

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco    Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LAS DISTINTAS PAUTAS DE  
TRATAMIENTO FRENTE A HELICOBACTER PYLORI. INFLUENCIA DE  
LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS EN NUESTRO MEDIO.

TESIS DOCTORAL  
Horacio Alonso Galán

Donostia-San Sebastián, Julio de 2017



eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco    Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LAS DISTINTAS PAUTAS DE TRATAMIENTO FRENTE A HELICOBACTER PYLORI. INFLUENCIA DE LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS EN NUESTRO MEDIO.

Tesis presentada por HORACIO ALONSO GALÁN para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea.

Tesis dirigida por el Dr. D. LUIS BUJANDA FERNÁNDEZ DE PIÉROLA

Donostia-San Sebastián, Julio de 2017

*A mis padres, por su esfuerzo y sacrificio para darme una correcta educación.*

*A mi mujer, Elene, por su apoyo incondicional en todo.*

*A mis hijas, Ane y Leire, por ser especialistas en sacar sonrisas.*

*Muchas gracias/Mila Esker.*

# **AGRADECIMIENTOS**

A todos aquellos profesionales que dedican parte de su tiempo a la investigación del *Helicobacter pylori*, sin sus publicaciones nada de esto sería posible.

A todos los compañeros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Donostia que recogen datos para tratar de aprender más sobre este “bichito” que tan a menudo nos encontramos.

A mis ayudantes en la consulta, Iñake, Pili y Uxue, por ayudarme a compatibilizar mi actividad asistencial e investigadora.

A Cristina, que me ha prestado una gran ayuda en el análisis estadístico de los resultados.

A Guzmán, por su ayuda con los secretos de la informática.

A Luis Bujanda, que pese a sus múltiples obligaciones, ha hecho posible con su inestimable ayuda, buenos consejos y dedicación, que este trabajo saliese adelante.

# **ABREVIATURAS**

D.E: desviación estándar

ECR: ensayo controlado randomizado .

IBP: inhibidor de la bomba de protones.

IC: intervalo de confianza.

HP: Helicobacter pylori.

Hp-EuReg: registro europeo de Helicobacter pylori.

OR: odds ratio.

TT: triple terapia.

TT-C: triple terapia con claritromicina.

TS: terapia secuencial.

TC: terapia concomitante

VS: versus



# ÍNDICE

---

I. INTRODUCCIÓN.....	19
1. Epidemiología.....	20
2. Indicaciones de tratamiento.....	23
3. Métodos diagnósticos.....	26
3.1 Métodos no endoscópicos.....	26
3.1.1 Test de urea respirada.....	26
3.1.2 Test de antígeno en heces.....	27
3.1.3 Test serológicos.....	28
3.2 Métodos endoscópicos.....	28
3.2.1 Histología.....	29
3.2.2 Test rápido de ureasa.....	29
3.2.3 Cultivo.....	29
3.2.4 Reacción en cadena de la polimerasa.....	30
4. Tratamiento.....	31
4.1 Triple terapia.....	31
4.2 Terapia secuencial.....	32
4.3 Terapia concomitante.....	33
4.4 Cuádruple terapia con bismuto.....	34
4.5 Optimización de tratamientos.....	35
4.6 Otras alternativas.....	36
5. Nuevas alternativas.....	39
6. Resistencias.....	39
II. HIPÓTESIS.....	43
III. OBJETIVOS.....	45
IV. PACIENTES Y MÉTODOS.....	47
1. Pacientes.....	48
2. Criterios de inclusión.....	48

---

3. Criterios de exclusión.....	48
4. Diagnóstico de la infección.....	48
5. Tratamientos utilizados.....	50
6. Variables recogidas.....	50
6.1 Variables independientes.....	50
6.2 Variables dependientes.....	50
7. Registro de datos.....	51
8. Análisis estadístico.....	52
V. RESULTADOS.....	53
1. Tratamiento de primera línea.....	54
1.1 Métodos diagnósticos.....	54
1.1a Métodos utilizados en el diagnóstico.....	54
1.1b Métodos utilizados en el control.....	54
1.2 Tratamientos utilizados.....	55
1.3 Indicaciones del tratamiento.....	55
1.4 Tasa de erradicación.....	56
1.4.1 Tasa de erradicación global.....	56
1.4.2 Tasa de erradicación según régimen utilizado.....	56
1.4.3 Influencia del cultivo.....	56
1.4.4 Influencia del IBP.....	57
1.4.5 Influencia de la duración.....	58
1.4.6 Influencia del uso de probióticos.....	58
1.4.7 Análisis multivariable.....	59
1.5 Efectos adversos.....	60
2. Tratamiento de segunda línea.....	62
2.1 Métodos diagnósticos.....	62
2.1a Métodos utilizados en el diagnóstico.....	62
2.1b Métodos utilizados en el control.....	62

---

2.2 Tratamientos utilizados.....	62
2.3 Indicaciones del tratamiento.....	62
2.4 Tasa de erradicación.....	63
2.4.1 Tasa de erradicación global.....	63
2.4.2 Tasa de erradicación según régimen utilizado.....	63
2.4.3 Influencia del cultivo.....	64
2.4.4 Influencia del IBP.....	64
2.4.5 Influencia de la duración.....	64
2.4.6 Influencia del uso de probióticos.....	65
3. Tratamiento de tercera línea.....	65
4. Otras líneas de tratamiento.....	67
4.1 Tratamiento de cuarta línea.....	68
4.2 Tratamiento de quinta línea.....	68
5. Resistencias.....	69
5.1 Resistencias en primera línea.....	69
5.2 Resistencias en segunda línea.....	69
5.3 Resistencias en tercera línea.....	70
5.4 Resistencias en cuarta y quinta línea.....	70
5.5 Resistencias dobles y triples.....	72
VI. DISCUSIÓN.....	75
VII. CONCLUSIONES.....	86
VIII. RESUMEN.....	88
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	92

---

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento de la infección por HP.....	25
Tabla 2. Métodos diagnósticos.....	31
Tabla 3. Resumen de tratamientos.....	38
Tabla 4. Resumen de resistencias antibióticas según áreas geográficas.....	42
Tabla 5. Tasa de erradicación en primera línea.....	59
Tabla 6. Resistencias antibióticas en primera línea.....	69
Tabla 7. Resistencias antibióticas en segunda línea.....	70
Tabla 8. Resistencias dobles y triples en pacientes naive a tratamiento.....	72
Tabla 9. Resistencias dobles en pacientes con tratamiento previo.....	73
Tabla 10. Resistencias triples en pacientes con tratamientos previos.....	74

---

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Indicaciones de tratamiento erradicador en primera línea.....	56
Figura 2. Efectos adversos de forma global y en relación a terapia utilizada.....	61
Figura 3. Indicaciones de tratamiento erradicador en segunda línea.....	63
Figura 4. Tasa de erradicación según línea de tratamiento.....	66
Figura 5. Presencia de resistencias generales antibióticas según línea de tratamiento .....	71
Figura 6. Resistencias según distintos tipos de antibiótico y línea de tratamiento .....	71

# INTRODUCCIÓN

*Helicobacter pylori* (HP) es una bacteria espiral, gram negativa, con 2-6 flagelos unipolares (1). Fue descrita por Warren y Marshall en 1983 (2) denominándose *campylobacter pyloridis*, y no fue hasta 1989 cuando se comenzó a utilizar su nombre actual (3). El HP está considerado como un carcinógeno del grupo 1 (existen pruebas concluyentes de que puede causar cáncer en humanos) por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (4).

## 1. EPIDEMIOLOGÍA

La infección por HP se considera la infección bacteriana crónica más frecuente en humanos. Se estima que aproximadamente el 50% de la población mundial está infectada (5). Este porcentaje de afectación varía enormemente entre distintos países, e incluso dentro de un mismo país se han observado claras diferencias en cuanto a edad, etnia o nivel socioeconómico.

A nivel mundial, en los países en vías de desarrollo es donde se han descrito la mayores tasas de infección, con países como India, Vietnam, Brasil o Arabia Saudí, con una adquisición temprana de la infección, donde el 80% de la población está infectada cuando llegan a los 20 años (6).

En Europa se observan dos áreas claramente diferenciadas en la mayoría de los estudios, una que podríamos denominar de baja prevalencia (< 45%), compuesta por países del norte (Dinamarca, Finlandia, Irlanda, Noruega, Suecia y Reino Unido) y oeste de Europa (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Holanda y Suiza); y otra de alta prevalencia (>45%) en la que se incluyen países del este (Bulgaria, República Checa, Eslovaquia, Estonia, Letonia, Lituania,



Polonia, Rumania y Rusia) y sur de Europa (Croacia, Chipre, Grecia, Malta, España, Eslovenia y Portugal) (7). En la revisión de Roberts et al (7) sobre la distribución de la infección por HP en Europa, de los 22 estudios con alta prevalencia, 12 eran de países del sur, 8 del este, 2 del norte y ninguno del oeste. Esa prevalencia varía enormemente en los estudios poblacionales desde la tasas de 17-19% observadas en Dinamarca, Alemania y Suiza (8-10), a porcentajes del 87-88% descritos en Estonia y Rusia (11, 12).

En España los trabajos realizados en los años 90 cifraban la prevalencia entre el 43-53% (13-15), mientras que en estudios publicados en la última década esa prevalencia ascendía al 60% de la población entre 4-82 años en la provincia de Madrid (16), y al 71% de los mayores de 18 años en la provincia de Orense (17).

En nuestro medio, Guipúzcoa, se han corroborado los datos de países de nuestro entorno que muestran una tasa baja de infección en la infancia, 3.1% en menores de 6 años, alcanzando el 84.3% en adultos entre 50-59 años (18), comprobándose en el mismo trabajo que en el grupo de pacientes residentes en barrios marginales el porcentaje de infectados alcanzaba el 55.5% de los niños de entre 2-5 años.

Sobre la tendencia de la evolución de la infección en Europa, Roberts et al (7) analizaron 12 áreas geográficas en las que se habían realizado estudios de prevalencia de forma consecutiva entre 1990-2014, de las 12 áreas estudiadas, todas excepto una, mostraban una reducción significativa de la prevalencia de HP, siendo la reducción media de 3,1% por año.

Entre los factores de riesgos para la adquisición de esta infección aparecen de forma constante en los distintos estudios: el bajo nivel socio-económico, malas condiciones de higiene y el hacinamiento (19-21).

Aunque la vía de transmisión de la infección aún no está totalmente aclarada, la transmisión persona-persona, parece ser la principal ruta de contagio, siendo la exposición oral-oral o fecal-oral, las vías más probables. La transmisión dentro de la familia se ha mostrado como algo habitual (22, 23). La hipótesis del agua como fuente de infección se basa en la alta prevalencia en comunidades con peor acceso al agua potable y la rápida tasa de adquisición en países no desarrollados (24). En un estudio multicéntrico realizado en seis países latinoamericanos (25), que incluía más de 1800 pacientes, la ausencia de agua corriente en la casa se asoció con un riesgo mayor de infección por HP (OR 1,33, IC 95% 1,00-1,77). HP tiene capacidad para adaptarse a condiciones adversas, habiéndose descrito su capacidad para volverse metabólicamente inactivo, con mínima síntesis de ADN o ARN, convirtiéndose de su forma espiral a forma de coco, cuando pelagra su capacidad de supervivencia. Dentro de esta forma coccoide se han descrito tres categorías (26): forma muerta, forma viable cultivable y forma viable pero no cultivable, conocida por sus siglas en inglés VBNC (viable but non culturable). Esta última forma parece ser la que persiste en el agua, y tras la infección volvería a activarse en la mucosa gástrica, así mismo, estas formas coccoides serían las responsables de los casos de recrudescencia de la infección. (27).

## 2. INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Se ha tratado de establecer la relación de la infección por *Helicobacter pylori* con múltiples patologías.

Una de las indicaciones más frecuentes de tratamiento es la presencia de HP asociada a dispepsia. En este escenario se ha mostrado eficaz la estrategia “test and treat” que consiste en la realización de una prueba no invasiva para detección de HP, seguida de tratamiento erradicador en caso de estar presente (28). Esta estrategia se ha mostrado coste-eficaz frente a la realización de endoscopia en una revisión de la Cochrane que incluía 25 trabajos (29), e igualmente eficaz frente al tratamiento empírico secretor, esperándose un mayor beneficio a largo plazo en el caso de la erradicación (30). Es por esto que en áreas de alta prevalencia de HP, como nuestro medio, es la estrategia inicial recomendada en la conferencia de Maastrich en pacientes jóvenes con dispepsia, sin síntomas de alarma (31).

En el contexto de úlcera péptica, tanto en su localización gástrica, como duodenal, ha quedado patente el beneficio de la erradicación por HP, no sólo en cuanto a su cicatrización, sino también en la prevención de desarrollo de complicaciones (sangrado, perforación....) (32-34). Debido a que el uso de AINEs es otro factor independiente para el desarrollo de úlceras (35) se planteó la posibilidad de erradicación en pacientes en tratamiento con AINEs. Un metaanálisis de Vergara y col (36) observó que la erradicación era menos efectiva que el tratamiento con IBP en prevenir la aparición de úlceras, aunque se demostró un beneficio claro sobre todo si la erradicación se realiza antes de iniciar el tratamiento. Actualmente se recomienda tratar a aquellos pacientes

con antecedentes de úlcera que van a requerir tratamiento con AINE o AAS de manera continuada (31).

Otra patología en la que se ha demostrado una fuerte asociación es el linfoma MALT gástrico (37-38). Esta relación causal viene avalada además por la remisión histológica que se observa en un 60-80% de los linfomas MALT gástricos de bajo grado tras la erradicación de HP (39-41), hecho que ha llevado a que sea actualmente el tratamiento de elección en los casos en que la afectación esté confinada al estómago (42).

Fukase y col (43) randomizaron a 544 pacientes con cáncer gástrico precoz a erradicación de HP o control clínico tras resección quirúrgica, y a los 3 años se determinó la recidiva neoplásica en cada grupo. La odds ratio a favor de la erradicación fue de 0.35 ( IC 95%, 0.16-0.77), es decir, el riesgo de recidiva era un 65% menor en aquellos que se había erradicado el HP. Estos datos, unidos a otras evidencias de la asociación de HP con cáncer gástrico (44) hacen recomendable que en individuos con resección quirúrgica o endoscópica de un cáncer gástrico se investigue y trate HP como prevención de recidiva neoplásica. Esta relación entre HP y cáncer gástrico (45) ha llevado a indicar también su erradicación en situaciones de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico como son la presencia de atrofia mucosa o metaplasia intestinal (46). Del mismo modo, aunque no existe evidencia sobre la eficacia, ni la relación coste-beneficio, se recomienda investigar la presencia de HP en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico debido al riesgo, hasta 3 veces superior de padecer cáncer gástrico, que se ha visto en este grupo de pacientes (47, 48).

Se ha demostrado también la asociación con la anemia ferropénica de causa no aclarada (49). En un metanálisis, Yuan et al (50) observaron diferencias estadísticamente significativas cuando compararon el tratamiento con hierro versus tratamiento con hierro más erradicación.

Así mismo, existe evidencia del beneficio de la erradicación de HP en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (51, 52), y déficit de vitamina de B12 de origen no aclarado (53).

Existen otras patologías como la cardiopatía isquémica, la rosácea o el asma, entre otras, en las que se ha postulado una relación con HP, sin que hasta el momento exista evidencia suficiente que la sustente (54-56).

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento (recomendaciones de tratamiento de la III Conferencia española sobre manejo de *Helicobacter pylori* (57)).

---



---

Dispepsia funcional

Dispepsia no investigada en menores de 55 años y sin síntomas de alarma

Antecedentes de úlcera que van a requerir tratamiento con AINE o AAS de manera continuada

Atrofia mucosa gástrica o metaplasia intestinal

Linfoma MALT gástrico de bajo grado

Resección quirúrgica o endoscópica de un cáncer gástrico

Anemia ferropénica de causa no aclarada

Antecedentes familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico

Púrpura trombocitopénica idiopática

Déficit de vitamina B12 no explicable por otras causas

A todo paciente diagnosticado se recomienda ofrecer tratamiento

---

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; AAS: ácido acetil salicílico; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas

### 3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Entre los métodos que disponemos para diagnosticar la infección por HP, cabe diferenciar dos grandes grupos: métodos invasivos (endoscópicos) y métodos no invasivos (no endoscópicos). En los primeros se incluyen el test basado en la ureasa, la histología, el cultivo y los métodos moleculares. Mientras que entre los segundos están el test de urea respirada, el antígeno en heces y los métodos serológicos (1).

