Gastroenterología y Hepatología xxx (xxxx) xxx–xxx

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

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

Javier P. Gisbert[a,*], Javier Alcedo[b], Javier Amador[c], Luis Bujanda[d], Xavier Calvet[e], Manuel Castro-Fernández[f], Luis Fernández-Salazar[g], Emili Gené[h], Ángel Lanas[i], Alfredo J. Lucendo[j], Javier Molina-Infante[k], Olga P. Nyssen[a], A. Pérez-Aisa[l] e Ignasi Puig[m]

[a] *Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España*
[b] *Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España*
[c] *Medicina de Familia, Centro de Salud Los Ángeles, Dirección Asistencial Centro, SERMAS, Madrid, España*
[d] *Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Donostia/Instituto Biodonostia, Universidad del País Vasco UPV/EHU, CIBEREHD, San Sebastián, España*
[e] *Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Parc Taulí, Universitat Autónoma de Barcelona, CIBEREHD, Sabadell, Barcelona, España*
[f] *Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Valme, CIBEREHD, Sevilla, España*
[g] *Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Gerencia Regional de Salud (SACYL), Universidad de Valladolid, Valladolid, España*
[h] *Servicio de Urgencias, Hospital Parc Taulí Sabadell, CIBEREHD, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España*
[i] *Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), CIBEREHD, Zaragoza*
[j] *Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Tomelloso, CIBEREHD, Ciudad Real, España*
[k] *Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cáceres, CIBEREHD, Cáceres, España*
[l] *Servicio de Aparato Digestivo, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, Málaga, España*
[m] *Servicio de Aparato Digestivo, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVicUCC), Manresa, Barcelona, España*

PALABRAS CLAVE
Bismuto,
Claritromicina,
Helicobacter pylori;
Inhibidor de la bomba de protones;
Levofloxacino;

Resumen La infección por Helicobacter pylori es muy frecuente entre la población española y representa la causa fundamental de gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico. Previamente se han llevado a cabo cuatro reuniones de Consenso sobre el manejo de la infección por H. pylori en España, la última de ellas en 2016. Los cambios en los esquemas de tratamiento y la creciente evidencia disponible al respecto han justificado la organización de esta V Conferencia Española de Consenso en mayo de 2021, centrada en el tratamiento de esta infección. Participaron 14 expertos sobre el tema, que realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia

☆ Este documento se publica simultáneamente en las revistas Gastroenterología y Hepatología – [https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.07.011] y Revista Española de Enfermedades Digestivas – [https://doi.org/10.17235/reed.2021.8358/2021], con el consentimiento de los autores y editores.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: javier.p.gisbert@gmail.com (J.P. Gisbert).

https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.07.011
0210-5705/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: J.P. Gisbert, J. Alcedo, J. Amador et al., V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, Gastroenterología y Hepatología, https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.07.011

Metronidazol;
Omeprazol;
Tetraciclina

científica y elaboraron una serie de recomendaciones que fueron sometidas a un proceso de interacción de votaciones anónimas seriadas mediante metodología Delphi. Para clasificar la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones, se utilizó el sistema GRADE. Este consenso establece, como punto de partida, un aumento de la exigencia en la eficacia de los tratamientos recomendados, que deben alcanzar, o preferiblemente superar, el 90% de curación al ser administrados empíricamente. De este modo, tanto en primera como en segunda línea se recomiendan tratamientos cuádruples con o sin bismuto, generalmente prescritos durante 14 días. Como tratamiento de primera línea se recomienda una pauta cuádruple concomitante sin bismuto (inhibidor de la bomba de protones, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) o una combinación cuádruple con bismuto (inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol). En el presente consenso se revisan también con detalle otras alternativas de tratamiento de rescate.
© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Bismuth;
Clarithromycin;
Helicobacter pylori;
Proton pump inhibitor;
Levofloxacin;
Metronidazole;
Omeprazole;
Tetracycline

V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment

Abstract Helicobacter pylori infection is very common in the Spanish population and represents the main cause of chronic gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. The last iteration of Spanish consensus guidelines on H. pylori infection was conducted in 2016. Recent changes in therapeutic schemes along with increasing supporting evidence were key for developing the V Spanish Consensus Conference (May 2021). Fourteen experts performed a systematic review of the scientific evidence and developed a series of recommendations that were subjected to an anonymous Delphi process of iterative voting. Scientific evidence and the strength of the recommendation were classified using GRADE guidelines. An eradication therapy, when prescribed empirically, is considered acceptable when it reliably achieves, or preferably surpass, 90% cure rates. Currently, only quadruple therapies (with or without bismuth) and generally lasting 14 days, accomplish this goal in first- and second-line therapies. A non-bismuth quadruple concomitant regimen (proton pump inhibitor, clarithromycin, amoxicillin, and metronidazole) or a quadruple bismuth-based combination (proton pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and metronidazole), are recommended as first-line regimens. Rescue therapies after eradication failure and management of H. pylori infection in peptic ulcer disease were also reviewed.
© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afecta a alrededor del 50% de la población mundial y desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la úlcera péptica y el cáncer gástrico, por lo que un diagnóstico adecuado y un tratamiento eficaz son esenciales en la práctica clínica. En España, se han organizado hasta la fecha cuatro reuniones de consenso sobre la infección por *H. pylori*: en 1999[1,2], 2004[3,4], 2012[5] y, la última, en 2016[6]. Los notables cambios acontecidos en los esquemas de tratamiento y la creciente evidencia disponible al respecto (sobre todo en nuestro medio) han justificado la organización de esta V Conferencia Española de Consenso en mayo de 2021. Dado que no se han producido avances tan relevantes en los aspectos relacionados con las indicaciones del tratamiento o las técnicas diagnósticas de la infección, esta conferencia de consenso se centrará exclusivamente en la actualización de las recomendaciones sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Metodología

Participantes en el consenso: se invitó a participar a los investigadores españoles que durante los últimos 5 años hubieran publicado al menos 5 artículos sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*, identificados mediante la estrategia de búsqueda «*Helicobacter pylori* AND Spain» en PubMed. En total, 14 expertos fueron invitados, y todos ellos aceptaron, incluyendo gastroenterólogos, médicos de Atención Primaria y expertos en metodología científica y medicina basada en la evidencia. Un gastroenterólogo (JPG) actuó como coordinador. Las recomendaciones sobre el tratamiento erradicador de *H. pylori* del presente consenso van dirigidas y se aplican, fundamentalmente, a población adulta.

Búsquedas bibliográficas: se priorizó la identificación de revisiones sistemáticas y otros documentos de síntesis crítica de la literatura científica. Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: TRIP Database, NHS National Library of Guidelines, National Guideline Clearinghouse, Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane

Library), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) y MEDLINE (acceso mediante PubMed). En una segunda fase, se realizó una búsqueda de estudios individuales, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales, así como una revisión de las referencias bibliográficas de los documentos incluidos.

Clasificación de la evidencia científica y fuerza de las recomendaciones: para clasificar la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones, se utilizó el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) (http://www.gradeworkinggroup.org/). El sistema GRADE es una clasificación estructurada y explícita que ha sido adoptada de manera generalizada en el ámbito internacional, con la ventaja de superar las limitaciones de los sistemas previos y homogeneizar el sistema de formulación de recomendaciones[7,8].

Evaluación de las recomendaciones por el grupo de consenso: las recomendaciones fueron elaboradas inicialmente por el coordinador. Posteriormente fueron sometidas a un proceso de interacción de votaciones seriadas mediante metodología Delphi[9]. Se realizaron dos rondas de votación telemáticas.

Para cada recomendación, los participantes puntuaron su grado de acuerdo mediante una escala de Likert de 6 grados (1: totalmente en desacuerdo; 2: bastante en desacuerdo; 3: algo en desacuerdo; 4: algo de acuerdo; 5: bastante de acuerdo; 6: totalmente de acuerdo). Cualquier valoración inferior al 6 obligaba a los evaluadores a realizar sugerencias de mejora. Tras cada votación, el coordinador revisó las recomendaciones de acuerdo con los comentarios y votos recibidos, integrando las sugerencias para maximizar el acuerdo. Una recomendación fue aprobada si más del 75% de los participantes estaba de acuerdo (puntación de 4 a 6 en la escala de Likert).

Aspectos éticos: el consenso se ajustó a las recomendaciones éticas establecidas[10]. Los participantes realizaron declaraciones de conflictos de intereses antes y después del proceso de votación Delphi (véase el apartado Conflicto de intereses).

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

Recomendaciones

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

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

Debido a que la ventaja de guiar la terapia erradicadora mediante el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana de *H. pylori* frente a la administración empírica del tratamiento no ha sido suficientemente confirmada[11–14], y a que este estudio no es generalmente accesible[15,16], los comentarios incluidos en este documento de consenso se han basado en el supuesto de que dicha susceptibilidad individual (del paciente concreto) es desconocida. No obstante, parece razonable recomendar la realización de pruebas de susceptibilidad (cultivo o PCR) de forma rutinaria, incluso antes de prescribir un tratamiento erradicador de primera línea, en centros especializados con interés en el manejo de la infección por *H. pylori*. En cualquier caso, el ámbito de aplicación del presente consenso se circunscribe al territorio español y a otras áreas geográficas que presenten una similar frecuencia de resistencias antibióticas a los fármacos recomendados, especialmente a claritromicina, metronidazol y levofloxacino.

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

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

El objetivo de la terapia dirigida a eliminar cualquier microorganismo debería ser alcanzar un éxito del 100%, y la infección por *H. pylori* no debe ser una excepción[17]. Sin embargo, en todos los consensos europeos[18–21] y españoles[2,4,5] iniciales se había establecido que una tasa de curación igual o superior al 80% podía ser considerada suficiente. Dado que actualmente disponemos de terapias antibióticas con tasas de curación próximas o incluso superiores al 90% para la mayoría de las infecciones bacterianas, se ha considerado que este umbral de eficacia –aunque arbitrario– debería ser también el exigido para considerar como efectivo un tratamiento frente a la infección por *H. pylori*, tanto de primera línea como de rescate (si bien es cierto que en los tratamientos de segunda línea y sucesivas este umbral puede ser más difícil de alcanzar). Estas cifras de erradicación ($\geq$90%) se refieren al análisis por «intención de tratar» (ITT), es decir, considerando el peor escenario (penalizado por el posible incorrecto cumplimiento del tratamiento por parte del paciente) y no solo teniendo en cuenta los ensayos clínicos sino también, y fundamentalmente, los estudios de práctica clínica. Para conseguir este objetivo, todos los tratamientos deben estar optimizados en términos de duración, dosis e intervalo de administración de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antibióticos[22,23] (fig. 1).

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

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

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

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

Recomendación 1. Actualmente, se recomienda que un tratamiento erradicador sea considerado efectivo cuando sea capaz de curar la infección por *H. pylori* en un porcentaje próximo o preferiblemente superior al 90% de los pacientes.
Recomendación 2. Como tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori* se recomienda una pauta cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) o una combinación cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
Recomendación 3. Se recomienda que la duración del tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) sea de 14 días.
Recomendación 4. Se recomienda que la duración de la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) sea de 10 días como mínimo.
Recomendación 5. En pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda de primera línea una pauta cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
Recomendación 6. No se recomienda asociar probióticos al tratamiento erradicador.
Recomendación 7. Tras el fracaso de un primer tratamiento que incluya claritromicina (triple o cuádruple), se recomienda una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). Otra alternativa es una pauta cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto).
Recomendación 8. Tras el fracaso de un primer tratamiento con una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se recomienda una pauta cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto).
Recomendación 9. Tratamiento de rescate en pacientes alérgicos a la penicilina:
a) Tras el fracaso de un primer tratamiento triple (IBP, claritromicina y metronidazol), se sugiere emplear una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
b) Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se sugiere una terapia cuádruple con IBP, levofloxacino, claritromicina y bismuto.
Recomendación 10. Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea con levofloxacino, se recomienda un tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
Recomendación 11. Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se recomienda un tratamiento cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto).
Recomendación 12. Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) y una segunda línea con levofloxacino, se sugiere un tratamiento cuádruple concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol).
Recomendación 13. Tras el fracaso de un tercer tratamiento, se sugiere reevaluar cuidadosamente la necesidad de erradicar la infección y, en su caso, pautar una cuarta línea con rifabutina.
Recomendación 14. En los pacientes con úlcera duodenal no complicada que no requieren antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, no se recomienda mantener el tratamiento antisecretor tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.
Recomendación 15. En los pacientes con úlcera gástrica que no requieren antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, se recomienda mantener el tratamiento antisecretor durante cuatro a ocho semanas tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.
Recomendación 16. En los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas; por tanto, una vez confirmada la erradicación y en ausencia de toma de antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, se recomienda no administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores.

prescritos[24]. No se recomienda la terapia triple clásica (IBP, claritromicina y amoxicilina) cuando la tasa de resistencia a claritromicina sea mayor del 15%[25], dado que por encima de este umbral las cifras de erradicación son inaceptablemente bajas[22]. Otros factores que influyen sobre la eficacia del tratamiento erradicador son la adhesión por parte del paciente y su historial previo de consumo de antibióticos, que podría condicionar la elección de la primera opción terapéutica[22,26,27]. A continuación, se revisa la evidencia disponible respecto de las potenciales pautas de tratamiento de primera línea.

Terapia triple (IBP, claritromicina y amoxicilina)

La eficacia media de la terapia triple en nuestro país fue del 80% y 70% en dos revisiones sistemáticas publicadas en 2011 y 2013[28,29]. La eficacia de dicho tratamiento en los estudios publicados posteriormente en España ha sido habitualmente inferior al 75%[30–34]. El Registro Europeo de *H. pylori* (Hp-EuReg) nos proporciona información de gran interés a este respecto; en dicho registro, en el que se evalúa el manejo de la infección por *H. pylori* por los gastroenterólogos europeos, participan más de 300 investigadores procedentes de 30 países[35]. Al analizar los datos españoles de este registro, que incluyó aproximadamente 3.000 pacientes desde el año 2013 al 2020, se comprobó cómo la tasa de erradicación alcanzada con el tratamiento triple con claritromicina fue de tan solo el 80%, en el análisis por ITT «modificado»[36] (este análisis pretende obtener un resultado lo más cercano posible al de la práctica clínica, incluyendo para ello a todos los pacientes que completan el seguimiento y en los que se realiza una prueba

Tabla 2 Fármacos, dosis y duración de los tratamientos erradicadores de *H. pylori* recomendados

Tratamiento	Fármacos	Posología	Duración (días)
Terapia cuádruple sin bismuto (concomitante)	IBP	Dosis estándar*/12 h	14
	Amoxicilina	1 g/12 h	
	Claritromicina	500 mg/12 h	
	Metronidazol	500 mg/12h	
Terapia cuádruple con bismuto (Pylera®)	IBP	Dosis estándar/12h	10
	Pylera®	3 cápsulas/6 h**	
Terapia cuádruple con levofloxacino y bismuto	IBP	Dosis estándar*/12 h	14
	Amoxicilina	1 g/12 h	
	Levofloxacino	500 mg/24h	
	Subcitrato de bismuto	240 mg/12 h	
Terapia con rifabutina	IBP	Dosis estándar/12 h	10-12
	Amoxicilina	1 g/12 h	
	Rifabutina	150 mg/12 h	
	±Subcitrato de bismuto	240 mg/12 h	

IBP: inhibidor de la bomba de protones.
* El beneficio de administrar IBP de última generación (rabeprazol o esomeprazol) y la utilización de doble dosis de IBP no está claramente establecido, a diferencia de lo que ocurre con el tratamiento triple estándar; sin embargo, es posible que estas optimizaciones añadan también beneficios erradicadores a estas pautas terapéuticas[68].
** Aunque esta es la dosis incluida en ficha técnica, un estudio reciente basado en los datos del Registro Europeo de *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) sugiere que la dosis de 4 cápsulas/8 h podría tener una similar efectividad y tolerancia[264].

