existen dudas sobre su equivalencia terapéutica).

**Figura 1** Algoritmo para el tratamiento inicial y de rescate de la infección por *Helicobacter pylori*.

H: horas; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

* La terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) podría ser una alternativa como tratamiento erradicador de primera línea, una vez que su eficacia sea confirmada en nuestro medio.

† Existe una nueva formulación con todos los antibióticos incluidos en una única cápsula.

La tetraciclina clorhidrato/hidrocloruro por separado no está comercializada en España; se puede emplear en su lugar doxiciclina (100 mg/12 h), aunque la experiencia es mucho más limitada y existen dudas sobre su equivalencia terapéutica.

§ Se sugiere reevaluar cuidadosamente la necesidad de erradicar la infección.

Tabla 3 Estudios españoles que han evaluado la eficacia («por intención de tratar») de la terapia cuádruple sin bismuto concomitante de primera línea en los últimos 5 años

Autor y año de publicación	Pacientes (n)	Duración (días)	Dosis de IBP	Erradicación (%)	Erradicación comparador
Molina-Infante, 2012 ³⁰	209	10	IBP estándar/12 h	86	—
Molina-Infante, 2013 ³¹	170	14	Omeprazol 40 mg/12 h	91,7	90% Híbrido, 14 días
McNicholl, 2014 ³²	168	10	Omeprazol 20 mg/12 h	87	81% Secuencial, 10 días
Molina-Infante, 2015 ²⁶	375	14	Esomeprazol 40 mg/12 h	90,4	81,3% Triple, 14 días
Cuadrado-Lavin, 2015 ²⁴	120	10	Omeprazol 20 mg/12 h	90	90,8% Híbrido, 10 días 70% Triple, 10 días
Cosme, 2016 ⁴⁶	118	10	Omeprazol 20 mg/12 h	87	94% Tratamiento guiado por antibiograma, 10 días
McNicholl, 2015 ³³	630	14	Esomeprazol 40 mg/12 h	91	87% Concomitante, 10 días

IBP: inhibidor de la bomba de protones.

y 2013^{22,23}. La eficacia de la terapia triple en los estudios publicados posteriormente en nuestro medio ha sido siempre inferior al 75%^{24,25}. En un estudio multicéntrico reciente utilizando la terapia triple durante 14 días con dosis altas de IBP se consiguió incrementar la eficacia hasta el 81%²⁶. Con respecto a la tasa media de resistencia a claritromicina en España, esta era del 14% en 2009²⁷ y del 18% en una revisión actualizada en el año 2013²³. Un reciente estudio ha evidenciado una tasa de resistencia a claritromicina del 34% en niños²⁸, mientras que en un estudio multicéntrico andaluz publicado en 2015 la tasa media de resistencia fue del 18%²⁹. En conjunto, toda esta evidencia apunta a la necesidad de abandonar la terapia triple como tratamiento de primera línea en España, especialmente cuando existen en la actualidad alternativas terapéuticas capaces de obtener tasas de curación significativamente mejores; entre ellas se encuentran las terapias cuádruples sin bismuto (en régimen secuencial, concomitante o híbrido), que se revisarán a continuación.

Terapias cuádruples sin bismuto (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol)

La eficacia de las terapias cuádruples sin bismuto dependerá de la tasa de cepas de *H. pylori* resistentes a la vez a claritromicina y a metronidazol (resistencia dual o doble)²¹. El tratamiento concomitante es el cuádruple más efectivo en situaciones de alta resistencia. Se ha estimado que los tratamientos secuencial, híbrido y concomitante conseguirán tasas de curación > 90% cuando esta tasa de resistencia doble esté por debajo del 5, del 9 y del 15%, respectivamente. En nuestro medio la tasa de resistencia dual se mantiene aún por debajo del 15%. Diversos estudios llevados a cabo en Europa (España^{24,26,30-33}, Grecia³⁴⁻³⁶ e Italia^{37,38}) y Asia (Taiwán^{39,40} y Japón⁴¹) han demostrado una eficacia próxima o superior al 90% en el análisis «por intención de tratar».

No obstante, en determinadas regiones de Europa y Asia, con tasas de resistencia a claritromicina y metronidazol muy superiores, la eficacia del tratamiento concomitante ha sido subóptima (Turquía⁴², Corea del Sur^{43,44} y China⁴⁵). Los resultados obtenidos con este tratamiento cuádruple en diversos estudios llevados a cabo en España desde el año 2012 se resumen en la [tabla 3](#), constatándose una eficacia erradicadora media de aproximadamente el 90%^{24,26,30-33,46}. Por tanto, el tratamiento cuádruple concomitante se considera una alternativa válida de primera elección.

Respecto a la terapia secuencial (IBP junto con amoxicilina durante los primeros 5 días, seguido de IBP junto con claritromicina y metronidazol durante los últimos 5 días), diversos estudios y metaanálisis recientes han puesto de manifiesto que no es superior a la terapia triple de 14 días de duración⁴⁷⁻⁵⁰. Por otra parte, el tratamiento concomitante es significativamente superior al secuencial cuando ambos son pautados con una duración similar⁵¹. Además, recientemente se han publicado resultados subóptimos con esta pauta en nuestro medio^{32,52,53}. Por tanto, actualmente se desaconseja el empleo de la terapia secuencial.

El tratamiento híbrido (IBP junto con amoxicilina durante los primeros 5-7 días, seguido de IBP junto con amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante los últimos 5-7 días) es una alternativa terapéutica que reduce la carga de antibióticos durante la primera mitad del tratamiento, pudiendo favorecer teóricamente la tolerancia y el cumplimiento terapéutico. Este tratamiento demostró una eficacia inicial del 97% en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Taiwán⁵⁴, posteriormente confirmada en 2 estudios también provenientes de este país, incluso con una duración inferior a 14 días^{55,56}. No obstante, es importante destacar que la tasa de resistencia a claritromicina en Taiwán es baja, del 8%⁵⁷. La eficacia del tratamiento híbrido ha sido corroborada en estudios posteriores en Irán^{58,59} y en España^{24,31}. La tasa de erradicación en ambos estudios españoles fue del 90%, con duraciones de 10²⁴ y 14 días³¹. Por el contrario, se han

publicado estudios recientes donde el tratamiento híbrido ha sido menos eficaz (77-85%) en Italia^{37,38} y Corea^{44,60}. En cualquier caso, se precisa una validación comparativa más sólida de esta terapia híbrida antes de poder incorporarla a nuestro armamentario terapéutico.

En resumen, como tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori* en España se recomienda una pauta cuádruple concomitante sin bismuto. La duración y la dosis de sus componentes (esto es, IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) se resumen en la [tabla 2](#). Para más detalles acerca de la duración del tratamiento, véase la recomendación 4.

- **Recomendación 3.** La terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) podría ser una alternativa como tratamiento erradicador de primera línea, una vez que su eficacia sea confirmada en nuestro medio.

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (92,3%); bastante de acuerdo (7,7%). GR: débil. CE: baja.

La terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) podría ser una alternativa válida al tratamiento cuádruple sin bismuto, dado que está constituida por fármacos, como el bismuto y la tetraciclina, frente a los que *H. pylori* nunca o solo excepcionalmente es resistente⁶¹. Por otra parte, la resistencia a metronidazol puede ser parcialmente compensada mediante el uso prolongado, a intervalos cortos y con dosis altas de este antibiótico⁶¹. En países como China, con tasas de resistencia a claritromicina entre el 20 y el 40%, y a metronidazol superiores al 60%, donde ningún tratamiento triple o cuádruple sin bismuto alcanzará cifras aceptables de eficacia, las terapias cuádruples con bismuto constituyen actualmente el tratamiento de elección de primera línea⁶². Sin embargo, la experiencia en nuestro medio ha estado limitada por la frecuente falta de disponibilidad de tetraciclina.

Tres metaanálisis llevados a cabo en la última década han coincidido en subrayar que el tratamiento cuádruple con bismuto (eficacia media del 81, del 78 y del 77%) no aporta ninguna ventaja sobre el tratamiento triple⁶³⁻⁶⁵. Sin embargo, la terapia cuádruple con bismuto fue prescrita solo durante 7 días en los estudios en los que se basan estos metaanálisis, y además fueron publicados hace una década o más, cuando las tasas de resistencia a claritromicina (que penalizan la eficacia de la triple terapia) eran considerablemente menores. Un reciente ensayo multicéntrico europeo demostró buenos resultados con Pylera® (una cápsula que contiene bismuto, tetraciclina y metronidazol) administrado durante 10 días, alcanzando una eficacia «por intención de tratar» modificada (confirmada mediante una única prueba del aliento) del 90% (significativamente superior a la de la terapia triple)⁶⁶. Existen, no obstante, algunas limitaciones e incógnitas en relación a esta nueva formulación galénica (Pylera®), como son: 1) está disponible en un formato único de 10 días, cuando podría ser que la duración de 14 días incrementara su eficacia frente a cepas de *H. pylori* resistentes a metronidazol⁶⁷; 2) incluye dosis relativamente bajas de tetraciclina (2 g/día en el esquema clásico frente a 1,5 g/día en Pylera®); 3) hasta el momento es muy escasa la experiencia —y por tanto la evidencia científica— de esta nueva formulación terapéutica en el tratamiento de la infección en nuestro país, y 4) aunque Pylera® mejorará muy probablemente el cumplimiento terapéutico, se desconoce si influirá

en la aparición de efectos adversos⁶⁸. Además, no existen estudios comparativos entre terapias cuádruples sin bismuto (concomitante) y con bismuto. La reciente comercialización de Pylera® en España, en el año 2016, permitirá resolver todas estas dudas.

Por último, una novedad terapéutica recientemente incorporada son los tratamientos cuádruples con bismuto junto con amoxicilina y metronidazol. Estas combinaciones tienen la ventaja de utilizar antibióticos baratos y fácilmente accesibles, evitando la tetraciclina. La elevada eficacia de este nuevo esquema de primera línea de tratamiento (próxima o superior al 90%) ha sido demostrada en 2 recientes estudios llevados a cabo en China y Tailandia^{68,69}, países con una elevada tasa de resistencia a claritromicina (del 45 y del 50%, respectivamente). Cabe destacar que la eficacia de este tratamiento cuádruple con bismuto frente a cepas resistentes a metronidazol se redujo significativamente cuando fue utilizado con una duración menor de 7 días (72%)⁶⁹ frente a 14 días (> 90%)⁶⁸. No obstante, este prometedor esquema terapéutico debe ser validado en nuestro medio antes de poder ser recomendado.

En resumen, la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) podría ser una alternativa como tratamiento erradicador de primera línea en España, una vez que su eficacia sea confirmada en nuestro medio. La duración y la dosis de sus componentes se resumen en la [tabla 2](#). Para más detalles acerca de la duración del tratamiento, véase la recomendación 5.

- **Recomendación 4.** Se recomienda que la duración del tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) sea de 14 días.

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (85,7%); bastante de acuerdo (14,3%). GR: fuerte. CE: baja.

La terapia cuádruple concomitante sin bismuto, desarrollada a finales de los años noventa, fue diseñada inicialmente para reducir la duración del tratamiento erradicador⁷⁰. De hecho, los estudios iniciales provenientes de Alemania y Japón sugerían que una duración de 3 a 5 días podría ser suficiente para alcanzar tasas de curación aceptables^{71,72}. Sin embargo, más recientemente, diferentes ensayos clínicos que han comparado esta terapia con duraciones diferentes han demostrado tasas de curación superiores con los tratamientos más largos: 3 días (81%) vs. 5 días (89%)⁷³; 5 días (87%) vs. 7 días (90%)⁷⁴; 5 días (89%) vs. 10 días (96%)⁷⁵; o 5 días (78%) vs. 14 días (86%)³⁸. En un reciente estudio español, no aleatorizado, un tratamiento concomitante con una duración de 14 días (y con dosis altas de IBP) fue superior a otro con una duración de 10 días (y con dosis estándar de IBP; 87% vs. 91%, $p < 0,01$)³³. Acorde con ello, el primer metaanálisis sobre esta terapia puso de manifiesto que la eficacia del tratamiento concomitante era dependiente de la duración, de tal manera que a mayor duración del tratamiento, mayor eficacia⁷⁶. Por último, esta misma tendencia puede observarse en la experiencia colectiva española en los últimos 4 años, donde los tratamientos de 14 días son los únicos que de manera consistente han superado el umbral de eficacia del 90% ([tabla 3](#)).

En resumen, actualmente, y como norma general, se recomienda que la duración del tratamiento cuádruple concomitante sea de 14 días. El tratamiento concomitante conseguirá tasas de curación superiores al 90% en regiones

con tasas de resistencia dual (claritromicina y amoxicilina) < 15%, como es el caso de España en la actualidad, siempre que sea optimizado en términos de duración prolongada (14 días) (y posiblemente dosis altas de IBP)⁷⁷.

- **Recomendación 5.** Se sugiere que la duración de la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) sea de 10 o 14 días.

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (100%). GR: débil. CE: baja.