#### 3.1 Métodos no endoscópicos

##### 3.1.1 Test de urea respirada

Originalmente descrito en 1987 (58), aún hoy sigue siendo uno de los métodos más utilizados tanto en el diagnóstico como en la comprobación de la erradicación. El principio de este test se basa en la producción de ureasa por *Helicobacter pylori* en el ambiente ácido del estómago que hidroliza la urea marcada que se administra, desdoblándola en amonio y CO<sub>2</sub>. El CO<sub>2</sub> marcado difundirá a través de la mucosa gástrica llegando a la circulación pulmonar, y siendo posteriormente expulsado en el aliento, lo cual permite su medición (59).

Se trata de un test fácilmente reproducible con un alta precisión diagnóstica, que en un reciente metaanálisis (60) se cifra en un 96% de sensibilidad (95%IC: 0,95-0,97) y un 93% de especificidad (95%IC: 0,91-0,94). Existen dos opciones disponibles, la urea marcada con C13 o con C14, la eficacia de ambos es similar, siendo la principal ventaja de la primera la exposición a una radiación menor, mientras que de la segunda lo es su menor coste (61). Entre sus principales ventajas se encuentra el ser un método simple, no invasivo

y seguro, mientras que entre sus inconvenientes están la posibilidad de falsos negativos en relación con sangrado y uso previo de IBPs o antibióticos, recomendándose la suspensión previa (2 semanas en caso de IBP o cuatro semanas en caso de antibióticos) (1). Se han descrito sustancias como el ácido cítrico, ácido málico y en menor medida el ácido ascórbico, que aumentan la actividad de la ureasa por un mecanismo aún no bien aclarado (acidificación del medio gástrico, retardo en el vaciamiento gástrico, modificación de los niveles de níquel...) por lo que se ha propuesto su utilización para aumentar la sensibilidad del test de urea respirada (62).

### **3.1.2 Test de antígenos en heces**

Este método detecta la presencia de antígeno de HP en heces con una gran sensibilidad y especificidad, 94% (95% IC 0.93-0.95) y 97% (95% IC 0,96-0,98) respectivamente (63). Existen distintos métodos basados tanto en el análisis de las muestras: enzimainmunoanálisis o análisis por inmunocromatografía; como en el uso de anticuerpos monoclonales y policlonales. Entre ellos, los que se han demostrado más precisos son los basados en enzimainmunoanálisis y en anticuerpos monoclonales (63, 64). Este test se ha mostrado especialmente útil en población pediátrica (65, 66), lo cual hace que sea un alternativa interesante en niños, en los que se ha visto una sensibilidad más baja (75%) con el test de aliento en menores de 6 años (67). El test de antígeno en heces tiene un alta precisión, cercana al 100%, en la confirmación de erradicación (68). Entre las desventajas de este método se encuentran: la influencia de medicaciones como antibióticos, IBPs y N-acetylcisteina; el sangrado gastrointestinal; así como la recogida y conservación de la muestra (temperatura, medio de transporte y tiempo hasta procesado) (61).

### 3.1.3 Tests serológicos

Los tests serológicos se basan en la detección de anticuerpos IgG frente a HP. Se han usado fundamentalmente en cribado poblacional debido a que son baratos, rápidos y bien aceptados por los pacientes (61). Su principal inconveniente radica en que no diferencia entre infección pasada y activa, por lo que no es un test válido para confirmar erradicación. Una sus mayores ventajas es la posibilidad de detectar anticuerpos frente a proteínas que han demostrado aportar mayor virulencia a HP, como son CagA, VacA y GRoEL, pudiendo seleccionar pacientes de alto riesgo de desarrollar cáncer gástrico (69). Otras de las ventajas de este test es que a diferencia de los anteriores no se ve afectado por sangrado gastrointestinal, la presencia de gastritis atrófica o el uso concomitante de IBP o antibióticos (61).

### 3.2 Métodos endoscópicos

Entre los métodos endoscópicos el principal inconveniente es la distribución heterogénea de HP en la mucosa gástrica, lo cual puede llevar a un error de muestro, por ello aunque el antro es el lugar más adecuado, se recomienda tomar muestras de cuerpo, sobre todo en pacientes con gastritis atrófica y metaplasia intestinal para evitar falsos negativos (70). La desventaja principal de estos métodos viene derivada de su coste, potenciales riesgos al tratarse un método invasivo y elevado consumo de recursos. Para evitar falsos negativos se recomienda suspender la toma de IBP 2 semanas antes y la de antibióticos 4 semanas antes (42), teniendo también en cuenta que la presencia de hemorragia digestiva puede ocasionar falsos negativos.



### **3.2.1 Histología**

La tinción con hematoxilina-eosina normalmente es suficiente para detectar la presencia de HP. Otra tinción habitualmente usada es la de Giemsa, preferida frente a la inmunohistoquímica por ser más simple y menos cara (71). En este campo se ha desarrollado también la hibridación in situ con inmunofluorescencia, técnica que además de diagnosticar la presencia de HP, puede detectar las cadenas resistentes a claritromicina, con importantes implicaciones en cuanto al tratamiento (72).

### **3.2.2 Test rápido de ureasa**

Se trata del método más utilizado de los test invasivos en la práctica clínica debido que es barato, rápido, fácil de realizar, muy específico y ampliamente disponible (61). Se basa en la actividad de la ureasa, en presencia de una muestra de mucosa gástrica convierte el reactivo de urea en amonio, llevando a un incremento en el pH que provoca un cambio de color (73). Existen distintos formatos con base de gel (Clo-test, HpFast), base de papel (PyloriTek, ProntoDry) y base líquida (UFT300, EndoscHp), con una sensibilidad del 85-95% y una especificidad del 95-100% (61).

### **3.2.3 Cultivo**

El cultivo de mucosa gástrica ha demostrado una excelente especificidad (100%), aunque una menor sensibilidad (85-95%), debida en parte a que su cultivo requiere medios especiales de transporte, temperatura adecuada y ambiente microaerófilo (74). Aunque se trata de un método que consume tiempo, es laborioso y caro, su capacidad para mostrar la sensibilidad antibiótica lo hacen especialmente útil en el escenario de resistencias

antibióticas actuales, recomendándose su realización en áreas donde las resistencias a claritromicina sean mayores del 20% o tras fallo de una segunda línea de tratamiento (42). Para intentar evitar uno de los mayores inconvenientes del cultivo que es la realización de una gastroscopia, se desarrolló un técnica denominada prueba del hilo o enterotest (75), que consiste en la ingestión de una cápsula de gelatina unida a un hilo de nylon con gran capacidad absorbente en su parte distal con el que se extraen secreciones gástricas para su posterior cultivo, con una sensibilidad que varía del 37 al 97% (76, 77).

### **3.2.4 Reacción en cadena de la polimerasa**

Entre las ventajas de esta técnica se encuentran la necesidad de una presencia menor de bacterias en las muestras, la obtención de rápidos resultados y la no necesidad de procesado especial para su transporte (61). Además combina la capacidad de detectar mutaciones implicadas en las resistencias antibióticas, así como la identificación de factores de virulencia como CagA y VacA (78). El principal inconveniente de este método es el elevado coste, así como la necesidad de equipamiento específico y de expertos en técnicas moleculares.

Tabla 2. Métodos diagnósticos.

Métodos directos	Métodos indirectos
Cultivo	Test de urea respirada (C13/C14)
Histología	Test serológicos
Test rápido de la ureasa	Test de antígeno en heces
Reacción en cadena de la polimerasa	

#### 4. TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo para la infección por *Helicobacter pylori* debería combinar una alta tasa de erradicación (próxima o superior al 90%) y una corta duración, con un buen perfil de efectos secundarios y bajo coste. En este sentido se han desarrollado distintas pautas de tratamiento.

##### 4.1 Triple terapia

La triple terapia (TT) que incluye la combinación de un inhibidor de la bomba de protones junto con claritromicina y amoxicilina o metronidazol (en alérgicos a la penicilina), ha sido la más aceptada universalmente desde que se propuso en la primera conferencia de Maastrich (79). Sin embargo, la eficacia de esta terapia ha descendido en los últimos años, con tasas de erradicación que en algunos trabajos no alcanzan el 70% (80, 81), y en dos metaanálisis que incluían más de 53000 pacientes (82, 83), la tasa de curación fue menor al 80%, cifra mínima recomendada en cualquier infección bacteriana. Esta pérdida de eficacia se ha visto que está relacionada con el aumento de la tasa de resistencia a claritromicina, por esta razón el último consenso europeo (31) recomienda

abandonar su uso en áreas geográficas con tasas de resistencia a claritromicina mayores del 15%, salvo que se pauté guiada por antibiograma.

En España, los trabajos publicados en los últimos años sobre la eficacia de la TT (84-86), muestran porcentajes de erradicación inferiores al 80%. Esto ha llevado a que en la recientemente publicada IV conferencia de consenso española sobre manejo de la infección por *Helicobacter Pylori* (87) la recomendación sea abandonar esta terapia como primera línea en nuestro medio.

En este escenario, se han propuesto alternativas como la terapia secuencial o la cuádruple terapia, con o sin bismuto.

#### **4.2 Terapia secuencial**

La terapia secuencial (TS) fue introducida en el año 2000 por un grupo italiano. En su trabajo, Zullo y col. (88) usaban un IBP + amoxicilina durante 5 días seguido de IBP + claritromicina + tinidazol los siguientes 5 días. Su mecanismo de acción se basa en que el uso de amoxicilina antes de la claritromicina reduce la resistencia a ésta última, por medio de la alteración de las paredes celulares, consiguiendo la reducción de las bombas de flujo, uno de los principales mecanismos responsables de la resistencia a claritromicina (89).

Múltiples trabajos han comparado la eficacia de la triple terapia con la terapia secuencial. En el metaanálisis de Gatta y col (90) que incluía 10 ensayos randomizados con más de 3000 pacientes, la odds ratio de la TS comparada con la TT fue de 2.99 (95% IC: 2.47-3.62). Cuando se analizaba el subgrupo de

pacientes con resistencia a claritromicina esta odds ratio aumentaba al 10.21 (95%IC: 3.01-34.58) a favor de la TS.

Uno de los inconvenientes de esta terapia es que los estudios más recientes muestran tasas más bajas de curación e incluso alguno de ellos no muestra diferencias entre ambas terapias (91). De tal manera que en un reciente metaanálisis (92) que incluye 36 ECR, con un total de 10316 pacientes, aunque se continuaba viendo una diferencia en favor de la terapia secuencial, la OR disminuía a 1.14 (95% IC 1.09-1.17). Las tasas globales de erradicación fueron del 84.1% en el grupo de TS, frente a 75.1% en TT.

En los distintos trabajos no se observan diferencias significativas en cuanto a los efectos secundarios, ni en cuanto a la adherencia, aunque es de esperar que en la práctica clínica, al tratarse de unas pautas más complejas, pueda verse reducida la adherencia terapéutica (93). Además de la complejidad de la posología, otras limitaciones de este régimen son la falta de evidencia en trabajos realizados fuera de un área geográfica como es Italia, la falta de validación en práctica clínica, la limitación en alérgicos a penicilina y la falta de opciones de rescate tras fallo de tratamiento (93).

### **4.3 Terapia concomitante**

La terapia concomitante, también llamada cuádruple terapia sin bismuto, consiste en la utilización simultánea de un IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol . Es la recomendada actualmente como tratamiento empírico de primera línea en nuestro medio (87). Esta pauta ha demostrado su superioridad frente a la TT. En un metaanálisis publicado en 2009 (94), la odds ratio por intención de tratar era de 2.86 (95% IC, 1.73-4.43) y por protocolo de 3.52 (95% IC, 1.95-6.83), con unas tasas de erradicación globales entorno al 90%.

Posteriormente, una revisión sistemática realizada por Gisbert y Calvet (95), que incluía 19 estudios, con 2070 pacientes, revelaba una tasa de curación (por intención de tratar) del 88% versus 78% con TT. Trabajos más recientes realizados en España (96-98)(96) muestran tasas de erradicación por encima del 90% con la terapia concomitante. Aunque la idea inicial de esta terapia era la de reducir la duración del tratamiento (99, 100), en esta revisión se comprobó que las pautas más cortas tenía una menor tasa de curación: 3 días (85%), 4 días (88%), 5 días (83%), 7 días (91%) y 10 días (90%).

Uno de los escenarios importantes para valorar el papel de las nuevas terapias es la existencia de resistencias duales (a claritromicina y metronidazol de forma simultánea). Los trabajos realizados evaluando esta cuestión tienen un número limitado de participantes, Georgopoulos y col. (101) los agruparon mostrando un 78% de éxito en el caso de TC, y un 33% en el caso de la TS.

Los resultados de los estudios que comparan la eficacia de la TC frente a la TS son heterogéneos. Mientras que en algunos trabajos no se observan diferencias entre ambas pautas (102-104), en otros se observan diferencias significativas a favor de la terapia concomitante (98, 105-106). No obstante, el tratarse de una pauta menos compleja, y tener un mejor perfil en presencia de resistencias antibióticas, hacen que la terapia concomitante sea la que se postule como alternativa a la triple terapia como primera línea de tratamiento.

#### **4.4 Cuádruple terapia con bismuto**

La terapia de subcitrato de bismuto junto con IBP, metronidazol y tetraciclina, contiene fármacos como el bismuto o la tetraciclina frente a los que HP muestra de forma excepcional resistencia (107). En el metaanálisis de Venerito et al, que incluía 12 ECR, la tasa de erradicación que se alcanzó fue de

77,6%, en terapias de 10 días de duración (108). Aunque en algunos países como China, debido a la alta tasa de resistencia a claritromicina, esta terapia que se usa actualmente como primera línea, en nuestro medio su uso se ha visto limitado por la falta de disponibilidad de la tetraciclina (87). En 2011 se publicó en Lancet (109) un ensayo multicéntrico con una nueva formulación galénica (pylera ®) que contiene bismuto, metronidazol y tetraciclina con tasas de erradicación por intención de tratar del 80%, que aumentaban al 90% cuando se confirmaba con un único test del aliento. Entre sus principales inconvenientes se encuentra el coste (62,44 euros más el coste del IBP, 25,10 euros en el caso de utilizar esomeprazol 40), no se reduce el número de comprimidos, en total 130 comprimidos, ni tampoco el número de días, existen estudios en marcha para valorar si 14 días mejora la tasa de erradicación.

La adición de bismuto a un régimen triple, conocido como BECA (esomeprazol, amoxicilina y claritromicina o metronidazol) también ha mostrado buenos resultados en áreas de alta resistencia a claritromicina, con tasas de erradicación de entorno al 95% por protocolo, y entorno al 90% por intención de tratar (110).

#### **4.5 Optimización de los tratamientos**

Entre las estrategias que se han evaluado para aumentar la eficacia de la triple terapia están: el incremento en la duración del tratamiento, , viéndose un aumento de hasta el 6% al pasar a una duración de 14 días (111, 112). El uso de probióticos se ha evaluado en múltiples trabajos, con distintas cepas y pautas, mostrando en términos generales un aumento en las tasas de erradicación y un descenso el porcentaje de efectos adversos (113-116). Entre los inconvenientes de su uso se encuentra su coste y el añadir complejidad al tratamiento (117). Por último, el aumento de la dosis de IBP también se ha visto que aumenta la tasas

de erradicación (118), habiéndose cifrado este aumento en un 6-10% más que con la terapia estándar.