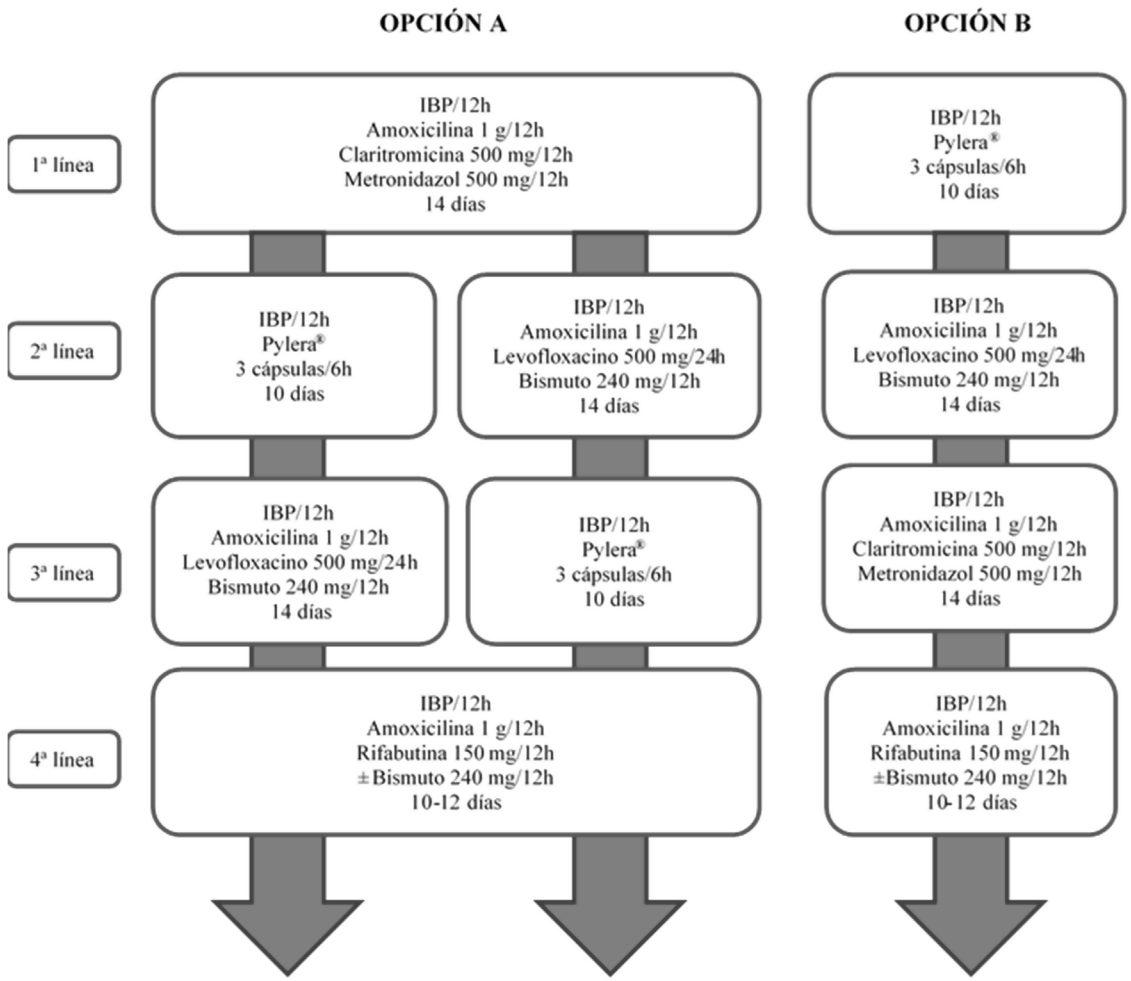

Figura 1 Algoritmo para el tratamiento inicial y de rescate de la infección por *H. pylori*.
h: horas; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

Tabla 3 Estudios que han evaluado la eficacia de la terapia cuádruple sin bismuto concomitante de primera línea en España

Autor y año de publicación	N.° pacientes	Duración (días)	Tipo y dosis de IBP	Erradicación
Molina-Infante[60], 2012	209	10	IBP dosis estándar/12 h	86%
Molina-Infante[61], 2013	170	14	Omeprazol 40 mg/12 h	92%
McNicholl[62], 2014	168	10	Omeprazol 20 mg/12 h	87%
Molina-Infante[63], 2015	375	14	Esomeprazol 40 mg/12 h	90%
Cuadrado-Lavin[30], 2015	120	10	Omeprazol 20 mg/12 h	90%
McNicholl[64], 2015	630	14	Esomeprazol 40 mg/12 h	91%
Cosme[65], 2016	118	10	Omeprazol 20 mg/12 h	87%
Campillo[32], 2016	371	10	IBP diversas dosis/12 h	86%
Campillo[32], 2016	108	10	Esomeprazol 40 mg/12 h	91%
Campillo[33], 2016	298	10	IBP diversas dosis/12h	85%
McNicholl[66], 2018	70	10	IBP dosis estándar/12 h	96%
Olmedo[67], 2020	112	14	Omeprazol 20 mg/12 h	89%

Tasas de erradicación «por intención de tratar».
IBP: inhibidor de la bomba de protones.

confirmatoria del éxito erradicador, independientemente del cumplimiento del tratamiento; en adelante, cuando se mencionen los resultados del Hp-EuReg, nos referiremos siempre a este análisis). A pesar de estos pobres resultados, dicho tratamiento continúa siendo empleado con cierta frecuencia en España (y en Europa[37]), especialmente en el contexto de la Atención Primaria[38]. El empleo de vonoprazan (un inhibidor competitivo de la bomba de H^+/K^+ ATPasa), en lugar de un IBP, se asocia con un incremento notable de la eficacia del tratamiento triple (e incluso del tratamiento dual únicamente con claritromicina)[39–44], pero los estudios son aún escasos y no existe experiencia con este fármaco en nuestro medio, donde todavía no está comercializado.

Con respecto a la tasa media de resistencia a claritromicina en España, esta era del 14% en 2009[45] y del 17-18% en revisiones más actualizadas[27,29]. Un reciente estudio español ha evidenciado una tasa de resistencia a claritromicina del 34% en niños[46], mientras que en adultos las cifras publicadas en estudios recientes han sido de aproximadamente el 20%[47–50]. En conjunto, toda esta evidencia apunta a continuar con la recomendación de no prescribir la terapia triple como tratamiento de primera línea en España, especialmente cuando existen en la actualidad alternativas terapéuticas capaces de obtener tasas de curación significativamente mejores[51]; entre ellas se encuentran las terapias cuádruples con o sin bismuto, que se revisarán a continuación.

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

La eficacia de las terapias cuádruples sin bismuto dependerá fundamentalmente de la tasa de resistencia dual (a la vez) a claritromicina y a metronidazol[22]. El tratamiento denominado «concomitante» es el cuádruple sin bismuto más efectivo en situaciones de alta resistencia. Se ha estimado que el tratamiento secuencial, híbrido y concomitante conseguirán tasas de curación >90% cuando esta tasa de resistencia doble esté por debajo del 5%, 9% y 15%, respectivamente. En nuestro medio la tasa de resistencia dual se mantiene aún por debajo del 15%. Diversos estudios llevados a cabo con el tratamiento concomitante en muy diversos países han demostrado una eficacia próxima o superior al 90% en el análisis por ITT[52–54]. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis que ha incluido 107 estudios (55 de ellos aleatorizados) y casi 30.000 pacientes, ha calculado una eficacia media del tratamiento concomitante de aproximadamente el 90% (con buenos resultados incluso en presencia de resistencia a claritromicina o metronidazol), con resultados superiores al tratamiento triple estándar y al secuencial[55]. No obstante, en determinadas regiones de Europa y Asia, con tasas de resistencia a claritromicina y metronidazol muy superiores, la eficacia del tratamiento concomitante ha sido subóptima[56–59]. Los resultados obtenidos con este tratamiento cuádruple concomitante en diversos estudios llevados a cabo en España se resumen en la tabla 3, constatándose una eficacia erradicadora media de aproximadamente el 90%[30,32,33,60–67]. Al considerar los estudios españoles que prescriben este tratamiento durante 14 días, las tasas de erradicación oscilan entre el 89% y el 92%, resultando significativamente superiores a las obtenidas por la triple terapia clásica optimizada y prolongada hasta las dos semanas (81%)[63]. Estos favorables resultados se han descrito no solo cuando la prescripción ha sido realizada por gastroenterólogos sino también en el contexto de la Atención Primaria[67]. Finalmente, los datos del Hp-EuReg han confirmado los excelentes resultados del tratamiento concomitante, tanto en Europa en general[68,69] como en España en particular[36], con tasas de erradicación (por ITT) superiores al 90% en ambos casos (si el tratamiento se prescribía durante 14 días, que como más adelante se especifica, se considera la duración adecuada).

Respecto a la terapia secuencial (IBP junto con amoxicilina durante los primeros 5-7 días, seguido de IBP junto con claritromicina y metronidazol durante los últimos 5-7 días), diversos estudios y metaanálisis han puesto de manifiesto que no es superior a la terapia triple de 14 días de duración[70–74]. Por otra parte, el tratamiento concomitante es significativamente superior al secuencial cuando ambos son pautados con una duración similar[54]. Además, se han publicado resultados subóptimos con la pauta secuencial en nuestro medio[62,75,76]. Por tanto, actualmente se desaconseja el empleo de la terapia secuencial.

Tabla 4 Estudios que han evaluado la eficacia de la terapia con Pylera® de primera línea en España

Autor y año de publicación	N.° pacientes	Duración (días)	Tipo y dosis de IBP	Erradicación
Gómez Rodríguez[89], 2017	41	10	Omeprazol 20 ó 40 mg/12 h	98%
Agudo-Fernández[90], 2018	107	10	IBP/12 h	78%
Pérez-Arellano[91],*, 2018	100	10	Omeprazol 40 mg/12 h	91%
Macías-García[92], 2019	54	10	Omeprazol 20 mg/12 h	94%
Castro-Fernández[93], 2019	200	10	Omeprazol 20, 40 ó esomeprazol 40 mg/12 h	91%
Alcedo[94], 2020	212	10	Omeprazol 20 mg/12 h	88%

Tasas de erradicación «por intención de tratar».
IBP: inhibidor de la bomba de protones.
* Asociación de probióticos al tratamiento.

En resumen, como tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori* en España se recomienda, como una de las opciones, una pauta cuádruple concomitante sin bismuto. La duración y la dosis de sus componentes (esto es, IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) se resumen en la tabla 2. Para más detalles acerca de la duración del tratamiento concomitante, véase la recomendación 3.

Terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)

La terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) representa una alternativa válida al tratamiento cuádruple sin bismuto, dado que está constituida por fármacos, como el bismuto y la tetraciclina, frente a los que *H. pylori* nunca o solo excepcionalmente es resistente[77]. Por otra parte, la resistencia a metronidazol puede ser parcialmente compensada mediante el uso prolongado, a intervalos cortos y con dosis altas de este antibiótico[77].

Tres metaanálisis llevados a cabo en la última década han coincidido en subrayar que el tratamiento cuádruple con bismuto (eficacia media 81%, 78%, 77%) no aporta ninguna ventaja sobre el tratamiento triple[78–80]. Sin embargo, la terapia cuádruple con bismuto fue prescrita solo durante 7 días en los estudios en los que se basan estos metaanálisis, y además fueron publicados hace una década o más, cuando las tasas de resistencia a claritromicina (que penalizan la eficacia de la triple terapia) eran considerablemente menores. De hecho, un ensayo clínico multicéntrico, realizado entre 2013 y 2016, en un área geográfica con elevada resistencia a claritromicina, concluyó que la terapia cuádruple con bismuto administrada durante 10 días era superior a la triple clásica de 14 días (eficacia de 90% vs. 84%)[81].

La experiencia en España y en otros países con el tratamiento cuádruple con bismuto convencional ha estado limitada por la falta de disponibilidad de la tetraciclina clorhidrato, y por el hecho de que la doxiciclina (que sí está comercializada) se asocia con peores resultados[82]. La reciente comercialización de Pylera® (una cápsula que contiene bismuto, tetraciclina y metronidazol), ha permitido de nuevo la prescripción de esta combinación terapéutica. Un ensayo multicéntrico europeo demostró, inicialmente, buenos resultados con Pylera® administrada durante 10 días, alcanzando una eficacia por ITT (basada en el resultado de una prueba del aliento) del 90%, significativamente superior a la de la terapia triple[83]. Posteriormente se han publicado numerosos estudios, que han sido compendiados en un reciente metaanálisis, demostrando que el tratamiento con Pylera® de primera línea (21 estudios incluidos) alcanzaba una eficacia erradicadora (por ITT) del 90%[84]. Estos resultados se obtuvieron independientemente del tipo y dosis del IBP e incluso en pacientes infectados por cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina o a metronidazol[84]. De hecho, la elevada eficacia de este esquema de tratamiento de primera línea (próxima o superior al 90%) ha sido demostrada en dos recientes estudios llevados a cabo en China y Tailandia[85,86], países con una muy elevada tasa de resistencia a claritromicina (del 50% aproximadamente). La tolerancia de este tratamiento es aceptable: aunque la incidencia de efectos adversos es relativamente elevada (como ocurre con todas las terapias erradicadoras[87]), la mayoría son leves, y solo excepcionalmente obligan a la suspensión del tratamiento[36,84,88].

Los resultados obtenidos con Pylera® en diversos estudios llevados a cabo en España se resumen en la tabla 4, constatándose una eficacia media de aproximadamente el 90%[89–94]. Los datos del Hp-EuReg han confirmado estos excelentes resultados, tanto en Europa en general[88] como en España en particular[36] (actualmente con más de 2.500 pacientes tratados con Pylera®), obteniendo tasas de erradicación superiores al 90%. Una actualización muy reciente de dicho registro, incluyendo en este caso a más de 5.000 pacientes, ha confirmado una vez más estos hallazgos (erradicación del 94% por ITT, como tratamiento de primera línea)[95].

Finalmente, un metaanálisis muy reciente ha compendiado los ensayos clínicos que comparaban, en primera línea, el tratamiento cuádruple con bismuto frente al concomitante (10 estudios, aunque no todos empleaban las pautas estándar de estos regímenes) y ha demostrado una similar eficacia y seguridad con ambas terapias[96]. En particular, un estudio prospectivo (aunque no aleatorizado) español ha comparado estas dos pautas (Pylera® durante 10 días frente a concomitante durante 14 días) y ha evidenciado tasas de erradicación semejantes (94% y 98%, respectivamente), con una similar tolerancia[92]. Otro estudio español más reciente, también prospectivo (aunque no aleatorizado), ha confirmado de nuevo que ambos tratamientos

(Pylera® y concomitante) son equivalentes (tasas de erradicación del 88% y 86%, respectivamente)[94].

Una variante de tratamiento cuádruple con bismuto consiste en la adición de este fármaco a la triple terapia clásica (es decir, la combinación de un IBP, claritromicina, amoxicilina y bismuto), con el que se han obtenido buenos resultados en algunos estudios[23]. No obstante, la experiencia con este tratamiento en nuestro medio es muy limitada (se ha publicado un único estudio en España[97]) y los resultados en otros países no siempre han sido tan alentadores[23].

En resumen, el tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), y en particular empleando la formulación de Pylera®, puede considerarse actualmente una alternativa válida de primera elección, junto con el tratamiento concomitante. La duración y la dosis de sus componentes se resumen en la tabla 2. Para más detalles acerca de la duración del tratamiento, véase la recomendación 4.

Recomendación 3. Se recomienda que la duración del tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) sea de 14 días.

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

La terapia cuádruple concomitante sin bismuto, desarrollada a finales de los años 90, fue diseñada inicialmente para reducir la duración del tratamiento erradicador[53]. De hecho, los estudios iniciales provenientes de Alemania y Japón sugerían que una duración de 3 a 5 días podría ser suficiente para alcanzar tasas de curación aceptables[98,99]. Sin embargo, más recientemente, diversos ensayos clínicos que han comparado esta terapia con diferentes duraciones han demostrado tasas de curación superiores con los tratamientos más largos: 3 días (81%) vs. 5 días (89%)[100]; 5 días (87%) vs. 7 días (90%)[101]; 5 días (89%) vs. 10 días (96%)[102]; 5 días (78%) vs. 14 días (86%)[103]; 10 días (80%) vs. 14 días (96%)[104]. En un reciente estudio español, no aleatorizado, un tratamiento concomitante con una duración de 14 días (y con dosis altas de IBP) fue superior a otro con una duración de 10 días (y con dosis estándar de IBP; 87% vs. 91%, $p < 0{,}01$)[64]. Acorde con ello, el primer metaanálisis que se publicó sobre esta terapia puso de manifiesto que la eficacia del tratamiento concomitante era dependiente de su duración[52]. En este sentido, en el Hp-EuReg se administró tratamiento concomitante a 4.164 pacientes, confirmándose una mayor tasa de erradicación con los regímenes de 14 frente a 10 días (92% vs. el 88%)[68]. Por último, esta misma tendencia puede observarse en la experiencia colectiva española obtenida en los últimos años, donde los tratamientos de 14 días son los únicos que de manera consistente han alcanzado (o incluso superado) el umbral de eficacia del 90% (tabla 3).

En resumen, actualmente se recomienda que la duración del tratamiento cuádruple concomitante sea de 14 días.

Recomendación 4. Se recomienda que la duración de la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) sea de 10 días como mínimo.

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

Se ha sugerido que un tratamiento cuádruple con bismuto de 10 días sería altamente eficaz frente a cepas sensibles a metronidazol, pero es posible que un tratamiento de 14 días sea más eficaz que el de 10 frente a microorganismos resistentes a este antibiótico[85]. Sin embargo, diversos estudios han sugerido que la duración de 10 días podría ser suficiente, como se revisa a continuación.