En un metaanálisis publicado en el año 2004 sobre diferentes tratamientos erradicadores se observó que la eficacia de la terapia cuádruple con bismuto administrada durante 1-3, 4 y 7 días fue inferior comparada con una duración de 10 a 14 días⁷⁸. De igual manera, se constató que una duración igual o superior a 10 días alcanzaba tasas de curación superiores al 85%, incluso en regiones con elevada prevalencia de resistencia a metronidazol⁷⁸. Sin embargo, en una reciente revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, que incluía 6 estudios (1.157 pacientes) con diferentes combinaciones cuádruples de bismuto, no se pudo demostrar una ventaja significativa de ninguna de las duraciones (7, 10 y 14 días)⁷⁹.

Hasta la fecha, existe un único estudio (417 pacientes) que compara directamente la terapia cuádruple con bismuto con una duración de 10 y 14 días, sin encontrar diferencias entre ambas pautas (91,6% vs. 92,6%)⁸⁰. En 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo con Pylera® (la cápsula que contiene bismuto, tetraciclina y metronidazol) con una duración de 10 días, la eficacia «por intención de tratar» fue del 87,7%⁸¹ y del 80%⁶⁶, siendo eficaz frente a las cepas resistentes a metronidazol en el 80 y en el 91% de los casos, respectivamente. En un pequeño estudio piloto donde se evaluó la eficacia de esta misma formulación galénica durante 14 días la eficacia «por intención de tratar» fue del 85,1%, si bien consiguió erradicar el 100% de las cepas resistentes a metronidazol⁶⁷. En todos estos estudios la eficacia «por protocolo» fue superior (91%⁸¹, 93%⁶⁶ y 97%⁶⁷) a la obtenida «por intención de tratar», lo que sugiere que el deficiente cumplimiento por la relativamente elevada tasa de efectos adversos con esta terapia (58%⁸¹, 47%⁶⁶ y 74%⁶⁷) sea la clave para explicar estos resultados, independientemente de la duración del tratamiento.

Un tratamiento cuádruple con bismuto de 10 días será altamente eficaz frente a cepas sensibles a metronidazol, pero es probable que un tratamiento de 14 días sea más eficaz que el de 10 frente a cepas resistentes a este antibiótico⁶⁸. En este sentido, recientemente 2 estudios que han evaluado nuevos tratamientos cuádruples con bismuto asociado a IBP, amoxicilina y metronidazol han evidenciado tasas de curación > 90% en China y Tailandia, países con tasas de resistencia a metronidazol del 45 y del 50%, respectivamente^{69,82}; sin embargo, la eficacia de este nuevo tratamiento frente a cepas resistentes a metronidazol se redujo significativamente cuando fue utilizado con una duración inferior: 7 días (72%)⁸² vs. 14 días (> 90%)⁶⁹. Este matiz debe ser tenido en cuenta en nuestro país, donde actualmente la cifra media de resistencia a metronidazol es del 41% (30-47%)²³. La experiencia reciente en nuestro medio con el tratamiento cuádruple con bismuto de primera línea ha sido limitada por los frecuentes problemas de dispensación de las tetraciclinas. La reciente comercialización de

Pylera® en nuestro medio permitirá dilucidar si este tratamiento es suficientemente eficaz utilizado durante 10 días (único formato disponible en la actualidad) o si será preciso prolongar su duración. Son necesarios estudios comparativos que evalúen la eficacia, la seguridad y el coste de distintas pautas para aclarar la duración ideal de la terapia cuádruple con bismuto. Mientras tanto, parece prudente sugerir que la duración de esta terapia sea como mínimo de 10 días.

- **Recomendación 6.** En pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda de primera línea una pauta cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (100%). GR: fuerte. CE: baja.

La amoxicilina es uno de los agentes antimicrobianos más eficaces contra *H. pylori* y, por tanto, la mayoría de tratamientos erradicadores incluyen este antibiótico. Hasta el momento, la experiencia con el tratamiento erradicador en los pacientes alérgicos a la penicilina es muy escasa, aunque esta circunstancia está presente en la práctica clínica con relativa frecuencia.

En los pacientes con alergia a los betalactámicos se recomendaba generalmente un tratamiento triple con IBP, claritromicina y metronidazol¹⁸. En un metaanálisis realizado hace 15 años el tratamiento con IBP, claritromicina y nitroimidazol se consideró relativamente efectivo para el tratamiento de la infección por *H. pylori*, con tasas medias de erradicación por encima del 80%⁸³. En un estudio prospectivo español inicial se administró este régimen durante 7 días a 12 pacientes alérgicos a la penicilina y se obtuvo una tasa de erradicación («por intención de tratar») de tan solo el 58%⁸⁴. En otro estudio español posterior, en este caso multicéntrico, se alcanzaron cifras de erradicación tan bajas como del 55% al emplear este mismo tratamiento en 50 pacientes⁸⁵. Las desalentadoras tasas de curación (< 60%) en los recientes estudios españoles mencionados anteriormente^{84,85} podrían ser debidas, al menos en parte, al aumento de las tasas de resistencia tanto a la claritromicina como al metronidazol^{23,27,86}.

Por otra parte, 2 grupos de investigadores han evaluado la eficacia de un régimen con IBP, tetraciclina y metronidazol durante 10 días en 5 y 17 pacientes con alergia a la penicilina, obteniendo tasas de erradicación «por intención de tratar» del 80-85%^{87,88}. Estos alentadores resultados sugieren que esta combinación triple (o mejor aún, con la adición de bismuto, que resultaría en un régimen cuádruple) puede ser una mejor alternativa para el tratamiento de primera línea en presencia de alergia a la penicilina (principalmente en áreas con alta resistencia a metronidazol o claritromicina). Esto sería así, probablemente, debido a que el efecto negativo de la resistencia a metronidazol se supera por la coadministración de bismuto⁸⁹ y porque la eficacia de este régimen no está influenciada por la resistencia a claritromicina⁶⁶.

En este sentido, muy recientemente se han actualizado los resultados de un estudio multicéntrico español, prospectivo, en el que se administró a 267 pacientes alérgicos a la penicilina un tratamiento de primera línea con omeprazol, claritromicina y metronidazol durante 7 días o con omeprazol, bismuto, tetraciclina y metronidazol durante 10 días⁹⁰. La tasa de erradicación «por intención de tratar» con la terapia triple fue de tan solo el 57%, siendo claramente

mayor con el régimen cuádruple (74%). El cumplimiento del tratamiento fue del 94 y del 98%, respectivamente. Se describieron un 14% de efectos adversos con ambos regímenes (todos leves). Por lo tanto, se concluyó que, a pesar de que en zonas de baja resistencia a claritromicina se puede prescribir una combinación triple con IBP, claritromicina y metronidazol en pacientes alérgicos a la penicilina, la terapia cuádruple clásica con bismuto debe preferirse en áreas, como España, con alta resistencia a claritromicina.

Finalmente, Liang et al.⁹¹ aleatorizaron a 109 pacientes alérgicos a la penicilina a recibir una terapia cuádruple clásica con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) durante 2 semanas o un régimen cuádruple con bismuto modificado (IBP, bismuto, tetraciclina y furazolidona). Las tasas de erradicación «por intención de tratar» fueron, respectivamente, del 88 y del 92%, apoyando la efectividad de los regímenes que contienen bismuto en pacientes alérgicos a la penicilina.

En resumen, en pacientes alérgicos a la penicilina en nuestro medio se recomienda de primera línea una pauta cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).

● **Recomendación 7.** No se recomienda asociar probióticos al tratamiento erradicador de manera generalizada.

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (85,7%); bastante de acuerdo (7,1%); algo de acuerdo (7,1%). GR: fuerte. CE: baja.

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, pueden conferir efectos beneficiosos para la salud; actualmente están indicados en el tratamiento de la gastroenteritis aguda y la diarrea por antibióticos⁹². Los microorganismos más comúnmente utilizados en las formulaciones probióticas en la práctica clínica son *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* y *Saccharomyces*, así como *Bacillus*, *Streptococcus* y *Escherichia coli*. Sus potenciales efectos beneficiosos incluyen la regulación de la microbiota intestinal, la estimulación de la respuesta del sistema inmune y la potencial actividad inhibitoria frente a *H. pylori* demostrada *in vivo* e *in vitro*⁹³.

Existe sólida evidencia científica sintetizada en múltiples metaanálisis publicados sobre el uso de múltiples formulaciones probióticas distintas (*Lactobacillus* combinado con *Bifidobacterium*, lactoferrina bovina, fermento lácteo, *Saccharomyces boulardii* y otras formulaciones probióticas) que apuntan globalmente a una reducción de efectos adversos y, en menor medida, a una mejoría en las tasas de curación con los tratamientos erradicadores⁹⁴⁻¹⁰⁴. Sin embargo, se han publicado resultados negativos con el uso de probióticos asociados a la terapia triple¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Es probable que estos resultados discordantes estén relacionados con el uso de diferentes cepas y combinaciones de las mismas, así como de distintas concentraciones, dosis y duraciones del tratamiento^{77,108}. Por otro lado, la inmensa mayoría de estudios publicados sobre probióticos han evaluado su impacto sobre la terapia triple clásica, un tratamiento bien tolerado, con una eficacia insuficiente y que ya no se recomienda como tratamiento de primera línea. Un metaanálisis reciente que incluía 33 ensayos clínicos y 4.459 pacientes demostró que la ganancia terapéutica obtenida con los probióticos era mayor cuanto menos eficaz era el tratamiento erradicador¹⁰². De hecho, la suplementación probiótica no

aportó ningún beneficio terapéutico cuando la efectividad del tratamiento erradicador era superior al 80%. No se ha publicado hasta la fecha ningún estudio que evalúe la utilidad de los probióticos asociados al tratamiento cuádruple concomitante, que es el recomendado actualmente en España como primera línea.

Finalmente, es preciso señalar que los probióticos no están financiados en España, lo que incrementa el coste del tratamiento erradicador; además, hace más complejo el tratamiento cuádruple, al añadir un quinto fármaco. Por último, no se han publicado estudios que nos permitan predecir qué pacientes tienen un riesgo más elevado de padecer efectos secundarios con la antibioterapia, lo cual permitiría individualizar la administración de probióticos. Podría plantearse el uso de probióticos en casos muy seleccionados, como por ejemplo en pacientes con mala tolerancia o con efectos secundarios con tratamientos antibióticos previos.

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

● **Recomendación 8.** Tras el fracaso de un primer tratamiento que incluya claritromicina (triple o cuádruple) se recomienda una pauta con levofloxacino, preferiblemente cuádruple (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto). Otra alternativa es una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (76,9%); bastante de acuerdo (15,4%); algo de acuerdo (7,7%). GR: fuerte. CE: moderada (tras fracaso de triple); baja (tras fracaso de cuádruple).

Tras fracaso de la triple terapia

Tras el fracaso de una triple terapia con IBP, claritromicina y amoxicilina es concebible pensar que *H. pylori* ya era resistente a claritromicina (resistencia primaria) o bien que ha desarrollado resistencia (secundaria) a este antibiótico tras el tratamiento erradicador fallido; por tanto, se debe evitar utilizar de nuevo este antibiótico. En este sentido, un análisis combinado de 8 estudios constató una tasa de erradicación muy baja, del 46%, cuando se repitió la terapia que contenía claritromicina¹⁰⁹.

Cuando ha fracasado el tratamiento triple estándar (IBP, claritromicina y amoxicilina; combinación que actualmente ya no se recomienda) tradicionalmente se ha recomendado como rescate la terapia cuádruple clásica (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). Los resultados obtenidos con esta estrategia se resumen en la [figura 2](#) (erradicación media del 78%)¹⁰⁹.

