

# Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Javier Molina-Infante,<sup>1,2</sup> Rodolfo Corti,<sup>3</sup> Judith Doweck,<sup>3</sup> Adrián G McNicholl,<sup>2,4</sup> Javier P Gisbert<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España.

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España.

<sup>3</sup> Sección Esófago y Estómago, Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, España.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2017;47:75-85

Recibido: 14/12/2016 / Aceptado: 12/01/2017 / Publicado ON-line: 05/04/2017

## Resumen

El incremento progresivo de la resistencia a los antibióticos de *Helicobacter pylori* (*H pylori*), unido a la ausencia de una antibioticoterapia alternativa, desafían nuestra capacidad para luchar de manera eficaz contra esta bacteria en el año 2017. Actualmente, la receta para mejorar nuestra eficacia debe combinar una supresión potente del ácido gástrico, tratamientos cuádruples y una extensión de la duración hasta los 14 días en todos los tratamientos empíricos de primera línea y rescate. Vonoprazán, un potente antisecretores que actúa inhibiendo la unión del potasio a la bomba de protones (H-K-ATPasa) en la célula parietal gástrica, ha demostrado recientemente ser significativamente superior a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en tratamientos triples de primera y segunda línea. Estos hallazgos enfatizan la importancia de una supresión ácida potente para maximizar la eficacia de los antibióticos. El subcitrate de bismuto, que era uno de los componentes originales de los primeros tratamientos erradicadores antes de la era de la terapia triple, ha resurgido recientemente como un prometedor agente terapéutico. Su adición a regímenes triples (IBP, amoxicilina y bien claritromicina, metronidazol, levofloxacino o rifabutina) ha demostrado conseguir incrementar las tasas de curación por encima del 90%. La combinación de IBP, bismuto y dos antibióticos (incluyendo amoxicilina, metronidazol, tetraciclina o furazolidona), así como Pylera® (la cápsula 3 en 1 que

contiene subcitrate de bismuto, metronidazol y tetraciclina) aportan también un tratamiento altamente eficaz frente a cepas multirresistentes de *H pylori*.

**Palabras claves.** *Helicobacter pylori*, vonoprazán, bismuto, cuádruple, claritromicina.

## Latest advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection

### Summary

Increasing *Helicobacter pylori* (*H pylori*) resistance to several antibiotics, coupled with lack of alternative antimicrobial drugs, challenge our ability to effectively fight this bacterium in 2017. Currently, the empiric recipe for improving our efficacy should combine strong gastric acid suppression, quadruple therapies and increasing length up to 14 days in all first and rescue lines. Vonoprazán, a novel potassium-competitive acid blocker, has consistently shown significant superiority over proton pump inhibitor (PPI) therapy in first- and second-line triple regimens. These findings hint at the importance of an effective acid suppression to maximize antibiotic effect. Bismuth subcitrate, which was one of the components of *H pylori* before the era of the standard triple therapy, has recently resurfaced as a promising therapeutic agent. Addition of bismuth to clarithromycin-, metronidazole-, levofloxacin-, and rifabutin-therapy has lately shown to increase effectiveness rates over 90%. A combination of PPI, bismuth and two additional antibiotics (including amoxicillin, metronidazole, tetracycline and furazolidone), along with Pylera® (the three-in-one capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline) may also be useful therapeutic assets against multi-resistant *H pylori* strains.

Correspondencia: Javier Molina-Infante  
Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro de Alcántara.  
C/ Pablo Naranjo s/n 10003, Cáceres, España.  
Teléfono: 0034 927621543 Fax: 0034927621545  
Correo electrónico: xavi\_molina@hotmail.com

**Key words.** *Helicobacter pylori*, vonoprazán, bismuth, quadruple, clarithromycin.

### Abreviaturas

*H pylori*: helicobacter pylori.

IBP: inhibidor de la bomba de protones.

AMO: amoxicilina.

BIS: bismuto.

CLA: claritromicina.

LEV: levofloxacina.

MTZ: metronidazol.

RIF: rifabutina.

TET: tetraciclina.

VON: vonoprazán.

## 1. Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*H pylori*) afecta a alrededor del 50% de la población mundial, con cifras de prevalencia cercanas al 80-90% en África y Latinoamérica, e inferiores en Europa y Estados Unidos (25-40%).<sup>1</sup> Esta bacteria juega un papel clave en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la úlcera péptica, el cáncer gástrico y el linfoma MALT, por lo que un tratamiento eficaz es esencial.<sup>1</sup> El incremento progresivo de la resistencia de la bacteria a claritromicina (CLA) ha resultado en una pérdida de eficacia manifiesta de la terapia estándar durante las dos últimas décadas, la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina (AMO) y CLA.<sup>2</sup> El incremento paralelo en todo el mundo de la resistencia a otros antibióticos clave en los tratamientos erradicadores [metronidazol (MTZ) y levofloxacino (LEV) principalmente],<sup>3</sup> unido a la ausencia de antibióticos alternativos eficaces, han trazado un complejo escenario para la implementación de tratamientos erradicadores eficaces (al menos una eficacia cercana o superior al 90% en el análisis por intención de tratar) en el año 2017.<sup>4</sup>

Esta revisión trata de desglosar con una visión práctica los avances más recientes en el campo de los tratamientos erradicadores de la infección por *H pylori*. Todas las recomendaciones terapéuticas realizadas en esta revisión han sido recientemente refrendadas en las conferencias de consenso para el tratamiento de *H pylori* realizadas en Europa,<sup>4</sup> España<sup>5</sup> y Canadá.<sup>6</sup> Pese a que en un ambiente de creciente resistencia a antibióticos se ha postulado la necesidad de guiar la terapia erradicadora mediante el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana de *H pylori*,<sup>7</sup> la ventaja de esta estrategia frente a la administración empírica de nuevos tratamientos altamente eficaces no ha

sido suficientemente confirmada, además de no estar disponible en la mayoría de los centros, requerir endoscopia, incrementar costes y tener una pobre correlación entre los datos *in vitro* e *in vivo*.<sup>8</sup> Por tanto, todas las recomendaciones incluidas en esta revisión están realizadas para tratamientos empíricos donde la susceptibilidad antimicrobiana de la bacteria es desconocida.