En un metaanálisis publicado en el año 2004 sobre diferentes tratamientos erradicadores, se observó que la eficacia de la terapia cuádruple con bismuto administrada durante 1-3, 4 y 7 días fue inferior comparada con una duración de 10 a 14 días[105]. De igual manera, se constató que una duración igual o superior a 10 días alcanzaba tasas de curación superiores al 85%, incluso en regiones con elevada prevalencia de resistencia a metronidazol[105]. Hasta la fecha, existe un único estudio (incluyendo 417 pacientes) que compare directamente la terapia cuádruple con bismuto con una duración de 10 y 14 días, sin encontrar diferencias entre ambas pautas (92% vs. 93%)[106].

Por otra parte, en los últimos años se han obtenido excelentes resultados con la presentación de la cuádruple terapia con bismuto en cápsula única (Pylera®), cuya formulación comercial implica su prescripción durante 10 días. Así, un metaanálisis reciente que incluyó 30 estudios y más de 6.000 pacientes tratados con Pylera® durante 10 días, constató una eficacia (por ITT) del 90% en primera línea[84]. En ocho estudios se pudo estimar la proporción de pacientes con resistencia a claritromicina o metronidazol, y Pylera® fue altamente eficaz a pesar de la presencia de dichas resistencias[84].

Por último, el Hp-EuReg ha analizado recientemente la efectividad de Pylera® (10 días) en la práctica clínica en diversos países europeos (principalmente España, Italia y Portugal), donde se evaluaron 2.100 pacientes[88]. La eficacia (por ITT) fue del 95% en primera línea, 89% en segunda línea y 92% en el tratamiento de rescate de tercera a sexta líneas[88]. Aunque únicamente se realizó cultivo para evaluar la resistencia antibiótica en 48 casos, Pylera® fue eficaz (>90%) también en aquellos pacientes con cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina o metronidazol, o a ambos[88]. Una actualización muy reciente de este registro europeo ha incluido a más de 5.000 pacientes tratados con esta terapia cuádruple con bismuto en cápsula única durante 10 días y ha confirmado las excelentes tasas de erradicación (por ITT): 94% como tratamiento de primera línea, 90% en segunda línea y 86% en líneas de tratamiento posteriores[95].

Lamentablemente, no existen estudios que comparen directamente el tratamiento cuádruple con bismuto clásico (con sus componentes por separado) y Pylera® (en cápsula única), ni entre diferentes duraciones (10 vs. 14) de esta última presentación. Por tanto, son necesarios estudios comparativos que evalúen la eficacia, seguridad y coste de distintas pautas para aclarar la duración ideal de la terapia cuádruple con bismuto, en especial dependiendo del patrón de resistencias a metronidazol. Mientras tanto, parece prudente recomendar que la duración de este tratamiento sea como mínimo de 10 días.

Recomendación 5. En pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda de primera línea una pauta cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).

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

La amoxicilina es uno de los agentes antimicrobianos más eficaces contra *H. pylori* y, por tanto, muchos de los tratamientos erradicadores incluyen este antibiótico. Hasta el momento, la experiencia con la terapia erradicadora en los pacientes alérgicos a la penicilina es escasa, aunque en la práctica clínica esta circunstancia está presente con relativa frecuencia. No obstante, es preciso tener en cuenta que únicamente una minoría de los pacientes que refieren antecedentes (teóricos) de alergia a la penicilina tienen realmente evidencia de hipersensibilidad inmunomediada, y por ello es fundamental su confirmación fehaciente[107].

En los pacientes con alergia a los betalactámicos, tradicionalmente se ha recomendado un tratamiento triple con IBP, claritromicina y metronidazol[21]. En un metaanálisis realizado hace más de 20 años, el tratamiento con IBP, claritromicina y nitroimidazol se consideró relativamente efectivo, con tasas medias de erradicación por encima del 80%[108]. Sin embargo, en un estudio prospectivo español se administró este régimen durante 7 días a 12 pacientes alérgicos a la penicilina y se obtuvo una tasa de erradicación (por ITT) de tan solo el 58%[109]. En otro estudio español posterior, en este caso multicéntrico, se alcanzaron cifras de erradicación tan bajas como del 55% al emplear este mismo tratamiento en 50 pacientes[110]. Las desalentadoras cifras de curación (<60%) en los estudios españoles mencionados anteriormente[109,110] podrían ser debidas, al menos en parte, al reciente aumento de las tasas de resistencia tanto a claritromicina como a metronidazol[29,45,111].

Por otra parte, dos grupos de investigadores evaluaron hace ya unos años la eficacia de un régimen con IBP, tetraciclina y metronidazol durante 10 días en 5 y 17 pacientes con alergia a la penicilina, obteniendo tasas de erradicación (por ITT) del 80-85%[112,113]. Estos alentadores resultados sugirieron que esta combinación triple (o mejor aún, con la adición de bismuto, que resultaría en un régimen cuádruple), podría ser una mejor alternativa para el tratamiento de primera línea en presencia de alergia a la penicilina (principalmente en áreas con alta resistencia a metronidazol o claritromicina). Esto sería así, probablemente, debido a que el efecto negativo de la resistencia a metronidazol se supera por la coadministración de bismuto[114] y porque la eficacia de este régimen no está influenciada por la resistencia a claritromicina[83].

En este sentido, recientemente se han actualizado los resultados de un estudio multicéntrico español, prospectivo, en el que se administró a 267 pacientes alérgicos a la penicilina un tratamiento de primera línea con IBP, claritromicina y metronidazol durante 7 días o con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol durante 10 días[115]. La tasa de erradicación (por ITT) con la terapia triple fue de tan solo el 57%, siendo claramente mayor con el régimen cuádruple (74%). La adhesión al tratamiento fue del 94% y 98%, respectivamente. Se describieron un 14% de efectos adversos con ambos regímenes (todos leves). Por lo tanto, se concluyó que, a pesar de que en zonas de baja resistencia a claritromicina quizá podría prescribirse una combinación triple con IBP, claritromicina y metronidazol en pacientes alérgicos a la penicilina, la terapia cuádruple con bismuto debería preferirse en áreas, como España, con alta resistencia a claritromicina.

En la misma línea, recientemente se han publicado los resultados de un estudio del Hp-EuReg específicamente dirigido a analizar la experiencia en los pacientes –más de 1.000– alérgicos a la penicilina[116]. En primera línea, la efectividad de la combinación de un IBP, claritromicina y metronidazol fue de tan solo el 69%, mientras que la terapia cuádruple con bismuto (ya fuera en su formato clásico o con la cápsula única de Pylera®) alcanzó el 91%.

Finalmente, Liang et al. aleatorizaron a 109 pacientes alérgicos a la penicilina a recibir una terapia cuádruple clásica con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) o un régimen cuádruple con bismuto modificado (IBP, bismuto, tetraciclina y furazolidona)[117]. Las tasas de erradicación (por ITT) fueron, respectivamente, del 88% y del 92%, apoyando la efectividad de los regímenes cuádruples que contienen bismuto en pacientes alérgicos a la penicilina.

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

Recomendación 6. No se recomienda asociar probióticos al tratamiento erradicador.

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

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en unas cantidades adecuadas, pueden conferir efectos beneficiosos para la salud. A pesar de que existen algunas evidencias a favor de la utilidad clínica de determinados probióticos, la última Guía de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología solo recomienda su uso en la prevención de la diarrea por *Clostridioides difficile* y la enterocolitis necrosante del recién nacido pretérmino[118]. No obstante, la heterogeneidad en la metodología de los estudios y la variabilidad de las cepas implicadas, probablemente agrupadas de forma inadecuada en muchos casos, podrían justificar, al menos en parte, la obtención de resultados inconsistentes. Los microorganismos más comúnmente utilizados en las formulaciones probióticas en la práctica clínica son *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium y Saccharomyces*, así como *Bacillus*, *Streptococcus* y *Escherichia coli*. Sus potenciales efectos beneficiosos incluyen la regulación de la microbiota intestinal, la estimulación de la respuesta del sistema inmune y la actividad inhibitoria frente a *H. pylori* demostrada *in vitro* e *in vivo*[119].

En lo relativo al tratamiento erradicador frente a *H. pylori*, existe considerable evidencia científica, sintetizada en múltiples metaanálisis, sobre el uso de múltiples formulaciones probióticas, que apuntan globalmente a una reducción de efectos adversos y, en menor medida, a una posible mejoría en las tasas de erradicación con los tratamientos erradicadores[120–137]. Sin embargo, se han publicado diversos resultados negativos con el uso de probióticos asociados, fundamentalmente, a la terapia triple[138–142]. Es probable que estos resultados discordantes estén relacionados con el uso de diferentes cepas y combinaciones de estas, así como de distintas concentraciones, dosis y duraciones del tratamiento[143,144]. Por otro lado, la inmensa mayoría de estudios publicados sobre probióticos han evaluado su impacto sobre la terapia triple clásica, un tratamiento relativamente bien tolerado, con una eficacia insuficiente y que

ya no se recomienda como primera línea en nuestro medio[23]. En este contexto, un metaanálisis reciente incluyendo 33 ensayos clínicos y 4.459 pacientes demostró que la ganancia terapéutica obtenida con los probióticos era mayor cuanto menos eficaz era el tratamiento erradicador[125]. De hecho, la suplementación probiótica no aportó beneficio terapéutico alguno cuando la efectividad del tratamiento erradicador era superior al 80%. En este sentido, la utilidad de los probióticos asociados al tratamiento cuádruple concomitante, que es uno de los recomendados actualmente en España en primera línea, ha sido, en un ensayo clínico aleatorizado, nula[66]. Y el potencial efecto beneficioso (en términos de erradicación de *H. pylori*) de los probióticos asociados al tratamiento cuádruple con bismuto, que representa otra de las opciones de primera línea en nuestro medio, no ha podido tampoco ser demostrado en dos recientes estudios aleatorizados[145,146].

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

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

Recomendación 7. Tras el fracaso de un primer tratamiento que incluya claritromicina (triple o cuádruple), se recomienda una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). Otra alternativa es una pauta cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto).

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

Tras el fracaso de una terapia con claritromicina, es concebible pensar que *H. pylori* ya era resistente a este antibiótico (resistencia primaria) o bien que ha desarrollado resistencia (secundaria) frente a él tras el tratamiento erradicador fallido; por tanto, se debe evitar utilizar de nuevo claritromicina. En este sentido, un análisis combinado de ocho estudios constató una tasa de erradicación muy baja, del 46%, cuando se repitió un tratamiento que contenía este antibiótico[147].

Cuando ha fracasado el tratamiento triple estándar (IBP, claritromicina y amoxicilina, combinación que actualmente ya no se recomienda) tradicionalmente se ha recomendado como rescate una terapia cuádruple clásica (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), con la que, según un metaanálisis publicado en 2013, se lograba una erradicación media del 78%[147]. Recientemente, un metaanálisis de nueve estudios usando la misma pauta ha obtenido resultados similares (76%)[148]. En los últimos años se ha ido generando progresivamente experiencia con el uso de Pylera® como tratamiento de rescate. Así, en un metaanálisis actualizado se concluye que este tratamiento dispone de una eficacia (por ITT) del 89% en segunda línea, con un buen perfil de seguridad[84]. Del mismo modo, la experiencia del Hp-EuReg es también alentadora, habiéndose confirmado los resultados del mencionado metaanálisis, al alcanzar tasas de erradicación de aproximadamente el 90% (por ITT), tanto en Europa como en España en particular, tras el fracaso de un primer intento erradicador[36,88,95,149].

Debido a la complejidad de la terapia cuádruple con bismuto clásica y a la ausencia de disponibilidad de tetraciclina y sales de bismuto en muchos países, se han llevado a cabo diversos estudios empleando levofloxacino como tratamiento de rescate[150]. Los resultados han sido semejantes a los obtenidos con la terapia cuádruple con bismuto, con una erradicación media del 76-79%[147,148]. Diversos metaanálisis han comparado, como segunda línea, una pauta triple con levofloxacino frente a una terapia cuádruple con bismuto, y han demostrado una similar eficacia con ambas pautas (o incluso algo superior con levofloxacino en algunos casos) y una menor incidencia de efectos adversos con la terapia con quinolonas[147,151–157].

Estos prometedores resultados con levofloxacino fueron confirmados en un amplio estudio multicéntrico español, en el que 1.000 pacientes en los que había fracasado un primer tratamiento erradicador con IBP, amoxicilina y claritromicina recibieron durante 10 días IBP, amoxicilina y levofloxacino[158]. La erradicación se logró en el 74% de los pacientes y, aunque se describieron efectos adversos en una quinta parte de los casos, ninguno de ellos fue grave. En este estudio se valoró también si la eficacia disminuía con el paso del tiempo, pues las resistencias a las quinolonas en España parecen estar incrementándose con cierta rapidez[24,27]. Sin embargo, las tasas de erradicación se mantuvieron estables con el paso del tiempo (durante los 6 años del estudio)[158].

Los tratamientos cuádruples sin bismuto, que incluyen IBP, amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol (sobre todo en régimen concomitante), son ampliamente utilizados como primera línea en la actualidad. Es un reto encontrar tratamientos de rescate tras el fracaso de estas terapias, que emplean antibióticos clave como la claritromicina y los nitroimidazoles. Recientemente se ha realizado un metaanálisis para evaluar qué tratamientos de segunda línea se han investigado tras una tentativa fallida de erradicación con dichas terapias[159]. La mayoría de los estudios evaluaban una terapia de rescate con IBP, amoxicilina y levofloxacino, combinación con la que se obtuvo una tasa de erradicación global (por ITT) del 80% aproximadamente, tras el fracaso de una terapia cuádruple sin bismuto[139,160–165]. Esta terapia triple (IBP, amoxicilina y levofloxacino) fue relativamente efectiva tanto tras el fracaso del tratamiento secuencial (81%)[139,161–165] como del concomitante (77%)[160,161,165].

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

levofloxacino[166,167]. Se ha sugerido que con la adición de bismuto se podría disminuir dicho efecto negativo, al poseer este fármaco un efecto sinérgico con determinados antibióticos y superar en gran medida la resistencia a claritromicina y levofloxacino[168,169]. En este sentido, un reciente estudio ha demostrado que con la adición de bismuto (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto durante 14 días) se obtiene una eficacia erradicadora del 95% «por protocolo» y del 88% por ITT[169]. Estas cifras fueron superiores a las obtenidas con un tratamiento triple —sin bismuto— con IBP, amoxicilina y levofloxacino. Estos resultados favorables se obtuvieron a pesar de una elevada tasa de resistencia a quinolonas (30%), superior a la descrita en nuestro medio. Este tratamiento cuádruple (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto) logró la erradicación en el 98% de los pacientes con cepas de *H. pylori* sensibles a las quinolonas y, lo que es más importante, alcanzó la erradicación en un porcentaje relativamente elevado (del 71%) de cepas resistentes a levofloxacino. Sin embargo, cuando se empleaba el tratamiento triple con levofloxacino, únicamente se logró erradicar la infección en el 38% de los pacientes con cepas resistentes a quinolonas.

Más recientemente, diversos estudios han evaluado la mencionada combinación cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto) como tratamiento de segunda línea[150], como se muestra en la tabla 5, logrando en general tasas de erradicación satisfactorias[169–179]. Entre ellos, un reciente estudio multicéntrico español administró una combinación cuádruple con IBP/12 h, amoxicilina (1 g/12 h), levofloxacino (500 mg/24 h) y bismuto (240 mg/12 h) durante 14 días a 200 pacientes en los que había fracasado previamente una terapia triple (IBP, claritromicina y amoxicilina) o cuádruple sin bismuto[176]. El 96% de los pacientes tomó correctamente la medicación. Globalmente, las tasas de erradicación por ITT fueron del 90%. Estas cifras fueron similares independientemente del tratamiento previo: terapia triple 88,5% vs. secuencial 93,8% vs. concomitante 91,9%. Por tanto, la terapia cuádruple con bismuto y levofloxacino durante 14 días constituye una terapia de segunda línea eficaz (≥ 90% curación) no solo en pacientes tras un fracaso erradicador con la terapia triple estándar sino también en aquellos con fracaso del tratamiento cuádruple sin bismuto.