#### **4.6 Otras alternativas**

La terapia con IBP + amoxicilina + levofloxacino ha mostrado buenos resultados con tasas de respuesta del 75-80% tras fallo de un tratamiento erradicador (119-122). Sin embargo, se ha visto reducida su efectividad en estudios más recientes, debido probablemente al aumento en la tasa de resistencias a quinolonas (123). En este sentido se han explorado otras alternativas como añadir bismuto a la misma pauta: BELA (IBP + amoxicilina + levofloxacino + bismuto), observándose tasas de curación por encima del 90% tras fallo de TT o TC, en un estudio llevado a cabo en España con 200 pacientes a los que se le pautó el tratamiento durante 14 días, y asociando esomeprazol 40 cada 12 horas (124). Otra alternativa que se ha mostrado eficaz cuando falla el tratamiento erradicador de primera línea con TT es la terapia cuádruple con bismuto, con tasas de erradicación en este escenario del 78% (122).

La terapia híbrida, que consiste en la combinación de 7 días con terapia dual: IBP + amoxicilina, seguida de otros 7 días de IBP + claritromicina + amoxicilina + metronidazol, ha mostrado buenos resultados en primera línea, incluso en áreas geográficas con alta tasa de resistencia a claritromicina y metronidazol como son España e Italia. Así se objetivó en un ensayo de no inferioridad llevado a cabo por Molina-Infante y col (97) en el que se observaron tasas de curación del 92% por protocolo, y 90 % por intención de tratar. En este mismo trabajo no se observaron diferencias con la terapia concomitante optimizada (doble dosis IBP + 14 días).



Debido a sus potenciales efectos adversos, elevado coste, y al riesgo de desarrollo de resistencias, las terapias con rifabutina se han restringido al fallo de al menos, dos tratamientos erradicadores previos (42). Incluso en este difícil escenario, las terapias que contienen rifabutina añadida a IBP y amoxicilina consiguen rescatar el 70% de los pacientes que habían fracasado en 2 terapias previas (125-127), y hasta el 50% tras 3 fallos previos (128).

Otra estrategia propuesta, sobre todo en áreas de elevadas resistencias, es la terapia guiada por susceptibilidad antibiótica. Zhou y col (129) compararon la terapia guiada por antibiograma versus triple más bismuto versus concomitante observando tasas de respuesta por intención de tratar de 93.3% vs 87% vs 87.4%, con una diferencia significativa de efectos adversos a favor del grupo con terapia dirigida. En un reciente trabajo publicado por nuestro grupo (130) se comparó la terapia guiada frente a tratamiento concomitante observándose diferencias significativas a favor de la primera. Este beneficio de la terapia guiada se ha corroborado en otros trabajos (131-133). En una revisión que incluía 12 ERC comparando la terapia empírica frente a la guiada por susceptibilidad antibiótica (134) se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del antibiograma en primera línea, pero no en segunda línea. Hasta el momento no se ha extendido su uso debido fundamentalmente a la necesidad de realizar gastroscopia para la obtención de muestra, que es un método invasivo, costoso y consumidor de tiempo.

Tabla 3. Resumen de tratamientos (recomendaciones según la IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*).

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

IBP: inhibidor de la bomba de protones

## 5. NUEVAS ALTERNATIVAS

El importante número de afectados a nivel mundial, las enfermedades relacionadas con la infección por HP, el aumento de las resistencias antibióticas y los efectos adversos relacionados con el tratamiento antibiótico, han llevado a buscar alternativas como la inmunización para la profilaxis de esta infección. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico en fase III (135), en el que se aleatorizaba a 4464 individuos de entre 6-15 años a recibir una vacuna oral recombinante (basada en una subunidad de ureasa B unida a una enterotoxina termolábil derivada de *Escherichia coli*), con un seguimiento de tres años que mostraba un 71,8% de efectividad, con un buen perfil de seguridad. Estos prometedores resultados deben aún comprobarse si se mantienen a largo plazo y si son reproducibles en población adulta.

## 6. RESISTENCIAS

Las causas de fallo de tratamiento en cualquier infección pueden ser debidas a factores relacionados con el huésped, factores relacionados con el microorganismo o factores relacionados con el tratamiento. La resistencia antibiótica es ampliamente reconocida como la casusa principal del fallo del tratamiento en la infección por HP. Se han descrito múltiples mecanismos por los que esta bacteria desarrolla resistencias, entre los más importantes están: reducción de la afinidad a las dianas debidas a cambios en la estructura o actividad de las proteínas implicadas, descenso de la permeabilidad de la membrana y activación de los sistemas de bombas de flujo (136).

Estas resistencias deben considerarse como algo dinámico, puesto que no cambian sólo entre distintas áreas geográficas, sino también entre distintos períodos de tiempo en una misma área geográfica (137).

Dado que la claritromicina es un antibiótico de potente acción frente al HP, el porcentaje de resistencias a ésta, será clave en la efectividad del tratamiento, hasta tal punto, que las recomendaciones hechas en la última conferencia europea de consenso sobre manejo de HP (42), se basan en la prevalencia de resistencia a claritromicina para la elección del tratamiento de primera línea.

En Europa nuevamente se observan diferencias entre las distintas áreas, observándose en los últimos años un porcentaje de resistencias a claritromicina que va desde el 5.9% en Noruega (138), a tasas del 35.2%, 35.6% y 34.7%, en Italia, España y Portugal respectivamente (139-141). En un estudio realizado en China (142) que incluía más de 17.000 pacientes, la resistencia a claritromicina era del 21.5 % y a metronidazol 95.4%. En este mismo trabajo se observó una asociación entre la resistencia al levofloxacino y a la claritromicina, y una correlación negativa entre las resistencias a levofloxacino y metronidazol.

La resistencia a metronidazol es la más común, observándose más frecuentemente en países en vías de desarrollo, en probable relación con su frecuente uso en infecciones ginecológicas, dentales y parasitarias (137), yendo desde el 10.1% en Holanda (143) al 85% en Cuba y Senegal (144, 145).

En otros antibióticos como la amoxicilina, la aparición de resistencias es extremadamente baja en países de Europa y Norte América 0%-11.7% (146) (147).

Entre los antibióticos más usados en el tratamiento de la infección por HP la tetraciclina tiene una baja tasa de resistencias, cifrándose en una reciente revisión (137), en un 11.5% a nivel mundial. Otro antibiótico con baja tasa de resistencias (1-14.4%) (148,149) es la rifabutina, aunque su uso es limitado

debido a sus potenciales efectos secundarios.

El uso generalizado de antibióticos en los niños podría acrecentar el problema favoreciendo el desarrollo de resistencias. En un estudio realizado en una cohorte de niños de entre 0-16 años en China (150), las resistencias observadas fueron especialmente altas claritromicina (84.9%), azitromicina (87.7%), metronidazol (61.6%), levofloxacino (13.7%), y rifampicina (6.8%). La resistencia simultánea a dos antibióticos alcanzó el 46.6%. Esta relación entre antibióticos consumidos y desarrollo resistencia fue analizada por Megraud et al (151) en un trabajo multicéntrico que incluyó 18 países europeos, y más de 2000 pacientes, en el que se estudiaron las resistencias antibióticas, y la toma ambulatoria de antibióticos previos. Se observaron unas tasas de resistencia globales de 17.5% para claritromicina, 14.1% para levofloxacino y 34.9% para metronidazol, observándose diferencias estadísticamente significativas en la resistencia a claritromicina en países del norte (< 10%), frente al resto, y observándose una asociación significativa entre el uso previo de quinolonas y la proporción de resistencias a levofloxacino, así como entre el uso de macrólidos de larga acción y la resistencia a claritromicina.

Este aumento de resistencias, lleva a un mayor índice de fracaso de las terapias clásicas, y por tanto, hace necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas.

Tabla 4. Resumen resistencias antibióticas según áreas geográficas.

Países	Año	Número	Cl (%)	Am (%)	Me(%)	Tet (%)	Lev
China (142)	2013	17731	21.5	0.1	95.4	-	20.6
Irán (152)	2012	150	34	10	78.6	9.3	5.3
Corea (153)	2013	165	11.5	2.45	50.7	0	24.55
Cuba (144)	2010	40	10	-	85	-	-
Brasil (154)	2013	77	19.5	10.4	40	0	-
Senegal (145)	2013	108	1	0	85	0	15
Sudáfrica (155)	2014	1651	6.7	-	29.4	-	-
Noruega (138)	2012	102	5.9	0	22.5	0	-
España (140)	2010	118	35.6	-	-	-	-
España (156)	2011	71	14.7	1.4	45.1	0	14.5
Portugal (141)	2011	1115	34.7	0	13.9	0	-
Holanda (143)	2014	417	6.14	-	10.1	-	-

Cl: calitromicina; Am: amoxicilina; Me: metronidazol; Tet: tetraciclina; Lev: levofloxacino.

# HIPÓTESIS

La tasa de erradicación será mayor en pacientes a los que se ha pautado cuádruple terapia, que en pacientes a los que se haya pautado triple terapia.

El conocimiento de la susceptibilidad antibiótica previo a la indicación del tratamiento hará aumentar la tasa de erradicación.

La prevalencia de resistencia a claritromicina y metronidazol en nuestro medio es elevada.



# **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

1. Determinar la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* en nuestro medio con las distintas pautas de tratamiento.

### **Objetivos secundarios**

1. Valorar la eficacia del conocimiento de la susceptibilidad antimicrobiana en el tratamiento del *Helicobacter pylori* en primera línea.
2. Comparar los efectos secundarios derivados de las distintas terapias.
3. Identificar factores que puedan influir en la tasa de erradicación.
4. Conocer la resistencia a los antibióticos habitualmente utilizados frente a *Helicobacter pylori* en nuestro medio.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio prospectivo, analítico, observacional de diseño de cohortes.

## **1. PACIENTES**

Se incluyeron de forma prospectiva los pacientes tratados con infección por *Helicobacter pylori* en cinco consultas de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Donostia (Gipuzkoa), entre Diciembre de 2013 y Enero de 2016.

## **2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Tener realizado un método diagnóstico (test de urea respirada, test serológico, estudio histológico, antígeno en heces, cultivo o test rápido de ureasa) con resultado positivo.

Ser mayor de 14 años

## **3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes sin indicación de tratamiento de *Helicobacter pylori*.

Pacientes que rechacen el tratamiento.

Pacientes que no den su autorización para ser incluidos en el registro.

Pacientes con alergias a antibióticos.

## **4. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN**

A todos los pacientes que fueron sometidos a la realización de una endoscopia digestiva alta se le tomaron 4 biopsias, 2 de antro y 2 de cuerpo.

Para el análisis histológico se llevó a cabo tinción de rutina con Giemsa.

La sensibilidad a amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina y levofloxacino fue evaluada usando la tiras E-test (bioMérieux SA, Marcy

l'Etoile, France) sobre placas agar Brucella con sangre de caballo hemolizada al 5% y 1% Vitox, e incubadas a 37°C durante 48-72 h bajo condiciones microaerófilas con 80% de humedad. Los puntos de corte utilizados para definir la resistencia antibiótica fueron, concentración inhibitoria mínima: metronidazol ( $\geq 4$  mg/dl), claritromicina ( $\geq 1$  mg/L), levofloxacin ( $\geq 2$  mg/L), tetraciclina ( $\geq 4$  mg/L) y amoxicillin ( $\geq 1$  mg/L).

Para el test de urea respirada se utilizó un 100 mg-UBTest (Otsuka Pharmaceutical Europe, Barcelona, España), la muestras fueron analizadas usando el espectómetro de masa (NDIRS, Otsuka Pharmaceutical) y fueron consideradas positivas cuando el valor final (diferencia entre valor basal y posterior) estaba por encima de 2.5 unidades delta ( $>2,5\%$ ).

El test rápido de ureasa utilizado fue el CLOTest Halyard (Halyard Belgium BVBA, Zaventem, Belgium), con lectura a las 24 horas, considerándose positivo cuando el gel viraba a color rosa.

La detección de antígeno en heces se llevo a cabo mediante inmunocomatografía (Francisco Soria Melguizo, SA).

Para la realización de serología se utilizó: Vidas *H. pylori* IgG, técnica ELFA: enzyme-linked fluorescence assay.

A todos los pacientes antes de realizar un procedimiento diagnóstico se les indicó la suspensión del IBP al menos 2 semanas antes, y evitar la toma de antibióticos 4 semanas antes de la realización del test de aliento.

## 5. TRATAMIENTOS UTILIZADOS

Según la sensibilidad antibiótica en los casos en los que se realizó cultivo o las recomendaciones existentes en el momento del tratamiento, en los casos de tratamiento empírico, se pautaron:

- Triple terapia con claritromicina: IBP , amoxicilina 1 g/12 h, claritromicina 500 mg/12 h.
- Triple terapia con levofloxacino: IBP, amoxicilina 1g/12 h, levofloxacino 500 mg/12h.
- Cuádruple terapia sin bismuto: IBP, amoxicilina 1 g/12 h, claritromicina 500 mg/12 h, metronidazol 500 mg/12 h.
- Cuádruple terapia con bismuto: IBP, amoxicilina 1 g/12 h, claritromicina 500 mg/12 h, subcitrate de bismuto 240 mg/12 h.
- Triple terapia con rifabutina: IBP, amoxicilina 1 g/12 h, rifabutina 150 mg/12h.
- El tipo y dosis de IBP, la duración del tratamiento y la adición de probiótico fue decido según criterio médico.

## 6. VARIABLES RECOGIDAS

### 6.1 Variables independientes

Se recogieron datos demográficos: fecha de nacimiento y sexo; y datos relativos al manejo de la infección por *Helicobacter pylori*: métodos diagnósticos, indicación de tratamiento, terapia utilizada, IBP utilizado, duración del tratamiento, uso de probiótico y resistencias antibióticas en aquellos a los que se realizó cultivo.

### 6.2 Variables dependientes

Se recogieron los efectos adversos de los tratamientos (tipo, intensidad y duración). La recogida se realizó en la visita de control tras realizar el test de aliento de control post-tratamiento.

Se recogió el éxito (erradicación) o fracaso del tratamiento utilizado. A todos los pacientes se les indicó la realización de un método diagnóstico de control de la erradicación (test de aliento con C13 o bien cultivo/histología en aquellos casos que precisasen una endoscopia de control) a las 4-6 semanas tras la finalización del tratamiento, definiéndose la erradicación como el resultado negativo de un método diagnóstico realizado al menos 4 semanas tras la finalización del tratamiento.

## 7. REGISTRO DE DATOS

Los datos obtenidos fueron registrados en AEG-RedCap, plataforma online de investigación colaborativa promovida por la Asociación Española de Gastroenterología, en el Registro Europeo de manejo de pacientes con *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg). Este registro es un proyecto que está en marcha desde Mayo de 2013 en el que se registran de forma prospectiva las decisiones tomadas en pacientes con *Helicobacter pylori* en la práctica clínica habitual, y sus resultados. Son excluidos pacientes que estén formando parte de un ensayo clínico, al tratarse de práctica clínica habitual. Los reclutadores de este registro pueden solicitar datos locales para su análisis previa aprobación de del comité científico del Hp-EuReg.

A todos los pacientes se les informaba de los posibles efectos de la medicación. La existencia de efectos adversos se recogía en la historia después de entrevistar al paciente en la visita tras realizar el método de control de la erradicación. La clasificación de los efectos adversos en leves, moderados o graves, fue realizada por el médico en función de la intensidad de los síntomas que refería el paciente. Se consideró adherencia completa el tratamiento la toma referida por el paciente del 100% de la medicación prescrita.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descripción de variables continuas con media y desviación estándar.

Descripción de variables cualitativas con porcentajes.

Para el análisis bivariado se han comparado proporciones con el test de Fisher en caso de variables dicotómicas y con Chi cuadrado en caso de más de dos categorías.

La comparación de medias se ha realizado con t de student.

Se realizó un análisis mediante regresión logística para aquellas variables que tenían relevancia clínica y significación estadística en el análisis univariable.

Se consideraron con significación estadística aquellos valores de p inferiores a 0.05.

Todos los análisis se realizaron empleando el paquete estadístico IBM para ciencias sociales SPSS® versión 23.



# **RESULTADOS**

Se registraron un total de 692 pacientes con infección por *Helicobacter pylori* a los que se pautó tratamiento erradicador en nuestro medio. De ellos el 60,75% fueron mujeres, con una edad media de 49,12 años (D.E 15,12).

