

## ***Helicobacter pylori*: resistencia a los antibióticos**

En microbiología el concepto de resistencia de las bacterias a los antibióticos está ligado al de susceptibilidad *in vitro*. Esta se define fundamentalmente por la concentración mínima inhibitoria (MIC) con capacidad de impedir el crecimiento del cultivo de un inóculo estándar de la bacteria.

Las resistencias bacterianas, incluidas la del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), pueden ser de varias clases: a) natural (o primaria), que se define como la imposibilidad intrínseca del antibacteriano para erradicar la infección, la mayoría de las veces debida a un efecto barrera, que impide la penetración del compuesto antibacteriano; b) la resistencia adquirida es la que aparece frente a antibióticos a los que la bacteria era inicialmente susceptible, debida a mutaciones genéticas o a la infección por plásmidos; y c) existe otra resistencia farmacológica, aplicable concretamente a cepas de *H. pylori* que muestran susceptibilidad a un antibiótico *in vitro* y sin embargo son resistentes *in vivo*; la causa principal de esta resistencia es la dificultad del antibiótico de llegar al foco de la infección a concentraciones suficientes para alcanzar un efecto antibacteriano.

Han sido detectadas resistencias del *H. pylori* a los nitroimidazoles, macrólidos, quinolonas y rifamicinas, entre otros. La resistencia afecta a cada uno de los compuestos de cada grupo. En el caso de otros antibióticos muy utilizados en terapias erradicadoras, como la amoxicilina y las tetraciclinas, las tasas de resistencias son muy bajas, por lo que el verdadero problema en la práctica clínica radica fundamentalmente en la resistencia a los nitroimidazoles y a los macrólidos.

La prevalencia de resistencias primarias a los diferentes antibióticos es variable. En Europa, un estudio detectó una resistencia media a los *nitroimidazoles* del 33%, variando (hasta un 10-20%) en función de los métodos diagnósticos, del área geográfica y del tipo de pacientes (más elevada en mujeres, probablemente por su utilización previa en infecciones ginecológicas). No hubo diferencias significativas entre los países del norte y sur de Europa, aunque la prevalencia de resistencias fue más baja en la población del centro y del este (1,2). Cifras más elevadas se han detectado en países africanos, de América del Sur y Asia, en probable relación con la frecuente utilización de estos compuestos como antiparasitarios. Las resistencias secundarias al metronidazol son elevadas cuando este se utiliza como único antibiótico en el tratamiento de la infección de *H. pylori*, mientras que es menor cuando se emplea asociado a un segundo o tercer antibiótico. En España, en una revisión sistemática (3) las cifras variaban de unos estudios a otros (del 12 al 50%), con una media del 26%. Excluidos los estudios con datos de pacientes pediátricos y con tratamiento erradicador previo, la tasa de resistencia a los nitroimidazoles en España fue del 29%. Estas cifras aumentaron ligeramente en el tiempo, en dos estudios, y

## Editorial

descendieron en otro. En niños europeos la prevalencia fue del 25% antes del tratamiento y del 35% después del mismo (4). El mecanismo de resistencia a los nitroimidazoles no es bien conocido, habiéndose descrito diversas mutaciones implicadas (rdxA, frxA, etc.) (2,4).

La resistencia a la claritromicina es de mayor relevancia clínica que la del metronidazol. Una revisión sobre resistencia primaria en Europa, en población adulta, comprobó una mayor proporción en el sur que en el norte (20 frente al 5%). En adultos, un estudio prospectivo europeo, en el que participaron 22 países, demostró una resistencia primaria media del 9,9%. El análisis separado por situación geográfica demostró que la tasa era menor en países del norte (4,2%) que en los del centro/este (9%) y sur (18%) (1). En España, la mencionada revisión sistemática calculó una tasa media de resistencia a la claritromicina del 6,7%. Cuatro estudios que incluyeron la evolución de las cepas resistentes en el tiempo comprobaron un ascenso variable (3). La prevalencia es elevada en niños, oscilando entre el 12 y el 24% (2). En un estudio reciente realizado en 1.233 niños del norte, sur, este y oeste de Europa, la resistencia media fue del 24%. Al evaluar por separado la resistencia antes del tratamiento erradicador esta fue del 20%, frente al 42% después del mismo. La resistencia primaria resultó ser más elevada en varones menores de 6 años y en niños del sur (5).