## 2. Optimización como receta del éxito: supresión ácida potente, terapias cuádruples y duración prolongada

El *H pylori* reside habitualmente dentro del moco presente en la cámara gástrica, anclado a las células epiteliales superficiales. La gran mayoría de los microorganismos permanecen en un estado no replicativo (pero viable), que convierte a la bacteria en fenotípicamente resistente, dado que se reduce ostensiblemente la capacidad de los antibióticos, especialmente AMO y CLA, para destruir la bacteria.<sup>2</sup> Este estado fenotípicamente resistente es mucho más frecuente cuando el pH de la cámara gástrica oscila entre 3 y 6. Cuando el pH gástrico sube por encima de 6-7, la bacteria entra en un estado replicativo, donde se hace más susceptible a la AMO y a la CLA.<sup>2</sup> Por lo tanto, cuanto más potente sea la supresión ácida, mayor será la capacidad de éxito de la antibioterapia frente a *H pylori*.

Los IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) son los fármacos supresores de ácido más frecuentemente usados en los tratamientos erradicadores para *H pylori*. Es importante destacar que los IBP sufren un proceso de metabolización hepática mediante el citocromo CYP450 (principalmente por su isoforma CYP2C19) y que existen diferencias interindividuales en el genotipo CYP2C19, que pueden influir en la eficacia clínica del fármaco. Existen actualmente 3 fenotipos derivados de los polimorfismos genotípicos: metabolizadores rápidos, intermedios y lentos. La tasa de metabolizadores rápidos es muy elevada en Europa y América (56-81%) y notablemente inferior en los países asiáticos (27-38%).<sup>9</sup> A dosis equivalentes de IBP, las tasas de erradicación son inferiores en metabolizadores rápidos, probablemente debido a una degradación más rápida y menor vida media de los IBP.<sup>9</sup> Por lo tanto, todos los pacientes en Europa y América, dada la elevada probabilidad de ser metabolizadores rápidos, deberían recibir dosis elevadas diarias de IBP. Dos recientes metaanálisis han revelado que el esomeprazol y el rabeprazol son capaces de alcanzar tasas de curación de *H pylori* más elevadas, especialmente en pacientes metabolizadores rápidos CYP2C19.<sup>10, 11</sup> De hecho, las guías de consenso recientemente publicadas en Europa,<sup>4</sup> España<sup>5</sup> y Canadá<sup>6</sup> recomiendan el uso de dosis

altas de IBP en las terapias triples, dado que esta medida puede incrementar la eficacia terapéutica en un 6-12%. Si bien existe escasa evidencia a este respecto con las terapias cuádruples, parece lógico esperar que esta misma recomendación sea extensible al resto de esquemas de tratamiento erradicadores de primera, segunda y tercera línea.

La importancia de una supresión ácida eficaz en el tratamiento erradicador de *H pylori* ha sido recientemente subrayada por la incorporación al arsenal terapéutico de vonoprazán (VON), un nuevo supresor de la secreción ácida que funciona mediante inhibición competitiva de los canales de potasio, mecanismo distinto de los IBP. En la actualidad este fármaco sólo se encuentra disponible en Japón y Corea, pero es esperable que esté disponible en breve en otros países. Este nuevo fármaco ha demostrado recientemente conseguir una supresión ácida inmediata, potente y sostenida comparado con esomeprazol y rabeprazol.<sup>12</sup> Dos recientes estudios han comparado la eficacia de una terapia triple estándar, utilizando bien IBP o VON como fármacos supresores del ácido.<sup>13, 14</sup> Ambos estudios demostraron un incremento de al menos un 20% en las tasas de erradicación sólo cambiando el fármaco supresor del ácido, utilizando los mismos antibióticos a dosis similares. Llamativamente, la eficacia del tratamiento frente a cepas de *H pylori* resistentes a CLA aumentó en un 30-40% con VON.<sup>13, 14</sup> Estos hallazgos son altamente sugerentes de que una supresión ácida potente puede ayudar a vencer, aunque solo parcialmente, la resistencia antimicrobiana de la bacteria. Indudablemente, son necesarios más estudios con este prometedor agente farmacológico para dilucidar su lugar exacto en el algoritmo terapéutico.

## 2.2. Terapias cuádruples con tres antibióticos

Como se ha mencionado con anterioridad, la terapia triple con CLA alcanza globalmente cifras de curación menores del 80% en todo el mundo.<sup>2</sup> De igual manera, las terapias triples con MTZ o LEV también quedan generalmente por debajo de este umbral de eficacia. Es importante destacar que existen aún contadas excepciones para esta regla, como determinados países del Norte de Europa (donde la resistencia a CLA es muy baja<sup>15</sup>) o Japón, que es probablemente el único lugar del mundo donde la resistencia a MTZ es muy baja.<sup>16</sup> Ante la ausencia de antibióticos alternativos para el tratamiento del *H pylori*, la adición a los tratamientos triples erradicadores de un cuarto fármaco [MTZ inicialmente y bismuto (BIS) en los últimos años] ha conseguido incrementar la eficacia de diversos tratamientos empíricos de primera y segunda línea por encima del 90%, pese a elevadas tasas de resistencia a los antibióticos utilizados. Esta tendencia

queda claramente reflejada a lo largo de toda la revisión y se muestra en las Tablas 1, 2 y 3.

**Tabla 1.** Cálculo de la resistencia combinada a claritromicina y metronidazol, teniendo en cuenta los valores aislados de resistencia a cada antibiótico.

	Resistencia a metronidazol					
	30%	40%	50%	60%		
	15%	20%	25%	30%	35%	40%
Resistencia a claritromicina	5	6,6	8,3	10	11,6	13,3
	6	8	10	12	14	16
	7,5	10	12,5	15	17,5	20
	9	12	15	18	21	24

**Tabla 2.** Tratamientos erradicadores empíricos de primera línea actualmente recomendados y aquellos en investigación con resultados prometedores.