En este sentido, la terapia cuádruple con levofloxacino (IBP, levofloxacino, amoxicilina y bismuto) administrada durante al menos 10 días demostró ser el tratamiento más eficaz en un metaanálisis en red que incluyó 26 ensayos clínicos sobre terapias erradicadoras de segunda línea[157], acorde con los resultados del metaanálisis previamente citado (en el que la erradicación alcanzó el 90% con esta pauta cuádruple)[159]. En la misma línea, los datos más actualizados del Hp-EuReg muestran cómo, tras el fracaso de un tratamiento de primera línea conteniendo claritromicina, se obtiene una erradicación óptima (≥90%) con una terapia cuádruple con bismuto, ya sea la clásica (con tetraciclina y metronidazol) o con levofloxacino[95,149]. En particular, los datos españoles de dicho registro confirman cómo se pueden alcanzar cifras de erradicación de aproximadamente el 90% tanto con la terapia cuádruple con levofloxacino como con Pylera®[36]. En este último sentido, la terapia cuádruple con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol ha logrado resultados alentadores como tratamiento de rescate tras el fracaso de una terapia cuádruple sin bismuto, pero la experiencia es todavía limitada[180,181].

Debe señalarse que se ha estimado que el tratamiento erradicador con levofloxacino no alcanzará cifras de erradicación aceptables (≥ 90%) si la proporción de cepas de *H. pylori* resistentes a este antibiótico es >25%[182]. En España, los datos publicados describen, en la mayoría de los casos, tasas de resistencia a levofloxacino que no alcanzan dicho umbral[47,49,50,183,184], pero es obvio que se debe vigilar localmente el incremento de resistencia a quinolonas.

En relación a la duración del tratamiento con levofloxacino, esta debe ser como mínimo de 10 días, y probablemente mejor de 14 días[150]. Así, 3 metaanálisis[151–153] han evidenciado, al igual que tres ensayos clínicos aleatorizados recientes[166,185,186], tasas de curación más altas con regímenes de 10 a 14 días que con tratamientos que contienen levofloxacino durante solo 7 días. Además, dos estudios recientes han comparado la eficacia de la terapia triple que contiene levofloxacino durante 14, 10 y 7 días como tratamiento de rescate, y han demostrado una mayor tasa de erradicación con el régimen más prolongado[187].

Con respecto a la posología de levofloxacino, una dosis de 500 mg al día se considera la adecuada[150]. Así, se ha demostrado que levofloxacino 500 mg al día es igualmente eficaz, pero mejor tolerado, que dosis más elevadas (p. ej., 1.000 mg/día)[166,188–190].

Recientemente, la *U.S. Food and Drug Administration* y la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*) han publicado diversas alarmas sobre efectos adversos graves de las fluoroquinolonas. Por ello, ambas agencias desaconsejan el uso de las fluoroquinolonas para la mayoría de las infecciones leves y moderadas o en las que exista una alternativa terapéutica, restringiendo su uso a infecciones en las que el beneficio terapéutico supere los riesgos[191]. En este sentido, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la práctica clínica, consideramos que, por el momento, no se deberían modificar sustancialmente las recomendaciones emitidas por la Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* previa (IV)[6], así como por otros consensos internacionales[25,192], respecto del uso de fluoroquinolonas como tratamiento de rescate tras el fracaso erradicador de *H. pylori*. Dicho esto, es preciso insistir en la necesidad de hacer un uso responsable de todos los antibióticos –y de las quinolonas en particular, que en el caso de *H. pylori* deberían reservarse para tratamientos de rescate–, de notificar todas las sospechas de reacciones adversas y de mantenernos atentos a las posibles comunicaciones de las autoridades sanitarias nacionales e internacionales sobre efectos adversos graves de estos fármacos[191].

Recomendación 8. Tras el fracaso de un primer tratamiento con una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se recomienda una pauta cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto).

Acuerdo 100%; votos: totalmente de acuerdo (92,8%); bastante de acuerdo (7,1%). GR: fuerte. CE: baja.

Después de un fracaso erradicador con una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) podría utilizarse teóricamente cualquier tratamiento, incluyendo la repetición de la misma terapia cuádruple pero

Tabla 5 Estudios que evalúan la eficacia de la combinación de IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto para la erradicación de *H. pylori*

Autor	País	N.° pacientes	Línea de tratamiento	Duración (días)	Erradicación
Aksoy[170]	Turquía	111	1.ª	14	84%
Cao[171]	China	141	1.ª	14	83%
Bago[172]	Croacia	66	1.ª	7	86%
Fu[173]	China	200	1.ª	14	84%
Gan (a)[174]	China	200	1.ª	14	78%
Gan (b)[174]	China	187	1.ª	14	83%
Gao[175]	China	72	1.ª	10	83%
Liao[169]	China	80	1.ª	14	88%
Gisbert[176]	España	200	2.ª	14	90%
Song[178]	China	132	2.ª	14	74%
Yee[179]	China	51	≥2.ª	7	73%
Hsu[177]	Taiwán	37	3.ª	10	84%

Tasas de erradicación «por intención de tratar».
Gan (a): levofloxacino 500 mg/24 h; Gan (b): levofloxacino 200 mg/12 h; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

con mayores dosis y duración de metronidazol, dado que la tasa de resistencia adquirida después del uso de amoxicilina, bismuto o tetraciclina es insignificante (<3%) y la resistencia a metronidazol se podría superar, al menos parcialmente, de esta manera[22]. Sin embargo, parece lógico no repetir un tratamiento que ya ha fracasado[37]. También parece razonable suponer que si se ha utilizado como primera opción el tratamiento cuádruple con bismuto puede ser debido a la existencia de una elevada tasa de resistencia a claritromicina (la cual reduce la eficacia de la terapia triple estándar) o una elevada tasa de resistencia combinada a claritromicina y metronidazol (lo que se asocia con una menor eficacia de las terapias cuádruples sin bismuto)[22]. En este sentido, al haber fracasado un primer intento erradicador con metronidazol, existe una alta probabilidad de que *H. pylori* sea resistente a este antibiótico (bien porque tuviera resistencia primaria previa o porque hubiera desarrollado resistencia secundaria tras el tratamiento). En cualquier caso, como es bien sabido, la presencia de resistencia dual –a claritromicina y a metronidazol– mayor del 15% penalizaría significativamente la eficacia del tratamiento cuádruple concomitante. De este modo, el empleo de un tratamiento de segunda línea que contenga claritromicina ± metronidazol tras el fracaso de una terapia cuádruple con bismuto probablemente no sería la mejor opción (no obstante, sí podría considerarse, teóricamente, administrar una combinación cuádruple con IBP, amoxicilina, claritromicina y bismuto, aunque la experiencia como tratamiento de rescate es muy limitada)[23,97]

Por el contrario, es bien sabido que la terapia con levofloxacino es efectiva como segunda línea tras el fracaso de un tratamiento con claritromicina[150]; por tanto, esta parecería más recomendable tras el fracaso erradicador de un régimen cuádruple con bismuto. No obstante, la experiencia tras el fracaso de un tratamiento cuádruple con bismuto en general, y con la administración de un tratamiento de rescate con levofloxacino en particular, es notablemente escasa. Los estudios que han evaluado la eficacia de una *tercera* línea combinando IBP, amoxicilina y levofloxacino para la erradicación de *H. pylori* después del fracaso de dos tratamientos, siendo el de segunda línea la pauta cuádruple con bismuto, se revisan en la recomendación 11 (obteniendo una eficacia entre el 60% y el 85%, con una media de aproximadamente el 75%).

Como se ha mencionado previamente (véase recomendación 7, dedicada al tratamiento de rescate tras el fracaso de las terapias con claritromicina), la adición de bismuto a la terapia triple con levofloxacino ha alcanzado resultados prometedores, por lo que sería por tanto de elección. En este sentido, los resultados del Hp-EuReg avalan esta recomendación, al demostrar que, después del fracaso de una terapia cuádruple con bismuto, un régimen de segunda línea cuádruple con quinolonas (es decir, IBP, levofloxacino, amoxicilina y bismuto), administrado durante 14 días, alcanza unas cifras de erradicación óptimas (≈90%)[149].

Recomendación 9. Tratamiento de rescate en pacientes alérgicos a la penicilina:

a) Tras el fracaso de un primer tratamiento triple (IBP, claritromicina y metronidazol), se sugiere emplear una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). GR: débil. CE: muy baja.
b) Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se sugiere una terapia cuádruple con IBP, levofloxacino, claritromicina y bismuto.

Acuerdo 100%; votos: totalmente de acuerdo (92,8%); bastante de acuerdo (7,1%). GR: débil. CE: muy baja.

La erradicación de *H. pylori* en pacientes alérgicos a la penicilina es un reto, especialmente en aquellos en los que ya ha fracasado un intento erradicador previo. En un estudio piloto español, 15 pacientes alérgicos a la penicilina en los que había fracasado un primer tratamiento con IBP, claritromicina y metronidazol recibieron un segundo tratamiento con IBP, claritromicina y levofloxacino durante 10 días[110]. La adhesión al tratamiento fue completa en todos los casos. Se describieron efectos adversos en el 20% de los pacientes, todos ellos leves. La tasa de erradicación (por ITT) fue del 73%.

Más recientemente, en un estudio multicéntrico español, 267 pacientes alérgicos a la penicilina recibieron un

Tabla 6 Estudios que evalúan los tratamientos erradicadores de rescate de *H. pylori* prescritos empíricamente (sin estudio de sensibilidad bacteriana) en pacientes con alergia a la penicilina

Autor	País	Diseño	Tratamiento de rescate	Régimen terapéutico	Duración (días)	Número de pacientes	Erradicación
Ono[193]	Japón	R	2.° y 3.°	IBP + C + M	7	3	33%
Ono[193]	Japón	R	2.° y 3.°	V + C + M	7	1	100%
Rodríguez[112]	Puerto Rico	R	2.°	IBP + T + M	10	3	100%
Gisbert[109]	España	P	2.°	RBC + T + M	7	17	47%
Gisbert[115]	España	P	2.°	IBP + B + T + M	10	24	37%
Gisbert[110]	España	P	2.°	IBP + C + L	10	15	73%
Gisbert[115]	España	P	2.°	IBP + C + L	10	64	64%
Nyssen[116]	España	P	2.[a]	IBP + B + T + M	10-14	69	78%
Nyssen[116]	España	P	2.[a]	IBP + C + L	10-14	20	71%
Furuta[194]	Japón	R	2.°	IBP + M + S	7-14	10	100%
Mori[195]	Japón	P	2.°	IBP + M + S	10	19	84%
Gisbert[115]	España	P	3.°	IBP + B + T + M	10	3	100%
Gisbert[115]	España	P	3.°	IBP + C + L	10	3	33%
Gisbert[109]	España	P	3.°	IBP + C + R	10	9	11%
Gisbert[115]	España	P	3.°	IBP + C + R	10	7	14%
Nyssen[116]	España	P	3.°	IBP + B + T + M	10-14	78	75%
Furuta[194]	Japón	R	3.°	IBP + M + S	7-14	7	100%
Mori[195]	Japón	P	3.°	IBP + M + S	10	5	40%
Gisbert[109]	España	P	4.°	IBP + C + L	10	2	100%
Gisbert[115]	España	P	4.°	IBP + C + L	10	2	100%
Gisbert[115]	España	P	4.°	IBP + C + R	10	2	50%

Tasas de erradicación «por intención de tratar».
Diseño: P (prospectivo), R (retrospectivo).
B: bismuto; C: claritromicina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; L: levofloxacino; M: metronidazol; R: rifabutina; RBC: ranitidina citrato de bismuto; S: sitafloxacino; T: tetraciclina; V: vonoprazan.

tratamiento de primera línea con IBP, claritromicina y metronidazol o una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol); y como tratamientos de rescate, una terapia cuádruple con bismuto o un régimen con IBP, claritromicina y levofloxacino durante 10 días[115]. La tasa de erradicación (por ITT) con IBP, claritromicina y levofloxacino fue del 64%, tanto tras el fracaso de IBP, claritromicina y metronidazol como de la cuádruple con bismuto de primera línea, y la adhesión fue del 88-100%, con un 23-29% de efectos adversos (todos leves). Por tanto, los autores concluyeron que un tratamiento triple con IBP, claritromicina y levofloxacino representa una alternativa de segunda línea en pacientes con alergia a la penicilina.

En este sentido, recientemente se han publicado los resultados del Hp-EuReg centrados específicamente en los pacientes alérgicos a la penicilina[116]. En segunda línea, tras el fracaso de una combinación de un IBP, claritromicina y metronidazol, dos opciones de rescate mostraron una eficacia similar: una cuádruple terapia con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol (78%) y una combinación triple con IBP, claritromicina y levofloxacino (71%)[116].

Los escasos estudios que han evaluado los diversos tratamientos erradicadores de rescate prescritos empíricamente (sin estudio de sensibilidad bacteriana) en pacientes con alergia a la penicilina se resumen en la tabla 6 [109,110,112,115,116,193–195]. A partir de ellos se puede concluir que, en pacientes alérgicos a la penicilina, tras el fracaso de un tratamiento triple (IBP, claritromicina y metronidazol, combinación que actualmente ya no se recomienda), se podría sugerir emplear una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol); mientras que, tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto, se podría plantear una terapia triple con IBP, levofloxacino y claritromicina. No obstante, puesto que, como se ha discutido previamente en otras recomendaciones, la adición de bismuto a diversas terapias triples parece incrementar su eficacia[23], parece más razonable sugerir, aunque no exista evidencia directa que lo sustente, el empleo de una terapia cuádruple añadiendo este último fármaco (IBP, levofloxacino, claritromicina y bismuto).

Recomendación 10. Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea con levofloxacino, se recomienda un tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).

Acuerdo 100%; votos: totalmente de acuerdo (92,8%); bastante de acuerdo (7,1%). GR: fuerte. CE: baja.

Tras el fracaso de una combinación triple o cuádruple con claritromicina, como se ha revisado previamente, frecuentemente se recomienda administrar una terapia con levofloxacino[150]. En ocasiones, este segundo tratamiento también fracasa, y en estos casos habitualmente se prescribe una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)[15]. La elección del tratamiento de rescate depende de los fármacos que se hayan empleado en los intentos erradicadores previos. Ya que la repetición del mismo antibiótico no es recomendable (con las consabidas excepciones del bismuto, la amoxicilina y, en menor

medida, el metronidazol), la terapia cuádruple con bismuto parece actualmente la opción más adecuada, pues evita fundamentalmente la readministración de claritromicina y levofloxacino[15].

Hace unos años se realizó un estudio multicéntrico español en el que se evaluó la eficacia de la terapia cuádruple con bismuto como tercera línea[196]. Se administró un tercer tratamiento erradicador con IBP (a dosis estándar cada 12 h), subcitrato de bismuto (120 mg/6 h o 240 mg/12 h), tetraciclina (entre 250 mg/8 h y 500 mg/6 h) y metronidazol (entre 250 mg/8 h y 500 mg/6 h) durante 7 a 14 días a 200 pacientes; la erradicación (por ITT) fue deficiente (del 65%), probablemente debido, al menos en parte, a la insuficiente dosis y duración del tratamiento antibiótico[196]. Posteriormente se han llevado a cabo otros estudios, empleando la formulación de cápsula única Pylera® (y por tanto con una dosis y duración homogénea de sus integrantes), y el metaanálisis como tratamiento de tercera línea ha calculado una erradicación media del 82%[84]. De entre estos estudios destaca uno realizado en España, en el que se incluyeron 101 pacientes con fracaso previo de la triple terapia con claritromicina y la triple con levofloxacino, siendo Pylera® eficaz en el 80% (por ITT) de los casos[197]. Más recientemente, los datos del Hp-EuReg centrados en la tercera línea de tratamiento han confirmado estos alentadores resultados, describiendo cifras de erradicación del 88% al evaluar 275 pacientes tratados con Pylera®[82]. Estas elevadas cifras de erradicación (de aproximadamente el 90%) se han confirmado en diversos análisis actualizados del Hp-EuReg, llevados a cabo en los años 2020 y 2021, sobre la eficacia de Pylera® en tercera línea[88,95].

Una posibilidad ante el fracaso de dos tratamientos erradicadores es realizar cultivo y antibiograma para, en función de la susceptibilidad bacteriana, seleccionar la combinación antibiótica más adecuada de tercera línea. Aunque esta opción de tratamiento «dirigido» es la recomendada en algunos consensos, su ventaja sobre el tratamiento empírico no ha sido confirmada[13]. El subanálisis de los estudios que incluían tratamientos de segunda línea en un reciente metaanálisis[11] y una revisión de la literatura en donde se comparaba la eficacia del tratamiento empírico frente a la terapia basada en la susceptibilidad antibiótica[12], no pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias, resultados que coinciden con los descritos en un metaanálisis posterior[198]. No se identificó ningún ensayo clínico aleatorizado que comparara tratamiento empírico frente a dirigido por antibiograma en tercera línea, pero la tasa media de erradicación de los estudios que empleaban la estrategia basada en el cultivo fue de tan solo el 72%[11]. Finalmente, en un metaanálisis actualizado realizado en 2020, cuando se incluyeron todas las terapias de rescate (13 estudios), se demostraron resultados similares con ambas estrategias —empírica y basada en la susceptibilidad microbiana— , tanto al incluir todos los estudios como únicamente los ensayos clínicos aleatorizados[14].