Los flujos migratorios en Europa han modificado el mapa de resistencias en un mismo país o incluso en una misma ciudad. Un estudio llevado a cabo en Londres demostró un 68% de resistencias al metronidazol entre inmigrantes procedentes de Asia, América y África, frente al 40% objetivado en los nacidos en esta ciudad. La resistencia media a la claritromicina fue del 11% en las dos poblaciones (6).

El principal factor determinante de la resistencia a la claritromicina es el consumo previo de macrólidos, pues se ha comprobado que la eritromicina y otros macrólidos inducen resistencia cruzada. Ello explica la elevada tasa de resistencias en países que utilizaron con profusión estos fármacos en la población adulta y en la pediátrica.

Los estudios sobre el mecanismo de la resistencia a la claritromicina han demostrado la presencia de mutaciones génicas en la región peptidiltransferasa codificada del dominio V de la molécula ribosómica 23 S rRNA, con 2 puntos fundamentales de mutación (A2 1436 y A2 1426), lo que modifica la configuración del ribosoma y hace inviable a *H. pylori* (7). Los puntos mutacionales pueden variar geográficamente, como demuestra el estudio de Baglan y cols. realizado en población turca, en el que hallaron el punto de mutación génica A2144G sin relación con los genotipos IceA de la bacteria (8).

Los estudios sobre resistencia a las fluoroquinolonas son escasos. Se ha comprobado hasta un 21% de resistencias a estos antibióticos en Portugal y un 4,7% en Holanda. En Francia y en otros países del este europeo se detectó un tasa del 3-4% (2). Las cifras reflejan el uso previo de este antibiótico: cuanto mayor es su empleo, mayor es la tasa de resistencias. Ello recalca la importancia del uso racional de antibióticos y de la correcta elección del antimicrobiano en la terapia erradicadora de primera línea. Como ocurre con otros antibióticos, la causa fundamental de la resistencia es un mutación cromosómica, en este caso en la región génica gyrA (9).

La rifabutina es un antibiótico menos usado en la terapia frente a *H. pylori*. Excepcionalmente han sido detectadas resistencias y su mecanismo implica un punto mutacional en el gen rpvB. La prevalencia de resistencias a este antibiótico tiene menos interés en la práctica, ya que su utilización en la terapéutica erradicadora es excepcional.

## Editorial

Respecto a la *amoxicilina* y las *tetraciclinas*, la prevalencia de resistencias, aunque variable, es excepcional, oscilando entre el 0 y el 1%, sin que se haya observado un incremento en las tasas de resistencia a amoxicilina con el paso del tiempo, lo que hace que este siga siendo el antibiótico esencial de la primera pauta erradicadora. La causa fundamental de resistencia a la amoxicilina es una mutación en el gen 1A-pbp. Por su parte, la principal causa de resistencia a la tetraciclina es la sustitución única, doble o triple de pares de nucleótidos en el lugar de unión y adherencia de la tetraciclina a la molécula ribosomal rRNA 16S bacteriana (10).

Se ha comprobado con cierta frecuencia la existencia de dobles resistencias primarias a claritromicina y al metronidazol: en Europa (0,8 al 9,1%), en Asia (2-3%) y en países en vías de desarrollo (hasta un 18%). Las resistencias adquiridas, secundarias al fallo del tratamiento de la infección *H. pylori* con claritromicina y metronidazol, pueden llegar a ser de hasta el 50% o incluso más (2).

Numerosos métodos microbiológicos permiten diagnosticar la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos. Se están imponiendo las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La mayoría son "invasivos", pues utilizan muestras de mucosa gástrica extraídas mediante endoscopia. Entre los métodos "no invasivos", existen algunos datos sobre la utilidad de la aplicación de la PCR en heces (11).

¿Qué consecuencias tiene la presencia de resistencia a la claritromicina? Múltiples estudios confirman el aumento de fracasos terapéuticos en pacientes con cepas resistentes a este antibiótico. Así, se ha descrito una tasa de erradicación del 18% en cepas resistentes y un 88% en las sensibles (2). En cuatro de los estudios españoles incluidos en la revisión previamente mencionada se objetivó un descenso de la tasa de erradicación, hasta de un 60%, en pacientes con cepas resistentes a la claritromicina (3). Por el contrario, en el estudio de Garza-González y cols. incluido en este número de la revista, las tasas de erradicación no se afectaron por la presencia de resistencia a la claritromicina de la cepa de *H. pylori* (12). Sin embargo, las conclusiones de este estudio se ven notablemente limitadas por su reducido tamaño muestral (únicamente se objetivaron 4 cepas resistentes a la claritromicina) y la consiguiente elevada probabilidad de cometer un error tipo *beta*. Por último, la resistencia al metronidazol disminuye también la eficacia erradicadora, alrededor del 25%. Sin embargo, los datos publicados muestran que la resistencia al metronidazol afecta menos a la tasa de curación que la de claritromicina.