	Dosis e intervalos de administración recomendados	Problemática a tener en cuenta
<b>TRATAMIENTOS RECOMENDADOS</b>		
<b>Cuádruple concomitante sin bismuto durante 14 días</b>	IBP (dosis dobles*) /12 hs Amoxicilina 1 g/12 hs Claritromicina 500 mg/12 hs Nitroimidazol 500 mg/12 hs	Tasas de curación < 90% si la resistencia dual a claritromicina y metronidazol es ≥ 15% Efectos adversos
<b>Cuádruple clásico con bismuto durante 14 días</b>	Bismuto subcitrato 120 mg/6 hs o Bismuto subcitrato 240 mg/12 hs IBP (dosis dobles*) /12 hs Tetraciclina 500 mg/6 hs Nitroimidazol 500 mg/8 hs	Disponibilidad bismuto y tetraciclina Complejidad y mal cumplimiento terapéutico Efectos adversos
<b>Cuádruple con Pylera® durante 10 días</b>	IBP (dosis estándar**) /12 hs Pylera® 3 cápsulas cada 6 hs	Disponibilidad y coste Pylera® Dosis relativamente bajas de tetraciclina Efectos adversos
<b>TRATAMIENTOS PROMETEDORES EN INVESTIGACIÓN</b>		
<b>Triple más bismuto durante 14 días</b>	Bismuto subcitrato 240 mg/12 hs IBP (dosis dobles*) /12 hs Amoxicilina 1 g/12 hs + Claritromicina 500 mg/12 hs ó Nitroimidazol 500 mg/8-12 hs	Disponibilidad bismuto Efectos adversos Umbral de ineficacia dependiente de resistencia antibiótica aún desconocido
<b>Triple con vonoprazán durante 10-14 días</b>	Vonoprazán 20 mg/12 hs Amoxicilina 1 g/12 hs Claritromicina 500 mg/12 hs	Disponibilidad y precio de vonoprazán

\* Si bien no existe evidencia suficiente, parece lógico recomendar dosis dobles de IBP para todas las líneas de tratamiento.

\*\* La ficha técnica de Pylera® recomienda dosis simple cada 12 hs. Igualmente, parece lógico recomendar dosis dobles de IBP para todas las líneas de tratamiento.

**Tabla 3.** Tratamientos erradicadores empíricos de rescate actualmente recomendados.

	Dosis e intervalos de administración recomendados	Problemática a tener en cuenta
<b>Terapia triple con levofloxacino durante 14 días</b>	IBP (dosis dobles*) /12 hs Amoxicilina 1 g/12 hs Levofloxacino 500 mg/24 hs	Tasas de curación < 90% si la resistencia a levofloxacino es > 12%
<b>Tratamiento cuádruple con Pylera® durante 10 días</b>	IBP (dosis estándar**) /12 hs Pylera 3 cápsulas cada 6 hs	Disponibilidad y coste Pylera® Dosis relativamente bajas de tetraciclina Efectos adversos
<b>Terapia cuádruple con IBP, bismuto y combinación de 2 antibióticos durante 14 días</b>	IBP (dosis dobles) /12 hs Bismuto 240 mg/12 hs más la combinación de 2 antibióticos a escoger entre Amoxicilina 1-1,5 g/8-12 hs Nitroimidazol 500 mg/8 hs Tetraciclina 500 mg/6 hs Furazolidona 100 mg/6 hs	Disponibilidad de bismuto, tetraciclina y furazolidona Complejidad y mal cumplimiento terapéutico Efectos adversos
<b>Terapia triple con rifabutina durante 10-12 días</b>	IBP (dosis dobles*) /8-12 hs Amoxicilina 1-1,5 g/8-12 hs Rifabutina 150 mg/12 hs	Precio Potenciales efectos adversos graves (hepatotoxicidad y mielotoxicidad), aunque excepcionales (< 4%) Riesgo de desarrollo de resistencia <i>M. Tuberculosis</i>
<b>TRATAMIENTOS PROMETEDORES EN INVESTIGACIÓN</b>		
<b>Terapia triple con levofloxacino más bismuto durante 14 días</b>	Bismuto 240 mg/12 hs IBP (dosis dobles*) /12 hs Amoxicilina 1 g/12 hs Levofloxacino 500 mg/24 hs	Disponibilidad de bismuto Tasas de curación < 90% si la resistencia a levofloxacino es > 25% Efectos adversos Precio Tolerancia
<b>Terapia triple con rifabutina más bismuto durante 14 días</b>	Bismuto 240 mg/12 hs IBP (dosis dobles*)/12 hs Amoxicilina 1 g/2 hs Rifabutina 150 mg/12 hs	Potenciales efectos adversos graves (hepatotoxicidad y mielotoxicidad), aunque excepcionales (< 4%) Riesgo de desarrollo de resistencia <i>M. Tuberculosis</i>

\* Si bien no existe evidencia suficiente, parece lógico recomendar dosis dobles de IBP para todas las líneas de tratamiento.

\*\* La ficha técnica de Pylera® recomienda dosis simple cada 12 hs. Igualmente, parece lógico recomendar dosis dobles de IBP para todas las líneas de tratamiento.

### 2.3. Duración prolongada

Si bien la duración de los tratamientos erradicadores ha sido históricamente de 7-10 días (en épocas con tasas de resistencia a antibióticos menores), los incrementos de la resistencia antimicrobiana unido a la ausencia de alternativas terapéuticas, hacen necesario aumentar la duración de todos los tratamientos a 14 días como una herramienta adicional para mantener la eficacia de los mismos. Existe evidencia suficiente en la actualidad para esta recomendación respecto a la terapia triple estándar.<sup>17</sup> En relación a las terapias cuádruples, múltiples terapias sin bismuto (concomitante, secuencial, híbrida) y con BIS (clásica, nuevas terapias cuádruples combinando IBP + BIS + 2 antibióticos) han demostrado, en general, mejores tasas de eficacia con duraciones de 2 semanas.<sup>18</sup>

### 3. ¿Cómo seleccionar adecuadamente los antibióticos?

Cuando se prescribe un tratamiento erradicador para eliminar la infección por *H pylori*, se deben tener en cuenta una serie de factores claves para adoptar la opción terapéutica con mayor probabilidad de ser eficaz en cada individuo. El *H pylori* es un agente infeccioso y el objetivo terapéutico debería ser siempre el 100%, habiéndose establecido un umbral teórico de eficacia (excelente > 95%, bueno 90-95%, regular 85-89%, malo 81-84% e inaceptable ≤ 80%).<sup>19</sup> Con plena disponibilidad de determinados fármacos esenciales [BIS, tetraciclina (TET)], un objetivo más realista con los nuevos tratamientos cuádruples con y sin BIS para todas las líneas de tratamiento es acercarnos o superar el 90% de eficacia en el análisis por intención de tratar.<sup>5</sup>