## **1. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA.**

Se incluyeron un total de 595 pacientes a los que se pautó tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* de primera línea. El 60,2% de los pacientes fueron mujeres (358). La media de edad fue de 49,73 años (D.E 15,911).

### **1.1 Métodos diagnósticos.**

#### **1.1a Métodos utilizados en el diagnóstico de la infección**

En cuanto a las pruebas utilizadas para el diagnóstico de la infección, a 244 pacientes (41%) se realizó cultivo, a 217 pacientes (36,5%) se realizó histología, a 187 pacientes (31,4%) se realizó test aliento con C13, a 88 pacientes (14,8%) se realizó test de ureasa, a 6 pacientes (1%) se realizó serología y a 3 (0,5%) pacientes Ag en heces monoclonal.

#### **1.1b Métodos utilizados en el control de la erradicación**

Del total de 595 pacientes, a 31 pacientes se les perdió el seguimiento, y 564 hicieron test de confirmación de erradicación, en 558 (98,9%), se realizó test aliento C13, en 5 pacientes (0,9%) se realizó test rápido de ureasa y en 1 (0,2%) se realizó cultivo.

## 1.2 Tratamientos utilizados.

De los 595 pacientes incluidos con tratamiento erradicador de primera línea para HP, 335 sujetos (56,3%) fueron tratados con triple terapia con claritromicina y 260 (43,7%) con cuádruple terapia concomitante sin bismuto.

En el grupo de pacientes que recibió triple terapia la media de edad fue de 51,19 años (D.E 15,43), y el 61,4% mujeres.

En el grupo de pacientes que recibió cuádruple terapia, la media de edad fue 47,98 años (D.E 16,36), con un 58,7% de mujeres. No existiendo diferencias significativas en cuanto a la edad y sexo entre ambos grupos ( $p= 0.234$ ).

## 1.3 Indicaciones de tratamiento.

Las indicaciones más frecuentes por las que se pautó tratamiento erradicador fueron: dispepsia no investigada (314; 52,8%), dispepsia funcional (103; 17,3%), gastritis/duodenitis erosiva (50; 8,4%), control gastritis crónica (33; 5,5%) y úlcera duodenal (33; 5,5%).

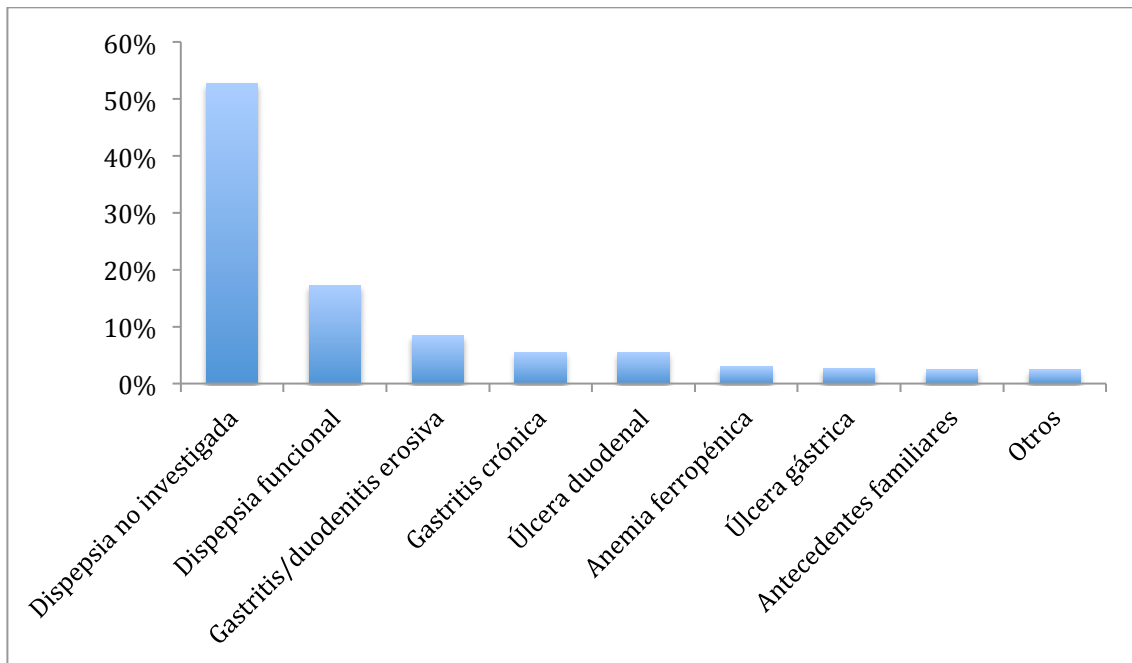


Figura 1. Indicaciones de tratamiento erradicador en primera línea.

## 1.4 Tasa de erradicación

### 1.4.1 Tasa de erradicación global

De forma global, de los 595 pacientes incluidos: en 31 pacientes se perdió el seguimiento. En 468 individuos se erradicó: 82,9% por protocolo (78,7% por intención de tratar).

### 1.4.2 Tasa de erradicación según régimen utilizado

La eficacia del tratamiento erradicador de primera línea con triple terapia fue del 80,2% frente al 86,7% en el grupo de cuádruple terapia ( $p=0,028$ ).

### 1.4.3 Influencia del cultivo en la tasa de erradicación

Dentro del grupo de triple terapia, cuando se separa a los pacientes entre aquellos que tienen cultivo y los que no, el porcentaje de erradicación baja al 65,3% en aquellos pacientes a los que no se realizó antibiograma previo, y asciende al 87% si la terapia fue guiada por susceptibilidad antibiótica ( $p < 0,005$ ).

En el grupo de la cuádruple terapia no se observaron diferencias significativas entre los que tenían cultivo previo y los que no (81,8% vs 86,9%) ( $p=0,445$ ), aunque el número de pacientes a los que se había pautaado cuádruple terapia con cultivo previo era muy escaso ( $n: 11$ ).

#### **1.4.4 Influencia del IBP en la tasa de erradicación.**

El IBP más utilizado fue el pantoprazol, que se usó en 403 pacientes (71,5%), seguido por el omeprazol pautaado a 123 pacientes (21,8%), el esomeprazol a 26 pacientes (4,6%), el lansoprazol a 10 pacientes (1,8%) y el rabeprazol a 2 pacientes (0,4%). En todos los casos se usaron a doble dosis.

De forma global se observó una mayor tasa de erradicación en el grupo de esomeprazol (88,5%), seguido de pantoprazol (87,6%), lansoprazol (80%) y omeprazol (67,5%). Debido al escaso número de pacientes con otros IBP, se comparó la tasa de erradicación en pacientes en los que se había usado el pantoprazol, frente a los que se usó omeprazol, observando diferencias estadísticamente significativas (87,6% vs 67,5%,  $p < 0,005$ ).

Separando a los pacientes por régimen utilizado, se mantenían las diferencias en el grupo de triple terapia, 86,95% de erradicación en el grupo de pantoprazol frente al 59,2% en el grupo de omeprazol ( $p < 0,005$ ). Mientras que en el grupo que recibió cuádruple terapia, aunque se observaba una mayor tasa de erradicación en el grupo de pantoprazol (88,5%), que en el grupo de omeprazol (80,9%), esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,218$ ).

#### 1.4.5 Influencia de la duración del tratamiento

En nuestra serie, en un alto porcentaje de pacientes (94,4%) se pautó un régimen con duración de 10 días, a un 4,2% se le indicó una duración de 14 días, y a un 1,6% una duración de 7 días.

De forma llamativa se observó una tasa de erradicación del 16,7% en el grupo de pacientes con terapia erradicadora de 7 días. Todos ellos pertenecían al grupo de triple terapia, aunque el número era escaso, solamente 6 pacientes.

Entre 10 y 14 días no se observaron diferencias estadísticamente significativas, debido que el número de pacientes con régimen de 14 días era mucho menor (24 pacientes), aunque si se observó una tendencia a aumentar la tasa de erradicación en las terapias de mayor duración, 83,3% en el grupo de 14 días versus 81,3% en el grupo de 10 días en el régimen de triple terapia. 94,4% en el grupo de 14 días versus 86,8% en el grupo de 10 días en el régimen de cuádruple terapia ( $p=0,022$ ).

#### 1.4.6 Influencia del uso de probióticos

El uso de probióticos asociados al tratamiento erradicador fue muy limitado en esta serie, habiéndose pautado a un total de 10 pacientes, 4 en el grupo de triple terapia, y 6 en el grupo de cuádruple terapia. De forma global la tasa de erradicación fue del 80,35% en el grupo con uso de probiótico frente a 80% en el grupo sin probiótico ( $p=0,521$ ). Por régimen utilizado, en el grupo de triple terapia la tasa de erradicación fue del 80,4% en el grupo sin probiótico frente al 75% en el grupo con probiótico ( $p=0,585$ ). Mientras que en los

pacientes con cuádruple terapia la tasa de erradicación fue del 87,1% sin probiótico frente a 83,3% con probiótico ( $p=0,570$ ).

En cuanto a la influencia de los probióticos en la disminución de la aparición de efectos secundarios, éstos fueron más frecuentes en el grupo en el que se usó probiótico (33,3%), frente al grupo en el que no se usaron (8,6%) ( $p=0,17$ ).

Tabla 5. Tasa de erradicación en primera línea. Influencia de distintos factores en la tasa de erradicación.

	Triple terapia	Valor p	Cuádruple terapia	Valor p
<b>Global</b>	80,2%		86,7% (p 0,028)	<i>p 0,028</i>
<b>Cultivo previo/No cultivo previo</b>	87% vs 65,3%	<i>p 0,005</i>	81,8% vs 86,9%	<i>p 0,445</i>
<b>Pantoprazol/Omeprazol</b>	86,9% vs 59,2%	<i>p 0,005</i>	88,5% vs 80,9%	<i>p 0,218</i>
<b>10 días/14 días</b>	81,3% vs 83,3%	<i>p 0,542</i>	83,3% vs 87,1%	<i>p 0,170</i>
<b>Uso de probiótico/No uso de probiótico</b>	81,3% vs 83,3%	<i>p 0,320</i>	86,8% vs 94,4%	<i>p 0,570</i>

#### 1.4.7 Análisis multivariable

En el análisis multivariable se mantuvo la significación estadística en las 3 variables que la habían alcanzado en el análisis univariable, con una Odds Ratio (OR) de 2,72 (95% IC, 1,5-4,8) para el uso de cuádruple terapia, 2,66 (95% IC, 1,5-4,8) para el uso de cultivo previo y 2,72 (95% IC, 1,8-4,7) para los tratamientos que usaban pantoprazol como IBP.

## 1.5 Efectos adversos

Del total de pacientes tratados, 53 pacientes (8,9%) refirieron efectos adversos relacionados con la toma del tratamiento, en la mayoría de los casos, 45 (84,9%) leves, 7 (13,2%) moderados y 1 (1,9%) grave. La media de duración fue de 3 días (DE 1,4). 6 pacientes (0,01%) abandonaron el tratamiento debido a efectos secundarios. El porcentaje de efectos adversos fue significativamente superior de forma global en el grupo de cuádruple terapia frente al grupo de triple terapia (13,8% vs 5,1%)  $p < 0,0005$ . Cuando se analizaron por separado los distintos efectos adversos se observó que la diarrea fue hasta 4,5 veces superior en el grupo de cuádruple terapia (5,4% vs 1,2%). La dispepsia 3,2 veces superior (3,8% vs 1,2%), el dolor abdominal 3 veces superior (2,7% vs 0,9%); y las náuseas dos veces superior (2,3% vs 1,2%). En otros efectos como la pirosis (0,8% vs 0,6%), disgeusia (1,9% vs 1,8%), vómitos (1,9% vs 1,2%), astenia (0,8% vs 0,3%) y anorexia (0,8% vs 0%) no se observaron diferencias significativas.



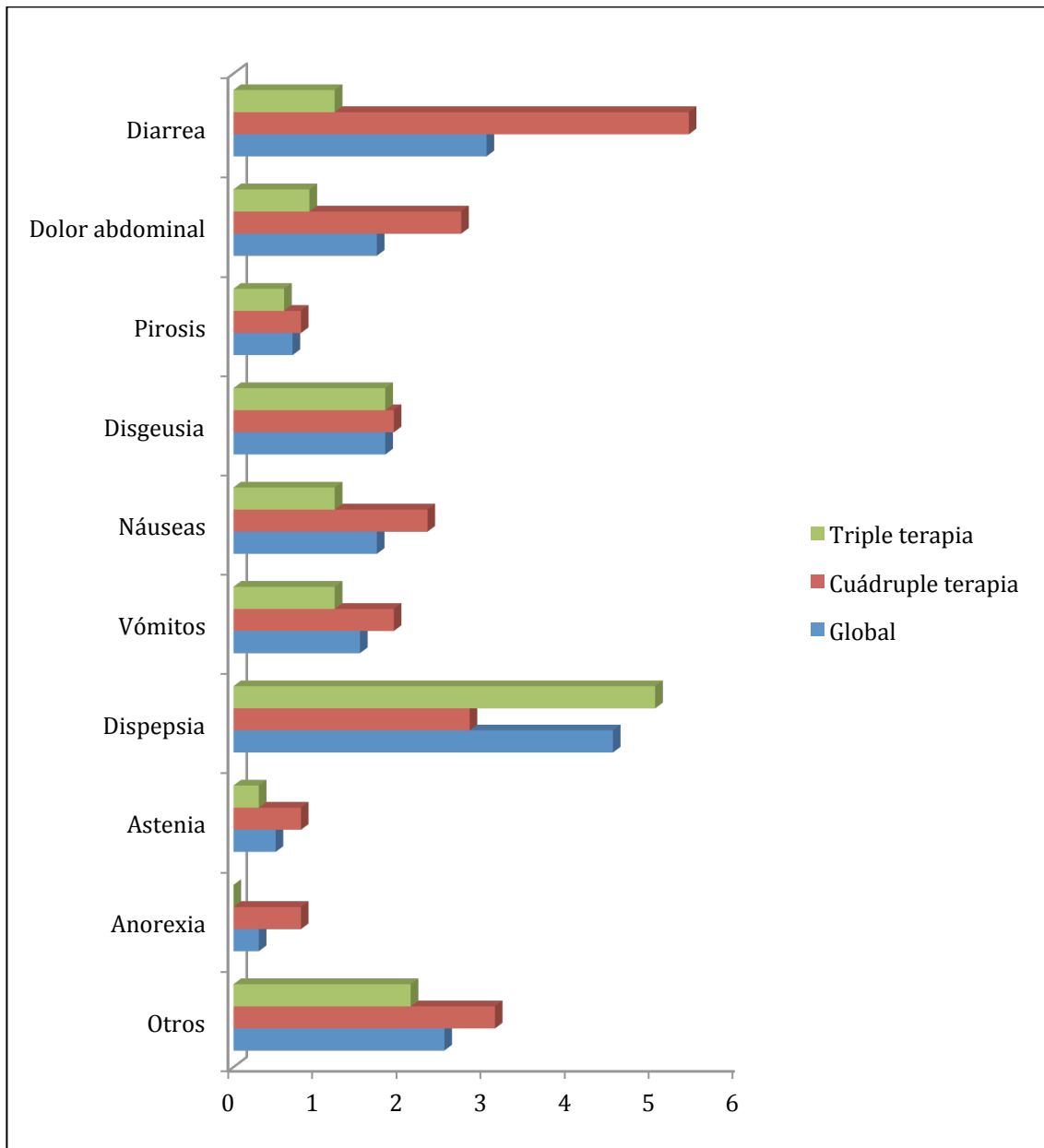


Figura 2. Efectos adversos de forma global y en relación a terapia utilizada (en porcentaje).

## **2 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA.**

Se recogieron 75 pacientes a los que se pautó tratamiento de segunda línea. La media de edad fue de 48,67 años (D.E 16,87). El 62,9% eran mujeres.

### **2.1 Métodos diagnósticos**

#### **2.1a Métodos utilizados en el diagnóstico de la infección.**

Los métodos diagnósticos usados fueron en 51 casos (68%) el test de aliento C13, en 16 casos (21,3%) el cultivo, en 7 casos (9,3%) el test ureasa y en 1 caso (1,3%) se realizó diagnóstico por histología.