Cuando se asocian resistencias a los dos antibióticos –claritromicina y metronidazol– el fallo erradicador puede alcanzar casi el 100%. Ello aconseja no asociar claritromicina y metronidazol en la primera pauta erradicadora si se emplea un inhibidor de bomba de protones (IBP). En cambio, si ambos antibióticos se combinan con ranitidina citrato de bismuto (RCB), la tasa erradicadora permanece elevada a pesar de la existencia de resistencias (13).

¿El fracaso erradicador debe siempre atribuirse a la resistencia bacteriana frente a alguno de los antibióticos empleados? La respuesta es no, porque la eficacia depende, además, de otros factores: el cumplimiento terapéutico (en duración y dosis), las propiedades farmacológicas de los antibióticos o las características de las lesiones gástricas (úlceras pépticas o gastritis crónica). El cumplimiento es de máxima importancia; así, para lograr una efectividad óptima es necesaria la toma de, al menos, el 90% de las tabletas prescritas (14). No hay acuerdo sobre cuál debe ser la duración mínima del tratamiento erradicador. En cambio, hay datos que sugieren que el acortamiento del tratamiento puede incrementar la tasa de resistencias, especialmente a los nitroimidazoles.

## Editorial

Los IBP aumentan la absorción de bismuto, claritromicina y amoxicilina. También, incrementan la concentración de claritromicina en el moco gástrico y su transporte activo a la mucosa. El aumento del pH gástrico es un efecto importante porque la MIC depende de este factor. Así, a un pH bajo, la MIC aumenta y disminuye cuando el pH se eleva (15). Ello apoya la utilización de dosis doble de IBP, con la finalidad de conseguir la máxima elevación del pH gástrico, al menos cuando los antibióticos empleados son la amoxicilina y la claritromicina.

Los IBP son metabolizados, principalmente, por la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450. El polimorfismo del gen de esta isoenzima permite clasificar a los pacientes en homocigóticos/heterocigóticos y, consecuentemente, en metabolizadores rápidos o lentos. El metabolismo hepático de los IBP influye en su potencia inhibitoria sobre la secreción clorhídrica. Los metabolizadores rápidos disminuyen la potencia de inhibición ácida, por lo que el pH gástrico, en teoría, aumentaría aunque se utilizaran dosis dobles de IBP (16). También, teóricamente, esto disminuiría la eficacia erradicadora de los antibióticos. Este hecho podría afectar a la población asiática, donde la proporción de este polimorfismo puede alcanzar hasta el 15%. Sin embargo, en los ensayos clínicos sobre *H. pylori* no se han encontrado diferencias evidentes en las tasas erradicadoras en función de este polimorfismo genético (17). De este modo, si se considera la “resistencia” como factor único del fracaso erradicador, el genotipo CYP2C19 no resulta un factor de riesgo (18). Respecto al trabajo de Garza-González y cols. publicado en este número de la revista (12), los autores concluyen que el genotipo CYP2C19 no influye en la tasa erradicadora, lo que era esperado y coincide con los resultados de otros estudios.

Varios estudios han analizado la influencia de la enfermedad de base en la tasa de respuesta terapéutica y sus posibles mecanismos. Ren y cols. (19) observaron anticuerpos frente a *H. pylori* y test de ureasa negativo en el 25% de sus pacientes dispépticos y con lesiones de gastritis crónica. Al estudiar las biopsias gástricas con el método de PCR demostraron la presencia de cuerpos bacterianos de *H. pylori* “no secretores de ureasa” y de forma “cocoide”, como una forma de adaptación a los mecanismos inmunológicos protectores, que reduce o disminuye la sensibilidad a los antibióticos.