La creciente tasa de resistencia de *H pylori* a antibióticos, especialmente CLA, MTZ y LEV, es la causa más frecuente de fallo del tratamiento erradicador.<sup>19</sup> El escenario ideal, por lo tanto, sería conocer de antemano la susceptibilidad a antibióticos del microorganismo mediante cultivo de la bacteria, para diseñar un tratamiento a medida para cada cepa de *H pylori*. Tal y como se ha mencionado con anterioridad, la realidad es que la gran mayoría de los tratamientos erradicadores se prescriben de forma empírica. Por lo tanto, esta elección se debe hacer teniendo en cuenta variables dependientes de la bacteria y del individuo. Se deberían conocer las tasas de resistencia a antibióticos locales, y en caso de desconocerlas, hacer una estimación de las mismas según la eficacia local de los tratamientos utilizados.<sup>20</sup> La historia previa de consumo de antibióticos del paciente es esencial para poder predecir el fallo de tratamientos de primera línea que contienen CLA o LEV. Se debe interrogar al paciente acerca de

tratamientos previos con macrólidos (faringoamigdalitis, infecciones en vías respiratorias altas), nitroimidazoles (tricomonas, giardiasis, amebiasis) y quinolonas (especialmente infecciones en tracto urinario y respiratorio). Si no es el primer tratamiento erradicador frente al *H pylori*, una regla de oro es nunca repetir CLA y LEV si se utilizaron previamente, por generación frecuente de resistencias secundarias.<sup>20</sup>

El MTZ también genera resistencias secundarias, pero con la particularidad de que éstas pueden ser parcialmente superadas con el uso ulterior de dosis altas (al menos 500 mg/8 h) con duraciones prolongadas, preferiblemente 14 días. Por el contrario, BIS, AMO y TET pueden volver a ser usados, ya que, tras la exposición a dichos antibióticos, la bacteria desarrolla resistencia secundaria en menos del 5% de los casos.<sup>19, 20</sup>

El concepto aislado de resistencia a CLA mayor o menor de 15% para la adopción de decisiones terapéuticas ha quedado obsoleto, dado que la terapia triple ha sido desaconsejada ya en todas las recientes revisiones de consenso.<sup>4-6</sup> Actualmente, se deben utilizar terapias cuádruples y se debe seleccionar bien una sin BIS (concomitante) o una con BIS (cuádruple clásica o *Pylera*<sup>®</sup>). Se ha estimado que la terapia concomitante alcanzará una eficacia superior al 90% siempre que la tasa de resistencia conjunta a CLA y MTZ sea < 15%. Si esta tasa de resistencia conjunta es > 15%, se debería optar por tratamientos cuádruples con BIS.<sup>6, 19, 20</sup> En la Tabla 1, se incluye un sencillo esquema para calcular la resistencia combinada a CLA y MTZ.

#### 4. Tratamientos de primera línea

La terapia triple es un tratamiento actualmente desaconsejado en todas las guías de práctica clínica recientes,<sup>4-6</sup> y su uso debe quedar restringido a áreas geográficas donde se ha documentado una resistencia a CLA < 15% o bien donde se haya documentado una eficacia superior al 90% en la práctica clínica. Es importante aquí enfatizar la variabilidad de la resistencia a antibióticos de la bacteria entre países del mismo continente e incluso entre provincias del mismo país. En un reciente estudio multicéntrico español, dependiente del registro europeo de *H pylori*, se consiguió demostrar que la terapia cuádruple concomitante optimizada proporcionaba una ganancia terapéutica del 10% frente a la terapia triple optimizada.<sup>21</sup> A diferencia del resto de los centros participantes, algunos centros participantes en Sevilla, Zaragoza y Barcelona alcanzaron tasas de curación superiores al 90% con la terapia triple optimizada. Los tratamientos actualmente aceptados de primera línea y aquellos con resultados actuales prome-

tedores pendiente de validación han sido resumidos en la Tabla 2.

##### 4.1. Tratamiento secuencial

La terapia secuencial (IBP junto con AMO durante los primeros 5 días, seguido de IBP junto con CLA y MTZ durante los últimos 5 días) fue desarrollada en Italia en el año 2001 como alternativa a la terapia triple, cuya eficacia empezaba a declinar hace ya 16 años. Tras muchos estudios con resultados excelentes hasta el año 2008 (todos provenientes de Italia) y haber sido incluida en los algoritmos terapéuticos, su proceso de validación fuera de ese país mostró resultados notablemente inferiores y claramente insuficientes en estudios realizados en el resto de Europa, América y Asia. Cuando se evaluó la eficacia conjuntamente con datos de susceptibilidad antimicrobiana, se pudo observar que este tratamiento pierde eficacia en regiones donde la resistencia aislada a MTZ es alta y la tasa combinada de resistencia a CLA y MTZ es > 5%.<sup>19</sup> Una reciente revisión sistemática de la Cochrane ha puesto de manifiesto esta "paradójica" pérdida de eficacia con el tiempo, demostrando que ofrece mejores resultados que la terapia triple prescrita durante 10 o menos días, pero no es superior a la terapia triple de 14 días.<sup>22</sup> Por otra parte, el tratamiento concomitante (ver sección 4.2), que utiliza los mismos antibióticos sin interrumpirlos, ha demostrado ser significativamente superior al tratamiento secuencial cuando ambos son pautados con una duración similar.<sup>23</sup> Por lo tanto, actualmente se desaconseja el empleo de la terapia secuencial.

##### 4.2. Tratamiento cuádruple concomitante (sin BIS)

El tratamiento concomitante consiste en la administración conjunta de IBP, AMO, CLA y MTZ (realmente es la adición de MTZ a una terapia triple) durante 14 días. Este tratamiento ha sido recomendado en todas las guías de práctica clínica recientes<sup>4-6</sup> como la mejor alternativa actual a la terapia triple en regiones con tasas de resistencia a CLA crecientes (15-40%), pero con cifras intermedias estables (< 40-50%) de resistencia a MTZ (por ejemplo, España, Grecia, Estados Unidos, Australia, Tailandia). En estas áreas geográficas, la resistencia doble (a CLA y MTZ) se encontrará, presumiblemente, por debajo del 15%.