Debido a la complejidad de la terapia cuádruple con bismuto y a la ausencia de disponibilidad de tetraciclina y sales de bismuto en muchos países, más recientemente se han llevado a cabo diversos estudios empleando levofloxacino como tratamiento de rescate. Los resultados han sido alentadores, tal como se resume en la [figura 3](#) (erradicación media del 76%). Tres metaanálisis han comparado, como segunda línea,

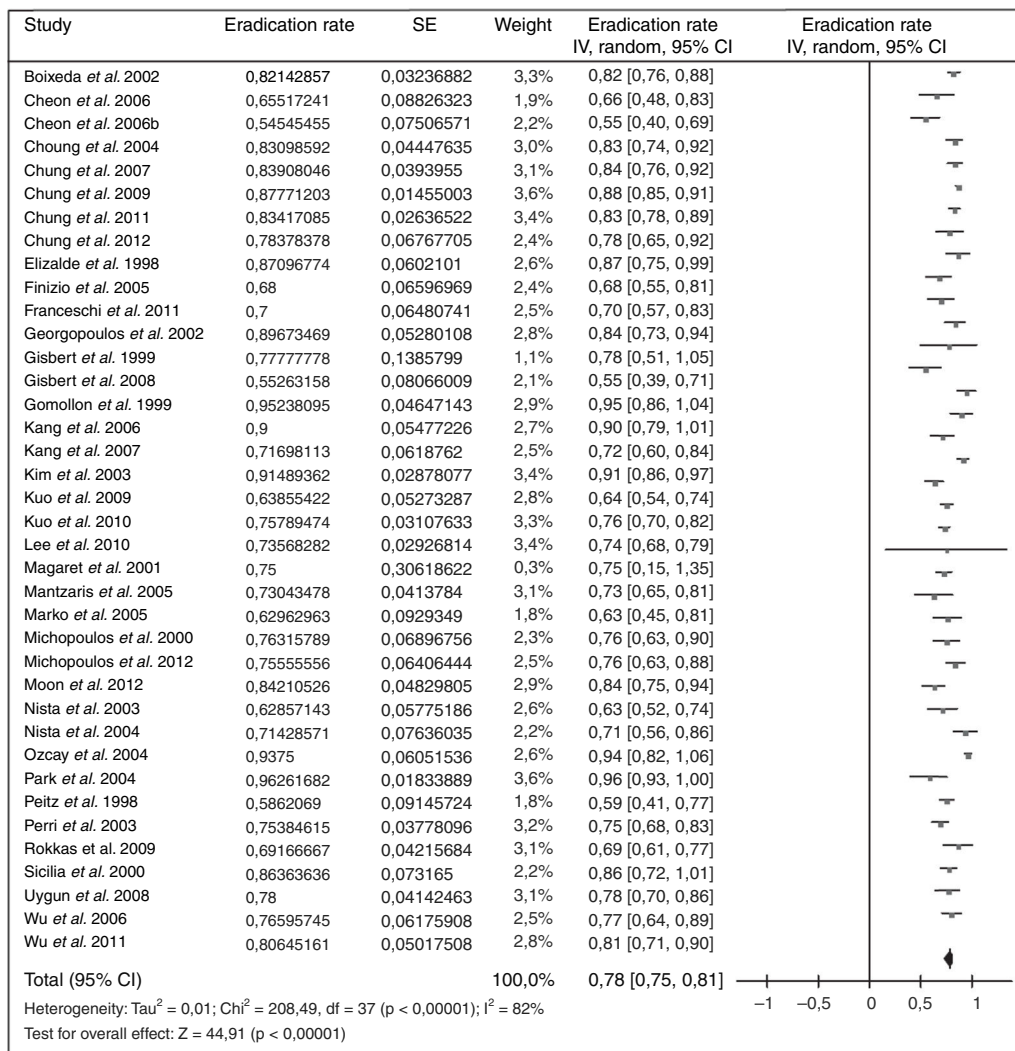


Figura 2 Eficacia («por intención de tratar») de la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) de segunda línea tras el fracaso erradicador del tratamiento triple con IBP, amoxicilina y claritromicina.

una pauta triple con levofloxacino frente a una terapia cuádruple con bismuto, y han demostrado una mayor eficacia y una menor incidencia de efectos adversos con la terapia triple con levofloxacino^{110,111}. Recientemente se ha actualizado dicho metaanálisis, incluyéndose 13 estudios con un total de 1.709 pacientes (1.011 con tratamiento triple con levofloxacino y 698 con terapia cuádruple de bismuto)¹⁰⁹. Este metaanálisis evidenció una tendencia no estadísticamente significativa a una mayor eficacia erradicadora del tratamiento triple con levofloxacino frente al cuádruple con bismuto (79% vs. 70%; *odds ratio* [OR] = 1,43; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] = 0,88-2,31), con una tasa significativamente menor de efectos adversos (14% vs. 32%; OR = 0,30; IC 95% = 0,19-0,50) y de efectos adversos graves (0,7% vs. 7,8%; OR = 0,15; IC 95% = 0,04-0,59). La triple terapia con levofloxacino de 10 días demostró ser más eficaz que la de 7 días (89% vs. 70%). Por último, un subanálisis que incluía únicamente estudios que administraban un tratamiento triple con IBP, levofloxacino, amoxicilina durante 10 días demostró la mayor eficacia de este tratamiento en comparación con la terapia cuádruple con bismuto (89% vs. 66%; OR = 4,22; IC 95% = 2,84-6,26).

Estos prometedores resultados con levofloxacino han sido confirmados recientemente en un amplio estudio multicéntrico español, en el que 1.000 pacientes en los que había fracasado un primer tratamiento erradicador con IBP, amoxicilina y claritromicina recibieron durante 10 días IBP, amoxicilina y levofloxacino¹¹². La erradicación se logró en el 74% de los pacientes, y aunque se describieron efectos adversos en una quinta parte de los casos, ninguno de ellos fue grave. En este estudio se valoró también si la eficacia disminuía con el paso del tiempo, pues las resistencias a las quinolonas en España parecen estar incrementándose con rapidez. Sin embargo, las tasas de erradicación se mantuvieron estables con el paso del tiempo (durante los 6 años del estudio)¹¹².

No obstante, es evidente que la eficacia de la triple terapia con levofloxacino es mejorable (recordemos que actualmente nuestro objetivo terapéutico debe ser alcanzar una eficacia erradicadora igual o superior al 90% y no conformarnos con cifras menores, independientemente de que se trate de un tratamiento inicial o de rescate). Por otra parte, como se ha mencionado, la tasa de resistencias a las quinolonas está aumentando con relativa rapidez y ello

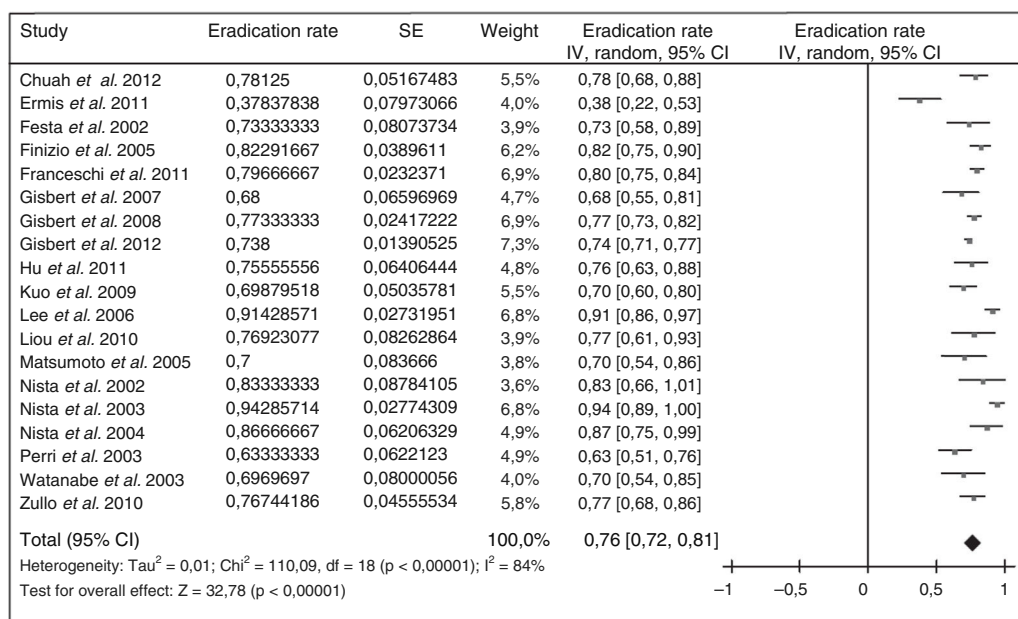


Figura 3 Eficacia («por intención de tratar») de un tratamiento triple con IBP, amoxicilina y levofloxacino de segunda línea tras el fracaso erradicador de la terapia triple con IBP, amoxicilina y claritromicina.

puede repercutir negativamente en la eficacia de la terapia triple. Se ha sugerido que con la adición de bismuto se podría disminuir dicho efecto negativo. En este sentido, un reciente estudio ha demostrado que con la adición de bismuto (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto durante 14 días) se obtiene una eficacia erradicadora del 95% «por protocolo»¹¹³. La eficacia «por intención de tratar» fue también elevada, del 88%. Estas cifras fueron superiores a las obtenidas con un tratamiento triple —tradicional— con IBP, amoxicilina y levofloxacino (sin bismuto). Estos resultados favorables se obtuvieron a pesar de una elevada tasa de resistencia a quinolonas (30%), superior a la descrita en nuestro medio. Este tratamiento cuádruple (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto) logró la erradicación en el 98% de los pacientes con cepas de *H. pylori* sensibles a las quinolonas y, lo que es más importante, alcanzó la erradicación en un porcentaje relativamente elevado (del 71%) de cepas resistentes a levofloxacino. Sin embargo, cuando se empleaba el tratamiento triple con levofloxacino habitual, únicamente se lograba erradicar la infección en el 38% de los pacientes con cepas resistentes a las quinolonas.

Diversos estudios han evaluado este tratamiento cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto) como tratamiento de segunda línea, como se muestra en la [tabla 4](#), alcanzando en general tasas de erradicación satisfactorias¹¹³⁻¹¹⁸. Entre ellos, un reciente estudio multicéntrico español administró una combinación cuádruple con esomeprazol (40 mg/12 h), amoxicilina (1 g/12 h), levofloxacino (500 mg/24 h) y bismuto (240 mg/12 h) durante 14 días a 200 pacientes en los que había fracasado previamente una terapia triple (IBP, claritromicina y amoxicilina) o cuádruple sin bismuto¹¹⁸. El 96% de los pacientes tomó correctamente la medicación. Globalmente, las tasas de erradicación «por protocolo» y «por intención de tratar» fueron del 91,1 y del 90%. Estas cifras fueron similares independientemente del tratamiento previo. El 46% de los

pacientes presentó efectos adversos, pero únicamente el 3% fue clasificado como intenso, y ninguno de ellos fue grave. Por tanto, los autores concluyeron que la terapia cuádruple con bismuto y levofloxacino durante 14 días constituye una terapia de segunda línea eficaz ($\geq 90\%$ curación), simple y segura en pacientes con fracaso erradicador al tratamiento triple. No obstante, debe señalarse que se ha estimado que este tratamiento no alcanzará cifras de erradicación aceptables ($\geq 90\%$) si la proporción de cepas de *H. pylori* resistentes a levofloxacino es $> 25\%$ ¹¹⁹. En España, los datos más recientemente publicados describen tasas de resistencia a levofloxacino del 15% en Cantabria¹²⁰, del 27% en Cáceres³¹ y del 13% en un estudio multicéntrico andaluz²⁹, por lo que se debe vigilar localmente el incremento de las tasas de resistencia a quinolonas.

Finalmente, debe señalarse que un pequeño estudio ha evaluado recientemente, por primera vez, la eficacia de Pylera®, simplificando la administración de la terapia cuádruple con bismuto, en 49 pacientes con fracaso de uno o más tratamientos erradicadores¹²¹. La gran mayoría de pacientes habían recibido uno o varios tratamientos con omeprazol, claritromicina y amoxicilina; *H. pylori* era resistente a claritromicina en 31 de los 49 (63%) pacientes. El tratamiento con Pylera® durante 10 días consiguió la erradicación de *H. pylori* en el 93 y el 95% de los pacientes en el análisis «por intención de tratar» y «por protocolo», respectivamente.

Tras fracaso de la terapia cuádruple sin bismuto

Los tratamientos cuádruples sin bismuto, que incluyen IBP, amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol (sobre todo en régimen concomitante) son cada vez más utilizados como primera línea. Es un reto encontrar tratamientos de rescate tras el fracaso de estas terapias que emplean antibióticos clave como la claritromicina y los nitroimidazoles.

Tabla 4 Estudios que evalúan la eficacia («por intención de tratar») de la combinación de IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*

Autor y año de publicación	País	Línea de tratamiento	Duración (días)	Erradicación n/N (%)
Bago, 2007 ¹¹⁴	Croacia	Primera	7	57/66 (86)
Gao, 2010 ¹¹⁵	China	Primera	10	60/72 (83)
Gisbert, 2015 ¹¹⁸	España	Segunda	14	180/200 (90)
Hsu, 2008 ¹¹⁶	Taiwán	Tercera	10	31/37 (84)
Liao, 2013 ¹¹³	China	Primera	14	70/80 (87,5)
Yee, 2007 ¹¹⁷	China	≥ Segunda	7	37/51 (73)

IBP: inhibidor de la bomba de protones.

Para el presente consenso se ha realizado una revisión sistemática con metaanálisis para evaluar qué tratamientos de segunda línea se han investigado tras una tentativa fallida de erradicación de la infección por *H. pylori* con dichas terapias. Los estudios se seleccionaron si evaluaban la eficacia de regímenes de segunda línea tras el fracaso de terapias de primera línea como la secuencial, concomitante o híbrida. Se excluyeron los estudios si el tratamiento de segunda línea era elegido de acuerdo con la sensibilidad antibiótica, o si no se describía con detalle la composición de las terapias (administradas como primera línea o de rescate). Los datos se sintetizaron por tasa de erradicación «por intención de tratar» y, cuando fue posible, se realizaron metaanálisis utilizando el método de la varianza inversa.