Previamente se ha especificado que los comentarios incluidos en este documento de consenso se han basado en el supuesto de que la susceptibilidad antibiótica del paciente concreto es desconocida. Además, la mayoría de los autores del presente documento opinan que existen argumentos para no tener que realizar sistemáticamente cultivo antes de indicar un tercer tratamiento erradicador, sino que, por el contrario, es perfectamente factible y adecuado administrar un tratamiento empírico tras el fracaso de un segundo intento. Esta recomendación está basada en la evidencia y tiene en cuenta, además, que el cultivo de *H. pylori* es una técnica disponible en pocos centros, que precisa realizar una prueba invasiva como es la endoscopia digestiva alta (puesto que la detección mediante PCR en heces todavía no está suficientemente evaluada), con una sensibilidad media inferior al 90% y con una considerable discordancia entre los resultados obtenidos *in vitro* y la tasa de erradicación *in vivo*[13,199]. Además, el cultivo únicamente proporciona información útil acerca de algunos antibióticos ya utilizados en tratamientos erradicadores previos de primera línea (claritromicina y metronidazol) y de segunda línea (levofloxacino), los cuales, por definición, no se deberían volver a emplear.

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

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

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

Tras el fracaso de un tratamiento triple o cuádruple con claritromicina, frecuentemente se recomienda una terapia cuádruple con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol[5,15]. Cuando este segundo tratamiento también fracasa, con la intención de no readministrar ni claritromicina ni metronidazol, se ha sugerido prescribir una pauta triple con IBP, amoxicilina y levofloxacino[5,15].

No obstante, la experiencia con quinolonas tras el fracaso de dos tratamientos erradicadores es escasa. Hace unos años se publicó un estudio multicéntrico español en el que se evaluaba la eficacia de la triple terapia con levofloxacino como tercera línea, alcanzándose la erradicación en aproximadamente el 70% de los casos[200]. Recientemente, estos resultados han sido confirmados en un estudio multicéntrico nacional más amplio, incluyendo un total de 200 pacientes[201]. Se incluyeron pacientes en los que había fracasado un primer tratamiento con IBP, amoxicilina y claritromicina, y un segundo con una pauta cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). Se administró un tercer tratamiento erradicador con IBP, amoxicilina y levofloxacino durante 10 días. La erradicación (por ITT) fue del 68%. Otros autores han obtenido resultados similares o discretamente superiores con este tratamiento de tercera línea con levofloxacino, con tasas de erradicación que han oscilado entre el 60% y el 84% (con una media del 75%), como se resume en la tabla 7 [177,200–206]. De entre dichos estudios, los mejores resultados (con tasas de erradicación del 84%) se obtuvieron cuando se añadía bismuto al tratamiento triple con levofloxacino, convirtiéndolo en cuádruple[177,205], a semejanza de lo descrito previamente para la terapia con levofloxacino de segunda línea[176].

Por tanto, se concluye que el tratamiento empírico de rescate cuádruple con IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto constituye una alternativa de tercera línea tras el

Tabla 7 Estudios que evalúan la eficacia de una combinación de tercera línea con IBP, amoxicilina y levofloxacino (± bismuto) para la erradicación de *H. pylori* tras dos fracasos erradicadores

Autor y año de publicación	N.° pacientes	Tratamientos previos (fallidos)	Duración (días)	Erradicación
Gatta[202], 2005	151	1°) IBP + C + A o M 2°) IBP + C + A o M; Q	10	76%
Gisbert[200], 2006	100	1°) IBP + C + A 2°) Q	10	60%
Gisbert[203], 2006	20	1°) IBP + C + A 2°) Q	10	85%
Hsu* [177], 2008	37	1°) IBP + C + A 2°) Q	10	84%
Rokkas[204], 2009	30	1°) IBP + C + A 2°) Q	10	70%
Gisbert[201], 2012	200	1°) IBP + C + A 2°) Q	10	68%
Burgos-Santamaría[205], 2019	65	1°) IBP + C + A 2°) Q	7-14	75%
Burgos-Santamaría* [205], 2019	19	1°) IBP + C + A 2°) Q	14	84%
Burgos-Santamaría[206], 2020	39	1°) IBP + C + A ± M 2°) Q	10-14	74%
Burgos-Santamaría* [206], 2020	28	1°) IBP + C + A ± M 2°) Q	14	75%

Tasas de erradicación «por intención de tratar».
A: amoxicilina; C: claritromicina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; M: metronidazol; Q: terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
* Bismuto añadido al tratamiento triple con IBP, amoxicilina y levofloxacino.

fracaso de dos terapias erradicadoras previas conteniendo antibióticos clave como amoxicilina, claritromicina, metronidazol y tetraciclina.

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

Acuerdo 100%; votos: totalmente de acuerdo (92,8%); bastante de acuerdo (7,1%). GR: débil. CE: muy baja.

En este caso (fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto y una segunda línea con levofloxacino), puesto que no se ha utilizado claritromicina anteriormente, se sugiere emplear un tratamiento cuádruple concomitante, que es precisamente uno de los tratamientos de elección en primera línea en nuestro medio. Es preciso mencionar que esta recomendación no se basa en ninguna evidencia directa, sino que se establece de acuerdo con asunciones teóricas, y debido a la ausencia de otras alternativas terapéuticas eficaces. Así, aunque previamente se ha esgrimido que el tratamiento concomitante probablemente no sería la mejor opción tras el fracaso de una terapia cuádruple con bismuto (véase recomendación 8), en este caso no disponemos de una mejor opción (sobre todo si optar inicialmente por la terapia cuádruple con bismuto y no por la cuádruple concomitante no se debió a una tasa elevada de resistencia a claritromicina).

Como alternativa, podría sugerirse la combinación de un IBP, claritromicina, amoxicilina y bismuto, con la que se han obtenido buenos resultados en algunos estudios[23], aunque la experiencia en nuestro medio es muy limitada[97]. Otra opción es emplear rifabutina, aunque este antibiótico se reserva habitualmente, como se detalla más adelante, para una cuarta línea de tratamiento[207,208].

Recomendación 13. Tras el fracaso de un tercer tratamiento, se sugiere reevaluar cuidadosamente la necesidad de erradicar la infección y, en su caso, pautar una cuarta línea con rifabutina.

Acuerdo 92,8%; votos: totalmente de acuerdo (92,8%); algo en desacuerdo (7,1%). GR: débil. CE: muy baja.

En ocasiones, la infección por *H. pylori* persiste a pesar de haber administrado tres tratamientos erradicadores[199]. Dado que se desconoce si el beneficio obtenido por la potencial erradicación de *H. pylori* supera los problemas de seguridad con líneas de tratamiento más complejas, en estos pacientes se debe reevaluar individualmente la indicación del tratamiento erradicador y la posibilidad de dejar, su fuera necesario, tratamiento antisecretor de mantenimiento. Evidentemente, la decisión de prescribir una cuarta línea de tratamiento será más clara cuanto mayor sea el beneficio de la erradicación de *H. pylori*, como es el caso de pacientes con una úlcera péptica (sobre todo si han sufrido complicaciones previas) o con un linfoma MALT gástrico.

Una reciente revisión de la literatura ha evaluado el papel de la rifabutina —un antibiótico que posee una elevada actividad *in vitro* frente a *H. pylori*— en el tratamiento de esta infección[208]. La tasa media de resistencia de *H. pylori* a la rifabutina (calculada a partir de 39 estudios y casi 10.000 pacientes) fue menor del 1%. Cuando únicamente se consideraron aquellos estudios que incluían

pacientes sin tratamiento erradicador previo, esta cifra fue incluso menor (0,07%). Globalmente, la tasa media de erradicación (por ITT) con las combinaciones que incluían rifabutina (3.000 pacientes analizados) fue del 73%. Específicamente, las cifras correspondientes para los tratamientos con rifabutina de cuarta línea fueron del 70% aproximadamente[115,205,209–215]. Para el tratamiento de la infección por *H. pylori*, la mayoría de los estudios han prescrito 300 mg/día de rifabutina, dosis que parece ser más efectiva que 150 mg/día. La duración óptima del tratamiento no está establecida, pero generalmente se recomienda administrarlo durante 10-12 días. La incidencia media de efectos adversos fue del 15%; la mielotoxicidad fue el más relevante, aunque excepcional. Hasta este momento, todos los pacientes se han recuperado de la leucopenia en unos pocos días tras la finalización del tratamiento, y no se han descrito infecciones ni otras complicaciones asociadas a la mielotoxicidad[208].

Estos resultados han sido confirmados en un amplio estudio multicéntrico español, en el que se evaluó la eficacia de un cuarto tratamiento de rescate empírico con rifabutina en pacientes en los que habían fracasado previamente tres intentos erradicadores (el primero con IBP, claritromicina y amoxicilina; el segundo con una cuádruple terapia con IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol; y el tercero con IBP, amoxicilina y levofloxacino)[213]. Se administró un cuarto tratamiento erradicador con IBP, amoxicilina (1 g/12 h) y rifabutina (150 mg/12 h) durante 10 días a 100 pacientes, y la tasa de erradicación (por ITT) fue del 50%. Se describieron efectos adversos en el 30% de los pacientes; la mielotoxicidad (siempre leve) se constató en el 4% de los pacientes y se resolvió espontáneamente en todos los casos tras la finalización del tratamiento. Por último, los datos más recientes del Hp-EuReg han confirmado unas cifras de erradicación algo superiores, del 65% en cuarta línea de tratamiento[216].

Finalmente, aunque la evidencia al respecto es muy limitada[217–219], ante múltiples fracasos erradicadores podría plantearse asociar bismuto a la rifabutina[217–219], con la intención de incrementar la eficacia erradicadora. Así, Ciccaglione et al. describieron que la adición de bismuto a una terapia triple que incluía IBP, amoxicilina y rifabutina en pacientes que recibían una tercera línea de tratamiento, resultaba en una ganancia terapéutica del 30% en comparación con la triple terapia basada en rifabutina[219]. Finalmente, este régimen de rifabutina con bismuto ha sido evaluado recientemente en el contexto del Hp-EuReg, donde se analizaban diversas terapias de rescate empíricas en tercera línea y siguientes, obteniéndose una eficacia (por ITT) con IBP, rifabutina, amoxicilina y bismuto del 60% aproximadamente[206].

Por último, como cuarta línea de tratamiento, se podría sugerir también una combinación de un IBP y amoxicilina, ambos a dosis altas (por ej. omeprazol 40 mg/8 h y amoxicilina 1 g/8 h durante 14 días); no obstante, aunque esta combinación dual ha obtenido buenos resultados en algunos países (asiáticos en su mayoría)[220,221], su eficacia no ha sido confirmada en nuestro medio.

En resumen, tras el fracaso de un tercer tratamiento se recomienda evaluar cuidadosamente la necesidad de erradicación y la posibilidad de dejar tratamiento antisecretor de mantenimiento. En caso de que se considere apropiada la erradicación, se recomienda valorar individualmente la necesidad de una cuarta línea de tratamiento, por ejemplo, con rifabutina (probablemente junto con bismuto, además de amoxicilina), con un estricto control y seguimiento del paciente.

Recomendación 14. En los pacientes con úlcera duodenal no complicada que no requieren antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, no se recomienda mantener el tratamiento antisecretor tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.

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

Inicialmente, la mayoría de los autores que empleaban IBP en las terapias erradicadoras para la enfermedad ulcerosa duodenal no complicada (sin hemorragia digestiva ni perforación) prolongaban estos fármacos durante 2-4 semanas tras la conclusión del tratamiento antibiótico, con el objetivo de «asegurar» la cicatrización ulcerosa[222]. Sin embargo, se ha comprobado que para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa en estos pacientes es suficiente el empleo del IBP limitado al período de administración de los antibióticos en el contexto del tratamiento erradicador. Así, una revisión sistemática de la literatura médica identificó 24 estudios, incluyendo un total de 2.378 pacientes, en los que se evaluaba la cicatrización ulcerosa con IBP más dos antibióticos durante 7 días[223]. La tasa de cicatrización media (por ITT) fue del 86% al considerar todos los pacientes (tanto con éxito como con fracaso erradicador de *H. pylori*). Esta cifra ascendió al 95% cuando únicamente se incluyeron aquellos pacientes en los que se había erradicado la infección. El metaanálisis de los 6 estudios aleatorizados[224–229] que comparan la eficacia en términos de cicatrización ulcerosa al administrar IBP más 2 antibióticos durante 7 días frente a ese mismo tratamiento asociado a IBP durante 2-4 semanas más[223], confirmó la cicatrización de la úlcera en el 91% y 92% de los casos, respectivamente. La *odds ratio* (OR) para esta comparación fue de 1,11 (intervalo de confianza del 95%, IC 95%, de 0,71 a 1,74), siendo los resultados homogéneos. Por último, cuando se efectuó un subanálisis incluyendo únicamente los pacientes con úlcera duodenal, los resultados fueron similares (OR de 1,14, con un IC 95% de 0,71 a 1,84). Posteriormente a la publicación de este metaanálisis se han llevado a cabo otros dos estudios aleatorizados adicionales, con resultados similares[230,231].

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

Recomendación 15. En los pacientes con úlcera gástrica que no requieren antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, se recomienda mantener el tratamiento antisecretor durante cuatro a ocho semanas tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.

Acuerdo 100%; votos: totalmente de acuerdo (92,8%); bastante de acuerdo (7,1%). GR: fuerte. CE: moderada.

Existen dos revisiones de la literatura médica publicadas hace más de una década que proporcionan argumentos

a favor de no prolongar el tratamiento antisecretor en los pacientes con úlcera gástrica, en consonancia con la actitud adoptada con la úlcera duodenal. La primera de ellas concluye que «la erradicación de *H. pylori* induce una mayor cicatrización de las lesiones ulcerosas independientemente de que estas sean duodenales o gástricas»[232]. La otra revisión sistemática llega a la conclusión de que «la erradicación de *H. pylori* cicatriza tanto la úlcera duodenal como la gástrica, con un porcentaje de curación similar»[233]. De estos datos se desprendería que la tasa de cicatrización con el tratamiento erradicador de *H. pylori* sería similar para la úlcera gástrica y la duodenal.

Sin embargo, estudios más recientes sugieren la necesidad de prolongar el tratamiento con antisecretores, especialmente en las úlceras gástricas de tamaño superior a 1 cm. Un primer estudio documentó la cicatrización del 100% de las úlceras gástricas menores de 1 cm a las ocho semanas de la administración de un tratamiento erradicador durante dos semanas[234]. Esta tasa de cicatrización se redujo considerablemente cuando las úlceras fueron mayores de 1 cm, siendo importante destacar que todas las lesiones no cicatrizadas a las ocho semanas lo hicieron tras tratamiento adicional con IBP. Uno de los estudios, con un diseño aleatorizado, que aporta información muy relevante sobre este tema evaluó la cicatrización de la úlcera gástrica tras tratamiento erradicador durante una semana o IBP durante ocho semanas[235]. Se pudo comprobar cómo la tasa de cicatrización a las ocho semanas del tratamiento erradicador se reducía exponencialmente en función del tamaño de la úlcera (89% para úlceras < 1 cm, 54% para úlceras de entre 1 y 1,4 cm, y 5% para aquellas iguales o mayores de 1,5 cm); mientras que era significativamente superior en el grupo tratado con IBP durante ocho semanas (100% para úlceras < 1 cm, 77% para úlceras de entre 1 y 1,4 cm, y 77% para aquellas iguales o mayores de 1,5 cm)[235].

Más recientemente se ha publicado otro estudio aleatorizado en el que se comparaba la administración de terapia erradicadora aislada frente a esta seguida de IBP durante tres semanas[236]. La cicatrización de la úlcera gástrica a las cuatro semanas fue inferior en los pacientes tratados solo con triple terapia, sin IBP posterior (64% vs. 82%). Así mismo, en los pacientes con úlcera gástrica no cicatrizada, un ciclo de cuatro semanas adicionales de IBP (esomeprazol) incrementó el porcentaje de cicatrización hasta el 89-96%. Cabe destacar que este estudio adolece de ciertas deficiencias metodológicas, como la exclusión de pacientes con úlceras de tamaño >2 cm y un control endoscópico de la cicatrización excesivamente precoz (a las cuatro semanas) para una úlcera gástrica.

Finalmente, un reciente estudio japonés aleatorizó a 115 pacientes con úlcera gástrica estratificados en función del tamaño de la lesión (<0,5 cm, 0,5-1,5 cm y >1,5 cm) a recibir tratamiento erradicador (durante una semana) más siete semanas de IBP frente a tratamiento erradicador más siete semanas de un agente citoprotector[231]. Las tasas de cicatrización ulcerosa a las ocho semanas fueron significativamente superiores en el grupo de tratamiento erradicador más IBP. En concordancia con los estudios previos, los resultados de cicatrización ulcerosa con tratamiento erradicador más IBP fueron superiores para las úlceras gástricas >1,5 cm (85% vs. 43%).