Como se puede colegir de la Tabla 2, este tratamiento no es infalible y puede tener una eficacia subóptima en regiones donde la resistencia a MTZ es superior al 60% (por ejemplo, Asia, Sudamérica y América Central), ya que con una resistencia a CLA generalizada > 15%, la tasa de resistencia combinada a CLA y MTZ será superior al

15%. Respecto a esta terapia, cabe destacar que debe ser optimizada para su máxima eficacia, con dosis altas de IBP y una duración preferible de 14 días.<sup>4,6, 18</sup> Diversos estudios realizados en América, Corea o Italia con eficacia < 85% han utilizado esta terapia únicamente durante 5 días y claramente han subestimado la eficacia del tratamiento.<sup>18</sup> Un reciente estudio realizado en España ha demostrado que una duración de 14 días con dosis altas de IBP puede aumentar hasta en un 5% la eficacia del tratamiento concomitante, comparado con una duración de 10 días y dosis estándar de IBP.<sup>24</sup>

#### 4.3. Tratamiento cuádruple clásico con BIS (IBP, BIS, TET, MTZ)

La verdadera primera terapia triple que fue utilizada frente a la infección por *H pylori*, antes de la terapia triple estándar (IBP, AMO y CLA), consistía en BIS, MTZ y TET,<sup>25</sup> optimizada en 1995 mediante la adición de IBP.<sup>26</sup> Sin embargo, el descubrimiento de la terapia triple estándar, mucho más sencilla, mejor tolerada e igualmente eficaz a principios de los años 90, hizo que la combinación cuádruple clásica con BIS fuera relegada a tratamiento de rescate de última línea. La evidente pérdida de eficacia de la terapia triple estándar unida a la creciente resistencia a antibióticos ha hecho que esta combinación farmacológica cuádruple con BIS vuelva veinte años después a la primera línea del arsenal terapéutico.

Teóricamente, la terapia cuádruple con BIS es un régimen ideal de primera línea, ya que usa BIS y TET, contra los que apenas hay resistencias descritas. De igual manera, esta combinación farmacológica parece también tener una elevada eficacia frente a cepas resistentes a MTZ. Existen datos provenientes de tres metaanálisis donde no se ha podido demostrar una ventaja significativa de esta terapia frente a la terapia triple.<sup>27-29</sup> Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con cautela, dado que provienen de estudios anteriores al 2004, donde la resistencia a CLA era inferior a la actual. Además de los efectos adversos, el principal inconveniente es el elevado número de comprimidos a tomar en intervalos de tiempo, que dificulta el adecuado cumplimiento terapéutico.

Para tratar de salvar esta desventaja y reducir el volumen de fármacos y unificar la hora de toma de los mismos, se creó una cápsula que contenía BIS, TET y MTZ, recientemente comercializada en algunos países europeos como *Pylera*<sup>®</sup>. Los resultados iniciales con esta formulación galénica en el año 2003 fueron buenos (87-94%), con una eficacia frente a cepas resistentes a MTZ del 80-90%.<sup>30, 31</sup> Al igual que aconteció con la terapia clásica cuádruple con BIS, no se consiguió demostrar en aquella

época una diferencia significativa frente a la terapia triple estándar. Un ensayo clínico multicéntrico europeo publicado en 2011 confirmó una ventaja estadísticamente significativa frente a la terapia triple y una elevada eficacia frente a cepas resistentes a MTZ.<sup>32</sup> Recientemente se han presentado los datos preliminares del uso de IBP + *Pylera*<sup>®</sup> durante 10 días como terapia de primera línea, provenientes en el Registro Europeo de *H pylori*.<sup>33</sup> La eficacia por intención de tratar fue del 93%, por lo que está claro que parece una herramienta terapéutica muy prometedora tanto en primera línea como en rescate para el presente inmediato.

Aparte de su elevado coste, existen algunas incógnitas sobre esta nueva formulación galénica, como el uso de dosis relativamente bajas de TET (2 g/día en el esquema clásico frente a 1,5 g/día con *Pylera*<sup>®</sup>), así como una presentación única para 10 días, cuando podría ser que la duración de 14 días incrementara su eficacia frente a cepas de *H pylori* resistentes a MTZ, como en otras líneas de tratamiento. Acaba de ser publicado recientemente el primer estudio que ha comparado terapia triple durante 14 días frente a la cuádruple con BIS y concomitante durante 10 días en Taiwán.<sup>34</sup> No se encontraron diferencias significativas en eficacia de la terapia cuádruple con bismuto (90%) y concomitante (86%), con una eficacia inferior de la terapia triple (83%). Este interesante estudio refuerza la necesidad de cambiar a terapias cuádruples y probablemente, como se ha descrito previamente, la necesidad de incrementar la duración de la terapia concomitante para mejorar su eficacia.

#### 4.4. Nuevos tratamientos cuádruples con BIS

En áreas geográficas con elevada resistencia a múltiples antibióticos (por ejemplo, China) donde la terapia triple y cuádruple sin bismuto no son eficaces, la ausencia de disponibilidad de tetraciclina o de *Pylera*<sup>®</sup> ha llevado al desarrollo de nuevos tratamientos cuádruples con bismuto de primera línea, combinando IBP y BIS con dos antibióticos disponibles localmente. La combinación de BIS con otros antibióticos parece tener un efecto sinérgico que logra incrementar la eficacia de antibióticos, como CLA y MTZ, en presencia de cepas resistentes a los mismos.<sup>35</sup> En el año 2015 se publicó un interesante estudio chino, en una población con una elevada tasa de resistencia documentada a CLA (26%) y MTZ (44%).<sup>36</sup> Los autores consiguieron demostrar una eficacia igual o superior al 90% añadiendo BIS a una terapia triple (IBP y AMO + CLA o MTZ) durante 14 días. Los resultados con MTZ fueron significativamente mejores, lo que apuntaba a un menor efecto sinérgico con la CLA para vencer la

resistencia. Sin embargo, dos estudios recientes llevados a cabo en Turquía<sup>37</sup> y España<sup>38</sup> (donde la eficacia de la terapia triple está alrededor del 70%<sup>36, 39</sup>) han descrito una eficacia superior al 90% añadiendo bismuto a la terapia triple estándar (IBP, AMO y CLA) durante 14 días. Este esquema de tratamiento, por su sencillez y precio asequible, merece ser validado en otras regiones geográficas con diferentes patrones de resistencia a antibióticos.

## 5. Tratamientos de rescate

### 5.1. Tratamiento con LEV (triple y cuádruple con BIS)

Cuando ha fracasado una primera línea de tratamiento con CLA, se ha recomendado históricamente como rescate la terapia cuádruple clásica (IBP, BIS, TET y MTZ). Debido a la complejidad de la terapia cuádruple con bismuto, así como a la ausencia de disponibilidad de TET y sales de BIS en muchos países, durante la última década se ha cambiado esta estrategia por una terapia triple de segunda línea con IBP, AMO y LEV. Los datos de eficacia comparativos de ambas terapias han sido recientemente actualizados en un metaanálisis, incluyéndose 13 estudios con un total de 1.709 pacientes (1.011 con tratamiento triple con LEV y 698 con terapia cuádruple de BIS).<sup>40</sup> Este metaanálisis demostró una tendencia hacia una mayor eficacia erradicadora del tratamiento triple con LEV frente al cuádruple con BIS (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)] para el tratamiento triple con LEV.<sup>40</sup> Sin embargo, la eficacia media de ambos tratamientos queda por debajo del 80% y es por tanto claramente mejorable. En España, recientemente se ha publicado un estudio que evalúa la eficacia del tratamiento triple con LEV durante 10 días en una serie de 1.000 pacientes.<sup>41</sup> La eficacia media del tratamiento fue del 73%, habiéndose estimado recientemente la resistencia a LEV en España en 15% en tres estudios de grupos distintos.<sup>15, 42, 43</sup>