Utilizando dicha estrategia, se seleccionaron 16 estudios: 7 de ellos incluían pacientes tras el fracaso del tratamiento concomitante, 15 tras el fracaso del tratamiento secuencial y uno tras el fracaso del tratamiento híbrido. La mayoría de los estudios evaluaban una terapia de rescate con IBP, amoxicilina y levofloxacino, combinación con la que se obtuvo una tasa de erradicación global del 78% tras el fracaso de una terapia cuádruple sin bismuto (fig. 4a)^{36,37,122-126}. En todos los estudios se administró el régimen de rescate durante 10 días, y en todos excepto en uno¹²² se prescribieron 250 mg de levofloxacino 2 veces al día. Esta terapia triple (IBP, amoxicilina y levofloxacino) fue efectiva tanto tras el fracaso del tratamiento secuencial (81%) (fig. 4b)^{37,122-126} como del concomitante (78%) (fig. 4c)^{36,37,122}. Solo un estudio³⁷ evaluó los resultados de la terapia triple con levofloxacino tras el fracaso de la terapia híbrida, con un 50% de tasa de curación. La tolerancia de este régimen de rescate fue generalmente buena.

Algunos autores han utilizado moxifloxacino en lugar de levofloxacino en este régimen triple de rescate (es decir, IBP, amoxicilina y moxifloxacino); la tasa media de erradicación fue del 71% (238 pacientes) tras el fracaso de terapias cuádruples sin bismuto¹²⁷⁻¹²⁹. Estos resultados deben interpretarse con cautela, debido a la alta heterogeneidad de los datos y a las diferencias en las características de los estudios (por ejemplo, la duración y la dosis de moxifloxacino eran diferentes en cada estudio).

Como se ha mencionado previamente, un aspecto importante de la terapia que contiene levofloxacino es que resulta menos efectiva en presencia de resistencia a fluoroquinolonas¹³⁰. Así, estudios recientes sugieren que la eficacia de la terapia triple con levofloxacino está disminuyendo, probablemente debido al aumento de estas resistencias¹³¹. De igual manera, el bismuto parece

poseer un efecto sinérgico con determinados antibióticos y superar en gran medida la resistencia a claritromicina y levofloxacino^{113,132}. Así, algunos autores han evaluado un régimen cuádruple añadiendo bismuto al levofloxacino (es decir, IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto) obteniendo resultados esperanzadores¹¹³⁻¹¹⁸. Un reciente estudio multicéntrico español evaluó la eficacia de una combinación cuádruple con IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto, durante 14 días, en 200 pacientes en los que había fracasado previamente una terapia triple o cuádruple sin bismuto (ya fuera secuencial o concomitante), obteniendo tasas de erradicación «por protocolo» y «por intención de tratar» del 91,1 y del 90%, respectivamente¹¹⁸. Estas cifras fueron similares independientemente del tratamiento previo: terapia triple 88,5% vs. secuencial 93,8% vs. concomitante 91,9%. Por tanto, la terapia cuádruple con bismuto y levofloxacino durante 14 días constituye una terapia de segunda línea eficaz (≥ 90% curación) no solo en pacientes tras un fracaso erradicador con la terapia triple estándar sino también en aquellos con fracaso del tratamiento cuádruple secuencial o concomitante; los resultados son incluso mejores que los descritos con la terapia triple con levofloxacino.

Hasta ahora, solo 2 estudios (ambos con un tamaño muestral pequeño) han evaluado la eficacia de la terapia cuádruple clásica (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) tras el fracaso de una terapia cuádruple sin bismuto (en régimen secuencial en ambos casos) (fig. 5). En el primero, la infección se erradicó en los 8 pacientes (100%) tratados con una terapia cuádruple con bismuto durante 10 días¹³³; en el segundo, la infección se erradicó en 10 de 14 pacientes (71%) tratados durante 14 días¹³⁴.

Existe muy poca evidencia con otras opciones de tratamiento. Hsu et al.¹³⁵ evaluaron una terapia cuádruple con bismuto modificada (administrando levofloxacino en lugar de metronidazol) tras fracaso erradicador con el régimen secuencial, obteniendo una tasa de erradicación del 96%. Fakheri et al.¹³⁶ evaluaron, tras el fracaso de un régimen secuencial, una terapia híbrida con pantoprazol, amoxicilina y subcitrate de bismuto durante 14 días, añadiendo furazolidona exclusivamente durante la primera semana; se erradicó la infección en el 81% de los pacientes. Finalmente, Liou et al.¹³⁷ analizaron la eficacia de una terapia secuencial modificada durante 14 días (lansoprazol y amoxicilina administrados durante los 7 primeros días, seguidos de lansoprazol, metronidazol y levofloxacino durante 7 días más) tras el fracaso erradicador con el tratamiento secuencial, consiguiendo una tasa de erradicación del 80%.

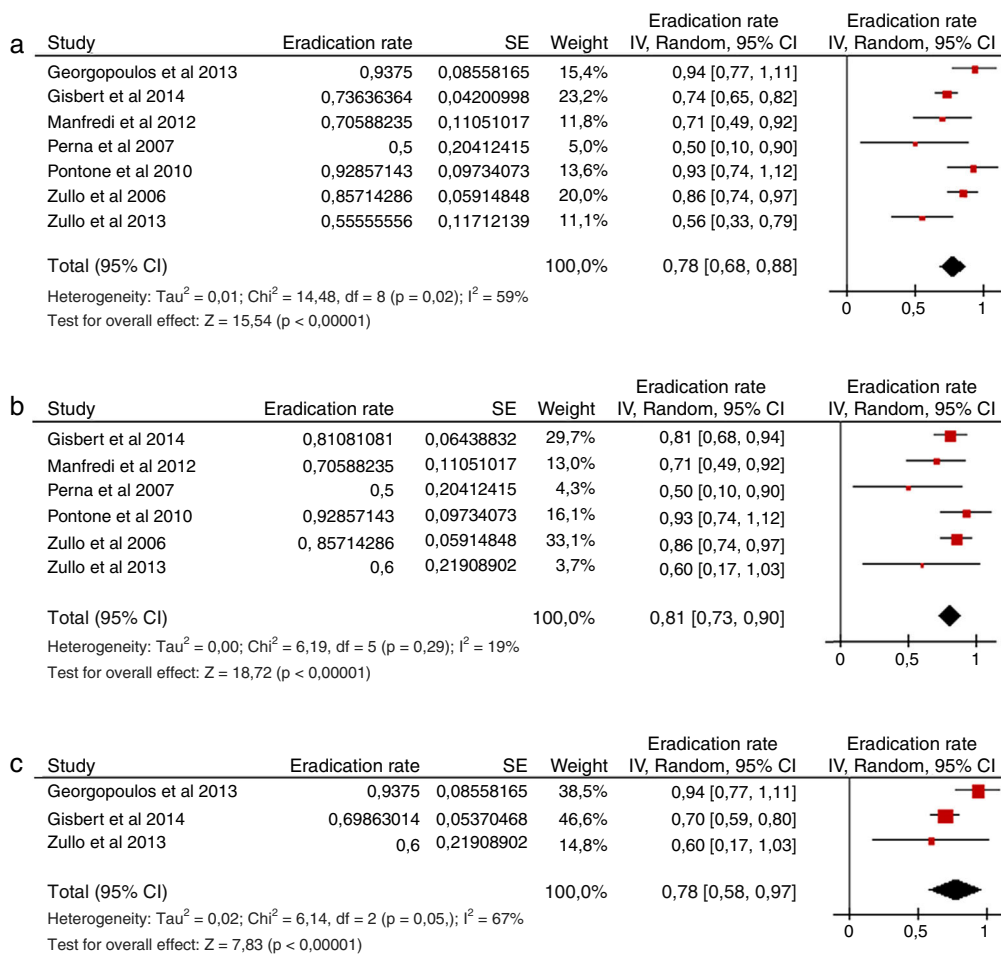


Figura 4 a Eficacia («por intención de tratar») de un tratamiento de segunda línea con IBP, amoxicilina y levofloxacino tras el fracaso erradicador de una terapia cuádruple sin bismuto (secuencial o concomitante).

Figura 4b Eficacia («por intención de tratar») de un tratamiento de segunda línea con IBP, amoxicilina y levofloxacino tras el fracaso erradicador de una terapia secuencial.

Figura 4c Eficacia («por intención de tratar») de un tratamiento de segunda línea con IBP, amoxicilina y levofloxacino tras el fracaso erradicador de una terapia concomitante.

En resumen, la terapia triple con IBP, amoxicilina y levofloxacino ha constituido el régimen de rescate más ampliamente evaluado tras el fracaso de las terapias cuádruples sin bismuto, alcanzando tasas de erradicación próximas al 80%. Más recientemente, el bismuto ha sido considerado como un valioso adyuvante en la terapia triple con levofloxacino; por lo tanto, la terapia cuádruple (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto) puede considerarse preferible a la triple como rescate, aunque la experiencia con este régimen es todavía limitada. Por último, la terapia

cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) ha logrado resultados alentadores como tratamiento de rescate, pero como se ha mencionado previamente, solo ha sido evaluada en 2 pequeños estudios.

- **Recomendación 9.** Tras el fracaso de un primer tratamiento con una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) se recomienda una pauta triple o cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino ± bismuto).

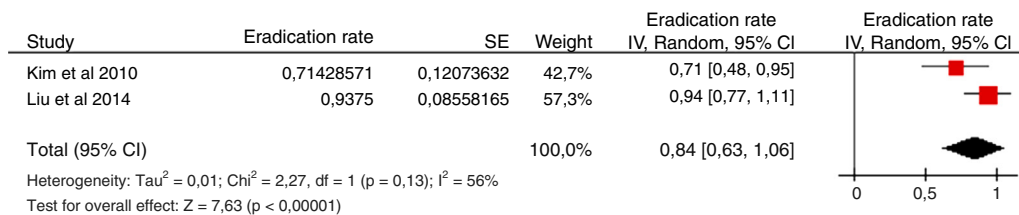


Figura 5 Eficacia («por intención de tratar») de un tratamiento de segunda línea cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) tras el fracaso erradicador de una terapia secuencial.

Tabla 5 Estudios que evalúan la eficacia («por intención de tratar») de una combinación de tercera línea con IBP, amoxicilina y levofloxacino para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* tras 2 fracasos erradicadores

Autor y año de publicación	Pacientes (n)	Tratamientos previos (fallidos)	Duración (días)	Erradicación (%)
Gatta, 2005 ¹³⁸	151	1º) IBP + C + A o M 2º) IBP + C + A o M; Q		76
Gisbert, 2006 ¹³⁹	100	1º) IBP + C + A 2º) Q	10	60
Gisbert, 2006 ¹⁴⁰	20	1º) IBP + C + A 2º) Q	10	85
Rokkas, 2009 ¹⁴¹	30	1º) IBP + C + A 2º) Q	10	70
Gisbert, 2012 ¹⁴²	200	1º) IBP + C + A 2º) Q	10	68

A: amoxicilina; C: claritromicina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; M: metronidazol; Q: terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (100%). GR: fuerte. CE: baja.

Después de un fracaso erradicador con una terapia cuádruple con bismuto podría utilizarse teóricamente cualquier tratamiento, incluyendo la repetición de la misma terapia cuádruple con bismuto, dado que la tasa de resistencia adquirida después del uso de amoxicilina, bismuto o tetraciclina es insignificante (< 3%) y la resistencia a metronidazol se puede superar parcialmente con mayores dosis y duración del antibiótico²¹. Sin embargo, parece lógico no repetir el tratamiento que ya ha fracasado. También parece razonable pensar que si se ha utilizado como primera opción el tratamiento cuádruple con bismuto es debido a la existencia de una elevada tasa de resistencia a claritromicina (la cual reduce la eficacia de la terapia triple) y combinada a claritromicina y metronidazol (lo que se asocia con una menor eficacia de las terapia cuádruples sin bismuto)²¹.

La experiencia tras el fracaso de un tratamiento cuádruple con bismuto es muy escasa. En este contexto, el consenso de Maastricht IV recomendó el uso de una pauta triple con levofloxacino¹⁸. Los estudios que han evaluado la eficacia de una tercera línea combinando IBP, amoxicilina y levofloxacino para la erradicación de *H. pylori* después del fracaso de 2 tratamientos, siendo el de segunda línea la pauta cuádruple con bismuto, se resumen en la [tabla 5](#) (eficacia entre el 60 y el 85%)¹³⁸⁻¹⁴².

Muy recientemente, un estudio coreano llevado a cabo en 28 pacientes ha demostrado que una triple terapia con moxifloxacino alcanza una tasa de erradicación del 67% como tratamiento de segunda línea tras el fracaso de un tratamiento cuádruple con bismuto¹²⁸.