#### **2.1b Métodos utilizados en el control de la erradicación.**

En el 100% de los pacientes el método usado para confirmar la erradicación fue el test de aliento con C13.

### **2.2 Tratamientos utilizados**

En la mayoría de los casos (61 pacientes, 80,26%) el tratamiento utilizado en segunda línea fue IBP + amoxicilina + levofloxacino. En 9 pacientes (11,84%) se utilizó cuádruple terapia (IBP + amoxicilina + claritromicina + metronidazol). En 3 pacientes se pautó rifabutina asociada a amoxicilina e IBP, en 3 pacientes IBP + amoxicilina + doxiciclina + bismuto y en 1 IBP + tinidazol + amoxicilina + doxiciclina.

### **2.3 Indicaciones de tratamiento**

41 pacientes por dispepsia no investigada (54,7%), 11 pacientes (14,7%) por dispepsia funcional, 5 pacientes (6,7%) por úlcera duodenal, 4 pacientes (5,3%) por antecedentes familiares de cáncer gástrico, 3 (4%) por úlcera gástrica,

4 (5,3%) por control de gastritis crónica (5,3%), 3 (4%) por anemia ferropénica, 1 (1,3%) por gastritis/duodenitis erosiva y 3 (4%) por otros motivos.

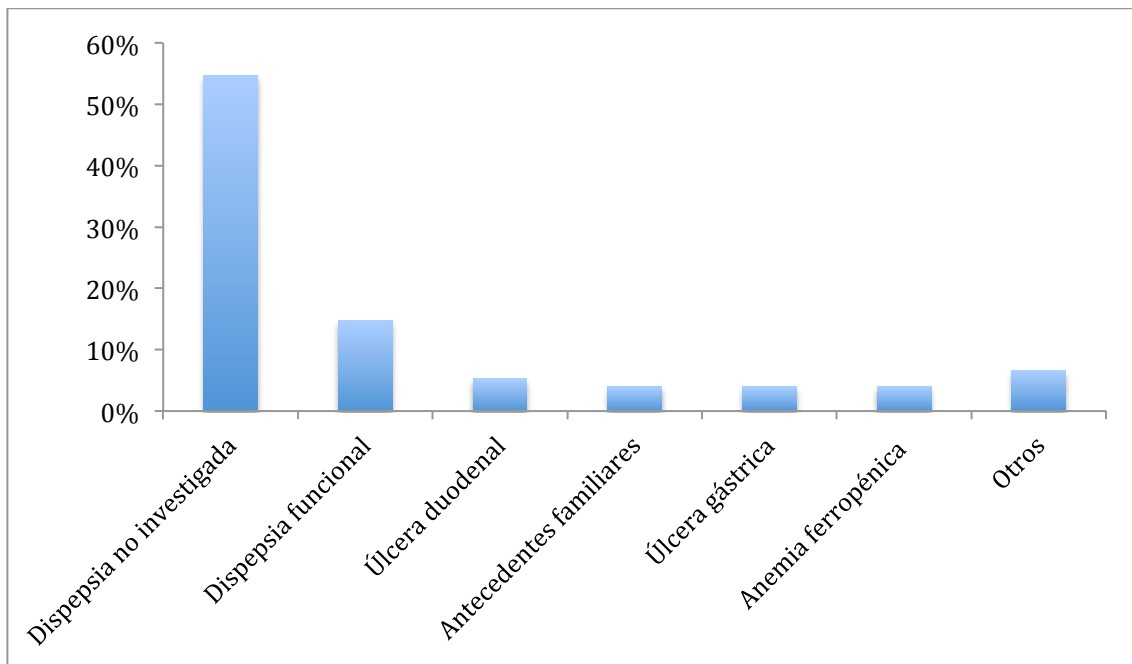


Figura 3. Indicaciones de tratamiento en segunda línea.

## 2.4 Tasa de erradicación

### 2.4.1 Tasa de erradicación global

De forma global, de los 75 pacientes incluidos: en 2 pacientes hubo pérdida de seguimiento. En 55 individuos se erradicó: 74,32% por protocolo (72,36% por intención de tratar).

### 2.4.2 Tasa de erradicación según régimen utilizado

En los pacientes tratados con IBP + Amoxicilina + Levofloxacino la tasa de erradicación fue del 73,12%, la de la cuádruple terapia sin bismuto fue del 77,78%, en los tres pacientes tratados con rifabutina (100%) se consiguió

erradicar el HP, así como en el paciente tratado con la pauta que incluía tinidazol (100%) y en 2 de los 3 pacientes tratados con la cuádruple terapia con bismuto (66,67%).

#### **2.4.3 Influencia del cultivo en la tasa de erradicación**

Si separamos a los pacientes con antibiograma previo la tasa de erradicación asciende al 81,25% (13 de 16 pacientes). Mientras que en los pacientes a los que no se realizó cultivo la tasa de erradicación fue del 70% por protocolo (42 de 60), y si excluimos los dos a los que se perdió el seguimiento 72,41% ( $p=0,537$ ).

#### **2.4.4 Influencia del IBP**

El IBP más utilizado fue el pantoprazol que se pautó a 45 (59,22%) de los pacientes, seguido del esomeprazol pautado a 16 pacientes (21,05%), el omeprazol a 13 pacientes (17,10%) y por el último el lansoprazol a 2 pacientes (2,63%). En todos los casos se utilizó a doble dosis.

La tasa de erradicación más elevada se dio en el grupo en el que se usó pantoprazol como IBP (83,7%), frente al 75% en el grupo de esomeprazol y 46,2% en el grupo de omeprazol ( $p=0,023$ ).

#### **2.4.5 Influencia de la duración del tratamiento**

En 73 de los pacientes (96,05%) se pautó una duración de tratamiento de 10 días, y en 3 casos se pautó una duración de 14 días. No se observó diferencia significativa en la tasas de erradicación entre ambos grupos.

#### 2.4.6 Influencia del uso de probióticos

En 8 pacientes a los que se pautó tratamiento de segunda línea, se asoció el uso de probiótico (casenbiotic ®), habiéndose conseguido la erradicación en los 8 casos (100%) frente a 46 del grupo sin probiótico (70,8%)  $p=0,102$ .

#### 2.5 Efectos adversos

Del total de pacientes tratados con terapia de segunda línea, 7 pacientes (9,3%) refirieron efectos adversos relacionados con la toma del tratamiento. Lo más frecuente fueron efectos adversos leves (76,3%). El resto, 23,7% fueron efectos adversos moderados, no habiéndose descrito efectos adversos graves en este grupo. La duración media fue de 4,2 días (DE 2,5). Los efectos adversos recogidos fueron las náuseas en 4 pacientes (5,3%), la diarrea en 2 pacientes (2,7%) y la dispepsia en 2 pacientes (2,7%).

### 3 TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA.

Se pautó tratamiento de tercera línea a un total de 13 pacientes, con una media de edad de 41,15 años (DE 14,13), 61,54% mujeres y 38,46% hombres.

Los métodos diagnósticos utilizados fueron el cultivo en 4 pacientes y el test de aliento C13 en 9 pacientes.

En 5 de los casos el régimen utilizado fue la asociación de rifabutina + amoxicilina + IBP, en 4 IBP + Amoxicilina + levofloxacino y en 4 IBP + Amoxicilina + metronidazol + bismuto.

Las indicaciones más frecuentes fueron la dispepsia no investigada (4 pacientes), la dispepsia funcional (2 pacientes), los antecedentes familiares de paciente), gastritis crónica (1 paciente) y déficit de B12 (1 paciente).

La eficacia global de erradicación fue del 41,7%.

La duración del tratamiento en 8 de los casos fue de 10 días y en 5 de 14 días.

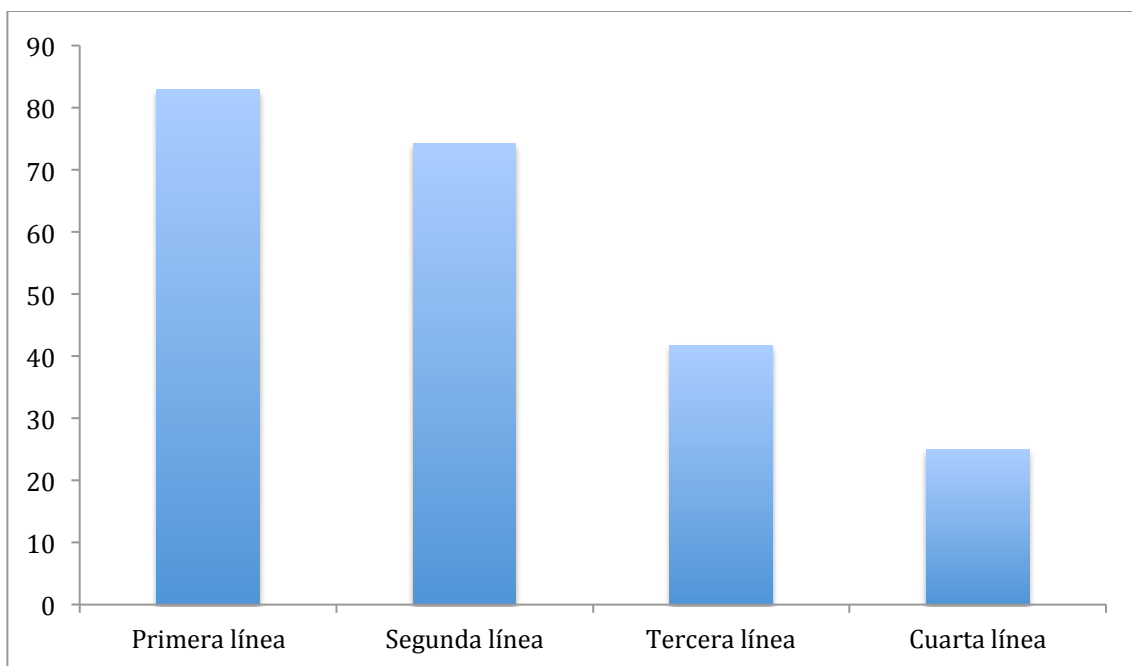


Figura 4. Tasa de erradicación según línea de tratamiento (en porcentaje).

## 4. OTRAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO.

### 4.1 Tratamiento de cuarta línea

El tratamiento de cuarta línea se pautó a 5 pacientes, 2 hombres y 3 mujeres, con una media de edad de 46,4 años (D.E 11.2).

Los métodos diagnósticos utilizados fueron el cultivo en 3 de los pacientes y el test de aliento en los 2 restantes.

Las indicaciones por las que se pautó la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* fueron la dispepsia no investigada en 2 de los casos, los antecedentes familiares de cáncer gástrico en otros 2 casos y la presencia de anemia ferropénica en un individuo.

El régimen utilizado en 3 de los casos fue IBP + rifabutina + amoxicilina y en otros dos casos IBP + Amoxicilina + doxiciclina + metronidazol + bismuto.

La duración del tratamiento fue de 10 días en 3 casos y 14 días en 2 casos.

Sólo se consiguió la erradicación en 1 caso, aquel que presentaba triple resistencia, que se trató con amoxicilina + esomeprazol + rifabutina durante 14 días. En otro caso se perdió el seguimiento, y en los 3 restantes el test de aliento de control fue positivo.

## 4.2 Tratamiento de quinta línea

Se recogieron 4 pacientes a los que se le había pautado un tratamiento de quinta línea, con una media de edad de 53,75 años (D.E 6.65), de los cuales el 100% eran mujeres.

Los métodos diagnósticos utilizados fueron el cultivo en 2 casos y el test de aliento en otros dos.

Las indicaciones fueron en dos de los casos la presencia de antecedentes familiares con cáncer gástrico y en otros dos la dispepsia (en uno de los casos funcional y en otro no investigada).

La duración del tratamiento fue en 3 casos 10 días y en 1 caso 14 días.

La terapia utilizada fue en 2 casos la combinación de IBP + levofloxacino + amoxicilina, en 1 caso IBP + amoxicilina + rifabutina y en otro caso IBP + Amoxicilina + metronidazol + bismuto.

De los 4 pacientes a los que se pautó el tratamiento del quinta línea, en 1 caso se perdió el seguimiento, en 2 se consiguió la erradicación, y en 1 el test de aliento de control fue positivo



## 5. RESISTENCIAS.

### 5.1 Resistencias en primera línea

De los 244 pacientes a los que se realizó cultivo, 106 (43,4%) tenían al menos una resistencia antibiótica. De éstos, 84 pacientes (79,2%) presentaba resistencia a un antibiótico, 17 pacientes (16%) a 2 antibióticos y 5 pacientes (4,8%) a tres antibióticos.

Tabla 6. Resistencias antibióticas en primera línea.

Antibióticos frente a los que presenta resistencia	Número de pacientes (porcentaje del total de resistencias: 106)
Claritromicina (resistencia única)	17 (16,1%)
Metronidazol (resistencia única)	43 (40,6%)
Quinolona (resistencia única)	23 (21,7%)
Tetraciclina (resistencia única)	1 (0,9%)
Claritromicina + metronidazol	3 (2,8%)
Claritromicina + quinolona	2 (1,9%)
Metronidazol + quinolona	11 (10,4%)
Quinolona + tetraciclina	1 (0,9%)
Claritromicina + metronidazol + quinolona	5 (4,7%)

De forma global: 27 (11,1%) pacientes de los 244 pacientes a los que se realizó cultivo tenían resistencia a claritromicina, 62 (25,4%) a metronidazol, 42 (17,2%) a quinolona, 2 (0,8%) a tetraciclina y 0 a Amoxicilina.

### 5.2 Resistencias en segunda línea.

De los 16 pacientes a los que se realizó cultivo, se observaron resistencias en 13 pacientes (81,3%). 8 pacientes tenían una resistencia única (4 claritromicina, 2 metronidazol y 2 quinolona), 4 pacientes resistencia doble (2

metronidazol +quinolona, 2 claritromicina + metronidazol) y 1 paciente resistencia triple (claritromicina + quinolona + metronidazol).

Tabla 7. Resistencias antibióticas en segunda línea.

Antibióticos frente a los que presenta resistencia	Número de pacientes (porcentaje del total de resistencias: 13)
Claritromicina (resistencia única)	4 (30,7%)
Metronidazol (resistencia única)	2 (15,4%)
Quinolona (resistencia única)	2 (15,4%)
Claritromicina + metronidazol	2 (15,4%)
Metronidazol + quinolona	2 (15,4%)
Claritromicina + metronidazol + quinolona	1 (7,7%)

De forma global, de los 16 pacientes a los que se realizó cultivo, se observaron resistencias a claritromicina en 6 pacientes (37,5%), a metronidazol en 7 pacientes (43,7%) y a quinolonas en 5 pacientes (31,3%).

### 5.3 Resistencias en tercera línea

En los 4 cultivos realizados se diagnosticaron resistencias. En 3 de los casos única: dos a claritromicina y una a metronidazol, y en uno de los casos triple: a claritromicina + metronidazol + quinolona.

### 5.4 Resistencias en cuarta línea y quinta línea.

En los tres cultivos realizados en cuarta línea se hallaron resistencias: a claritromicina + metronidazol en 1, a claritromicina + quinolona en otro y una resistencia triple: claritromicina + metronidazol + quinolona en otro.

En los dos cultivos realizados en quinta línea se diagnosticaron resistencias, en ambos casos resistencia doble a claritromicina y metronidazol.