En este sentido, se han realizado cálculos matemáticos para predecir el umbral de resistencia que reduce la eficacia del tratamiento triple con LEV por debajo de un umbral aceptable del 90%. Un estudio reciente demostró que la terapia triple con una duración de 14 días alcanza buenas cifras de curación ( $\geq 90\%$ ) si la resistencia a LEV es  $< 12\%$  y la adición de bismuto permite mantener la eficacia hasta una tasa de resistencia del 25%.<sup>44</sup> En un estudio multicéntrico español e italiano, la sustitución de LEV por moxifloxacino durante 14 días consiguió incre-

mentar discretamente la eficacia hasta el 82%.<sup>45</sup> Más recientemente, la conversión de la terapia triple de 14 días con LEV a una terapia cuádruple mediante la adición de BIS ha llevado a una eficacia del 90% tras fallo de diversos tratamientos de primera línea con CLA.<sup>46</sup> Estos prometedores resultados deben ser monitorizados estrechamente, dado el elevado uso del fluoroquinolonas y el esperable incremento la resistencia de *H pylori* a este antibiótico a corto plazo.

### 5.2. Tratamiento cuádruple clásico con BIS (IBP, BIS, TET, MTZ)

Ya se han comentado previamente los resultados subóptimos (70%) de la terapia cuádruple clásica con BIS como tratamiento de segunda línea.<sup>40</sup> Sin embargo, se debe ser cauto a la hora de interpretar estos datos, ya antiguos, dado que la duración fue corta en muchos estudios (7 días) y las dosis e intervalos de dosificación de los fármacos altamente variables, utilizándose en algunos estudios doxiciclina en vez de TET. Más recientemente, un estudio realizado en pacientes en su gran mayoría con fallo de primera línea de tratamiento triple y con elevada resistencia a CLA y MTZ, el tratamiento con *Pylera*<sup>®</sup> durante 10 días consiguió curar la infección en el 93% de los casos en el análisis por intención de tratar.<sup>47</sup> De igual manera, se han publicado recientemente resultados prometedores con una eficacia del 83% de *Pylera*<sup>®</sup> en pacientes portadores de cepas de *H pylori* multirresistentes a CLA, LEV y MTZ.<sup>48</sup>

### 5.3. Nuevos tratamientos cuádruples con BIS

El tratamiento de bacterias multirresistentes a CLA, LEV y MTZ supone un desafío ante la falta de disponibilidad de *Pylera*<sup>®</sup>. Para solventar esta problemática, se han diseñado en China nuevas estrategias terapéuticas cuádruples frente a cepas multirresistentes (IBP, BIS más dos antibióticos a elegir entre AMO, MTZ, TET y furazolidona), todos ellos administrados a dosis plenas e intervalos de dosificación adecuados. El primer ensayo clínico demostró tasas de curación cercanas o superiores al 90% frente a cepas resistentes a CLA, LEV y MTZ,<sup>49</sup> siendo los esquemas más eficaces aquellos que obviaban el MTZ. Un segundo estudio chino ha confirmado estos prometedores resultados en pacientes con al menos dos fallos previos de tratamiento erradicador.<sup>50</sup> Los pacientes fueron tratados con IBP, BIS y MTZ a dosis altas durante 14 días y fueron aleatorizados a recibir adicionalmente AMO 1 g/8 h o TET 500 mg/6 h durante el tratamiento. Ambos esquemas alcanzaron una eficacia superior al 90% en el análisis por intención de tratar, no influencia-

da por la resistencia a MTZ, y el tratamiento con AMO fue mejor tolerado y con un cumplimiento terapéutico superior.<sup>50</sup> Dada la creciente resistencia a quinolonas y estos buenos resultados preliminares con tratamientos con BIS, es concebible pensar que estas nuevas formulaciones cuádruples con BIS y *Pylera*<sup>®</sup> pueden ser a corto plazo el tratamiento de elección de segunda línea.

#### 5.4. Tratamiento con rifabutina

Una revisión de la literatura ha evaluado el papel de la rifabutina (RIF), un antibiótico que posee una elevada actividad *in vitro* frente a *H pylori*, en el tratamiento de esta infección.<sup>51</sup> La tasa media de resistencia de *H pylori* a la RIF es del 0,6% sin tratamiento erradicador previo y del 1,3% en pacientes no *naive* (calculada a partir de 11 estudios, incluyendo 2.982 pacientes). Las tasas de curación para cuarta y quinta línea (95 pacientes) con el tratamiento con RIF fueron del 79%. La incidencia media de efectos adversos fue del 22%, siendo la mielotoxicidad el más relevante. La mielotoxicidad incluyó en todos los casos leucopenia leve y transitoria, no asociada a infecciones u otras complicaciones secundarias. 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 IBP, AMO y RIF durante 10 días en 100 pacientes en los que habían fracasado previamente 3 intentos erradicadores (triple con CLA, cuádruple clásica con BIS y triple con LEV).<sup>52</sup> La tasa de erradicación fue del 50% en el análisis por intención de tratar, efectos adversos en el 30% y mielotoxicidad en el 4%, siempre leucopenia leve reversible. Esta baja eficacia podría estar justificada por la falta de optimización de esta terapia. Los mejores resultados (eficacia 90%) descritos en la revisión previamente mencionada<sup>51</sup> fueron obtenidas por un grupo australiano que utilizó dosis altas de IBP (pantoprazol 80 mg/8h) y de AMO (1-1,5 g/8h) con una duración superior, de 12 días, con resultados no significativamente superiores (96% vs 90%) para las dosis más altas de AMO.<sup>53</sup> En este sentido, un ensayo clínico reciente ha demostrado una ganancia terapéutica del 10% (81% vs 91%) comparando 10 frente a 14 días.<sup>54</sup> Esta diferencia no fue significativa probablemente por el pequeño tamaño muestral y cabe destacar que el tratamiento durante 14 días fue significativamente peor tolerado. Otro reciente estudio ha demostrado una llamativa ganancia terapéutica del 30% (66% vs 96%), mediante la adición de bismuto a una terapia triple con omeprazol, AMO y RIF a dosis estándar durante 10 días.<sup>55</sup> Sin duda, estas medidas de optimización merecen ser validadas en futuros estudios para confirmar su posterior implementación.