La respuesta inmunológica celular en la infección *H. pylori* es variable. Si se mide la función de linfocitos *T helper* (Th1) por la secreción de las citocinas marcadoras interferón *gamma* y la de los Th2 por la interleucina 4 (IL-4), la mayoría de los pacientes con úlcera péptica y gastritis crónica infectados de *H. pylori* muestran una respuesta celular Th1. Esta respuesta disminuye en el tiempo, hasta alcanzar el equilibrio con los linfocitos Th2, consiguiendo finalmente un balance o respuesta Th0. En cambio, los pacientes con gastritis atrófica con metaplasia intestinal, displasia (es decir, lesiones precancerosas) y cáncer gástrico muestran una mayor respuesta celular Th2 con aumento de IL-4 (20).

La variable respuesta inmunológica celular puede modificar la eficacia erradicadora y explicar la presencia de resistencia al tratamiento, como muestra un estudio en el que se comprobaron niveles de IL-4 significativamente más bajos en pacientes con resistencia antibiótica y fracaso erradicador. Por otra parte, algunas vacunas anti-*H. pylori* han obtenido un efecto terapéutico al reducir la carga bacteriana, lo que se ha explicado por un cambio de Th1 a Th2 (21).

La diferente patogenicidad de las cepas de *H. pylori* puede explicar las variaciones en la tasa de erradicación en relación con las lesiones tratadas. Ello puede atribuirse a que la presencia de los islotes de patogenicidad (PAI) del genoma bacteriano de *H. pylori* son más frecuentes en pacientes con úlcera péptica y linfoma, lo que explicaría la mayor tasa erradicadora obtenida en estos pacientes (14).

## Editorial

### ¿Es necesario realizar cultivo (con antibiograma) previamente a la administración de un primer tratamiento erradicador?

En la práctica clínica no parece necesaria la realización rutinaria de cultivo previamente a la administración de un primer intento erradicador, puesto que con el tratamiento empírico (sin conocer las resistencias bacterianas) se obtiene la erradicación de *H. pylori* en un elevado porcentaje de los pacientes (22). No obstante, sería recomendable emplear el cultivo de forma rutinaria en algunos centros especializados, para conocer la prevalencia de las resistencias (y su evolución con el paso del tiempo) así como la influencia de estas en la eficacia terapéutica.

### ¿Cuál debe ser el tratamiento antibiótico de primera elección en España?

Con respecto a los antibióticos a combinar tanto con los IBP como con la RCB, actualmente se mantiene la recomendación de que deberían ser claritromicina y amoxicilina (22). Si bien es cierto que se han obtenido buenos resultados al sustituir la amoxicilina por un nitroimidazol, el empleo de este último antibiótico está penalizado por la elevada tasa de resistencias *in vitro* de *H. pylori* frente a él en nuestro país (3). Además, en el caso de que fracasara un primer tratamiento erradicador con dicho antibiótico, la aparición de resistencias secundarias a los nitroimidazoles limitaría considerablemente el empleo de la terapia de rescate habitualmente recomendada (esto es, la cuádruple terapia que incluye al metronidazol entre sus componentes).

Un punto esencial a tener en cuenta en la elección de la pauta mencionada es la tasa de resistencia a claritromicina en España. Se ha calculado que la combinación IBP-claritromicina-amoxicilina tendría una eficacia erradicadora del 88% en caso de sensibilidad de *H. pylori* a la claritromicina, pero de tan sólo el 18% si existe resistencia a dicho antibiótico (2). Estas cifras coinciden con precisión con las publicadas en nuestro medio (23), donde se ha descrito una tasa de erradicación del 85% en pacientes con cepas susceptibles a la claritromicina y del 20% en aquellos con cepas resistentes. A partir de estos datos se puede establecer un modelo en el que se estimaría la eficacia erradicadora en función de la sensibilidad bacteriana: la pauta IBP-claritromicina-amoxicilina tendría aproximadamente un 85% de eficacia con 0% de resistencias a la claritromicina; 78,5% en caso de 10% de resistencias; 72% en caso de 20% de resistencias; y un inaceptable 65,5% en caso de que las resistencias alcanzaran el 30%.