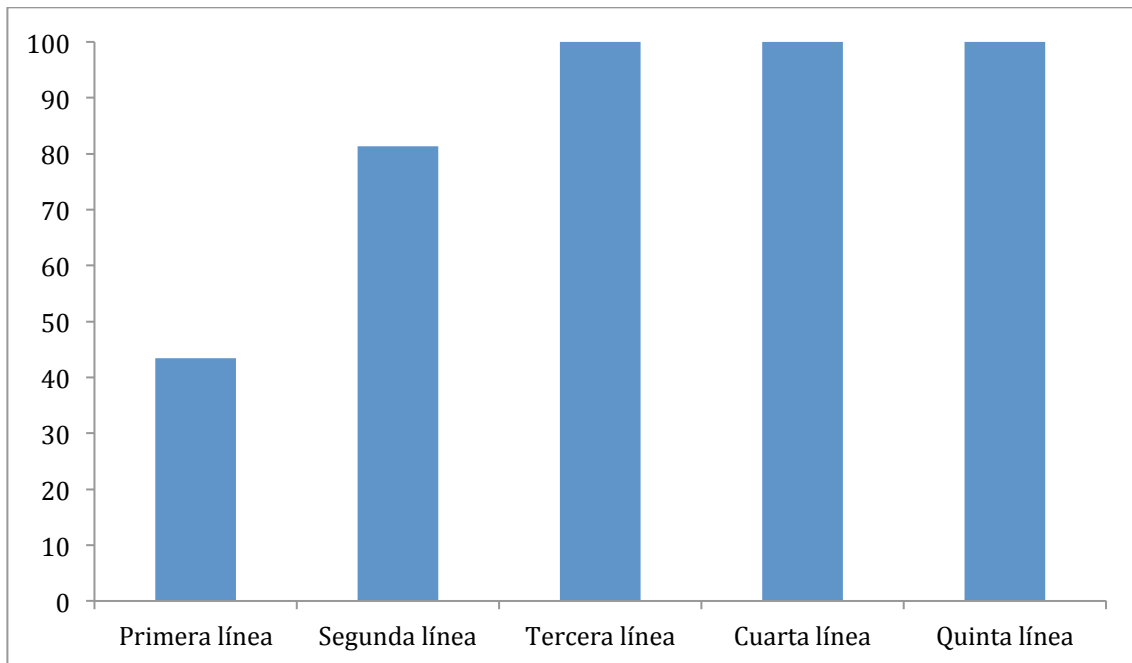


Figura 5. Presencia de resistencias antibióticas según línea de tratamiento (en porcentaje).

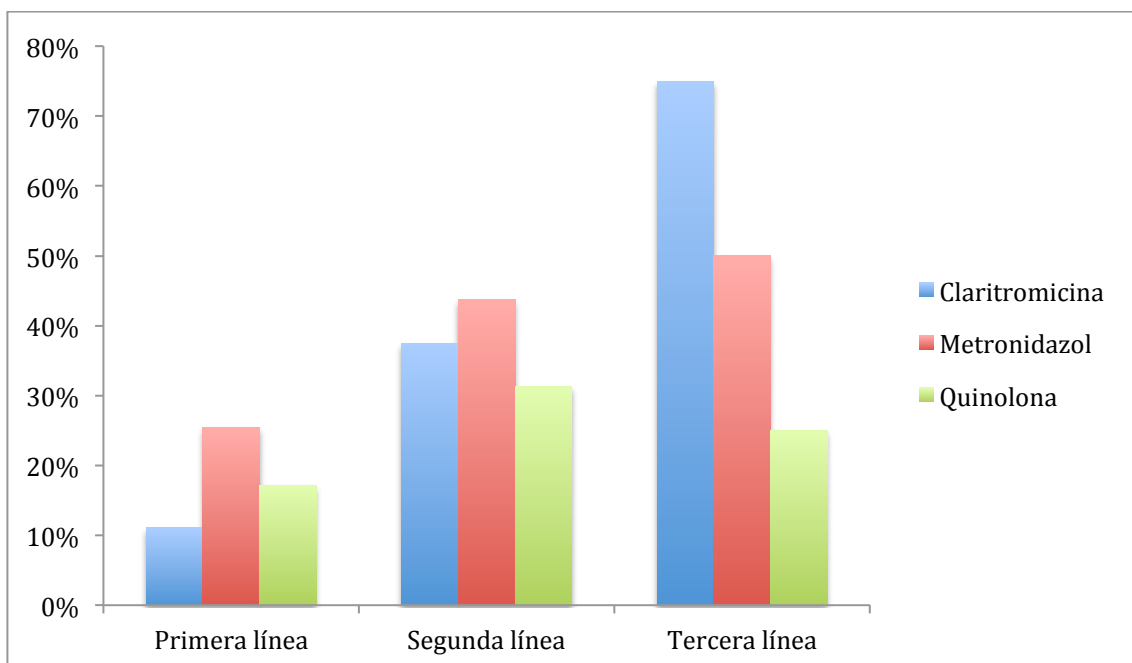


Figura 6. Resistencias según tipo de antibiótico y línea de tratamiento (en porcentaje).

### 5.5 Resistencias dobles y triples

Se diagnosticaron un total de 8 resistencias triples y 25 resistencias dobles que se describe en la siguiente tabla.

Tabla 8. Resistencias dobles en pacientes naive a tratamiento.

Sexo	Edad	Indicación	Régimen	Duración	Fallos previos	Tto previo	Erradica ción	Resisten cia
M	42	DF	OAR	10	-	-	Si	Q+T
H	47	DF	PAMC	10	-	-	Si	M+Q
M	38	DF	OAC	10	-	-	Si	M+Q
M	35	DF	EAC	10	-	-	No	M+Q
M	53	DF	OAMC	14	-	-	Si	M+Q
H	56	AF	OAMC	10	-	-	Si	M+Q
M	48	A	OAMC	10	-	-	Si	M+Q
M	54	UD	OAC	10	-	-	Si	M+Q
M	32	DF	PAMC	10	-	-	No	M+Q
M	41	DF	OAC	14	-	-	Si	M+Q
H	53	DF	OAC	10	-	-	Si	M+Q
M	55	DF	OAC	10	-	-	Si	M+Q
H	58	UD	PAMC	14	-	-	Si	C+Q
H	42	DF	OAMC	10	-	-	No	C+Q
M	60	UD	OAL	10	-	-	No	C+M
M	58	DF	EAL	10	-	-	Si	C+M
M	52	DF	OAL	7	-	-	Si	C+M

UG: úlcera gástrica; UD: úlcera duodenal; DF: dispepsia funcional; A: anemia AF: antecedentes familiares de cáncer gástrico;

C: claritromicina; M: metronidazol; Q: quinolona.

En la columna régimen prescrito, la primera letra corresponde al IBP utilizado: O: omeprazol, E: esomeprazol; P: pantoprazol, seguido de las iniciales de los antibióticos: A: amoxicilina, C: claritromicina; M metronidazol, L: levofloxacino; T: tinidazol; R rifabutina. Añadiendo una B al final en caso de asociar sales de bismuto.

Tabla 9. Resistencias dobles en pacientes con tratamiento previo

Sexo	Edad	Indicación	Régimen	Duración	FP	TP	Éxito	R
M	48	DF	OADTB	10	1	OAC-10	Si	C+M
M	41	DF	OAL	10	1	OAC-10	No	C+M
M	49	DF	OADB	10	1	OAC-7	Si	M+Q
H	64	DF	OAMC	10	1	OAC-10	No	M+Q
M	39	UD	OAR	10	3	OAC-10 OMTB-10 OAL-10	No	C+M
M	45	DF	OAR	10	3	OAC-10 OAL-10 OMTB-10	No	C+Q
M	48	AF	OAL	14	4	OAC-7 OACM-10 OAC-10 OADB-10	Si	C+M
M	54	DF	OAL	10	4	OAC-10 OACM-10 OADB-10 OAR-10	No	C+M

FP: número de fallos previos; TP: tratamiento previo; R: resistencias

DF: dispepsia funcional; UD: úlcera duodenal; AF: antecedentes familiares

En la columna régimen, la primera letra corresponde al IBP utilizado: O: omeprazol, E: esomeprazol; P: pantoprazol, seguido de las iniciales de los antibióticos: A: amoxicilina, C: claritromicina; D doxiciclina; M metronidazol, L: levofloxacino; T: tinidazol; R rifabutina. Añadiendo una B al final en caso de asociar sales de bismuto.

Tabla 10. Resistencias triples en pacientes con tratamiento previo

Sexo	Edad	Indicación	Régimen	Duración	FP	TP	Éxito	R
H	77	UG	OAR	10	-	-	Si	C+M+ Q
M	51	DF	OAR	10	-	-	Si	C+M+ Q
M	67	DF	OAR	10	-	-	Si	C+M+ Q
M	55	UD	OAR	10	-	-	No	C+M+ Q
M	50	DF	OATB	10	-	-	Si	C+M+ Q
M	39	DF	OADB	10	1	OAC-10	Si	C+M+ Q
H	34	UD	OAR	10	2	OAC-10 OAL-10	No	C+M+ Q
M	49	AF	EAR	14	3	OAC-10 OAL-10 OMTB- 10	Si	C+M+ Q

FP: número de fallos previos; TP: tratamiento previo; R: resistencias

DF: dispepsia funcional; UD: úlcera duodenal; AF: antecedentes familiares

En la columna régimen, la primera letra corresponde al IBP utilizado: O: omeprazol, E: esomeprazol; P: pantoprazol, seguido de las iniciales de los antibióticos: A: amoxicilina, C: claritromicina; D doxiciclina; M metronidazol, L: levofloxacino; T: tinidazol; R rifabutina. Añadiendo una B al final en caso de asociar sales de bismuto.

# DISCUSIÓN

En los últimos años la disminución de la eficacia de las terapias clásicas usadas en la erradicación de la infección por HP han llevado a la búsqueda de estrategias que hagan mejorar esas cifras de erradicación. En primer lugar se encuentra el conocimiento tanto de la eficacia de las distintas pautas, como de las resistencias a nivel local. Esto es algo en lo que coinciden todos los consensos, la elección de la terapia óptima se basará en los resultados a nivel local, y así las terapias recomendadas en primera línea no son las mismas en los países del sur de Europa donde la resistencia a la claritromicina se encuentra por encima del 15%, que en los países del norte de Europa donde la resistencias a claritromicina es observada en menos de 15% de los pacientes (31). Es en este punto donde el presente estudio aporta información relevante, al analizar en nuestro área sanitaria tanto la tasa de erradicación con distintos regímenes de tratamiento, como las tasas de resistencia antibiótica, aportando datos importantes para la elección de una correcta terapia en nuestro área geográfica. En este contexto de pérdida de eficacia, otra estrategia que se ha buscado es el desarrollo de nuevos regímenes de tratamiento, buscándose terapias con alta efectividad y escaso porcentaje de efectos secundarios.

En este trabajo se comprueba como la triple terapia con claritromicina en primera línea precedida de antibiograma tiene una mayor tasa de erradicación. Así, la eficacia era del 87% cuando la triple terapia se pautaba guiada por antibiograma, no observándose diferencias con la cuádruple terapia concomitante en el análisis univariable, aunque la segunda se mostraba más eficaz en el análisis multivariable. Sin embargo, al igual que en otros trabajos publicados hasta la fecha, la triple terapia con claritromicina obtuvo una tasa de erradicación baja (80,2%), lejos del 90% recomendado en el último consenso español sobre manejo de la infección por HP (87). Este porcentaje se aleja aún más de los objetivos cuando se pautaba una triple terapia con claritromicina de



forma empírica, con una eficacia de tan sólo el 65.3%, cifra ligeramente inferior a otros trabajos publicados recientemente en nuestro entorno (85). En la revisión de Molina-Infante y Gisbert (84) que incluía más de 3000 pacientes la tasa media de erradicación con triple terapia con claritromicina en España fue del 70,8% .

En el citado consenso (87), se recomienda abandonar el uso de TT-C como tratamiento de primera línea, aunque con este trabajo se demuestra que en caso de pautarse guiada por antibiograma la efectividad es mucho mayor, por lo cual convendría aclarar, como lo hace el recientemente publicado consenso europeo (31), especificando que el uso de la TT-C sin antibiograma previo debe ser abandonado en regiones con resistencia a claritromicina superiores al 15%.

Ese aumento de eficacia observada en la triple terapia en función del uso previo o no de cultivo (87% vs 65.3%), no se observó en el caso de la cuádruple terapia (81.8% vs 86.9%). Esta ausencia de beneficio puede explicarse por el escaso número de pacientes incluidos con cultivo en este régimen (11 pacientes), al uso de un mayor número de antibióticos y/o a la alta tasa de erradicación de esta pauta de forma empírica, que ya se encuentra cercana al 90%, por lo que es difícil superarla.

La tasa de erradicación con el uso de cuádruple terapia concomitante en nuestra serie es similar a la de otros trabajos publicados en nuestro entorno, que muestran cifras del 86-87% (98, 130, 157) cuando se utiliza una duración de 10 días y el omeprazol como IBP, mientras que alcanzan una erradicación del 90-91,7% (96, 97) cuando se alargan a 14 días y se utiliza el esomeprazol.

Otro aspecto que ha sido estudiado es la optimización de los regímenes existentes, con cambios en la duración del tratamiento, el tipo de IBP utilizado y/o la adicción de probióticos.

En este estudio se observaron diferencias en la tasa de erradicación en función del IBP utilizado, 87,6% en el grupo de pantoprazol versus 67,5% en el grupo de omeprazol. Esta diferencia no había sido observada con el pantoprazol en otros trabajos, aunque sí se había observado un aumento de eficacia en la erradicación con otros IBPs de segunda generación como son el esomeprazol y el rabeprazol. Dada la diferencia entre el coste de pantoprazol frente a esomeprazol/rabeprazol, que es menor en el caso del primero, parece razonable la utilización de pantoprazol. En un metaanálisis que incluía casi 6000 pacientes y 35 estudios (158), se observaban diferencias significativas en la tasa de erradicación con estos IBPs, aunque un subanálisis se comprobaba que esas diferencias solamente estaban presentes en individuos metabolizadores rápidos del CYP2C19 por lo que no podía hacerse una recomendación general de uso de los nuevos IBPs en todos los escenarios. Por el contrario la dosis del IBP sí se ha establecido claramente como un factor determinante en la tasa de erradicación observándose que a doble dosis el éxito de los tratamientos es mayor (118) (6-10% de aumento de eficacia). En nuestro trabajo no ha podido comprobarse al haberse pautado en todos los casos dosis doble de IBP como recomiendan las guías actuales.

En cuanto a la influencia de la duración del tratamiento, en el presente estudio, aunque en la gran mayoría de los pacientes (94,4%) se utilizó un régimen de 10 días, sí se observó un aumento en la tasa de erradicación cuanto más largo era el tratamiento, alcanzando el 94,4% en el grupo en el que se prolongó el tratamiento durante 14 días. Esto está acorde a lo descrito previamente en la literatura, describiéndose un aumento de entorno al 6% al

prolongar la duración del tratamiento (111, 112). En nuestro medio, como puede observarse no es habitual prolongar los tratamientos durante dos semanas, aunque con la publicación reciente del consenso español es de esperar que esta actuación se extienda, esperando que ese cambio lleve a un aumento en las tasas de erradicación.

El papel de los probióticos en el tratamiento erradicador ha sido evaluado, pero sobre todo como adyuvancia a la triple terapia, mostrando, en líneas generales, un beneficio en el porcentaje de erradicación y una disminución en la tasa de efectos secundarios (113-116). Las guías de consenso no recomiendan su uso de forma sistemática debido a que aumentan el coste, añaden complejidad y su eficacia no ha sido demostrada con los nuevos regímenes, por lo que los pacientes incluidos en el presente trabajo que se encontraban en tratamiento con probióticos ha sido muy escaso, 10 en el caso de tratamientos de primera línea, no observándose diferencias en cuanto a la tasa de erradicación. En cuanto al porcentaje de efectos adversos, de forma llamativa, fue mayor en el grupo de pacientes con probiótico (33.3%) que en el grupo sin probióticos (8.6%). Este efecto paradójico puede ser explicado porque probablemente haya un sesgo de selección, pautándose probióticos en mayor medida en pacientes con antecedentes de efectos adversos con la toma de antibióticos pautados por otras indicaciones, y por tanto la probabilidad de que presenten efectos secundarios es mayor. Además, esta toma previa de antibióticos también podría aumentar las probabilidades de desarrollo de resistencias de *Helicobacter pylori*. Otro problema añadido a la hora de valorar el efecto de la adición de probióticos es que se trata de medicaciones que no necesitan prescripción médica, y su uso cada vez es más frecuente, por lo que puede haber un porcentaje de pacientes que haya tomado probiótico sin que se

les haya indicado por parte del facultativo, y por tanto su efecto no pueda ser valorado.