#### 5.5 Situación en la Argentina en el año 2017

La alta resistencia del *H pylori* a la CLA en la Argentina y en gran parte del mundo en la última década es el factor de riesgo más importante para el éxito de los esquemas de erradicación con la triple terapia clásica, lo que lleva a las tasas de erradicación a cifras inferiores al 75% y por lo tanto no permite que sea considerada como de primera línea de tratamiento en nuestro país.<sup>56</sup> El otro factor fundamental en el éxito de los esquemas de erradicación incluye el cumplimiento del paciente y las anomalías genómicas del citocromo P450 en cuanto al metabolismo de los IBPs. Esto determina que en el mundo existan metabolizadores rápidos (en especial en el mundo occidental), intermedios y lentos (en especial en el mundo oriental).

En nuestro país en los últimos quince años la resistencia primaria a CLA aumentó del 6% en el año 2002 al 17% en el año 2010, alcanzando el 37% en el año 2016. La resistencia a la AMO alcanzó el 11%, las quinolonas, en especial LEV el 17% y el MTZ se mantiene estable en la última década en el 50%.<sup>57</sup>

En un reciente trabajo se ha constatado que aproximadamente el 70% de nuestra población son metabolizadores rápidos e intermedios de los IBPs, al igual que ocurre en gran parte del mundo occidental, mientras solo algunos países asiáticos son metabolizadores lentos de IBPs.<sup>58</sup>

Tal cual se publicó recientemente en el consenso de Maastricht/Florence V, en nuestro país de acuerdo a los datos expuestos, la primera línea de tratamiento sería la terapia cuádruple sin bismuto durante 14 días (terapia concomitante) que incluye un IBPs en dos tomas diarias, AMO 1 gr x 2, CLA 500 mg x 2 y nitroimidazol 500 mg x 2. Con este esquema logramos tasas de erradicación que superan el 90% por intención de tratamiento.<sup>59</sup> La segunda línea de tratamiento sería la terapia triple a 14 días reemplazando la CLA por LEV 500 mg/día.<sup>59</sup> Sin lugar a dudas las terapias cuádruples con BIS serían de gran utilidad en nuestro país, en cualquier línea de tratamiento, si se comercializara alguna sal de BIS (Tabla 2).

Finalmente, en nuestro país con altas tasas de resistencia bacteriana primaria del *H pylori* y esquemas de erradicación complejos para lograr la *compliance* del paciente es necesario optimizar las indicaciones absolutas de erradicación.<sup>56, 60</sup>

**Financiación.** Este manuscrito no ha recibido financiación para su realización.

**Conflicto de interés.** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias

1. Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. Helicobacter pylori research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 495-500.
2. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153.
3. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514-533.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
5. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, Cuadrado-Lavín A, Elizalde JJ, Gene E, Gomollón F, Lanás Á, Martín de Argila C, Mearin F, Montoro M, Pérez-Aisa Á, Pérez-Trallero E, McNicholl AG. IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39: 697-721.
6. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.
7. Graham DY, Laine L. The Toronto Helicobacter pylori Consensus in Context. *Gastroenterology* 2016; 151: 9-12.
8. Gisbert JP. Is culture necessary before first-line treatment for Helicobacter pylori infection? *Intern Med* 2011; 50: 2717.
9. Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 95: 2-8.
10. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 414-425.
11. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of H. pylori infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013; 8: e62162.
12. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, Uotani T, Yamada M, Sugimoto M, Hamaya Y, Iwazumi M, Osawa S, Sugimoto K, Miyajima H, Furuta T. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1048-1059.
13. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65: 1439-1446.
14. Matsumoto H, Shiotani A, Katsumata R, Fujita M, Nakato R, Murao T, Ishii M, Kamada T, Haruma K, Graham DY. Helicobacter pylori Eradication with Proton Pump Inhibitors or Potassium-Competitive Acid Blockers: The Effect of Clarithromycin Resistance. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3215-3220.
15. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34-42.
16. Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, Harada N, Hosoda Y, Yoshinaga M, Yoshio T, Ohta H, Inoue S, Toyokawa T, Yamashita H, Saito H, Kuwai T, Katayama S, Masuda E, Miyabayashi H, Kimura T, Nishizawa Y, Takahashi M, Suzuki H. Clarithromycin Versus Metronidazole as First-line Helicobacter pylori Eradication: A Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Study in Japan. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 468-471.
17. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, Tse F, Calvet X, Fallone C, Fischbach L, Oderda G, Bazzoli F, Moayyedi P. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD008337.
18. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for Helicobacter pylori in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10338-100347.
19. 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.
20. Molina-Infante J, Shiotani A. Practical Aspects in Choosing a Helicobacter pylori Therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 519-535.
21. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, Barrio J, Martin-Noguerol E, Gomez-Rodriguez BJ, Botargues-Bote JM, Gómez-Camarero J, Huerta A, Modolell I, Ariño I, Herranz-Bachiller MT, Bermejo F, McNicholl AG, O'Morain C, Gisbert JP; European Registry on H. pylori management (Hp-EuReg). Optimised empiric triple and concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 581-589.
22. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, Fischbach L, Bazzoli F, Gisbert JP. Sequential versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD009034.
23. McNicholl AG, Gisbert JP. Non-bismuth quadruple concomitant treatment: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2016; en prensa.
24. McNicholl AG, Molina-Infante J, Bermejo F, Harb Y, Ferrer-Barcelo L, Modolell I, Anton R, Perez-Aisa A, Alcedo J, Barenys M, Fernandez-Bermejo M, Algaba A, Fernandez-Moreno N, Barrio J, Gomez J, Pozzati L, Ortun J, Rodrigo L, Canelles P, Huguete-Malavés JM, Huerta-Madrigal A, Tomas A, Vega AB, Andreu V, Herranz M, Almela P, Cosme A, Marin AC, Gisbert JP. 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 Journal* 2015; 3: A65.
25. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ Jr, Saeed ZA, Malaty HM. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-708.
26. Borody TJ, Andrews P, Fracchia G, Brandl S, Shortis NP, Bae H. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating Helicobacter pylori. *Gut* 1995; 37: 477-481.
27. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: A metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1137-1143.
28. 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.