En resumen, la evidencia disponible apunta a una mayor tasa de cicatrización ulcerosa con el tratamiento erradicador seguido de IBP para las úlceras gástricas asociadas a la infección por *H. pylori*. En todos los estudios consignados previamente[231,235,236] se constató una ausencia de cicatrización de hasta el 20% con el tratamiento erradicador aislado, siendo este fallo superior para las úlceras de mayor tamaño. Por tanto, se recomienda que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se prolongue la terapia antisecretora entre cuatro y ocho semanas en las úlceras gástricas, especialmente en aquellas mayores de 1 cm.

Recomendación 16. En los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas; por tanto, una vez confirmada la erradicación y en ausencia de toma de antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, se recomienda no administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores.

Acuerdo 100%; votos: totalmente de acuerdo (92,8%); bastante de acuerdo (7,1%). GR: fuerte. CE: alta.

La úlcera péptica es la primera causa de hemorragia digestiva alta y la infección por *H. pylori* es el principal factor etiológico de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal[237]. La terapia antisecretora de mantenimiento a largo plazo era, tradicionalmente, el tratamiento estándar para prevenir la recidiva hemorrágica en los pacientes con un episodio previo de sangrado digestivo por úlcera péptica. Aunque es sobradamente conocido que la erradicación de *H. pylori* se asocia con una drástica disminución de las recidivas ulcerosas, hasta hace relativamente poco tiempo se desconocía la eficacia del tratamiento erradicador en la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica.

Se ha publicado un metaanálisis, siguiendo la metodología de la Colaboración Cochrane, en el que se comparaba la eficacia del tratamiento erradicador de *H. pylori* frente al tratamiento antisecretor para la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica[238,239]. En un primer subanálisis se incluyeron siete estudios, con un total de 578 pacientes: el porcentaje promedio de recidiva hemorrágica en el grupo de tratamiento erradicador fue del 2,9% y en el grupo sin tratamiento erradicador ni antisecretores de mantenimiento fue del 20% (OR de 0,17; IC 95% de 0,10 a 0,32). En un segundo subanálisis se incluyeron tres estudios, con un total de 470 pacientes: el porcentaje promedio de recidiva hemorrágica en el grupo que recibió tratamiento erradicador fue del 1,6% y en el grupo en el que no se prescribió tratamiento erradicador, pero sí antisecretores de mantenimiento, fue del 5,6% (OR de 0,24; IC 95% de 0,09 a 0,67).

Diversos estudios han evaluado la incidencia de recidiva hemorrágica en pacientes con erradicación de *H. pylori* confirmada y que fueron seguidos sin administrar tratamiento antisecretor de mantenimiento[240–259]. Dado que la duración del seguimiento oscila notablemente entre los diversos estudios, se han tenido en cuenta los períodos de seguimiento de cada uno y hemos calculado la incidencia de recidiva hemorrágica *anual* respectiva (por paciente y año de seguimiento). Así, el seguimiento global fue de 1.913 pacientes-año, y se detectaron 13 recidivas hemorrágicas entre los pacientes en los que se erradicó la bacteria; así, la recurrencia *anual* es de tan solo 0,88% por paciente y año de seguimiento[6].

Estos resultados favorables han sido confirmados en un estudio multicéntrico español, en el que se incluyeron prospectivamente 1.000 pacientes con hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal en los que se erradicó la infección por *H. pylori* y, posteriormente, no se prescribió tratamiento antisecretor[260]. Se detectaron tres episodios de recidiva hemorrágica al año de seguimiento (en dos casos tras la ingesta de AINE y en uno tras la reinfección por *H. pylori*), y otros dos episodios a los dos años (uno tras la ingesta de AINE y otro tras la reinfección por *H. pylori*). La incidencia acumulada de resangrado fue del 0,5% y la tasa de incidencia del 0,15% por paciente-año.

De los resultados mencionados se deduce que el tratamiento de la infección por *H. pylori* es más efectivo que el tratamiento antisecretor (ya sea con o sin antisecretores de mantenimiento) para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Consecuentemente, debe evaluarse la presencia de infección por *H. pylori* en todos los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica (de forma precoz[261], idealmente durante el propio ingreso hospitalario[262]) y prescribirse tratamiento erradicador a aquellos que estén infectados. Una vez confirmada la erradicación (lo que debería hacerse siempre, y sin demora[263]) no es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores (si el paciente no requiere AINE), ya que la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas. No obstante, parece prudente que en una úlcera péptica que haya sufrido complicaciones (por ejemplo, hemorragia digestiva) se administren antisecretores hasta confirmar la erradicación de *H. pylori*.

Conflicto de intereses

J. Alcedo, J. Amador, L. Bujanda, X. Calvet, M. Castro-Fernández, E. Gené, A. Lanas, A.J. Lucendo, J. Molina-Infante, A. Pérez-Aisa e I. Puig declaran no tener ningún conflicto de intereses.

L. Fernández-Salazar actividad docente: Janssen, Norgine, Salvat, Tillots.

J.P. Gisbert asesoramiento científico, soporte para investigación o actividades formativas: Mayoly, Allergan, Diasorin, Gebro Pharma, Richen.

O.P. Nyssen soporte para investigación: Mayoly, Allergan.

Bibliografía

1. Sainz R, Borda F, Dominguez E, Gisbert JP. [Helicobacter pylori infection, The Spanish consensus report. The Spanish Consensus Conference Group]. Rev Esp Enferm Dig. 1999;91:777–84.
2. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sainz R. [Treatment for the eradication of Helicobacter pylori, Recommendations of the Spanish Consensus Conference]. Med Clin (Barc). 2000;114:185–95.
3. Mones J, Gisbert JP, Borda F, Dominguez-Munoz E. Indications, diagnostic tests and Helicobacter pylori eradication therapy Recommendations by the 2 nd Spanish Consensus Conference. Rev Esp Enferm Dig. 2005;97:348–74.
4. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Mones J. [Eradication treatment of Helicobacter pylori, Recommendations of the II Spanish Consensus Conference]. Med Clin (Barc). 2005;125:301–16.
5. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. [III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection]. Gastroenterol Hepatol. 2013;36:340–74.
6. 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;39:697–721.
7. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1490.
8. Gisbert JP, Alonso-Coello P, Pique JM. [How can we find, design, evaluate and use clinical practice guidelines?]. Gastroenterol Hepatol. 2008;31:239–57.
9. Dalkey N. Experimental Study of Group Opinion-Delphi Method. Features. 1969;1:408–26.
10. Singh H, Leontiadis GI, Hookey L, Enns R, Bistritz L, Rioux LC, et al. Canadian Association of Gastroenterology policy on the application for, and implementation of, clinical practice guidelines. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014;28:473–80.
11. Lopez-Gongora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Munoz N, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for Helicobacter pylori infection. J Antimicrob Chemother. 2015;70: 2447–55.
12. Puig I, López-Góngora S, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Sanchez-Delgado J, et al. Systematic review: third-line susceptibilityguided treatment for Helicobacter pylori infection. Ther Adv Gastroenterol. 2015;70:2447–55.
13. Gisbert JP. Empirical or susceptibility-guided treatment for Helicobacter pylori infection? A comprehensive review. Therap Adv Gastroenterol. 2020;13, 1756284820968736.
14. Espada M, Nyssen OP, Gisbert JP. Empirical versus susceptibility-guided treatment of Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2021, en prensa.
15. Gisbert JP. [Rescue therapy after Helicobacter pylori eradication failure]. Gastroenterol Hepatol. 2011;34:89–99.
16. Beresniak A, Malfertheiner P, Franceschi F, Liebaert F, Salhi H, Gisbert JP. Helicobacter pylori ''Test-and-Treat'' strategy with urea breath test: A cost-effective strategy for the management of dyspepsia and the prevention of ulcer and gastric cancer in Spain-Results of the Hp-Breath initiative. Helicobacter. 2020;25:e12693.
17. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64:1353–67.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht Consensus Report, The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997;9:1–2.
19. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:167–80.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007;56:772–81.
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646–64.
22. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:177–86, e173; Discussion e112-173.

23. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H. pylori eradication therapies. Helicobacter. 2017:22.
24. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. Gastroenterology. 2018;155:1372–82, e1317.
25. 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. 2016;66:6–30.
26. Munoz-Gomez P, Jordan-Castro JA, Abanades-Tercero M, Blanco-Gonzalez JJ, Andres Esteban EM, Valle-Munoz J. Macrolide use in the previous years is associated with failure to eradicate Helicobacter pylori with clarithromycin-containing regimens. Helicobacter. 2018:23.
27. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang TD, Hoebeke M, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. Gut. 2021, gutjnl-2021-324032. Online ahead of print.
28. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for Helicobacter pylori has not changed over the last decade, but it is not good enough. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:1255–68.
29. Molina-Infante J, Gisbert JP. [Update on the efficacy of triple therapy for Helicobacter pylori infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012)]. Gastroenterol Hepatol. 2013;36:375–81.
30. Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, Carrascosa MF, Ochagavia M, Fernandez-Forcelledo JL, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against Helicobacter pylori: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. J Antimicrob Chemother. 2015;70:2376–81.
31. Martos M, Bujanda L, Salicio Y, Sarasqueta C, Ibarra B, Mendarte U, et al. Clarithromycin for first-line treatment of Helicobacter pylori infection after culture in high-resistance regions. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26:1380–4.
32. Campillo A, Amorena E, Ostiz M, Kutz M, LaIglesia M. [10-day triple therapy with esomeprazole 40 mg/12 h vs. quadruple concomitant non-bismuth therapy as first line treatment for Helicobacter pylori infection]. Gastroenterol Hepatol. 2016;39:584–9.
33. Campillo A, Ostiz M, Amorena E, Kutz M, La Iglesia M. [Cuadruple concomitant non-bismuth therapy vs. classical triple therapy as first line therapy for Helicobacter pylori infection]. Med Clin (Barc). 2016;147:199–201.
34. Ramas M, Donday MG, McNicholl AG, Gisbert JP. Efficacy and safety of rifaximin associated with standard triple therapy (omeprazole, clarithromycin and amoxicillin) for H. pylori eradication: A phase IV pilot clinical trial. Gastroenterol Hepatol. 2017;40:658–62.
35. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP. As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National C Protocol of the European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Hp-EuReg). Helicobacter. 2019;24:e12630.
36. Caldas M, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, Bujanda L, Lucendo AJ, Rodrigo L, et al. European Registry on Helicobacter pylori Management: Effectiveness of First and Second-Line Treatment in Spain. Antibiotics (Basel). 2020:10.
37. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, Kupcinskas L, Bordin D, Perez-Aisa A, et al. Room for Improvement in the Treatment of Helicobacter pylori Infection: Lessons from the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). J Clin Gastroenterol. 2021. Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/MCG.0000000000001482. Online ahead of print.
38. McNicholl AG, Amador J, Ricote M, Canones-Garzon PJ, Gene E, Calvet X, et al. Spanish primary care survey on the management of Helicobacter pylori infection and dyspepsia: Information, attitudes, and decisions. Helicobacter. 2019;24:e12593.
39. Abdel-Aziz Y, Metz DC, Howden CW. Review article: potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53:794–809.
40. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, et al. Effectiveness and safety of vonoprazan versus proton pump inhibitors for second-line Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and meta-analysis. Digestion. 2020:1–7.
41. Lyu QJ, Pu QH, Zhong XF, Zhang J. Efficacy and safety of vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication: A meta-analysis of randomized clinical trials. Biomed Res Int. 2019;2019:9781212.
42. Li M, Oshima T, Horikawa T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, et al. Systematic review with meta-analysis: Vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of Helicobacter pylori. Helicobacter. 2018;23:e12495.
43. Dong SQ, Singh TP, Wei X, Yao H, Wang HL. Review: A Japanese population-based meta-analysis of vonoprazan versus PPI for Helicobacter pylori eradication therapy: Is superiority an illusion? Helicobacter. 2017;22:e12438.
44. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:106–14.
45. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut. 2013;62:34–42.
46. Montes M, Villalon FN, Eizaguirre FJ, Delgado M, Munoz-Seca IM, Fernandez-Reyes M, et al. Helicobacter pylori infection in children antimicrobial resistance and treatment response. Helicobacter. 2015;20:169–75.
47. Navarro-Jarabo JM, Fernandez-Sanchez F, Fernandez-Moreno N, Hervas-Molina AJ, Casado-Caballero F, Puente-Gutierrez JJ, et al. Prevalence of primary resistance of Helicobacter pylori to clarithromycin and levofloxacin in Southern Spain. Digestion. 2015;92:78–82.
48. Macias-Garcia F, Llovo-Taboada J, Diaz-Lopez M, Baston-Rey I, Dominguez-Munoz JE. High primary antibiotic resistance of Helicobacter Pylori strains isolated from dyspeptic patients: A prevalence cross-sectional study in Spain. Helicobacter. 2017;22:e12440.
49. Morilla AM, Alvarez-Arguelles ME, Duque JM, Armesto E, Villar H, Melon S. Primary antimicrobial resistance rates and prevalence of Helicobacter pylori infection in the north of Spain. A 13-year retrospective study. Gastroenterol Hepatol. 2019;42:476–85.
50. Cosme A, Torrente Iranzo S, Montes Ros M, Fernandez-Reyes Silvestre M, Alonso Galan H, Lizasoain J, et al. Helicobacter pylori antimicrobial resistance during a 5-year period (2013-2017) in northern Spain and its relationship with the eradication therapies. Helicobacter. 2019;24:e12557.
51. Rokkas T, Gisbert JP, Malfertheiner P, Niv Y, Gasbarrini A, Leja M, et al. Comparative effectiveness of multiple different first-line treatment regimens for Helicobacter pylori infection: a Network Meta-Analysis. Gastroenterology. 2021;161:495–507.
52. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobater pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:604–17.

53. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. Clin Exp Gastroenterol. 2012;5:23–34.
54. Gisbert JP, McNicholl AG. Eradication of Helicobacter pylori infection with non-bismuth quadruple concomitant therapy. En: Rahman AU, Choudhary MI, editors. Frontiers in Anti-Infective Drug Discovery, 8. Bentham Science Publishers; 2020. p. 1–134.
55. Espada M, Nyssen OP, Gisbert JP. Non-bismuth quadruple concomitant treatment for H. pylori eradication: systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2021. En prensa.
56. Toros AB, Ince AT, Kesici B, Saglam M, Polat Z, Uygun A. A new modified concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in Turkey. Helicobacter. 2011;16:225–8.
57. Lim JH, Lee DH, Choi C, Lee ST, Kim N, Jeong SH, et al. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication: a randomized pilot study. Helicobacter. 2013;18:180–6.
58. Heo J, Jeon SW, Jung JT, Kwon JG, Lee DW, Kim HS, et al. Concomitant and hybrid therapy for Helicobacter pylori infection: A randomized clinical trial. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30:1361–6.
59. Zhou L, Zhang J, Song Z, He L, Li Y, Qian J, et al. Tailored versus Triple plus Bismuth or Concomitant Therapy as Initial Helicobacter pylori Treatment: A Randomized Trial. Helicobacter. 2016;21:91–9.
60. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B, Duenas-Sadornil C, Hernandez-Alonso M, et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible Helicobacter pylori and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. Helicobacter. 2012;17:269–76.
61. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. Gastroenterology. 2013;145:121–8, e121.
62. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication in routine clinical practice. Gut. 2014;63:244–9.
63. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in clinical practiCE: the OPTRICON study. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:581–9.
64. McNicholl AG, Molina-Infante J, Bermejo F, Yarb H, Ferrer-Barcelo L, Modolell I, et al. Non bismuth quadruple ''concomitant'' therapies in the eradication of Helicobacter pylori: standard vs. optimized (14 days, high-dose PPI) regimens in clinical practice. United European Gastroenterol Journal. 2015;3:A65.
65. Cosme A, Lizasoan J, Montes M, Tamayo E, Alonso H, Mendarte U, et al. Antimicrobial Susceptibility-Guided Therapy Versus Empirical Concomitant Therapy for Eradication of Helicobacter pylori in a Region with High Rate of Clarithromycin Resistance. Helicobacter. 2016;21:29–34.
66. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Calleja JL, Perez-Aisa A, Modolell I, et al. Probiotic supplementation with Lactobacillus plantarum and Pediococcus acidilactici for Helicobacter pylori therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Helicobacter. 2018;23:e12529.
67. Olmedo L, Azagra R, Aguye A, Pascual M, Calvet X, Gene E. High Effectiveness of a 14-Day Concomitant Therapy for Helicobacter pylori Treatment in Primary Care, An Observational Multicenter Study. J Clin Med. 2020:9.
68. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Perez-Aisa A, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. Gut. 2021;70:40–54.
69. Nyssen OP, Pérez-Aísa A, Vaira D, Jonaitis L, Tepes B, Keco-Huerga A, et al. First-line empirical H. pylori eradication therapy in Europe: Results from 30,000 cases of the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). United European Gastroenterol J. 2021, en prensa.
70. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. BMJ. 2013;347:f4587.
71. Yoon H, Lee DH, Kim N, Park YS, Shin CM, Kang KK, et al. Meta-analysis: is sequential therapy superior to standard triple therapy for Helicobacter pylori infection in Asian adults? J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:1801–9.
72. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential therapy or standard triple therapy for Helicobacter pylori infection: An updated systematic review. Am J Ther. 2015.
73. Liou JM, Chen CC, Chang CY, Chen MJ, Fang YJ, Lee JY, et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of Helicobacter pylori in the community and hospital populations: a randomised trial. Gut. 2015.
74. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. Cochrane Database Syst Rev. 2016. CD009034.
75. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a critical review. J Clin Gastroenterol. 2010;44:313–25.
76. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E, et al. Sequential Therapy for Helicobacter pylori Infection in Treatment-naive Children. Helicobacter. 2015;21:106–13.
77. Megraud F. The challenge of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. Therap Adv Gastroenterol. 2012;5:103–9.
78. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1137–43.
79. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Am J Gastroenterol. 2010;105:65–73.
80. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. Digestion. 2013;88:33–45.
81. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, Bair MJ, Chang CY, Lee YC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2016;388:2355–65.
82. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, Castro M, Mata Romero P, Ortuno J, et al. Bismuth quadruple regimen with tetracycline or doxycycline versus three-in-one single capsule as third-line rescue therapy for Helicobacter pylori infection: Spanish data of the European Helicobacter pylori Registry (Hp-EuReg). Helicobacter. 2020;25:e12722.
83. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celinski K, Giguere M, Riviere M, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus

clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet. 2011;377:905–13.
84. Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Meta-analysis of three-in-one single capsule bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of Helicobacter pylori. Helicobacter. 2019;24:e12570.
85. Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: The good, the bad, and the ugly. Gastroenterol Clin North Am. 2015;44:537–63.
86. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy. Gut. 2015;64:1715–20.
87. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, Castro-Fernandez M, Kupcinskas J, Jonaitis L, et al. Adverse event profile during the treatment of Helicobacter pylori: A real-world experience of 22,000 patients from the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). Am J Gastroenterol. 2021;116:1220–9.
88. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, Pellicano R, Huguet JM, Rodrigo L, et al. European Registry on Helicobacter pylori management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. United European Gastroenterol J. 2021;9:38–46.
89. Gomez Rodriguez BJ, Castro Laria L, Arguelles Arias F, Castro Marquez C, Caunedo Alvarez A, Romero Gomez M. A real life study of Helicobacter pylori eradication with bismuth quadruple therapy in naive and previously treated patients. Rev Esp Enferm Dig. 2017;109:552–8.
90. Agudo-Fernandez S, Gonzalez Blanco A. Retrospective analysis of the use of quadruple therapy with bismuth (Pylera((R))) in real-life clinical practice in Spain. Gastroenterol Hepatol. 2018;41:483–9.
91. Perez-Arellano E, Rodriguez-Garcia MI, Galera Rodenas AB, de la Morena-Madrigal E. Eradication of Helicobacter pylori infection with a new bismuth-based quadruple therapy in clinical practice. Gastroenterol Hepatol. 2018;41:145–52.
92. Macias-Garcia F, Baston-Rey I, de la Iglesia-Garcia D, Calvino-Suarez C, Nieto-Garcia L, Dominguez-Munoz JE. Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant quadruple therapy as first-line treatment for Helicobacter Pylori infection in an area of high resistance to clarithromycin: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial. Helicobacter. 2019;24:e12546.
93. Castro Fernandez M, Romero Garcia T, Keco Huerga A, Pabon Jaen M, Lamas Rojas E, Llorca Fernandez R, et al. Compliance, adverse effects and effectiveness of first line bismuth-containing quadruple treatment (Pylera(R)) to eradicate Helicobacter pylori infection in 200 patients. Rev Esp Enferm Dig. 2019;111:467–70.
94. Alcedo J, Gracia M, Garcia-Camara P, Palacin C, Gallego S, Jimeno-Ayllon C, et al. Prospective comparative study between two first-line regimens for Helicobacter pylori eradication: Non-bismuth quadruple versus bismuth quadruple therapy. Gastroenterol Hepatol. 2020;43:301–9.
95. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Keco-Huerga A, Castro-Fernández M, Lucendo A, Vaira D, et al. Experience with single capsule bismuth quadruple therapy in 5,000 patients from the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). United European Gastroenterol J. 2021. En prensa.
96. Guo B, Cao NW, Zhou HY, Chu XJ, Li BZ. Efficacy and safety of bismuth-containing quadruple treatment and concomitant treatment for first-line Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. Microb Pathog. 2021;152:104661.
97. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Fernandez MC, Voynovan I, et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates Helicobacter pylori Infection in More than 90% of Patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:89–98.
98. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter. 1998;3:54–8.
99. 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;33:640–5.
100. Treiber G, Wittig J, Ammon S, Walker S, van Doorn LJ, Klotz U. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). Arch Intern Med. 2002;162:153–60.
101. Kwon BS, Park EB, Lee DH. Effectiveness of 5-day and 7-day quadruple ''concomitant'' therapy regimen for Helicobacter pylori infection in Korea. Helicobacter. 2011;16:135.
102. Kongchayanun C, Vilaichone RK, Pornthisarn B, Amornsawadwattana S, Mahachai V. Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant Helicobacter pylori eradication therapy in Thailand. Helicobacter. 2012;17:282–5.
103. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Giorgio F, Ierardi E, Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for Helicobacter pylori eradication: a prospective randomized study. J Med Microbiol. 2014;63:748–52.
104. Romano M, Gravina AG, Nardone G, Federico A, Dallio M, Martorano M, et al. Non-bismuth and bismuth quadruple therapies based on previous clarithromycin exposure are as effective and safe in an area of high clarithromycin resistanCE: A real-life study. Helicobacter. 2020;25:e12694.
105. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-Helicobacter pylori quadruple therapies. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:1071–82.
106. Dore MP, Farina V, Cuccu M, Mameli L, Massarelli G, Graham DY. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial of 10 and 14 days. Helicobacter. 2011;16:295–300.
107. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. N Engl J Med. 2019;381:2338–51.
108. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Garcia N, Lopez T, Roque M, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxycillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1319–28.
109. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Olivares D, Pajares JM. Helicobacter pylori first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:1041–6.
110. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. Helicobacter pylori first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. Dig Liver Dis. 2010;42:287–90.
111. Gisbert JP, Maria Pajares J. [Helicobacter pylori resistance to metronidazole and to clarithromycin in Spain. A systematic review]. Med Clin (Barc). 2001;116:111–6.
112. Rodriguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Rios-Bedoya CF, Aponte-Rivera E, Marxuach-Cuetara AM, Rodriguez-Orengo JF, et al. High eradication rates of Helicobacter pylori infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracycline, and metronidazole in patients allergic to penicillin. Dig Dis Sci. 2005;50:634–9.
113. Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, et al. Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as

alternative therapies against Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21:232–6.
114. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:343–57.
115. Gisbert JP, Barrio J, Modolell I, Molina-Infante J, Aisa AP, Castro-Fernandez M, et al. Helicobacter pylori first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. Dig Dis Sci. 2015;60:458–64.
116. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, Rodrigo-Saez L, Romero PM, Lucendo A, et al. Helicobacter pylori first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: Experience from the European Registry on H pylori management (Hp-EuReg). Helicobacter. 2020;25:e12686.
117. Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:802–7, e801.
118. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2020;159:697–705.
119. Praitano MM, Iacono S, Francavilla R. Probiotics and Helicobacter pylori infection. Medicina Universitaria. 2012;14:217–23.
120. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21:45–53.
121. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:1069–79.
122. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. J Clin Gastroenterol. 2013;47:25–32.
123. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: evidence from a meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig. 2013;105:445–53.
124. Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy. World J Gastroenterol. 2014;20:18013–21.
125. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9:e111030.
126. Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children. Eur J Pediatr. 2014;173:153–61.
127. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21:4345–57.
128. Lv Z, Wang B, Zhou X, Wang F, Xie Y, Zheng H, et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2015;9:707–16.
129. Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate Helicobacter pylori: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med. 2015;8:6530–43.
130. Lu C, Sang J, He H, Wan X, Lin Y, Li L, et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of Helicobacter pylori infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:23522.
131. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events. United European Gastroenterol J. 2016;4:546–61.
132. Lu M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2016;11:e0163743.
133. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017;41:466–75.
134. Feng JR, Wang F, Qiu X, McFarland LV, Chen PF, Zhou R, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:1199–208.
135. Wen J, Peng P, Chen P, Zeng L, Pan Q, Wei W, et al. Probiotics in 14-day triple therapy for Asian pediatric patients with Helicobacter pylori infection: a network meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:96409–18.
136. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98:e15180.
137. Dore MP, Bibbo S, Pes GM, Francavilla R, Graham DY. Role of Probiotics in Helicobacter pylori Eradication: Lessons from a Study of Lactobacillus reuteri Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus(R)) and a Proton-Pump Inhibitor. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2019;2019:3409820.
138. Efrati C, Nicolini G, Cannaviello C, O'Sed NP, Valabrega S. Helicobacter pylori eradication: sequential therapy and Lactobacillus reuteri supplementation. World J Gastroenterol. 2012;18:6250–4.
139. Manfredi M, Bizzarri B, de'Angelis GL. Helicobacter pylori infection: sequential therapy followed by levofloxacin-containing triple therapy provides a good cumulative eradication rate. Helicobacter. 2012;17:246–53.
140. Navarro-Rodriguez T, Silva FM, Barbuti RC, Mattar R, Moraes-Filho JP, de Oliveira MN, et al. Association of a probiotic to a Helicobacter pylori eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Gastroenterol. 2013;13:56.
141. Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, Hashemi H, Tabesh F, Khodadoostan M, et al. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study. Helicobacter. 2013;18:280–4.
142. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple Helicobacter pylori eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Medicine (Baltimore). 2015;94:e685.
143. Molina-Infante J, Gisbert JP. Probiotics for Helicobacter pylori eradication therapy: not ready for prime time. Rev Esp Enferm Dig. 2013;105:441–4.
144. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for Helicobacter pylori in the era of antibiotic resistance. World J Gastroenterol. 2014;20:10338–47.
145. Moreno Marquez C, Fernandez Alvarez P, Valdes Delgado T, Castro Laria L, Arguelles Arias F, Caunedo Alvarez A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the usefulness of probiotic Lactobacillus reuteri in bismuth-containing quadruple eradication therapy for

infection with Helicobacter pylori. Rev Esp Enferm Dig. 2021, doi: 10.17235/reed.2021.7931/2021. Online ahead of print.
146. Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for Helicobacter Pylori Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20:2859–64.
147. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for Helicobacter pylori eradication). Expert Opin Pharmacother. 2013;14:843–61.
148. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, Yang HJ, Park SY, Shin CM, et al. Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Korea 2020. Gut Liver. 2021;15:168–95.
149. Nyssen OP, Pérez-Aísa A, Vaira D, Fiorini G, Rodrigo L, Keco-Huerga A, et al. Empirical second-line treatments in Europe: Results from the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). United European Gastroenterol J. 2021. En prensa.
150. Gisbert JP. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of helicobacter pylori eradication therapies with quinolones. Molecules. 2020;25:5084.
151. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:35–44.
152. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2006;101:488–96.
153. Li Y, Huang X, Yao L, Shi R, Zhang G. Advantages of Moxifloxacin and Levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent Helicobacter pylori infection: a meta analysis. Wien Klin Wochenschr. 2010;122:413–22.
154. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, de Lorenzo A, et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication in second-line. World J Gastroenterol. 2012;18:5669–78.
155. Zhang M, Chen CY, Wang XT, Lyu B. [Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy in the treatment of Helicobacter pylori as the rescue therapy: a meta analysis]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2017;56:368–74.
156. Munoz N, Sanchez-Delgado J, Baylina M, Puig I, Lopez-Gongora S, Suarez D, et al. Systematic review, meta-analysis, and meta-regression: Successful second-line treatment for Helicobacter pylori. Helicobacter. 2018;23:e12488.
157. Yeo YH, Hsu CC, Lee CC, Ho HJ, Lin JT, Wu MS, et al. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line Helicobacter pylori eradication. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34:59–67.
158. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Almela P, Barrio J, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate helicobacter pylori infection: time trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 patients. J Clin Gastroenterol. 2013;47:130–5.
159. Marin AC, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Efficacy and safety of quinolone-containing rescue therapies after the failure of non-bismuth quadruple treatments for Helicobacter pylori eradication: Systematic review and meta-analysis. Drugs. 2017;77:765–76.
160. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, Sgouras DN, Spiliadi C, Mentis AF, et al. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of Helicobacter pylori in a high clarithromycin resistance area. Helicobacter. 2013;18:459–67.
161. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, Rodriguez GV, Barrio J, McNicholl AG. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple ''sequential'' or ''concomitant'' treatment to eradicate H. pylori infection. Gastroenterology. 2014;146 5 suppl.1. S-394.
162. Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin-based triple therapy for Helicobacter pylori re-treatment: role of bacterial resistance. Dig Liver Dis. 2007;39:1001–5.
163. Pontone S, Standoli M, Angelini R, Pontone P. Efficacy of H. pylori eradication with a sequential regimen followed by rescue therapy in clinical practice. Dig Liver Dis. 2010;42: 541–3.
164. Zullo A, Francesco V, Panella C, Morini S, Ierardi E. Second-line treatment for Helicobacter pylori eradication after sequential therapy failure: a pilot study. Therapy. 2006;3:251–4.
165. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, Ruggiero V, D'Ambrosio P, Castorani L, et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for H. pylori eradication: a pilot study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013;37:647–50.
166. Di Caro S, Franceschi F, Mariani A, Thompson F, Raimondo D, Masci E, et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for Helicobacter pylori eradication. Dig Liver Dis. 2009;41:480–5.
167. Chuah SK, Tai WC, Hsu PI, Wu DC, Wu KL, Kuo CM, et al. The efficacy of second-line anti-Helicobacter pylori therapy using an extended 14-day levofloxacin/amoxicillin/proton-pump inhibitor treatment-a pilot study. Helicobacter. 2012;17:374–81.
168. Malfertheiner P, Infection:. Bismuth improves PPI-based triple therapy for H. pylori eradication. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7:538–9.
169. Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. Helicobacter. 2013;18:373–7.
170. Kahramanoglu Aksoy E, Pirincci Sapmaz F, Goktas Z, Uzman M, Nazligul Y. Comparison of Helicobacter pylori Eradication Rates of 2-Week Levofloxacin-Containing Triple Therapy, Levofloxacin-Containing Bismuth Quadruple Therapy, and Standard Bismuth Quadruple Therapy as a First-Line Regimen. Med Princ Pract. 2017;26:523–9.
171. Cao Z, Chen Q, Zhang W, Liang X, Liao J, Liu W, et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for Helicobacter pylori treatment failures: a randomized clinical trial. Scand J Gastroenterol. 2015;50:1185–90.
172. Bago P, Vcev A, Tomic M, Rozankovic M, Marusic M, Bago J. High eradication rate of H. pylori with moxifloxacin-based treatment: a randomized controlled trial. Wien Klin Wochenschr. 2007;119:372–8.
173. Fu W, Song Z, Zhou L, Xue Y, Ding Y, Suo B, et al. Randomized clinical trial: Esomeprazole, bismuth, levofloxacin, and amoxicillin or cefuroxime as first-line eradication regimens for Helicobacter pylori infection. Dig Dis Sci. 2017;62:1580–9.
174. Gan HY, Peng TL, Huang YM, Su KH, Zhao LL, Yao LY, et al. Efficacy of two different dosages of levofloxacin in curing Helicobacter pylori infection: A Prospective, Single-Center, randomized clinical trial. Sci Rep. 2018;8:9045.
175. Gao XZ, Qiao XL, Song WC, Wang XF, Liu F. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication. World J Gastroenterol. 2010;16:4357–62.
176. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solis-Munoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. Helicobacter pylori second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41: 768–75.
177. Hsu PI, Wu DC, Chen A, Peng NJ, Tseng HH, Tsay FW, et al. Quadruple rescue therapy for Helicobacter pylori infection after two treatment failures. Eur J Clin Invest. 2008;38:404–9.