En un estudio realizado en China, la terapia con bismuto fue efectiva como tratamiento de primera línea en el 99% de los pacientes, y en los 2 pacientes en los que fracasó, la terapia secuencial (IBP y amoxicilina, seguida de IBP, claritromicina y metronidazol) fue efectiva¹³³. Sin embargo, el empleo de un tratamiento de segunda línea que contenga claritromicina tras el fracaso erradicador de una terapia cuádruple con bismuto no parece ser, en general, útil en la práctica clínica, ya que esta terapia cuádruple con bismuto se suele recomendar precisamente como tratamiento de primera línea en áreas con una elevada resistencia a la

claritromicina. Por el contrario, es bien sabido que la terapia triple con levofloxacino es efectiva como segunda línea tras el fracaso de una terapia con claritromicina^{110,111,143}; por tanto, esta parecería más recomendable tras el fracaso erradicador de un régimen cuádruple con bismuto.

Por último, como se ha mencionado previamente (véase apartado dedicado al tratamiento de rescate tras el fracaso del tratamiento triple o cuádruple sin bismuto), la adición de bismuto a la terapia triple con levofloxacino ha alcanzado resultados prometedores; la eficacia de esta combinación (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto) como tratamiento de rescate tras el fracaso de la terapia cuádruple con bismuto debe ser evaluada en el futuro.

• **Recomendación 10.** Tratamiento de rescate en pacientes alérgicos a la penicilina:

- Tras el fracaso de un primer tratamiento triple (IBP, claritromicina y metronidazol) se sugiere emplear una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
- Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto se sugiere una terapia triple con IBP, levofloxacino y claritromicina.

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (100%). GR: débil. CE: muy baja.

La erradicación de *H. pylori* en pacientes alérgicos a la penicilina es un reto, especialmente en aquellos en los que ya ha fracasado un intento erradicador previo. En un estudio piloto español, 15 pacientes alérgicos a la penicilina en los que había fracasado un primer tratamiento con IBP, claritromicina y metronidazol recibieron un segundo tratamiento con IBP, claritromicina y levofloxacino durante 10 días⁸⁵. El cumplimiento fue completo en todos los casos. Se describieron efectos adversos en el 20% de los pacientes, todos ellos leves. La tasa de erradicación («por intención de tratar») fue del 73%.

Más recientemente, en un estudio multicéntrico español, 267 pacientes alérgicos a la penicilina recibieron un tratamiento de primera línea con IBP, claritromicina y metronidazol o una terapia cuádruple con bismuto (IBP,

bismuto, tetraciclina y metronidazol), y como tratamientos de rescate, una terapia cuádruple con bismuto o un régimen con IBP, claritromicina y levofloxacino durante 10 días⁹⁰. La tasa de erradicación «por intención de tratar» con IBP, claritromicina y levofloxacino fue del 64%, tanto tras el fracaso de IBP, claritromicina y metronidazol como de la cuádruple con bismuto de primera línea, y el cumplimiento fue del 88-100%, con un 23-29% de efectos adversos (todos leves). Por tanto, los autores concluyeron que un tratamiento triple con IBP, claritromicina y levofloxacino representa una alternativa de segunda línea en pacientes con alergia a la penicilina. La posibilidad de que la eficacia de esta última combinación pudiera incrementarse optimizando la dosis del IBP y la duración del tratamiento, o mediante la adición de bismuto, deberá ser explorada en el futuro.

Liang et al.⁹¹ aleatorizaron a 109 pacientes alérgicos a la penicilina (la mayoría de ellos tras fracaso a IBP, claritromicina y metronidazol) a recibir una terapia cuádruple clásica con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) durante 2 semanas o un régimen cuádruple con bismuto modificado (IBP, bismuto, tetraciclina y furazolidona; este último antibiótico no está disponible en España). Las tasas de erradicación «por intención de tratar» fueron, respectivamente, del 88 y del 92%.

En un estudio retrospectivo, Furuta et al.¹⁴⁴ trataron a 28 pacientes alérgicos a la penicilina con IBP, metronidazol y sitafloxacino durante 1 o 2 semanas, logrando la erradicación de *H. pylori* en el 100% de los pacientes. Estos alentadores resultados se obtuvieron a pesar de una elevada tasa de resistencia a levofloxacino (60%), lo que podría explicarse por el hecho de que el sitafloxacino tiene una concentración mínima inhibitoria (CMI) más baja que la del levofloxacino y podría ser eficaz en pacientes infectados por cepas con mutaciones en los genes *gyrA* (un marcador genético de resistencia a levofloxacino)¹⁴⁵. Sin embargo, en este estudio las CMI del sitafloxacino no se determinaron y, por tanto, se desconoce la prevalencia de cepas resistentes a este antibiótico, así como también se ignora si el régimen empleado en este estudio es eficaz en pacientes con cepas de *H. pylori* resistentes al sitafloxacino. Obviamente, la eficacia de este régimen basado en sitafloxacino deberá ser confirmada en futuros estudios.

Finalmente, Tay et al.¹⁴⁶ prescribieron, a un grupo de 69 pacientes alérgicos a la penicilina en los que había fracasado al menos un tratamiento triple estándar (habitualmente IBP, claritromicina y metronidazol), un régimen cuádruple con IBP, bismuto, ciprofloxacino y rifabutina, logrando una tasa de erradicación del 94%. Debe señalarse, no obstante, que los autores realizaron sistemáticamente cultivo y solo utilizaron este esquema en pacientes con cepas sensibles a quinolonas, lo que podría explicar los excelentes resultados obtenidos en este estudio.

En resumen, en pacientes alérgicos a la penicilina, tras el fracaso de un tratamiento triple (IBP, claritromicina y metronidazol) se sugiere emplear una terapia cuádruple con bismuto (IBP, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol); mientras que, tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto, se sugiere una terapia triple con IBP, levofloxacino y claritromicina.

• **Recomendación 11.** Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea con

levofloxacino, se recomienda un tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (100%). GR: fuerte. CE: muy baja.

Tras el fracaso de una combinación triple o cuádruple con claritromicina, frecuentemente se recomienda administrar una terapia triple con IBP, amoxicilina y levofloxacino⁵. En ocasiones este segundo tratamiento también fracasa, y en estos casos habitualmente se prescribe una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)¹³. La elección del tratamiento de rescate depende de los fármacos que se hayan empleado en los intentos erradicadores previos. Ya que la repetición del mismo antibiótico no es recomendable (con las consabidas excepciones del bismuto, amoxicilina y, en menor medida, metronidazol), la terapia cuádruple con bismuto parece actualmente la opción más adecuada, pues evita fundamentalmente la readministración de claritromicina y levofloxacino y, por tanto, es la estrategia que se utiliza habitualmente en la práctica clínica en nuestro medio¹³.

No obstante, la experiencia con esta pauta cuádruple tras el fracaso de 2 tratamientos erradicadores es muy escasa. Recientemente se ha realizado un estudio multicéntrico español en el que se evaluó la eficacia de la terapia cuádruple con bismuto como tercera línea¹⁴⁷. Una ventaja de esta pauta es que no se ve influenciada por la resistencia a claritromicina ni a las fluoroquinolonas (antibióticos empleados en el primer y segundo intento erradicador, respectivamente). Así, se incluyeron pacientes consecutivos en los que había fracasado un primer tratamiento con IBP, claritromicina y amoxicilina, y un segundo con IBP, amoxicilina y levofloxacino. Se administró un tercer tratamiento erradicador con IBP (a dosis estándar cada 12 h), subcitrate de bismuto (120 mg/6 h o 240 mg/12 h), tetraciclina (entre 250 mg/8 h y 500 mg/6 h) y metronidazol (entre 250 mg/8 h y 500 mg/6 h) durante 7 a 14 días. Se incluyeron 200 pacientes, 2 de los cuales no finalizaron el seguimiento. La erradicación «por intención de tratar» fue del 65%. Se describieron efectos adversos en el 22% de los casos, ninguno de ellos grave.

Una posibilidad ante el fracaso de 2 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 habitualmente recomendada en otros consensos, su ventaja sobre el tratamiento empírico no ha sido suficientemente confirmada. El subanálisis de los estudios que incluían tratamientos de segunda línea en un reciente metaanálisis¹¹ y una revisión de la literatura¹² en donde se comparaba la eficacia del tratamiento empírico frente a la terapia basada en la susceptibilidad antibiótica no pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias. No se identificó ningún ensayo clínico aleatorizado que comparara tratamiento empírico frente a dirigido por antibiograma en tercera línea, pero la tasa media de erradicación de los estudios que empleaban la estrategia basada en el cultivo fue de tan solo el 72%¹¹.

Previamente se ha especificado que los comentarios incluidos en este documento de consenso se han basado en el supuesto de que la susceptibilidad antibiótica es desconocida. Además, la mayoría de los autores del presente documento opinan que hay argumentos para no

realizar sistemáticamente cultivo antes de indicar un tercer tratamiento erradicador sino que, por el contrario, se debe recomendar la administración de un tratamiento empírico tras el fracaso de un segundo intento. Esta recomendación está basada en que el cultivo de *H. pylori* es una técnica disponible en pocos centros, que precisa realizar una prueba invasiva (endoscopia digestiva alta), con una sensibilidad inferior al 90% y con una aparente discordancia entre los resultados obtenidos *in vitro* y la tasa de erradicación *in vivo*¹⁴⁸. Además, el cultivo únicamente proporciona información útil acerca de algunos antibióticos ya utilizados en tratamientos erradicadores previos de primera línea (claritromicina y metronidazol) y de segunda línea (levofloxacin), los cuales, por definición, no se deberían volver a emplear.

En resumen, se concluye que el tratamiento empírico de rescate cuádruple con bismuto es una alternativa válida tras el fracaso de un tratamiento con claritromicina y otro con levofloxacin.

- **Recomendación 12.** Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) se recomienda un tratamiento con levofloxacin.

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (100%). GR: fuerte. CE: baja.

Tras el fracaso de un tratamiento triple o cuádruple con claritromicina, frecuentemente se ha recomendado una terapia cuádruple con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol^{5,13}. Cuando este segundo tratamiento también fracasa, con la intención de no readministrar ni claritromicina ni metronidazol, se ha sugerido prescribir una pauta triple con IBP, amoxicilina y levofloxacin^{5,13}.

No obstante, la experiencia con esta combinación tras el fracaso de 2 tratamientos erradicadores es escasa. Hace unos años se publicó un estudio multicéntrico español en el que se evaluaba la eficacia de la triple terapia con levofloxacin como tercera línea, alcanzándose la erradicación en aproximadamente el 70% de los casos¹³⁹. Recientemente, estos resultados han sido confirmados en un estudio multicéntrico nacional más amplio, incluyendo un total de 200 pacientes¹⁴². Se incluyeron pacientes consecutivos en los que había fracasado un primer tratamiento con IBP, amoxicilina y claritromicina, y un segundo con una pauta cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). Se administró un tercer tratamiento erradicador con IBP, amoxicilina y levofloxacin durante 10 días. La erradicación «por intención de tratar» fue del 68%. Se describieron efectos adversos en el 19% de los casos, ninguno de ellos grave.

Otros autores han obtenido también aceptables resultados con este tratamiento triple de tercera línea con levofloxacin, con tasas de erradicación que han oscilado entre el 60 y el 86%, como se resume en la [tabla 5](#)¹³⁸⁻¹⁴².

Por tanto, se concluye que el tratamiento empírico de rescate triple con IBP, amoxicilina y levofloxacin constituye una alternativa de tercera línea tras el fracaso de 2 terapias erradicadoras previas que contenían antibióticos clave como amoxicilina, claritromicina, metronidazol y tetraciclina. No existen resultados publicados aún con la terapia cuádruple con levofloxacin (añadiendo bismuto al tratamiento con IBP, amoxicilina y levofloxacin), que como hemos visto con

anterioridad incrementa en un 15% la eficacia de la terapia triple con levofloxacin de segunda línea¹¹⁸, pero por analogía parece razonable que sea también una buena alternativa en este caso.

- **Recomendación 13.** Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) y una segunda línea con levofloxacin se sugiere un tratamiento cuádruple concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol).

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (100%). GR: débil. CE: muy baja.

En este caso (fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto y una segunda línea con levofloxacin), puesto que no se ha utilizado claritromicina anteriormente, se sugiere emplear un tratamiento cuádruple sin bismuto (concomitante), que es precisamente el tratamiento de primera línea de elección en nuestro medio. Es preciso mencionar que esta recomendación no se basa en ninguna evidencia directa, sino que se establece de acuerdo con datos indirectos, asunciones teóricas y la ausencia de otras alternativas terapéuticas eficaces.

Otra opción es volver a utilizar el bismuto con amoxicilina y tetraciclina (fármacos para los que la tasa de resistencia adquirida es <3%), pero combinado con otros antibióticos no empleados previamente, como furazolidona (aunque este fármaco no está actualmente disponible en nuestro medio)¹⁴⁹. Esta estrategia ha demostrado recientemente su eficacia⁹¹ y ha sido incluida en las últimas recomendaciones terapéuticas de consenso en China⁶², donde las tasas de resistencia primaria a claritromicina y levofloxacin son tan elevadas que impiden el empleo de tratamientos con estos antibióticos para la infección por *H. pylori*.

- **Recomendación 14.** Tras el fracaso de un tercer tratamiento se sugiere reevaluar cuidadosamente la necesidad de erradicar la infección y, en su caso, pautar una cuarta línea con rifabutina (IBP, amoxicilina y rifabutina).