Un tratamiento óptimo para la infección por HP será no sólo aquel que consiga una alta tasa de erradicación, sino aquel que lo haga con una tasa de efectos secundarios asumible. En este estudio se observó una tasa de efectos adversos muy baja 8,9% en primera línea y 9,3% en segunda línea cuando habitualmente se recogen porcentajes por encima del 40% (85, 96, 98, 159). Una limitación importante del estudio es que los efectos secundarios se recogían en las visita tras realizar el control de la erradicación, 2 meses tras realizar el tratamiento, lo cual puede traducirse en una minimización de los síntomas en relación con el período de tiempo transcurrido, mientras que en otros trabajos la monitorización es más estrecha. Además en su mayoría fueron leves: 84,95 en primera línea, 76,3% en segunda línea. Aunque las tasas de efectos adversos fueron bajas, en primera línea fueron significativamente superiores en el grupo de la cuádruple terapia (5,4%) frente al grupo de la triple terapia (1,2%), y algunos efectos como la diarrea era hasta 4 veces más frecuentes con la cuádruple terapia. Este es un argumento más para no desechar el uso de la triple terapia, intentando, claro está, optimizar su eficacia con recursos como el uso previo de antibiograma, la adición de bismuto, el uso de IBP de segunda generación a dosis altas y prolongando la duración del tratamiento.

Por lo que respecta al tratamiento de segunda línea, la mayoría de los pacientes fueron tratados con triple terapia con levofloxacino alcanzando una tasa de erradicación del 73,12%. Esta cifra es similar a la publicada en el trabajo de Gisbert y col que incluía a 1000 pacientes a los que se les pautaba levofloxacino como terapia de rescate de segunda línea en el que se observaba una tasa de erradicación del 74% (120), y ligeramente inferior a la observada en

el metaanálisis de Marín y col (160) que mostraba un tasa de erradicación con este régimen del 79%. Esto puede ser debido al porcentaje de resistencias a quinolonas que ha ido en aumento en los últimos años (123).

También en segunda línea se observó un aumento de la eficacia de la terapia si ésta se pautaba guiada por cultivo (81,2% vs 70%). En cuanto a la influencia de IBP también se observaron mayores tasas de erradicación cuando se utilizaba pantoprazol (83,7%) o esomeprazol (75%) que en el grupo de pacientes en el que se usó omeprazol (46,2%). Por lo que respecta a la duración del tratamiento no ha sido posible extraer conclusiones puesto que el número de pacientes con una duración mayor de 10 días era muy escaso. Otros datos no evaluados en este estudio como el alargamiento en la duración del tratamiento o la adición de bismuto se han mostrado beneficiosos (159). Estas cifras se encuentra lejos del 90% aconsejable por lo que debería buscarse una optimización de esta terapia, bien con el uso previo de cultivo, el aumento de la duración, el cambio de IBP, o la adición de bismuto o probióticos.

El aumento de resistencias a nivel global es uno de los principales problemas en el manejo de la infección por HP, y el principal responsable de la disminución de la eficacia de las terapias clásicas. El conocimiento de estas resistencias a nivel local contribuirá a buscar el tratamiento más adecuado en cada zona geográfica. En este trabajo se realizó cultivo a un total de 269 pacientes, observándose la presencia de resistencias antibióticas en 128 pacientes (47,6%). Este porcentaje de resistencias variaba marcadamente entre pacientes naive a tratamiento y aquellos que habían recibido tratamientos previos, observándose que en aquellos pacientes que habían recibido dos o más líneas de tratamiento previo, el 100% presentaban al menos una resistencia antibiótica.

En el caso de pacientes que recibían tratamiento de primera línea, de los 244 pacientes a los que se realizó cultivo, en 106 (43,4%) presentaban al menos una resistencia antibiótica. La más frecuente era la resistencia a metronidazol (25,4%), seguida de la resistencia a quinolona (17,2%) y la resistencia a claritromicina (11,1%). Por el contrario, en pautas de segunda línea la resistencia a claritromicina era del 37,5%, en probable relación con un sesgo de selección al tratarse de pacientes con fallo a una terapia erradicadora que contenía claritromicina en primera línea.

La resistencia a claritromicina en primera línea en nuestra serie, está cercana a la de la serie publicada en nuestro país por Cuadrado-Lavin y col (156), en la que la resistencia a claritromicina era del 14,7%, y lejos de la publicada también en nuestro medio por Agudo y col (140), en la que dicha resistencia alcanzaba el 35,6%, si bien cuando se excluían los datos de población pediátrica la tasa de resistencia a claritromicina se situaba en el 17,5%, teniendo en cuenta además que el 58,3% de los adultos estudiados en esa serie había recibido tratamiento previo para *Helicobacter pylori*. Pese a la baja tasa de resistencia a claritromicina en primera línea, esto no se traduce en una alta eficacia de la triple terapia con claritromicina, por lo que deben buscarse otros mecanismos que expliquen la pérdida de eficacia de esta pauta. En el mencionado trabajo de Cuadrado-Lavin y col, la resistencia a metronidazol se situaba en el 45,1%, muy por encima de la observada en nuestra serie (25,4%), cifras llamativamente superiores a otros países europeos de nuestro entorno como Portugal o Noruega (13,9-22,5%) (138, 141), aunque marcadamente inferiores a otros áreas geográficas como Cuba o China (85-95,4%) (142, 144), en probable relación con el frecuente uso en estas zonas del metronidazol para tratamiento de infecciones parasitarias.

La inclusión de antibióticos pertenecientes al grupo de quinolonas, fundamentalmente el levofloxacino, se ha venido utilizando en los últimos años como tratamiento de rescate tras fallo de terapias que incluyesen claritromicina. No obstante, en los últimos años se ha visto un aumento de resistencias frente a este grupo de antibióticos, debido probablemente a la mayor utilización en otros tipos de infecciones (respiratorias, urinarias...), lo cual hace necesario replantear las estrategias de tratamiento. En este trabajo, en pacientes naive a tratamiento frente a HP, la resistencia única a quinolona se situó en el 21,7%, mientras que en 11 casos (10,4%) se asociaba a resistencia a metronidazol, en 2 (1,9%) se asociaba a resistencia a claritromicina y en 1 (0,9%) a tetraciclina. Estas cifras sitúan la resistencia a quinolonas en nuestro área por encima de las descritas hasta ahora en nuestro medio 14,5% (156) y similar a las descritas en estudios llevados a cabo en Asia 20,6-24,5% (142, 153).

Otro aspecto destacable de este trabajo es la baja tasa de erradicación en tercera, cuarta y quinta línea con tasas de erradicación del 41,7%, 25% y 50% respectivamente. Al haberse tratado estos pacientes en consultas de Digestivo general se plantea la posibilidad de que haya unidades de referencia donde derivar a pacientes refractarios a tratamientos, así como la necesidad de establecer protocolos sobre tratamiento para evitar la heterogenicidad en el manejo de estos pacientes e intentar actuar siempre en base a la mejor evidencia disponible en cada momento.

Aunque actualmente el método que se recomienda como primera elección para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* es la realización de un test del aliento, en nuestro medio es usado habitualmente en práctica clínica el cultivo con antibiograma. Este método ha quedado relegado en la práctica habitual debido fundamentalmente a que precisa de la realización

de una gastroscopia, lo cual lo hace un método invasivo, costoso, consumidor de tiempo y sobrecarga las unidades de endoscopia. En nuestra serie se realizó a un 41% de los pacientes de forma previa al tratamiento de primera línea y a un 21,3% de los pacientes a los que se indicó tratamiento de segunda línea. Hasta el momento disponíamos de evidencia que mostraba que el tratamiento guiado por cultivo era superior a otras triples terapias empíricas como quedó de manifiesto en el metaanálisis publicado por Wenzhen y colaboradores que incluía 5 ERC con una tasa de erradicación de 93% en terapia guiada por antibioterapia vs 76% en triple terapia empírica (132). Así mismo en otro trabajo publicado por nuestro grupo se comprobaba que la terapia guiada podía ser superior a la terapia concomitante (94% vs 87%) (130). Con estos datos, unido a que en nuestra serie no se observó superioridad de la terapia concomitante frente a la terapia guiada por antibiograma en cuanto a la tasa de erradicación, y sí en el aumento de efectos adversos, sería conveniente plantear el uso del cultivo, si bien no de forma sistemática, por los inconvenientes comentados anteriormente, realizarlo al menos en los casos en los que se haya indicado la realización de la gastroscopia por algún otro motivo (edad, síntomas de alarma, dispepsia refractaria...). De este modo se conseguiría seleccionar los pacientes a los que podría seguir pautándose una TT-C, disminuyendo así la tasa de efectos adversos, sin disminuir la tasa de éxito en la erradicación.

Entre las limitaciones de nuestro estudio están, la falta de sistemática en la recopilación de efectos adversos, el bajo número de pacientes en algunas líneas de tratamiento, así como el que se trate de un estudio observacional, y por tanto los pacientes no han sido randomizados, lo cual puede llevar a sesgos en los resultados. Por otro lado, al no haberse llevado a cabo una intervención, nos muestra como son manejados estos pacientes, desde los métodos



diagnósticos usados, hasta los tratamientos pautados, dándonos una imagen más real de cuál es la práctica clínica habitual en nuestro medio.

Entre las principales aportaciones destaca el estudio de las resistencias, con una serie muy amplia, 269 pacientes con realización de cultivo. Además, a diferencia de otros trabajos, se especifica el porcentaje de resistencias en función de si el paciente es naïve a tratamiento o según el número de tratamientos previos recibidos, observándose marcadas diferencias en función de la línea de tratamiento. Este estudio de resistencias nos permite conocer la situación real a nivel local y no en base a extrapolación de datos provenientes de otras áreas geográficas.

# CONCLUSIONES

1. La tasa de erradicación global en primera línea se situó alrededor del 83%, insuficiente según las recomendaciones actuales.
2. La tasa de erradicación en segunda línea fue del 74%.
3. La tasa de erradicación de la triple terapia con claritromicina en primera línea pautada de forma empírica fue muy bajo (65,3%).
4. El uso de cultivo previo al tratamiento con triple terapia con claritromicina en primera línea mejoró la tasa de erradicación del 65,35 al 87%.
5. El uso previo de cultivo y la utilización de IBPs de segunda generación aumentó la tasa de erradicación en segunda línea.
6. Los pacientes tratados con terapia concomitante presentaron más efectos secundarios que aquellos tratados con triple terapia, 13,8% versus 5,1%.
7. La tasa de erradicación en primera línea fue superior cuando se utilizaba terapia concomitante, IBP de segunda generación y se alargaba la duración del tratamiento a 10-14 días.
8. La resistencia a claritromicina en nuestro medio es del 11,1% en pacientes naive a tratamiento.
9. En segunda línea, la presencia de resistencias ascendía al 81,3%, con una resistencia a claritromicina de 37,5%.

# **RESUMEN**

## **INTRODUCCIÓN**

La infección por *Helicobacter pylori* es muy frecuente a nivel mundial y se ha relacionado con numerosas patologías digestivas. Debido al aumento de resistencias antibióticas las terapias clásicas están perdiendo efectividad por lo que se plantean nuevas líneas de tratamiento, en las que el conocimiento de la eficacia y resistencias a nivel local es clave.

## **OBJETIVOS**

El objetivo principal es conocer la eficacia de las distintas pautas de tratamiento utilizadas en nuestro medio.

Como objetivos secundarios se encuentran conocer la tasa de resistencias a nivel local, identificar factores que puedan influir en la tasa de erradicación y comparar los efectos secundarios de las terapias.

## **HIPÓTESIS**

El tratamiento con cuádruple terapia en primera línea será más efectivo que la triple terapia con claritromicina. Se plantea también que el conocimiento de la susceptibilidad antibiótica previa a la indicación del tratamiento hará aumentar la tasa de erradicación, así como que la prevalencia de resistencia a claritromicina y metronidazol en nuestro medio es elevada.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

Se incluyeron de forma prospectiva los pacientes tratados con infección por *Helicobacter pylori* en cinco consultas de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Donostia (Gipuzkoa), entre Diciembre de 2013 y Enero de 2016. Se recogieron datos demográficos como la edad y el sexo, así como datos relativos al manejo de la infección: métodos diagnósticos, indicación de tratamiento, terapia utilizada, IBP utilizado, duración del tratamiento, uso de probiótico y

resistencias antibióticas en aquellos a los que se realizó cultivo. A las 4-6 semanas se realizó el control de la erradicación recogiendo el éxito o fracaso, así como los efectos adversos.

## RESULTADOS

Se registraron un total de 692 pacientes con infección por *Helicobacter pylori* a los que se pautó tratamiento erradicador en nuestro medio. De ellos el 60,75% fueron mujeres, con una edad media de 49,12 años (D.E 15,12). A 595 pacientes se les pautó tratamiento de erradicación de primera línea. A 335 sujetos (56,3%) se les pautó con triple terapia con claritromicina y 260 (43,7%) con cuádruple terapia concomitante. La tasa de erradicación fue del 80,2% y del 86,7% respectivamente ( $p$  0,028). Los factores que se asociaron con un aumento en la tasa de erradicación fueron el uso del cultivo previo en la triple terapia (65,3% vs 87%,  $p$  0,005) y el uso de pantoprazol frente a omeprazol (87,6% vs 67,5%,  $p$  <0,005). Los efectos adversos fueron más frecuentes en la cuádruple terapia que en la triple terapia 13,8% vs 5,1%,  $p$  < 0,005). Se recogieron 75 pacientes con tratamiento de segunda línea, en 61 pacientes (80,3%) se pautó triple terapia con levofloxacino, con una tasa de erradicación del 74,32%.

De los 244 pacientes a los que se realizó cultivo en primera línea, 106 (43,4%) tenían al menos una resistencia antibiótica. La resistencia a claritromicina fue del 11,1%. En segunda línea la presencia de resistencias ascendía al 81,3%, con una resistencia a claritromicina del 37,5%. La presencia de resistencias dobles fue del 6,9% en primera línea y del 25% en segunda línea, mientras que las resistencias triples fueron el 2% en primera línea y 6,3% en segunda línea.

## CONCLUSIONES

La cuádruple terapia fue la más efectiva como tratamiento de primera línea en nuestro medio, aunque también la que mostró un mayor porcentaje de efectos adversos. El uso previo de cultivo en triple terapia aumentó de forma importante la tasa de erradicación. Las resistencias antibióticas son frecuentes en nuestro medio y aumentan si se ha recibido tratamiento. Su conocimiento ayuda a optimizar las terapias disponibles. Hacen falta más estudios sobre todo en cuanto al coste-efectividad del uso generalizado del cultivo.

# **BIBLIOGRAFÍA**



1. McColl KEL. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1597–604.
2. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1(8336):1273–5.
3. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9(1):1–13.
4. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012 ;100(Pt B):1–441.
5. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995 ;9 Suppl 2:33–9.
6. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21(2):205–14.
7. Roberts SE, Morrison-Rees S, Samuel DG, Thorne K, Akbari A, Williams JG. Review article: the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(3):334–45.
8. Dahlerup S, Andersen RC, Nielsen BSW, Schjødt I, Christensen LA, Gerdes LU, et al. First-time urea breath tests performed at home by 36,629 patients: a study of *Helicobacter pylori* prevalence in primary care. *Helicobacter* 2011; 16(6):468–74.
9. Telaranta-Keerie A, Kara R, Paloheimo L, Härkönen M, Sipponen P. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(9):1036–41.