178. Song Z, Zhou L, Zhang J, He L, Bai P, Xue Y. Levofloxacin, bismuth, amoxicillin and esomeprazole as second-line Helicobacter pylori therapy after failure of non-bismuth quadruple therapy. Dig Liver Dis. 2016;48:506–11.
179. Yee YK, Cheung TK, Chu KM, Chan CK, Fung J, Chan P, et al. Clinical trial: levofloxacin-based quadruple therapy was inferior to traditional quadruple therapy in the treatment of resistant Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:1063–7.
180. Liu KS, Hung IF, Seto WK, Tong T, Hsu AS, Lam FY, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for Helicobacter pylori in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. Gut. 2014;63:1410–5.
181. Kim SJ, Baik GH, Kim JB, Kim JH, Kim YM, Kim DJ. Efficacy of the 14-Day Quadruple Regimen (Proton Pump Inhibitor, Bismuth Tetracycline and Metronidazole) as a Rescue Therapy After Failure With the 10-Days Sequential Therapy for Eradication of Helicobacter pylori. Gastroenterology. 2010;138. S-470.
182. Graham DY, Lu H. Letter: bismuth, levofloxacin, amoxicillin, PPI quadruple therapy is not an effective first or second line regimen in the presence of levofloxacin resistance. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:1220–1.
183. Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, Mellado P, Monteagudo I, Llorca J, et al. Antimicrobial susceptibility of Helicobacter pylori to six antibiotics currently used in Spain. J Antimicrob Chemother. 2012;67:170–3.
184. Fernandez-Reyes M, Tamayo E, Rojas-Rengifo D, Fischer W, Carrasco-Garcia E, Alonso M, et al. Helicobacter pylori pathogenicity and primary antimicrobial resistance in Northern Spain. Eur J Clin Invest. 2019;49:e13150.
185. Ercin CN, Uygun A, Toros AB, Kantarcioglu M, Kilciler G, Polat Z, et al. Comparison of 7- and 14-day first-line therapies including levofloxacin in patients with Helicobacter pylori positive non-ulcer dyspepsia. Turk J Gastroenterol. 2010;21:12–6.
186. Telaku S, Manxhuka-Kerliu S, Kraja B, Qirjako G, Prifti S, Fejza H. The efficacy of levofloxacin-based triple therapy for first-line helicobacter pylori eradication. Med Arch. 2013;67:348–50.
187. Tai WC, Chuah SK, Wu KL. The efficacy of second-line anti-Helicobacter pylori eradication using 10-day and 14-day levofloxacin-containing triple therapy. United European Gastroenterol J. 2013;1(1S):A5.
188. Cheng HC, Chang WL, Chen WY, Yang HB, Wu JJ, Sheu BS. Levofloxacin-containing triple therapy to eradicate the persistent H. pylori after a failed conventional triple therapy. Helicobacter. 2007;12:359–63.
189. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for Helicobacter pylori Infection. Gastroenterol Clin North Am. 2010;39:465–80.
190. Zullo A, de Francesco V, Manes G, Scaccianoce G, Cristofari F, Hassan C. Second-line and rescue therapies for Helicobacter pylori eradication in clinical practice. J Gastrointestin Liver Dis. 2010;19:131–4.
191. McNicholl AG, Gisbert JP. Warnings on the safety of quinolones: Should Helicobacter pylori treatment prescriptions be modified? Gastroenterol Hepatol. 2019;42:461–3.
192. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. Gastroenterology. 2016;151:51–69, e14.
193. Ono S, Kato M, Nakagawa S, Mabe K, Sakamoto N. Vonoprazan improves the efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin. Helicobacter. 2017:22.
194. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Eradication of H. pylori infection in patients allergic to penicillin using triple therapy with a PPI, metronidazole and sitafloxacin. Intern Med. 2014;53:571–5.
195. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, Masaoka T, Kanai T. Antibiotic resistance and gyrA mutation affect the efficacy of 10-day sitafloxacin-metronidazole-esomeprazole therapy for Helicobacter pylori in penicillin allergic patients. United European Gastroenterol J. 2017;5:796–804.
196. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, Molina-Infante J, Modolell I, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for H. pylori infection. Dig Dis Sci. 2014;59:383–9.
197. Rodriguez de Santiago E, Martin de Argila de Prados C, Marcos Prieto HM, Jorge Turrion MA, Barreiro Alonso E, Flores de Miguel A, et al. Limited effectiveness with a 10-day bismuth-containing quadruple therapy (Pylera((R))) in third-line recue treatment for Helicobacter pylori infection. A real-life multicenter study. Helicobacter. 2017;22:e12423.
198. Chen H, Dang Y, Zhou X, Liu B, Liu S, Zhang G. Tailored Therapy Versus Empiric Chosen Treatment for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95:e2750.
199. Gisbert JP, Pajares JM. Helicobacter pylori ''rescue'' therapy after failure of two eradication treatments. Helicobacter. 2005;10:363–72.
200. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Perez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two H. pylori treatment failures. Am J Gastroenterol. 2006;101:243–7.
201. Gisbert JP. Letter: third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:1484–5. Réplica del autor 1486.
202. Gatta L, Zullo A, Perna F, Ricci C, de Francesco V, Tampieri A, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:45–9.
203. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24: 1469–74.
204. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative H. pylori eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. Am J Gastroenterol. 2009;104:21–5.
205. Burgos-Santamaria D, McNicholl AG, Gisbert JP. Empirical Helicobacter pylori rescue therapy: an 18-year single-centre study of 1200 patients. GastroHep. 2019;1:311–24.
206. Burgos-Santamaria D, Nyssen OP, Vaira D, Niv Y, Tepes B, Fiorini G, et al. European registry on H. pylori management (Hp-EuReg): analysis of 1,782 empirical rescue therapies on third and subsequent lines. United European Gastroenterol J. 2020;8:8S.
207. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:209–21.
208. Gisbert JP. Rifabutin for the Treatment of Helicobacter Pylori Infection: A Review. Pathogens. 2020;10:15.
209. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Jimenez-Alonso I, Moreno-Otero R, Pajares JM. Empirical rescue therapy after Helicobacter pylori treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:346–54.
210. Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of Helicobacter pylori eradication

treatment: preliminary experience. J Clin Gastroenterol. 2000;31:222–5.
211. Miehlke S, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A, Kuhlisch E, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent Helicobacter pylori resistant to both metronidazole and clarithromycin. Helicobacter. 2008;13:69–74.
212. Van Zanten SV, Desai S, Best L, Cooper-Lesins G, Malatjalian D, Haldane D, et al. Rescue therapy using a rifabutin-based regimen is effective for cure of Helicobacter pylori infection. Can J Gastroenterol. 2010;24:303–6.
213. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, Cosme A, Molina-Infante J, Rodrigo L, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three Helicobacter pylori eradication failures. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:941–7.
214. Saracino IM, Pavoni M, Zullo A, Fiorini G, Saccomanno L, Lazzarotto T, et al. Rifabutin-based triple therapy or bismuth-based quadruple regimen as rescue therapies for Helicobacter pylori infection. Eur J Intern Med. 2020;81:50–3.
215. Hirata Y, Yamada A, Niikura R, Shichijo S, Hayakawa Y, Koike K. Efficacy and safety of a new rifabutin-based triple therapy with vonoprazan for refractory Helicobacter pylori infection: A prospective single-arm study. Helicobacter. 2020; 25:e12719.
216. Nyssen OP, Vaira D, Fiorini G, Saracino IM, Caldas M, Boltin D, et al. Experience with rifabutin-containing therapy in 426 patients from the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). United European Gastroenterol J. 2021, en prensa.
217. Ierardi E, Giangaspero A, Losurdo G, Giorgio F, Amoruso A, De Francesco V, et al. Quadruple rescue therapy after first and second line failure for Helicobacter pylori treatment: comparison between two tetracycline-based regimens. J Gastrointestin Liver Dis. 2014;23:367–70.
218. Tay CY, Windsor HM, Thirriot F, Lu W, Conway C, Perkins TT, et al. Helicobacter pylori eradication in Western Australia using novel quadruple therapy combinations. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:1076–83.
219. Ciccaglione AF, Tavani R, Grossi L, Cellini L, Manzoli L, Marzio L. Rifabutin containing triple therapy and rifabutin with bismuth containing quadruple therapy for third-line treatment of Helicobacter pylori infection: Two pilot studies. Helicobacter. 2016;21:375–81.
220. Zhu YJ, Zhang Y, Wang TY, Zhao JT, Zhao Z, Zhu JR, et al. High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of Helicobacter pylori infection: a systematic review with meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2020;13, 1756284820937115.
221. Gao CP, Zhang D, Zhang T, Wang JX, Han SX, Graham DY, et al. PPI-amoxicillin dual therapy for Helicobacter pylori infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2020;25:e12692.
222. Gisbert JP, Boixeda D, Martin de Argila C, Garcia Plaza A. [Helicobacter pylori and duodenal ulcer: a causal relation or mere association?]. Rev Clin Esp. 1997;197:693–702.
223. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:795–804.
224. Colin R. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by anti-secretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1157–62.
225. Hsu CC, Lu SN, Changchien CS. One-week low-dose triple therapy without anti-acid treatment has sufficient efficacy on Helicobacter pylori eradication and ulcer healing. Hepatogastroenterology. 2003;50:1731–4.
226. Labenz J, Idstrom JP, Tillenburg B, Peitz U, Adamek RJ, Borsch G. One-week low-dose triple therapy for Helicobacter pylori is sufficient for relief from symptoms and healing of duodenal ulcers. Aliment Pharmacol Ther. 1997;11:89–93.
227. Marzio L, Cellini L, Angelucci D. Triple therapy for 7 days vs. triple therapy for 7 days plus omeprazole for 21 days in treatment of active duodenal ulcer with Helicobacter pylori infection. A double blind placebo controlled trial. Dig Liver Dis. 2003;35:20–3.
228. Tepes B, Krizman I, Gorensek M, Gubina M, Orel I. Is a one-week course of triple anti-Helicobacter pylori therapy sufficient to control active duodenal ulcer? Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1037–45.
229. Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:1457–65.
230. Subei IM, Cardona HJ, Bachelet E, Useche E, Arigbabu A, Hammour AA, et al. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healding in Helicobacter pylori-positive patients. Dig Dis Sci. 2007;52:1505–12.
231. Takeuchi T, Umegaki E, Takeuchi N, Yoda Y, Kojima Y, Tokioka S, et al. Strategies for peptic ulcer healing after 1 week proton pump inhibitor-based triple Helicobacter pylori eradication therapy in Japanese patients: differences of gastric ulcers and duodenal ulcers. J Clin Biochem Nutr. 2012;51: 189–95.
232. Treiber G, Lambert JR. The impact of Helicobacter pylori eradication on peptic ulcer healing. Am J Gastroenterol. 1998;93:1080–4.
233. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori-associated gastric or duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1949–58.
234. Lai KC, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Lam SK. Ulcer-healing drugs are required after eradication of Helicobacter pylori in patients with gastric ulcer but not duodenal ulcer haemorrhage. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1071–6.
235. Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, Watanabe T, Shiba M, Nakamura S, et al. Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with Helicobacter pylori? A randomized, controlled, prospective study. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:111–7.
236. Tulassay Z, Stolte M, Sjolund M, Engstrand L, Butruk E, Malfertheiner P, et al. Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of Helicobacter pylori, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008;20:526–36.
237. Gisbert JP, Pajares JM. Helicobacter pylori and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? Scand J Gastroenterol. 2003;38:2–9.
238. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Cochrane Database Syst Rev. 2004. CD004062.
239. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:617–29.
240. Amendola M, Farias R, Katz J, Luna P, Ianella M, Musi A, et al. [Absence of bleeding recurrence of peptic ulcer after long term

follow-up of successful eradication of Helicobacter pylori]. Acta Gastroenterol Latinoam. 1999;29:47–50.
241. Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU, Haapiainen R, Kivilaakso E, Sipponen P, et al. Eradication of Helicobacter pylori improves the healing rate and reduces the relapse rate of nonbleeding ulcers in patients with bleeding peptic ulcer. Am J Gastroenterol. 2003;98:2149–56.
242. Capurso G, Annibale B, Osborn J, D'Ambra G, Martino G, Lahner E, et al. Occurrence and relapse of bleeding from duodenal ulcer: respective roles of acid secretion and Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:821–9.
243. Gisbert JP, Boixeda D, Aller R, de la Serna C, Sanz E, Martin de Argila C, et al. [Helicobacter pylori and digestive hemorrhage due to duodenal ulcer: the prevalence of the infection, the efficacy of 3 triple therapies and the role of eradication in preventing a hemorrhagic recurrence]. Med Clin (Barc). 1999;112:161–5.
244. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of Helicobacter pylori reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol. 1993;28:939–42.
245. Horvat D, Vcev A, Soldo I, Timarac J, Dmitrovic B, Misevic T, et al. The results of Helicobacter pylori eradication on repeated bleeding in patients with stomach ulcer. Coll Antropol. 2005;29:139–42.
246. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Raschka C, Hammar CH. Helicobacter pylori eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. Gastrointest Endosc. 1995;41:5–7.
247. Jaspersen D, Korner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Hammar CH. Omeprazole-amoxycillin therapy for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer bleeding: preliminary results of a pilot study. J Gastroenterol. 1995;30:319–21.
248. Krizman I, Ribnikar M, Kozjek F, Primozic S. Comparative amoxicillin Azithromycin treatment of Helicobacter pylori positive patients with bleeding duodenal ulcer. Acta Pharmaceutica. 1997;47:183–8.
249. Labenz J, Borsch G. Role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. Digestion. 1994;55:19–23.
250. Lai KC, Hui WM, Wong WM, Wong BC, Hu WH, Ching CK, et al. Treatment of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer hemorrhage–a long-term randomized, controlled study. Am J Gastroenterol. 2000;95:2225–32.
251. Liu CC, Lee CL, Chan CC, Tu TC, Liao CC, Wu CH, et al. Maintenance treatment is not necessary after Helicobacter pylori eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. Arch Intern Med. 2003;163:2020–4.
252. Macri G, Milani S, Surrenti E, Passaleva MT, Salvadori G, Surrenti C. Eradication of Helicobacter pylori reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding: a long-term follow-up study. Am J Gastroenterol. 1998;93:925–7.
253. Pellicano R, Peyre S, Leone N, Repici A, de Angelis C, Rizzi R, et al. The effect of the eradication of Helicobacter pylori infection on hemorrhage because of duodenal ulcer. J Clin Gastroenterol. 2001;32:222–4.
254. Riemann JF, Schilling D, Schauwecker P, Wehlen G, Dorlars D, Kohler B, et al. Cure with omeprazole plus amoxicillin versus long-term ranitidine therapy in Helicobacter pylori-associated peptic ulcer bleeding. Gastrointest Endosc. 1997;46:299–304.
255. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, Rallis E, Giannikos N. Eradication of Helicobacter pylori reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. Gastrointest Endosc. 1995;41:1–4.
256. Santander C, Gravalos RG, Gomez-Cedenilla A, Cantero J, Pajares JM. Antimicrobial therapy for Helicobacter pylori infection versus long-term maintenance antisecretion treatment in the prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: prospective nonrandomized trial on 125 patients. Am J Gastroenterol. 1996;91:1549–52.
257. Sung JJ, Leung WK, Suen R, Leung VK, Chan FK, Ling TK, et al. One-week antibiotics versus maintenance acid suppression therapy for Helicobacter pylori-associated peptic ulcer bleeding. Dig Dis Sci. 1997;42:2524–8.
258. Vcev A, Horvat D, Rubinic M, Stimac D, Vceva A, Uravic M, et al. Eradication of Helicobacter pylori reduces the possibility of rebleeding in duodenal ulcer disease. Acta Fam Med Flum. 1996;21:59–65.
259. Vergara M, Casellas F, Saperas E, de Torres I, Lopez J, Borruel N, et al. Helicobacter pylori eradication prevents recurrence from peptic ulcer haemorrhage. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12:733–7.
260. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, Almela P, Feu F, Bory F, et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of Helicobacter pylori infection following an episode of peptic ulcer bleeding. Am J Gastroenterol. 2012;107:1197–204.
261. Chang SS, Hu HY. Helicobacter pylori Eradication within 120 Days Is Associated with Decreased Complicated Recurrent Peptic Ulcers in Peptic Ulcer Bleeding Patients. Gut Liver. 2015;9:346–52.
262. Yoon H, Lee DH, Jang ES, Kim J, Shin CM, Park YS, et al. Optimal initiation of Helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer bleeding. World J Gastroenterol. 2015;21:2497–503.
263. Guo CG, Cheung KS, Zhang F, Chan EW, Chen L, Wong ICK, et al. Delay in Retreatment of Helicobacter pylori Infection Increases Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:314–22, e312.
264. Pérez-Aísa A, Nyssen OP, Lucendo A, Barrio J, Gomez BJ, di Maira T, et al. Terapia erradicadora cuádruple con bismuto en cápsula única (Pylera®): ¿3 ó 4 veces al día? Subanálisis de los datos españoles del Registro Europeo de H. pylori (Hp-EuReg). Gastroenterol Hepatol. 2021;44:143.