29. 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.
30. O'Morain C, Borody T, Farley A, De Boer WA, Dallaire C, Schuman R, Piotrowski J, Fallone CA, Tytgat G, Mégraud F, Spénard J; International multicentre study. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biskalcitrate, etronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of Helicobacter pylori: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 415-420.
31. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of 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: 562-567.
32. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F; Pylora Study Group. 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: 905-913.
33. McNicholl AG, Megraud F, Tepes B, Venerito M, Przytulski K, Delchier JC; Courillon-Mallet A, Molard R, Vaira D, A. Perez-Aisa A, Fernandez-Salazar L, Bujanda L, Ortuño J, Donday MG, Nyssen OP, O' Morain C, Gisbert JP. Hp-EuReg investigators. Pan-European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg): Interim analysis of the single-capsule bismuth quadruple treatment (Pylera<sup>®</sup>). *United European Gastroenterol J* 2016; Suppl A-111.
34. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, Bair MJ, Chang CY, Lee YC, Chen MJ, Chen CC, Tseng CH, Hsu YC, Lee JY, Yang TH, Luo JC, Chang CC, Chen CY, Chen PY, Shun CT, Hsu WF, Hu WH, Chen YN, Sheu BS, Lin JT, Wu JY, El-Omar EM, Wu MS; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016; 388: 2355-2365.
35. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy. *Gut* 2016; 65: 870-878.
36. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy. *Gut* 2015; 64: 1715-1720.
37. Kekilli M, Onal IK, Ocal S, Dogan Z, Tanoglu A. Inefficacy of triple therapy and comparison of two different bismuth-containing quadruple regimens as a firstline treatment option for helicobacter pylori. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 366-369.
38. McNicholl, A Lucendo, I Modolell, J Molina-Infante, Á Pérez-Aisa, C de la Caba, L Bujanda, M Castro-Fernandez, J Barrio, J Perez-Lasala, JL Domínguez-Jiménez, Ó Núñez, J Alcedo, PL González-Cordero, J Hinojosa, P Varela, HA Galán, MG Donday, OP Nyssen, M Caldas, F Megraud, C O'Morain, JP Gisbert. Addition of bismuth to standard triple to optimize eradication therapy in Spain: A prospective multicenter analysis of the European Registry on H. pylori Management; en prensa.
39. 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: 375-381.
40. 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: 843-861.
41. 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: 130-135.
42. 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: 170-173.
43. Navarro-Jarabo JM, Fernández-Sánchez F, Fernández-Moreno N, Hervas-Molina AJ, Casado-Caballero F, Puente-Gutierrez JJ, Pallares-Manrique H, Rodríguez-Ramos C, Fernández-Gutierrez C, Pérez-Aisa A, Rivas-Ruiz F, Montiel Quezel-Guerraz N. Prevalence of Primary Resistance of Helicobacter pylori to Clarithromycin and Levofloxacin in Southern Spain. *Digestion* 2015; 92: 78-82.
44. Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18: 373-377.
45. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Medina E, Modolell I, Rodríguez-Tellez M, Gomez B, Barrio J, Perona M, Ortuño J, Ariño I, Domínguez-Muñoz JE, Perez-Aisa Á, Bermejo F, Domínguez JL, Almela P, Gomez-Camarero J, Millastre J, Martin-Noguerol E, Gravina AG, Martorano M, Miranda A, Federico A, Fernandez-Bermejo M, Angueira T, Ferrer-Barcelo L, Fernández N, Marín AC, McNicholl AG. 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: 108-113.
46. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, Castro-Fernández M, Ortuño J, Lucendo AJ, Herranz M, Modolell I, Del Castillo F, Gómez J, Barrio J, Velayos B, Gómez B, Domínguez JL, Miranda A, Martorano M, Algaba A, Pabón M, Angueira T, Fernández-Salazar L, Federico A, Marín AC, McNicholl AG. 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: 768-775.
47. 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: 171-177.
48. Muller N, Amiot A, Le Thuaut A, Bastuji-Garin S, Deforges L, Delchier JC. Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant Helicobacter pylori strains. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 517-524.
49. Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Lu H. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 1: 802-807.

50. Chen Q, Zhang W, Fu Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Lu H. Rescue Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Randomized Non-Inferiority Trial of Amoxicillin or Tetracycline in Bismuth Quadruple Therapy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1736-1742.
51. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209-221.
52. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, Cosme A, Molina-Infante J, Rodrigo L, Modolell I, Cabriada JL, Gisbert JL, Lamas E, Marcos E, Calvet X. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three Helicobacter pylori eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 941-947.
53. Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, Clancy R, Herdman K, Surace R, Llorente R, Ng C. Efficacy and safety of rifabutin-containing 'rescue therapy' for resistant Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 481-488.
54. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, Tsugawa H, Fukuhara S, Miyoshi S, Hirata K, Seino T, Matsushita M, Nishizawa T, Masaoka T, Kanai T. Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for Helicobacter pylori eradication: A pilot study. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 380-387.
55. Ciccaglione AF, Tavani R, Grossi L, Cellini L, Manzoli L, Marzio L. Rifabutin Containing Triple Therapy and Rifabutin with Bismuth Containing Quadruple Therapy for Third-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection: Two Pilot Studies. *Helicobacter* 2016; 21: 375-381.
56. Corti RE, Bori J, Améndola R. Helicobacter pylori. Terapias de erradicación y rescate. En: Tópicos destacados en patología gastro-duodenal. Ed Content Medicine, Bs As 2013.
57. Zerbetto De Palma G, Mendiondo N, Wonaga A, Viola L, Ibarra D, Campitelli E, Salim N, Corti R, Goldman C, Catalano M. Occurrence of mutations in the antimicrobial target genes related to levofloxacin, claritromycin and amoxicillin resistance in H pylori isolates from Buenos Aires city. *Microb Drug Resist* 2016; 8: 256-272.
58. Zerbetto G, Mendiondo N, Salim R, Améndola R, Doweck J, Argonz J, Zerbo O, Catalano M, Corti RE. Polimorfismos genómicos de la enzima hepática citocromo P450C19 y del gen que codifica las P glicoproteínas predominantes en nuestra población. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014; S 10: GO-013.
59. Zerbetto G, Mendiondo N, Améndola R, Salim N, Argonz J, Zerbo O, Catalano M, Corti RE. Erradicación del Helicobacter Pylori. ¿Necesidad en terapéuticas individualizadas? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014; S 81: GP-210.
60. Corti RE. Helicobacter pylori. Epidemiología, Diagnóstico, Tratamiento. Ed Cilsa, Bs As 2001.
61. Stollman N. Helicobacter pylori infection in the era of antibiotic resistance. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 122-125.