Por tanto, podría llegar a replantearse la recomendación de esta pauta como de primera elección si se hubieran producido grandes cambios en la prevalencia de resistencia a la claritromicina en España. Sin embargo, este no parece ser el caso, pues un reciente estudio llevado a cabo en nuestro país (24) demuestra que la tasa de resistencia primaria a claritromicina se ha mantenido estable durante los últimos años, con cifras inferiores al 10%, en coincidencia con los hallazgos descritos previamente en la mencionada revisión sistemática realizada en nuestro medio (3). Así, con estas tasas –relativamente bajas– de resistencia a la claritromicina la eficacia de la pauta descrita debería mantenerse en torno al 80%. Por el contrario, si la prevalencia de resistencias llegara a ser superior por ej. al 20% probablemente se deberían plantear otras combinaciones terapéuticas de primera línea.



## Editorial

### **¿Qué tratamiento de rescate debemos utilizar cuando fracasa un primer intento erradicador con un IBP, claritromicina y amoxicilina?**

Cuando ha fracasado el tratamiento de primera elección (IBP-claritromicina-amoxicilina) se recomienda como terapia de rescate la siguiente pauta durante 7 días: IBP, subcitrate de bismuto, tetraciclina y metronidazol. Con esta combinación se ha logrado una eficacia erradicadora media del 80% aproximadamente (25). La sustitución del IBP y del compuesto de bismuto de la cuádruple terapia por RCB constituye una alternativa igualmente válida (25).

Más recientemente se han llevado a cabo diversos estudios empleando levofloxacino como tratamiento de rescate tras el fracaso de un primer intento erradicador, con resultados alentadores (26). Se ha publicado un metanálisis en el que se ha comparado dicho tratamiento basado en levofloxacino frente a la terapia cuádruple clásica, demostrando una mayor eficacia y una menor incidencia de efectos adversos con el primero (26). Por tanto, es probable que las combinaciones de rescate basadas en las nuevas quinolonas jueguen un papel cada vez más relevante en el futuro.

### **¿Cuál debe ser la actitud cuando fracasan dos intentos erradicadores? ¿Es necesario realizar cultivo previamente a la administración de un tercer tratamiento erradicador?**

Evidentemente, una primera posibilidad ante el fracaso de dos tratamientos erradicadores es realizar cultivo y antibiograma para, en función de la susceptibilidad bacteriana, seleccionar la combinación antibiótica más adecuada. Aunque esta opción de tratamiento “dirigido” es la habitualmente recomendada, su utilidad no ha sido suficientemente confirmada en la práctica clínica. Por otra parte, pueden esgrimirse una serie de argumentos para no realizar cultivo antes de indicar un tercer tratamiento erradicador y, por el contrario, recomendar la administración de un tratamiento empírico tras el fracaso de un segundo intento, como se resume a continuación (27): a) en primer lugar, realizar cultivo implica someter al paciente a una endoscopia, con las consiguientes molestias y riesgos que ello comporta; b) el cultivo de *H. pylori* es caro, no tanto por el coste de la propia técnica microbiológica como, sobre todo, por el coste de la endoscopia que precisa para obtener biopsias de la mucosa gástrica; c) el cultivo no está disponible en todos los hospitales; d) la sensibilidad del cultivo bacteriano no es del 100% y, por tanto, la susceptibilidad antibiótica no podrá conocerse en todos los casos; e) como se ha mencionado previamente, el diagnóstico de sensibilidad antibiótica en la práctica clínica aporta información útil sobre unos pocos antibióticos: claritromicina, metronidazol, amoxicilina y tetraciclina; además, la resistencia frente a los dos últimos antibióticos es excepcional (cerca al 1%), por lo que su evaluación no parece necesaria; f) ni aún conociendo la sensibilidad bacteriana se alcanza una eficacia erradicadora del 100%, pues la correlación entre sensibilidad antibiótica *in vitro* e *in vivo* no es perfecta; y g) por último, el tratamiento empírico se basa en no repetir ningún antibiótico, pues se sabe que cuando fracasa una combinación que contiene claritromicina o metronidazol aparece resistencia a estos en la mayoría de los casos. De este modo, la actitud en estos casos parecería clara: no reutilizar ninguno de los antibióticos frente a los que *probablemente H. pylori* haya desarrollado resistencia. Así, en caso de administrar un tercer tratamiento empírico –sin reutilizar claritromicina ni metronidazol– disponemos de diversas alternativas, entre las que destacan las terapias basadas en rifabutina y, sobre todo, levofloxacino (27).