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (92,3%); bastante de acuerdo (7,7%). GR: débil. CE: muy baja.

En ocasiones la infección por *H. pylori* persiste a pesar de haber administrado 3 tratamientos erradicadores¹⁴⁸. Dado que se desconoce si el beneficio obtenido por la potencial erradicación de *H. pylori* supera los problemas de seguridad con líneas de tratamiento más complejas, en estos pacientes se debe reevaluar individualmente la indicación del tratamiento erradicador y la posibilidad de dejar tratamiento antsecretor de mantenimiento. Evidentemente, la decisión de prescribir una cuarta línea de tratamiento será más clara cuanto mayor sea el beneficio de la erradicación de *H. pylori*, como es el caso de pacientes con un úlcera péptica (sobre todo si han sufrido complicaciones previas) o con un linfoma MALT gástrico.

Una reciente revisión de la literatura ha evaluado el papel de la rifabutina —un antibiótico que posee una elevada actividad *in vitro* frente a *H. pylori*— en el tratamiento de esta infección¹⁵⁰. La tasa media de resistencia de *H. pylori* a la rifabutina (calculada a partir de 11 estudios, incluyendo 2.982 pacientes) fue de solo el 1,3%. Cuando únicamente se consideraron los estudios que incluían pacientes sin tratamiento erradicador previo, esta cifra fue incluso menor (0,6%). Globalmente, la tasa media de erradicación de

H. pylori (análisis «por intención de tratar») con las combinaciones que incluían rifabutina (1.008 pacientes incluidos) fue del 73%. Específicamente, las cifras correspondientes para los tratamientos con rifabutina de cuarta/quinta línea (95 pacientes) fueron del 79%^{139,151-156}. Para el tratamiento de la infección por *H. pylori* la mayoría de los estudios han empleado 300 mg/día de rifabutina, dosis que parece ser más efectiva que la de 150 mg/día. La duración óptima del tratamiento no está establecida, pero generalmente se recomienda administrarlo durante 10-12 días. La incidencia media de efectos adversos fue del 22%; la mielotoxicidad fue el más relevante (por lo que debería realizarse un hemograma de control al finalizar el tratamiento), aunque excepcional; hasta este momento, todos los pacientes se han recuperado de la leucopenia sin problemas en unos pocos días tras la finalización del tratamiento, y no se han descrito infecciones ni otras complicaciones asociadas a la mielotoxicidad¹⁵⁰.

Estos resultados han sido confirmados recientemente en un estudio multicéntrico español en el que se evaluó la eficacia de un cuarto tratamiento de rescate empírico con rifabutina en pacientes en los que habían fracasado previamente 3 intentos erradicadores (el primero con IBP, claritromicina y amoxicilina; el segundo con una cuádruple terapia con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol, y el tercero con IBP, amoxicilina y levofloxacino)¹⁵⁷. Se administró un cuarto tratamiento erradicador con IBP, amoxicilina (1 g/12 h) y rifabutina (150 mg/12 h) durante 10 días. Se incluyeron 100 pacientes consecutivos. Ocho pacientes no tomaron la medicación correctamente (en 6 casos debido a efectos adversos). La tasa de erradicación «por intención de tratar» fue del 50%. Se describieron efectos adversos en 30 pacientes (30%). La mielotoxicidad, presente en el 4% de los pacientes y leve en todos ellos, se resolvió espontáneamente en todos los casos tras la finalización del tratamiento. Por tanto, se concluye que incluso tras el fracaso de 3 tratamientos previos, una cuarta terapia de rescate empírica con rifabutina (junto con IBP y amoxicilina) puede ser efectiva para erradicar la infección por *H. pylori* en aproximadamente la mitad de los casos. Finalmente, aunque la evidencia al respecto es muy limitada^{146,158}, ante múltiples fracasos erradicadores podría plantearse asociar bismuto a la rifabutina, con la intención de incrementar la eficacia erradicadora.

En resumen, tras el fracaso de un tercer tratamiento se recomienda evaluar cuidadosamente la necesidad de erradicación y la posibilidad de dejar tratamiento antisecreto de mantenimiento. En caso de que se considere necesaria la erradicación, se recomienda valorar individualmente la necesidad de una cuarta línea de tratamiento, por ejemplo, con rifabutina, con un estricto control y seguimiento del paciente.

• **Recomendación 15.** En los pacientes con úlcera duodenal no complicada que no requieren antiinflamatorios no esteroideos (AINE)/aspirina no se recomienda mantener el tratamiento antisecreto tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (92,9%); bastante de acuerdo (7,1%). GR: fuerte. CE: alta.

Inicialmente, la mayoría de los autores que empleaban IBP en las terapias erradicadoras para la enfermedad

ulcerosa duodenal no complicada (sin hemorragia digestiva ni perforación) prolongaban estos fármacos durante 2-4 semanas tras la conclusión del tratamiento antibiótico, con el objetivo de asegurar la cicatrización ulcerosa¹⁵⁹. Sin embargo, se ha comprobado que para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa en estos pacientes es suficiente el empleo de IBP limitado al período de administración de los antibióticos del tratamiento erradicador. Así, una revisión sistemática de la literatura médica identificó 24 estudios, incluyendo un total de 2.378 pacientes, en los que se evaluaba la cicatrización ulcerosa con IBP más 2 antibióticos durante 7 días¹⁶⁰. La tasa de cicatrización media («por intención de tratar») fue del 86% al considerar todos los pacientes (tanto con éxito como con fracaso erradicador de *H. pylori*). Esta cifra ascendió al 95% cuando únicamente se incluyeron aquellos pacientes en los que se había erradicado la infección. El metaanálisis de los 6 estudios aleatorizados¹⁶¹⁻¹⁶⁶ que comparan la eficacia en términos de cicatrización ulcerosa al administrar IBP más 2 antibióticos durante 7 días frente a ese mismo tratamiento asociado a IBP durante 2-4 semanas más¹⁶⁰, constató la cicatrización de la úlcera en el 91 y el 92% de los casos, respectivamente. La OR para esta comparación fue de 1,11 (IC 95% = 0,71-1,74), siendo los resultados homogéneos. Por último, cuando se efectuó un subanálisis incluyendo únicamente los pacientes con úlcera duodenal, los resultados fueron similares (OR de 1,14, con un IC 95% de 0,71 a 1,84). Posteriormente a la publicación de este metaanálisis se han llevado a cabo otros 2 estudios aleatorizados con resultados similares^{167,168}.

En resumen, se concluye que para obtener una elevada tasa de cicatrización de la úlcera duodenal no complicada en pacientes que no toman AINE ni aspirina es suficiente el empleo de IBP durante el período de administración de los antibióticos. No obstante, en el caso de las úlceras duodenales complicadas (hemorragia digestiva, perforación) es prudente administrar antisecretores hasta confirmar la erradicación de *H. pylori*.

• **Recomendación 16.** En los pacientes con úlcera gástrica que no requieren AINE/aspirina se recomienda mantener el tratamiento antisecreto durante 4 a 8 semanas tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (100%). GR: fuerte. CE: moderada.

Existen 2 revisiones de la literatura médica publicadas hace más de una década que proporcionan argumentos a favor de no prolongar el tratamiento antisecreto en los pacientes con úlcera gástrica, en consonancia con la actitud adoptada con la úlcera duodenal. La primera de ellas concluye que «la erradicación de *H. pylori* induce una mayor cicatrización de las lesiones ulcerosas independientemente de que estas sean duodenales o gástricas»¹⁶⁹. La otra revisión sistemática llega a la conclusión de que «la erradicación de *H. pylori* cicatriza tanto la úlcera duodenal como la gástrica, con un porcentaje de curación similar»¹⁷⁰. De estos datos se desprende que la tasa de cicatrización con el tratamiento erradicador de *H. pylori* era similar para la úlcera gástrica y la duodenal.

Sin embargo, estudios recientes sugieren la necesidad de prolongar el tratamiento con antisecretores, especialmente en las úlceras gástricas de tamaño superior a 1 cm.

Un primer estudio documentó la cicatrización del 100% de las úlceras gástricas menores de 1 cm a las 8 semanas de la administración de un tratamiento erradicador durante 2 semanas¹⁷¹. Esta tasa de cicatrización se redujo considerablemente cuando las úlceras fueron mayores de 1 cm, siendo importante destacar que todas las úlceras no cicatrizadas a las 8 semanas desaparecieron tras tratamiento adicional con IBP. Uno de los estudios, aleatorizado, que aporta información muy relevante sobre este tema evaluó la cicatrización de la úlcera gástrica asociada a *H. pylori* tras tratamiento erradicador durante una semana o IBP durante 8 semanas¹⁷². Se pudo constatar que la tasa de cicatrización a las 8 semanas del tratamiento erradicador se reducía exponencialmente en función del tamaño de la úlcera (89% para úlceras < 1 cm, 54% para úlceras de entre 1 y 1,4 cm y 5% para aquellas iguales o mayores de 1,5 cm), mientras que era significativamente superior en el grupo tratado con IBP durante 8 semanas (100% para úlceras < 1 cm, 77% para úlceras de entre 1 y 1,4 cm y 77% para aquellas iguales o mayores de 1,5 cm)¹⁷².

Más recientemente se ha publicado otro estudio aleatorizado en el que se comparaba la administración de terapia erradicadora aislada frente a dicha terapia seguida de IBP durante 3 semanas¹⁷³. La cicatrización de la úlcera gástrica a las 4 semanas fue inferior en los pacientes tratados solo con triple terapia, sin IBP posterior (64% vs. 82%). Así mismo, en los pacientes con úlcera gástrica no cicatrizada, un ciclo de 4 semanas adicionales de IBP (esomeprazol) incrementó el porcentaje de cicatrización hasta el 89-96%. Cabe destacar que este estudio presenta ciertas deficiencias metodológicas, como la exclusión de pacientes con úlceras > 2 cm y un control endoscópico de la cicatrización excesivamente precoz (a las 4 semanas) para una úlcera gástrica.

Finalmente, un reciente estudio japonés aleatorizó a 115 pacientes con úlcera gástrica estratificados en función del tamaño de la lesión (< 0,5 cm, 0,5-1,5 cm y > 1,5 cm) a recibir tratamiento erradicador (durante una semana) más 7 semanas de IBP vs. tratamiento erradicador más 7 semanas de un agente citoprotector¹⁶⁸. Las tasas de cicatrización ulcerosa a las 8 semanas fueron significativamente superiores en el grupo de tratamiento erradicador más IBP. En concordancia con los estudios previos, los resultados de cicatrización ulcerosa con tratamiento erradicador más IBP fueron superiores para las úlceras gástricas > 1,5 cm (85% vs. 43%).

En resumen, la escasa evidencia disponible apunta a una mayor tasa de cicatrización ulcerosa con tratamiento erradicador seguido de IBP para las úlceras gástricas asociadas a la infección por *H. pylori*. En todos los estudios consignados previamente^{168,172,173} se constató una ausencia de cicatrización de hasta el 20% con el tratamiento erradicador aislado, siendo este fallo superior para las úlceras de mayor tamaño. Por tanto, se recomienda que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se prolongue la terapia antisecretora entre 4 y 8 semanas en las úlceras gástricas, especialmente en las mayores de 1 cm. Finalmente, es conveniente recordar que tras completar el tratamiento erradicador y el IBP posterior, se debe realizar una revisión endoscópica para confirmar la cicatrización ulcerosa.

- **Recomendación 17.** En los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas; por tanto, una

vez confirmada la erradicación y en ausencia de toma de AINE/aspirina, se recomienda no administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores.

Acuerdo: 100%; votos: totalmente de acuerdo (100%). GR: fuerte. CE: alta.

La úlcera péptica es la primera causa de hemorragia digestiva alta, y la infección por *H. pylori* es el factor etiológico principal en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal¹⁷⁴. 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. Aunque es sobradamente conocido que la erradicación de *H. pylori* se asocia con una drástica disminución de las recidivas ulcerosas, hasta hace poco tiempo se desconocía la eficacia del tratamiento erradicador en la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica.

Se ha publicado un metaanálisis, siguiendo la metodología de la Colaboración Cochrane, en el que se compara la eficacia del tratamiento erradicador de *H. pylori* frente al tratamiento antisecretor para la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica^{175,176}. En un primer subanálisis se incluyeron 7 estudios con un total de 578 pacientes: el porcentaje promedio de recidiva hemorrágica en el grupo de tratamiento erradicador fue del 2,9% y en el grupo sin tratamiento erradicador ni antisecretores de mantenimiento fue del 20% (OR = 0,17; IC 95% = 0,10-0,32). En un segundo subanálisis se incluyeron 3 estudios con un total de 470 pacientes: el porcentaje promedio de recidiva hemorrágica en el grupo que recibió tratamiento erradicador fue del 1,6% y en el grupo en el que no se prescribió tratamiento erradicador pero sí antisecretores de mantenimiento fue del 5,6% (OR = 0,24; IC 95% = 0,09-0,67). Diversos estudios han evaluado la incidencia de recidiva hemorrágica en pacientes con erradicación confirmada de *H. pylori* y que fueron seguidos sin administrar tratamiento antisecretor de mantenimiento¹⁷⁷⁻¹⁹⁶. Dado que la duración del seguimiento oscila notablemente entre los diversos estudios, se han tenido en cuenta los períodos de seguimiento de cada uno y se ha calculado la incidencia de recidiva hemorrágica *anual* respectiva (por paciente y año de seguimiento). Así, el seguimiento global fue de 1.913 pacientes-año, y se detectaron 13 recidivas hemorrágicas entre los pacientes en los que se erradicó la bacteria; la recurrencia *anual* fue del 0,88% por paciente y año de seguimiento.