10. Lehmann FS, Renner EL, Meyer-Wyss B, Wilder-Smith CH, Mazzucchelli L, Ruchti C, et al. Helicobacter pylori and gastric erosions. Results of a prevalence study in asymptomatic volunteers. *Digestion* 2000; 62(2-3):82-6.
11. Uibo R, Vorobjova T, Metsküla K, Kisand K, Wadström T, Kivik T. Association of Helicobacter pylori and gastric autoimmunity: a population-based study. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995; 11(1):65-8.
12. Malaty HM, Paykov V, Bykova O, Ross A, Graham DP, Anneger JF, et al. Helicobacter pylori and socioeconomic factors in Russia. *Helicobacter* 1996; 1(2):82-7.
13. Martín-de-Argila C, Boixeda D, Cantón R, Mir N, de Rafael L, Gisbert J, et al. Helicobacter pylori infection in a healthy population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(12):1165-8.
14. Rodrigo Sáez L, Riestra Menéndez S, Fernández Rodríguez E, Fernández Velázquez MR, García Alonso S, Lauret Braña ME. Epidemiological study of the prevalence of Helicobacter pylori infection in the general population in Asturias, Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89(7):511-22.
15. Senra-Varela A, Lopez-Saez JB, Gomez-Biondi V. Prevalence of Helicobacter pylori infection in two Spanish regions with different incidence of gastric cancer. *Eur J Epidemiol* 1998; 14(5):491-4.
16. Sanchez Ceballos F, Taxonera Samsó C, Garcia Alonso C, Alba Lopez C, Sainz de Los Terreros Soler L, Diaz-Rubio M. Prevalence of Helicobacter pylori infection in the healthy population of Madrid (Spain). *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99(9):497-501.
17. Macenlle García R, Gayoso Diz P, Sueiro Benavides RA, Fernández Seara J. Risk factors associated with Helicobacter pylori infection. A population-

based study conducted in the province of Ourense. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(5):330–40.

18. Cilla G, Pérez-Trallero E, García-Bengoechea M, Marimón JM, Arenas JI. *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiological study in Gipuzkoa, Basque Country, Spain. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(8):945–9.

19. Bastos J, Peleteiro B, Pinto H, Marinho A, Guimarães JT, Ramos E, et al. Prevalence, incidence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Portuguese adolescents (EpiTeen). *Dig Liver Dis* 2013; 45(4):290–5.

20. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38(6–7):407–17.

21. Dore MP, Malaty HM, Graham DY, Fanciulli G, Delitala G, Realdi G. Risk Factors Associated with *Helicobacter pylori* Infection among Children in a Defined Geographic Area. *Clin Infect Dis* 2002; 35(3):240–5.

22. Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, Haggerty TD, Hurst P, Perez-Perez G, et al. Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(11):1701–8.

23. Osaki T, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Zaman C, Takahashi M, et al. Analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families. *J Med Microbiol* 2015; 64:67–73.

24. Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection. *J Adv Res* 2013; 6(4):539–47.

25. Porrás C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American

- countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control* 2013; 24(2):209–15.
26. Saito N, Konishi K, Sato F, Kato M, Takeda H, Sugiyama T, et al. Plural transformation-processes from spiral to coccoid *Helicobacter pylori* and its viability. *J Infect* 2003; 46(1):49–55.
27. Sarem M, Corti R. Role of *Helicobacter pylori* coccoid forms in infection and recrudescence. *Gastroenterol y Hepatol* 2016; 39(1):28–35.
28. Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter Pylori* “Test-and-Treat” Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review. *Clin Transl Gastroenterol* 2013; 4:e32.
29. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Withdrawn: Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane database Syst Rev.* 2009; (4):CD001961.
30. Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE, Logan RFA, Delaney BC. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* ‘test and treat’ compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(5):534–44.
31. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66(1):6–30.
32. Tulassay Z, Stolte M, Sjölund 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(6):526–36.

33. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane database Syst Rev* 2006;(2):CD003840.
34. 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(8):1197–204.
35. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359(9300):14–22.
36. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(12):1411–8.
37. Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BMP, Boot H, Du MQ, Megraud F, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011; 60(6):747–58.
38. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Perri F, Morini S. Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue-lymphoma: *Helicobacter pylori* and beyond. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2(4):181–6.
39. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342(8871):575–7.

40. Chen L-T, Lin J-T, Tai JJ, Chen G-H, Yeh H-Z, Yang S-S, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(18):1345–53.
41. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009; 20(6):1086–93.
42. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61(5):646–64.
43. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9636):392–7.
44. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci* 2014; 59(8):1698–709.
45. Piazzuelo MB, Epplein M, Correa P. Gastric cancer: an infectious disease. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24(4):853–69.
46. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Mégraud F, Xiao S-D, et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(9):2100–15.

47. Shin CM, Kim N, Yang HJ, Cho S-I, Lee HS, Kim JS, et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(2):e34-9.
48. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(9):1128-33.
49. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13(5):323-40.
50. Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, Ma Bin, Guan Quanlin, Wang D, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(6):665-76.
51. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113(6):1231-40.
52. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(2):237-46.
53. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*; 17(1):1-15.

- 
54. Ayada K, Yokota K, Kobayashi K, Shoenfeld Y, Matsuura E, Oguma K. Chronic infections and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 37(1):44–8.
55. Fullerton D, Britton JR, Lewis SA, Pavord ID, McKeever TM, Fogarty AW. Helicobacter pylori and lung function, asthma, atopy and allergic disease. A population-based cross-sectional study in adults. *Int J Epidemiol* 2009; 38(2):419–26.
56. Baldwin HE. Diagnosis and treatment of rosacea: state of the art. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(6):725–30.
57. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol y Hepatol* 2013; 36(5):340–74.
58. Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, et al. Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1(8543):1174–7.
59. Mattar R, Villares CA, Marostegam PFF, Chaves CE, Pinto VB, Carrilho FJ. Low dose capsule based 13c-urea breath test compared with the conventional 13c-urea breath test and invasive tests. *Arq Gastroenterol* 2014; 51(2):133–8.
60. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(4):1305–14.
61. Wang Y-K, Kuo F-C, Liu C-J, Wu M-C, Shih H-Y, Wang SSW, et al.



---

Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol* 2015; 21(40):11221–35.

62. Agha A, Opekun AR, Abudayyeh S, Graham DY. Effect of different organic acids (citric, malic and ascorbic) on intragastric urease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(9):1145–8.

63. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1921–30.

64. Korkmaz H, Kesli R, Karabagli P, Terzi Y. Comparison of the diagnostic accuracy of five different stool antigen tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013; 18(5):384–91.

65. Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simón JA, Velázquez JR, Flores LL, Torres J. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(6):718–28.

66. Queiroz DMM, Saito M, Rocha GA, Rocha AMC, Melo FF, Checkley W, et al. *Helicobacter pylori* infection in infants and toddlers in South America: concordance between [13C]urea breath test and monoclonal *H. pylori* stool antigen test. *J Clin Microbiol* 2013; 51(11):3735–40.

67. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr* 2010; 169(1):15–25.

68. Calvet X, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Montserrat A, Quesada M, Reeves L, et al. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter*

pylori infection after treatment. *Helicobacter* 2010; 15(3):201–5.

69. Karami N, Talebkhan Y, Saberi S, Esmaeili M, Oghalaie A, Abdirad A, et al. Seroreactivity to *Helicobacter pylori* antigens as a risk indicator of gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(3):1813–7.

70. Lan H-C, Chen T-S, Li AF-Y, Chang F-Y, Lin H-C. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol* 2012; 12:182.

71. Rotimi O, Cairns A, Gray S, Moayyedi P, Dixon MF. Histological identification of *Helicobacter pylori*: comparison of staining methods. *J Clin Pathol* 2000; 53(10):756–9.

72. Cerqueira L, Fernandes RM, Ferreira RM, Oleastro M, Carneiro F, Brandão C, et al. Validation of a fluorescence in situ hybridization method using peptide nucleic acid probes for detection of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2013; 51(6):1887–93.

73. Kim DH, Kim HD, Park H, Choi S, Beom JW, Kim WJ, et al. New monoclonal antibody-based test for *Helicobacter pylori* urease in gastric tissue. *Korean J Intern Med* 2016; 31(1):40–5.

74. Ndip RN, MacKay WG, Farthing MJG, Weaver LT. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36(5):616–22.

75. Perez-Trallero E, Montes M, Alcorta M, Zubillaga P, Telleria E. Non-endoscopic method to obtain *Helicobacter pylori* for culture. *Lancet* 1995;

345(8950):622–3.

76. del Pozo García AJ, Gisbert JP. Is the string test a useful alternative to gastroscopy with biopsy for *H. pylori* identification? *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(7):542–9.

77. Samuels AL, Windsor HM, Ho GY, Goodwin LD, Marshall BJ. Culture of *Helicobacter pylori* from a gastric string may be an alternative to endoscopic biopsy. *J Clin Microbiol* 2000; 38(6):2438–9.

78. Saez J, Belda S, Santibáñez M, Rodríguez JC, Sola-Vera J, Galiana A, et al. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 2012; 50(10):3233–7.

79. Malfertheiner P, Mégraud 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 (EHPHG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(1):1–2.

80. Chen M-C, Lei W-Y, Lin J-S, Yi C-H, Wu D-C, Hu C-T. Levofloxacin-amoxicillin/clavulanate-rabeprazole versus a standard seven-day triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Res Int* 2014; 2014:158520.

81. Nishida T, Tsujii M, Tanimura H, Tsutsui S, Tsuji S, Takeda A, et al. Comparative study of esomeprazole and lansoprazole in triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Japan. *World J Gastroenterol* 2014; 20(15):4362–9.

82. Janssen MJ, Van Oijen AH, Verbeek AL, Jansen JB, De Boer WA. A systematic comparison of triple therapies for treatment of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor/ ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxicillin or a nitroimidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(5):613–24.
83. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection. a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(7):857–64.
84. 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 y Hepatol* 2013; 36(6):375–81.
85. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, Carrascosa MF, Ochagavía 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(8):2376–81.
86. 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(12):1380–4.
87. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39(10):697-721.

88. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(6):715–8.
89. Webber MA, Piddock LJ V. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(1):9–11.
90. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104(12):3069–79.
91. Choi WH, Park D Il, Oh SJ, Baek YH, Hong CH, Hong EJ, et al. Effectiveness of 10 day-sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51(5):280–4.
92. Feng L, Wen M-Y, Zhu Y-J, Men R-T, Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther* 201 ;23(3):e880-93.
93. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(5):313–25.
94. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14(2):109–18.
95. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;

5:23–34.

96. 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(6):581–9.

97. 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(1):121–128.

98. 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(2):244–9.

99. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998; 3(1):54–8.

100. Okada M, Oki K, Shirotani 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(5):640–5.

101. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Mentis A. Is there a nonbismuth quadruple therapy that can reliably overcome bacterial resistance? *Gastroenterology* 2013; 145(6):1496–7.

102. 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(3):180–6.
103. Jung SM, Cheung DY, Kim J Il, Kim I, Seong H. Comparing the Efficacy of Concomitant Therapy with Sequential Therapy as the First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016:1293649.
104. Wu D-C, Hsu P-I, Wu J-Y, Opekun AR, Kuo C-H, Wu I-C, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(1):36–41.e1.
105. Lee HJ, Kim J Il, Lee JS, Jun EJ, Oh J-H, Cheung DY, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. *World J Gastroenterol* 2015; 21(1):351–9.
106. 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*; 51(2):145–51.
107. Mégraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5(2):103–9.
108. 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(1):33–45.

109. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J-C, Celiński K, Giguère M, Rivière 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(9769):905–13.
110. 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(11):1715–20.
111. Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(5):603–9.
112. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for Helicobacter pylori eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003; 17 Suppl B:36B–40B.
113. 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(2):155–68.
114. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2009; 14(5):97–107.
115. 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(9):1069–79.

116. Wang Z-H, Gao Q-Y, Fang J-Y. 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(1):25–32.

117. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for Helicobacter pylori in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014 Aug 14; 20(30):10338–47.

118. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of Helicobacter pylori infection? *Gastroenterol y Hepatol* 2008; 31(8):546–7.

119. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(1):35–44.

120. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernández 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(2):130–5.

121. 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(4):246–53.

122. 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(7):843–61.
123. 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(7):480–5.
124. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz 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(8):768–75.
125. 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(5):375-81
126. 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(3):311–6.
127. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(2):209–21.
128. 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(8):941–7.

129. 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* 2015; 21(2):91-9.

130. 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* 2015; 21(1):29-34.

131. Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Yamade M, Sugimoto K, et al. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication treatment based on clarithromycin susceptibility and maintenance of acid secretion. *Helicobacter* 2014; 19(4):312–8.

132. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, Kehu Y, Lei J, Donghai W, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2010; 49(12):1103–9.

133. Park C-S, Lee S-M, Park C-H, Koh H-R, Jun C-H, Park S-Y, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided vs. clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a region with high rates of multiple drug resistance. *Am J Gastroenterol* 2014;109(10):1595–602.

134. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Muñoz N, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(9):2447–55.

135. Zeng M, Mao X-H, Li J-X, Tong W-D, Wang B, Zhang Y-J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386(10002):1457–64.
136. Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J. *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem. *Helicobacter* 2016; 21(5):349–63.
137. Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asl YM. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol* 2015; 5(3):164–74.
138. Larsen AL, Ragnhildstveit E, Moayeri B, Eliassen L, Melby KK. Resistance rates of metronidazole and other antibacterials in *Helicobacter pylori* from previously untreated patients in Norway. *APMIS* 2013; 121(4):353–8.
139. Saracino IM, Zullo A, Holton J, Castelli V, Fiorini G, Zaccaro C, et al. High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21(4):363–5.
140. Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T, López-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 2010; 48(10):3703–7.
141. Oleastro M, Cabral J, Ramalho PM, Lemos PS, Paixão E, Benoliel J, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Portuguese children: a prospective multicentre study over a 10 year period. *J*

---

Antimicrob Chemother 2011; 66(10):2308–11.

142. Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18(4):274–9.

143. de Boer EM, Schneeberger PM, de Boer WA. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: prevalence in one region in the southern Netherlands and implications for treatment. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014; 158:A7501.

144. Llanes R, Soria C, Nagashima S, Kobayashi N, Gala A, Guzmán D, et al. Phenotypic and genetic characterization of antimicrobial profiles of *Helicobacter pylori* strains in Cuba. *J Health Popul Nutr* 2010; 28(2):124–9.

145. Seck A, Burucoa C, Dia D, Mbengue M, Onambele M, Raymond J, et al. Primary antibiotic resistance and associated mechanisms in *Helicobacter pylori* isolates from Senegalese patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013; 12:3–5.

146. Tveit AH, Bruce MG, Bruden DL, Morris J, Reasonover A, Hurlburt DA, et al. Alaska sentinel surveillance study of *Helicobacter pylori* isolates from Alaska Native persons from 2000 to 2008. *J Clin Microbiol* 2011; 49(10):3638–43.

147. O'Connor A, Taneike I, Nami A, Fitzgerald N, Ryan B, Breslin N, et al. *Helicobacter pylori* resistance rates for levofloxacin, tetracycline and rifabutin among Irish isolates at a reference centre. *Ir J Med Sci* 2013; 182(4):693–5.

148. Chisholm SA, Owen RJ. Frequency and molecular characteristics of ciprofloxacin- and rifampicin-resistant *Helicobacter pylori* from gastric infections in the UK. *J Med Microbiol* 2009; 58(Pt 10):1322–8.

149. Goh K-L, Navaratnam P. High *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole but zero or low resistance to clarithromycin, levofloxacin, and other antibiotics in Malaysia. *Helicobacter* 2011; 16(3):241–5.
150. Liu G, Xu X, He L, Ding Z, Gu Y, Zhang J, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Beijing children. *Helicobacter* 2011; 16(5):356–62.
151. 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(1):34–42.
152. Milani M, Ghotaslou R, Akhi MT, Nahaei MR, Hasani A, Somi MH, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Azerbaijan, Iran: comparative study according to demographics. *J Infect Chemother* 2012; 18(6):848–52.
153. Kim BJ, Kim JG. Substitutions in penicillin-binding protein 1 in amoxicillin-resistant *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients. *Gut Liver* 2013; 7(6):655–60.
154. Ogata SK, Godoy APO, da Silva Patricio FR, Kawakami E. High *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(6):645–8.
155. Tanih NF, Okeleye BI, Naidoo N, Clarke AM, Mkwetshana N, Green E, et al. Marked susceptibility of South African *Helicobacter pylori* strains to ciprofloxacin and amoxicillin: clinical implications. *S Afr Med J* 2010; 100(1):49–52.

156. Cuadrado-Lavín 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(1):170–3.
157. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B, Dueñas-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(4):269–76.
160. 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(5):414–25.