## Editorial

En resumen, aunque habitualmente se ha recomendado que ante el fracaso de dos tratamientos erradicadores es preciso llevar a cabo cultivo y antibiograma para, en función de la susceptibilidad bacteriana, seleccionar la combinación antibiótica más adecuada, otra opción igualmente válida es el empleo de un tratamiento empírico sin necesidad de realizar cultivo bacteriano. No obstante, puesto que la experiencia con los fármacos utilizados en las combinaciones de tercera línea es aún muy limitada y en algunos casos se han descrito efectos adversos de cierta importancia, parece recomendable que la evaluación de estos regímenes se lleve a cabo por grupos con experiencia y dedicación a este tema. Especialmente, no se recomienda administrar pautas con rifabutina fuera de centros especializados, dado que se trata de un antibiótico de uso restringido y existe un cierto riesgo de mielotoxicidad. En cualquier caso, se considera altamente recomendable que en algunos centros especializados se realice cultivo rutinariamente tras el fracaso erradicador y se diseñen estudios donde se administre tratamiento de rescate en función del antibiograma, comparando esta estrategia con la prescripción empírica de una terapia de tercera línea.

J. M. Pajares García, R. Pajares-Villarroya y J. P. Gisbert

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de La Princesa. Madrid*

### Bibliografía

1. Glupczynski Y, Megraud F, López-Brea M, et al. European multicentre survey of "in vitro" antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 11: 820-3.
2. Megraud F. H. *pylori* resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.
3. Gisbert JP, Pajares JM. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina en España. Una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 111-6.
4. Koletzko S, Richy F, Bontems P, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; 155: 1711-6.
5. Marais A, Bilardo C, Cantel F, et al. Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Res Microbiol* 2003; 154: 137-44.
6. Elviss NC, Owen RJ, Breathnach A, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnic diverse populations in central and south London during 2000. *J Med Microbiol* 2005; 4: 567-74.
7. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Inter Med* 2006; 144: 94-100.
8. Baglan PH, Bozdayı G, Ozkan M et al. Clarithromycin resistance prevalence and *IceA* gene status in *Helicobacter pylori* isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *J Microbiol* 2006; 44: 409-16.
9. Moore RA, Beckthold B, Wong S, et al. Nucleotide sequence of the *gyrA* gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 107-11.
10. Guerrits MM, van Vliet AHM, Kuipers E, et al. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 699-709.
11. Schobereiter-Gutner C, Dragocics B, Puz S, et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection, and determination of clarithromycin resistance in stool specimens by real-time PCR. *Helicobacter* 2003; 8: 480.
12. Garza-González E, Giasi-González E, Matínez-Vázquez MA, et al. Erradicación de *H. pylori* y su relación con la resistencia a los antibióticos y el estatus de CYP2C19. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 71-5.
13. Neri M, Milano A, Laterza F, et al. Role of antibiotic sensitivity testing before first-line *Helicobacter pylori* eradication treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 821-7.
14. Malfertheiner P, Peitz U, Treiber G. What constitutes failure for *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (Supl. B): 53B-57B.
15. Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1333-43.
16. Miyosi M, Mizuno M, Ishiki K, et al. A randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors, omeprazole versus rabeprazole, in dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genetic polymorphism. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 723-8.
17. Hokari K, Sugiyama T, Kato M, et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection and CYP2C19 genetic polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15: 479-84.

## Editorial

18. Mikiki T, Aoyama N, Sakai T, et al. Impact of clarithromycin resistance and CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of *Helicobacter pylori* infection with lansoprazole or rabeprazole triple therapy in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 27-33.
19. Ren Z, Pang G, Batey R, et al. Non-ureasa producing *Helicobacter pylori* in chronic gastritis. *Aus NZ J Med* 2000; 30: 578-84.
20. Ren Z, Pang G, Lee R, et al. Circulating T-cell response to *Helicobacter pylori* infection in chronic gastritis. *Helicobacter* 2000; 5: 135-141.
21. Borody T, Ren Z, Pang G, et al. Impaired immunity contributes to *Helicobacter pylori* eradication failure. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3032-7.
22. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, et al. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de consenso. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 301-16.
23. Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, et al. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 775-80.
24. Gomollon F, Santolaria S, Sicilia B, et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina: análisis descriptivo entre 1997 y 2000. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 481-5.
25. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1047-57.
26. 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.
27. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. A review. *Helicobacter* 2005; 10: 363-72.