Estos resultados favorables han sido confirmados en un reciente estudio multicéntrico español en el que se incluyeron prospectivamente 1.000 pacientes con hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal en los que se erradicó la infección por *H. pylori* y posteriormente no se prescribió tratamiento antisecretor¹⁹⁷. Se detectaron 3 episodios de recidiva hemorrágica al año de seguimiento (en 2 casos tras la ingesta de AINE y en uno tras la reinfección por *H. pylori*), y otros 2 episodios a los 2 años (uno tras la ingesta de AINE y otro tras la reinfección por *H. pylori*). La incidencia acumulada de resangrado fue del 0,5%, y la tasa de incidencia, del 0,15% por paciente-año. De los resultados mencionados se deduce que el tratamiento de la infección por *H. pylori* es más efectivo que el tratamiento antisecretor (ya sea con o sin antisecretores de mantenimiento) para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Consecuentemente, debe evaluarse la presencia de infección por

H. pylori en todos los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica y prescribirse tratamiento erradicador a los que estén infectados. Una vez confirmada la erradicación no es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretorios (si el paciente no requiere AINE), ya que la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas. No obstante, parece prudente que en una úlcera péptica que haya presentado complicaciones (por ejemplo, hemorragia digestiva) se administren antisecretorios hasta confirmar la erradicación de *H. pylori*.

Conflicto de intereses de los participantes en la IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección de *Helicobacter pylori*

Javier P. Gisbert: asesoramiento científico, soporte para investigación y actividades formativas: Almirall, Allergan, AstraZeneca, Casen Recordati, Nycomed.

Javier Molina-Infante: asesoramiento científico: Casen Recordati; actividades formativas: Allergan, Zambón.

Javier Amador: ninguno.

Fernando Bermejo: ninguno.

Luis Bujanda: ninguno.

Xavier Calvet: actividades formativas: Allergan.

Manuel Castro-Fernández: actividades formativas: Allergan.

Antonio Cuadrado: ninguno.

J. Ignasi Elizalde: ninguno.

Emili Gene: ninguno.

Fernando Gomollón: ninguno.

Ángel Lanás: ninguno.

Carlos Martín de Argila: actividades formativas: Allergan, Casen Recordati.

Fermín Mearin: ninguno.

Miguel Montoro: asesoramiento científico: Almirall.

Ángeles Pérez-Aisa: actividades formativas: Allergan.

Emilio Pérez-Trallero: ninguno.

Adrián G. McNicholl: actividades formativas: Allergan.

Bibliografía

- Sainz R, Borda F, Dominguez E, Gisbert JP, The Spanish Consensus Conference Group. *Helicobacter pylori* infection. The Spanish consensus report. *Rev Esp Enferm Dig.* 1999;91:777-84.
- Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sainz R. Treatment for the eradication of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the Spanish Consensus Conference. *Med Clin (Barc).* 2000;114:185-95.
- Mones J, Gisbert JP, Borda F, Dominguez-Munoz E. Indications, diagnostic tests and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the 2nd Spanish Consensus Conference. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:348-74.
- Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Mones J. Eradication treatment of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the II Spanish Consensus Conference. *Med Clin (Barc).* 2005;125:301-16.
- Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:340-74.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.
- Gisbert JP, Alonso-Coello P, Pique JM. How can we find, design, evaluate and use clinical practice guidelines? *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:239-57.
- Dalkey N. Experimental Study of Group Opinion-Delphi Method. *Features.* 1969;1:408-26.
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42:377-81.
- Singh H, Leontiadis GI, Hookey L, Enns R, Bistriz L, Rioux LC, et al. Canadian Association of Gastroenterology policy on the application for, and implementation of, clinical practice guidelines. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28:473-80.
- Lopez-Gongora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Munoz N, et al. Systematic review and meta-analysis: Susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2447-55.
- Puig I, López-Góngora S, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Sanchez-Delgado J, et al. Systematic review: Third-line susceptibility guided treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Ther Adv Gastroenterol.* 2015;70:2447-55.
- Gisbert JP. Rescue therapy after *Helicobacter pylori* eradication failure. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:89-99.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64:1353-67.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPG). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:1-2.
- 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.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, el-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56:772-81.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646-64.
- Molina-Infante J, Shiotani A. Practical aspects in choosing a *Helicobacter pylori* therapy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44:519-35.
- Gisbert JP. *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38 Suppl 1:39-48.
- Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: Evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12, 177-186 e3. Discussion e12-e13.
- Gisbert JP, Calvet X. Review article: The effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1255-68.
- Molina-Infante J, Gisbert JP. Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:375-81.
- Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, Carrascosa MF, Ochagavia M, Fernandez-Forcelledo JL, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: An

- open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2376–81.
25. Martos M, Bujanda L, Salicio Y, Sarasqueta C, Ibarra B, Mendarte U, et al. Clarithromycin for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after culture in high-resistance regions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:1380–4.
 26. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: The OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:581–9.
 27. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013;62:34–42.
 28. Montes M, Villalon FN, Eizaguirre FJ, Delgado M, Munoz-Seca IM, Fernandez-Reyes M, et al. *Helicobacter pylori* infection in children. Antimicrobial resistance and treatment response. *Helicobacter.* 2015;20:169–75.
 29. Navarro-Jarabo JM, Fernandez-Sanchez F, Fernandez-Moreno N, Hervas-Molina AJ, Casado-Caballero F, Puente-Gutierrez JJ, et al. Prevalence of primary resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin and levofloxacin in Southern Spain. *Digestion.* 2015;92:78–82.
 30. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B, Puenas-Sadornil C, Hernandez-Alonso M, et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: Empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter.* 2012;17:269–76.
 31. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology.* 2013;145, 121–128 e1.
 32. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut.* 2014;63:244–9.
 33. McNicholl AG, Molina-Infante J, Bermejo F, Yarb H, Ferrer-Barcelo L, Modolell I, et al. Non bismuth quadruple 'concomitant' therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*: Standard vs. optimized (14 days, high-dose PPI) regimens in clinical practice. *United European Gastroenterol J.* 2015;3:A65.
 34. Apostolopoulos P, Koumoutsos I, Ekmektzoglou K, Dogantzis P, Vlachou E, Kalantzis C, et al. Concomitant versus sequential therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A Greek randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:145–51.
 35. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Zampeli E, Martinez-Gonzales B, Grivas I, Spiliadi C, et al. A randomised study comparing 10 days concomitant and sequential treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*, in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter.* 2014;19 Suppl 1:80.
 36. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, Sgouras DN, Spiliadi C, Mentis AF, et al. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter.* 2013;18:459–67.
 37. Zullo A, Scaccianoce G, de Francesco V, Ruggiero V, d'Ambrosio P, Castorani L, et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for *H. pylori* eradication: A pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37:647–50.
 38. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Giorgio F, Ierardi E, Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A prospective randomized study. *J Med Microbiol.* 2014;63 Pt 5:748–52.
 39. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Kuo CH, Wu IC, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8, 36–41 e1.
 40. Hsu PI, Wu DC, Chen WC, Tseng HH, Yu HC, Wang HM, et al. Randomized controlled trial comparing 7-day triple, 10-day sequential, and 7-day concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:5936–42.
 41. Yanai A, Sakamoto K, Akanuma M, Ogura K, Maeda S. Non-bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: A randomized study in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012;3:1–6.
 42. Toros AB, Ince AT, Kesici B, Saglam M, Polat Z, Uygun A. A new modified concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. *Helicobacter.* 2011;16:225–8.
 43. Lim JH, Lee DH, Choi C, Lee ST, Kim N, Jeong SH, et al. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized pilot study. *Helicobacter.* 2013;18:180–6.
 44. Heo J, Jeon SW, Jung JT, Kwon JG, Lee DW, Kim HS, et al. Concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: A randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1361–6.
 45. Zhou L, Zhang J, Song Z, He L, Li Y, Qian J, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial *Helicobacter pylori* treatment: A randomized trial. *Helicobacter.* 2016;21:91–9.
 46. Cosme A, Lizasoan J, Montes M, Tamayo E, Alonso H, Mendarte U, et al. Antimicrobial susceptibility-guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance. *Helicobacter.* 2016;21:29–34.
 47. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ.* 2013;347:f4587.
 48. Yoon H, Lee DH, Kim N, Park YS, Shin CM, Kang KK, et al. Meta-analysis: Is sequential therapy superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asian adults? *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1801–9.
 49. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential therapy or standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: An updated systematic review. *Am J Ther.* 2016;23:e880–93.
 50. Liou JM, Chen CC, Chang CY, Chen MJ, Fang YJ, Lee JY, et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of *Helicobacter pylori* in the community and hospital populations: A randomised trial. *Gut.* 2015 Sep 3, pii: gutjnl-2015-310142. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310142. [Epub ahead of print].
 51. McNicholl AG, Gisbert JP. Non-bismuth quadruple concomitant treatment: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* En prensa. 2016.
 52. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A critical review. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:313–25.
 53. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection in treatment-naive children. *Helicobacter.* 2015;21:106–13.
 54. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: Proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter.* 2011;16:139–45.
 55. Wu JY, Hsu PI, Wu DC, Graham DY, Wang WM. Feasibility of shortening 14-day hybrid therapy while maintaining an

- excellent *Helicobacter pylori* eradication rate. *Helicobacter*. 2014;19:207–13.
56. Chen KY, Lin TJ, Lin CL, Lee HC, Wang CK, Wu DC. Hybrid vs sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Taiwan: A prospective randomized trial. *World J Gastroenterol*. 2015;21:10435–42.
 57. Liou JM, Chang CY, Chen MJ, Chen CC, Fang YJ, Lee JY, et al. The primary resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National policy to restrict antibiotic consumption and its relation to virulence factors—A nationwide study. *PLoS One*. 2015;10:e0124199.
 58. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: A prospective randomized trial. *Helicobacter*. 2013;18:129–34.
 59. Metanat HA, Valizadeh SM, Fakheri H, Maleki I, Taghvaei T, Hosseini V, et al. Comparison between 10- and 14-day hybrid regimens for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized clinical trial. *Helicobacter*. 2015;20:299–304.
 60. Oh DH, Lee DH, Kang KK, Park YS, Shin CM, Kim N, et al. Efficacy of hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* infection compared with sequential therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1171–6.
 61. Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: The comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:103–9.
 62. Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis*. 2013;14:211–21.
 63. 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.
 64. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:65–73.
 65. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*. 2013;88:33–45.
 66. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celinski K, Giguere M, Riviere M, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: A randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:905–13.
 67. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, Dominguez DC, Snyder LK, Graham DY. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti-*Helicobacter pylori* therapy: A pilot study in US Hispanics. *Helicobacter*. 2012;17:382–90.
 68. Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: The good, the bad, and the ugly. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44:537–63.
 69. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*. 2015;64:1715–20.
 70. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:23–34.
 71. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: A new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 1998;3:54–8.
 72. Okada M, Oki K, Shirohani T, Seo M, Okabe N, Maeda K, et al. A new quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. Effect of pretreatment with omeprazole on the cure rate. *J Gastroenterol*. 1998;33:640–5.
 73. Treiber G, Wittig J, Ammon S, Walker S, van Doorn LJ, Klotz U. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med*. 2002;162:153–60.
 74. Kwon BS, Park EB, Lee DH, Kim SY, Jung SW, Park JJ, et al. Effectiveness of 5-day and 7-day quadruple 'concomitant' therapy regimen for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Helicobacter*. 2011;16 Suppl. 1:135.
 75. Kongchayanun C, Vilaichone RK, Pornthisarn B, Amornsawadwattana S, Mahachai V. Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant *Helicobacter pylori* eradication therapy in Thailand. *Helicobacter*. 2012;17:282–5.
 76. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:604–17.
 77. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol*. 2014;20:10338–47.
 78. Fischbach LA, van Zanten S, 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.
 79. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008337.
 80. Dore MP, Farina V, Cuccu M, Mameli L, Massarelli G, Graham DY. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized trial of 10 and 14 days. *Helicobacter*. 2011;16:295–300.
 81. Laine L, Hunt R, el-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spenard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule given with bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: A prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:562–7.
 82. Vilaichone RK, Prapitpaiboon H, Gamnarai P, Namtanee J, Wongcha-um A, Chaithongrat S, et al. Seven-day bismuth-based quadruple therapy as an initial treatment for *Helicobacter pylori* infection in a high metronidazole resistant area. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:6089–92.
 83. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Garcia N, Lopez 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.
 84. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Olivares D, Pajares JM. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1041–6.
 85. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig Liver Dis*. 2010;42:287–90.
 86. Gisbert JP, Maria Pajares J. *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and to clarithromycin in Spain. A systematic review. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:111–6.
 87. Rodriguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Rios-Bedoya CF, Aponte-Rivera E, Marxuach-Cuetara AM, Rodriguez-Orengo JF, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracycline, and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Dig Dis Sci*. 2005;50:634–9.
 88. Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, et al. Tetracycline, metronidazole and

- amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21 1 Pt 2:232–6.
89. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:343–57.
 90. Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, Molina-Infante J, Aisa AP, Castro-Fernandez M, et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. *Dig Dis Sci*. 2015;60:458–64.
 91. Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11, 802-7 e1.
 92. Medeiros JA, Pereira MI. The use of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:1–5.
 93. Praitano MM, Iacono S, Francavilla R. Probiotics and *Helicobacter pylori* infection. *Medicina Universitaria*. 2012;14:217–23.
 94. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: The effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:155–68.
 95. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: Efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:720–30.
 96. Zou J, Dong J, Yu XF. Meta-analysis: the effect of supplementation with lactoferrin on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter*. 2009;14:119–27.
 97. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:45–53.
 98. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1069–79.
 99. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:25–32.
 100. Zheng X, Lyu L, Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: Evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:445–53.
 101. Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20:18013–21.
 102. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e111030.
 103. Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173:153–61.
 104. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:4345–57.
 105. Navarro-Rodriguez T, Silva FM, Barbuti RC, Mattar R, Moraes-Filho JP, de Oliveira MN, et al. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:56.
 106. Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoukar A, Hashemi H, Tabesh F, Khodadoostan M, et al. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: A randomized placebo-controlled triple-blind study. *Helicobacter*. 2013;18:280–4.
 107. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, Jajacknez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e685.
 108. Molina-Infante J, Gisbert JP. Probiotics for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Not ready for prime time. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:441–4.
 109. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:843–61.
 110. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: Levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:35–44.
 111. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:488–96.
 112. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Almela P, Barrio J, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: Time trends in a Spanish multicenter study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:130–5.
 113. Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter*. 2013;18:373–7.
 114. Bago P, Vcev A, Tomic M, Rozankovic M, Marusic M, Bago J. High eradication rate of *H. pylori* with moxifloxacin-based treatment: A randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119:372–8.
 115. Gao XZ, Qiao XL, Song WC, Wang XF, Liu F. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4357–62.
 116. Hsu PI, Wu DC, Chen A, Peng NJ, Tseng HH, Tsay FW, et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest*. 2008;38:404–9.
 117. Yee YK, Cheung TK, Chu KM, Chan CK, Fung J, Chan P, et al. Clinical trial: Levofloxacin-based quadruple therapy was inferior to traditional quadruple therapy in the treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1063–7.
 118. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solis-Munoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:768–75.
 119. Graham DY, Lu H. Letter: Bismuth, levofloxacin, amoxicillin, PPI quadruple therapy is not an effective first or second line regimen in the presence of levofloxacin resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1220–1.
 120. Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, Mellado P, Monteagudo I, Llorca J, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:170–3.
 121. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:171–7.

122. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, Rodriguez GV, Barrio J, McNicholl AG. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple 'sequential' or 'concomitant' treatment to eradicate *H. pylori* infection. *Gastroenterology*. 2014;146:5 Suppl. 1. S-394.
123. Manfredi M, Bizzarri B, de Angelis GL. *Helicobacter pylori* infection: Sequential therapy followed by levofloxacin-containing triple therapy provides a good cumulative eradication rate. *Helicobacter*. 2012;17:246–53.
124. Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: Role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis*. 2007;39:1001–5.
125. Pontone S, Standoli M, Angelini R, Pontone P. Efficacy of *H. pylori* eradication with a sequential regimen followed by rescue therapy in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2010;42:541–3.
126. Zullo A, Francesco V, Panella C, Morini S, Ierardi E. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication after sequential therapy failure: A pilot study. *Therapy*. 2006;3:251–4.
127. Chung KH, Lee DH, Jin E, Cho Y, Seo JY, Kim N, et al. The efficacy of moxifloxacin-containing triple therapy after standard triple, sequential, or concomitant therapy failure for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Gut Liver*. 2014;8:605–11.
128. Kang KK, Lee DH, Oh DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, et al. *Helicobacter pylori* eradication with moxifloxacin-containing therapy following failed first-line therapies in South Korea. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6932–8.
129. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Medina E, Modolell I, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *Helicobacter pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Dig Liver Dis*. 2015;47:108–13.
130. Chuah SK, Tai WC, Hsu PI, Wu DC, Wu KL, Kuo CM, et al. The efficacy of second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy using an extended 14-day levofloxacin/amoxicillin/proton-pump inhibitor treatment—a pilot study. *Helicobacter*. 2012;17:374–81.
131. Di Caro S, Franceschi F, Mariani A, Thompson F, Raimondo D, Masci E, et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis*. 2009;41:480–5.
132. Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:538–9.
133. Liu KS, Hung IF, Seto WK, Tong T, Hsu AS, Lam FY, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: An open label, randomised, crossover trial. *Gut*. 2014;63:1410–5.
134. Kim SJ, Baik GH, Kim JB, Kim JH, Kim YM, Kim DJ. Efficacy of the 14-day quadruple regimen (proton pump inhibitor, bismuth, tetracycline and metronidazole) as a rescue therapy after failure with the 10-days sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2010;138: S-470.
135. Hsu PI, Chen WC, Tsay FW, Shih CA, Kao SS, Wang HM, et al. Ten-day quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for *Helicobacter pylori* infection after failure of sequential therapy. *Helicobacter*. 2014;19:74–9.
136. Fakheri H, Bari Z, Sardarian H. A modified bismuth-containing quadruple therapy including a short course of furazolidone for *Helicobacter pylori* eradication after sequential therapy failure. *Helicobacter*. 2012;17:264–8.
137. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chang CY, Fang YJ, Lee JY, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2013;381:205–13.
138. Gatta L, Zullo A, Perna F, Ricci C, de Francesco V, Tampieri A, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:45–9.
139. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Perez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:243–7.
140. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1469–74.
141. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:21–5.
142. Gisbert JP. Letter: Third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1484–5, author reply 1486.
143. Li Y, Huang X, Yao L, Shi R, Zhang G. Advantages of moxifloxacin and levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122:413–22.
144. Furuta T, Sugimoto M, Yamada M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Eradication of *H. pylori* infection in patients allergic to penicillin using triple therapy with a PPI, metronidazole and sitafloxacin. *Intern Med*. 2014;53:571–5.
145. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Tanahashi J, Fujioka T, Ikeda F, et al. Sitafloxacin activity against *Helicobacter pylori* isolates, including those with *gyrA* mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:3097–9.
146. Tay CY, Windsor HM, Thirriot F, Lu W, Conway C, Perkins TT, et al. *Helicobacter pylori* eradication in Western Australia using novel quadruple therapy combinations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:1076–83.
147. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, Molina-Infante J, Modolell I, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for *H. pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2014;59:383–9.
148. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* 'rescue' therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter*. 2005;10:363–72.
149. Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: Lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:1134–40.
150. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:209–21.
151. 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.
152. Canducci F, Ojetti V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication 'rescue therapy'. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:143.
153. Miehke S, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A, Kuhlisch E, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter*. 2008;13:69–74.
154. 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.

155. Van der Poorten D, Katelaris PH. The effectiveness of rifabutin triple therapy for patients with difficult-to-eradicate *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1537–42.
156. Van Zanten SV, Desai S, Best L, Cooper-Lesins G, Malatjalian D, Haldane D, et al. Rescue therapy using a rifabutin-based regimen is effective for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Can J Gastroenterol.* 2010;24:303–6.
157. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, Cosme A, Molina-Infante J, Rodrigo L, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:941–7.
158. Ierardi E, Giangaspero A, Losurdo G, Giorgio F, Amoruso A, de Francesco V, et al. Quadruple rescue therapy after first and second line failure for *Helicobacter pylori* treatment: Comparison between two tetracycline-based regimens. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2014;23:367–70.
159. Gisbert JP, Boixeda D, Martin de Argila C, Garcia Plaza A. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer: A causal relation or mere association? *Rev Clin Esp.* 1997;197:693–702.
160. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: Is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:795–804.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Subei IM, Cardona HJ, Bachelet E, Useche E, Arigbabu A, Hammour AA, et al. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in *Helicobacter pylori*-positive patients. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1505–12.
168. Takeuchi T, Umegaki E, Takeuchi N, Yoda Y, Kojima Y, Tokioka S, et al. Strategies for peptic ulcer healing after 1 week proton pump inhibitor-based triple *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japanese patients: Differences of gastric ulcers and duodenal ulcers. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;51:189–95.
169. Treiber G, Lambert JR. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1080–4.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. Tulassay Z, Stolte M, Sjolund M, Engstrand L, Butruk E, Malfertheiner P, et al. Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:526–36.
174. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: What is the prevalence of the infection in patients with this complication? *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:2–9.
175. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE. *H. pylori* eradication therapy vs. anti-secretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2:CD004062.
176. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *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.
177. Amendola M, Farias R, Katz J, Luna P, Ianella M, Musi A, et al. Absence of bleeding recurrence of peptic ulcer after long term follow-up of successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 1999;29:47–50.
178. Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU, Haapiainen R, Kivilaakso E, Sipponen P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* improves the healing rate and reduces the relapse rate of nonbleeding ulcers in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2149–56.
179. Capurso G, Annibale B, Osborn J, d'Ambra G, Martino G, Lahner E, et al. Occurrence and relapse of bleeding from duodenal ulcer: Respective roles of acid secretion and *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:821–9.
180. Gisbert JP, Boixeda D, Aller R, de la Serna C, Sanz E, Martin de Argila C, et al. *Helicobacter pylori* and digestive hemorrhage due to duodenal ulcer: The prevalence of the infection, the efficacy of 3 triple therapies and the role of eradication in preventing a hemorrhagic recurrence. *Med Clin (Barc).* 1999;112:161–5.
181. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28:939–42.
182. Horvat D, Vcev A, Soldo I, Timarac J, Dmitrovic B, Misevic T, et al. The results of *Helicobacter pylori* eradication on repeated bleeding in patients with stomach ulcer. *Coll Antropol.* 2005;29:139–42.
183. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Raschka C, Hammar CH. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 1995;41:5–7.
184. Jaspersen D, Korner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Hammar CH. Omeprazole-amoxicillin therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer bleeding: preliminary results of a pilot study. *J Gastroenterol.* 1995;30:319–21.
185. Krizman I, Ribnikar M, Kozjek F, Primožic S. Comparative amoxicillin Azithromycin treatment of *Helicobacter pylori* positive

- patients with bleeding duodenal ulcer. *Acta Pharmaceutica*. 1997;47:183–8.
186. Labenz J, Borsch G. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion*. 1994;55:19–23.
187. Lai KC, Hui WM, Wong WM, Wong BC, Hu WH, Ching CK, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer hemorrhage—a long-term randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2225–32.
188. Liu CC, Lee CL, Chan CC, Tu TC, Liao CC, Wu CH, et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: A 5-year prospective, randomized, controlled study. *Arch Intern Med*. 2003;163:2020–4.
189. Macri G, Milani S, Surrenti E, Passaleva MT, Salvadori G, Surrenti C. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding: A long-term follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:925–7.
190. Pellicano R, Peyre S, Leone N, Repici A, de Angelis C, Rizzi R, et al. The effect of the eradication of *Helicobacter pylori* infection on hemorrhage because of duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:222–4.
191. Riemann JF, Schilling D, Schauwecker P, Wehlen G, Dorlars D, Kohler B, et al. Cure with omeprazole plus amoxicillin versus long-term ranitidine therapy in *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 1997;46:299–304.
192. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, Rallis E, Giannikos N. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc*. 1995;41:1–4.
193. Santander C, Gravalos RG, Gomez-Cedenilla A, Cantero J, Pajares JM. Antimicrobial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long-term maintenance antisecretion treatment in the prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: Prospective nonrandomized trial on 125 patients. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1549–52.
194. Sung JJ, Leung WK, Suen R, Leung VK, Chan FK, Ling TK, et al. One-week antibiotics versus maintenance acid suppression therapy for *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci*. 1997;42:2524–8.
195. Vcev A, Horvat D, Rubinic M, Stimac D, Vceva A, Uravic M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in duodenal ulcer disease. *Acta Fam Med Flum*. 1996;21:59–65.
196. Vergara M, Casellas F, Saperas E, de Torres I, Lopez J, Borruel N, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents recurrence from peptic ulcer haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:733–7.
197. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, Almela P, Feu F, Bory F, et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1197–204.