

TRABAJOS ORIGINALES

Erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia cuádruple con bismuto en pacientes *naïve* y fracasos previos: experiencia en la práctica clínica real

Blas José Gómez Rodríguez, Luisa Castro Laria, Federico Argüelles Arias, Cristina Castro Márquez, Ángel Caunedo Álvarez y Manuel Romero Gómez

Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Aparato Digestivo. Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la terapia cuádruple con omeprazol más “una cápsula tres-en-uno” que contiene subcitratado de bismuto, metronidazol y tetraciclina (BMTO) en pacientes, *naïve* y fracasos previos, diagnosticados de infección con *Helicobacter pylori*, en el área de Sevilla, en condiciones de práctica clínica habitual.

Métodos: estudio prospectivo realizado en pacientes consecutivos con infección confirmada por *Helicobacter pylori* y síntomas gastrointestinales del tracto superior. Los pacientes fueron tratados, tras firmar el consentimiento, con Pylera® (cápsula tres-en-uno que contiene 140 mg de subcitratado de bismuto, 125 mg de metronidazol y 125 mg de tetraciclina) cuatro veces al día, más omeprazol (20 o 40 mg) dos veces al día, durante diez días. La erradicación fue establecida mediante un test de urea en aliento negativo realizado, al menos, 28 días después de finalizar el tratamiento.

Resultados: un total de 58 pacientes fueron incluidos consecutivamente, dos de ellos fueron retirados del estudio por vómitos al tercer y quinto día, respectivamente. Diecisiete (29,3%) pacientes tenían historia previa de tratamiento de su infección por *Helicobacter pylori*. En la población por intención de tratar las tasas de erradicación fueron del 97,6% (40/41) y del 82,4% (14/17) en los pacientes tratados con Pylera® como primera línea o como terapia de rescate, respectivamente. Veintiocho pacientes (48%) presentaron, al menos, un acontecimiento adverso, la mayoría (86%) leves.

Conclusión: diez días de tratamiento con BMTO es una estrategia eficaz y segura en pacientes con infección confirmada por *Helicobacter pylori*.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*. Terapia cuádruple basada en bismuto. Pylera®. Erradicación.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria gramnegativa con una amplia presencia, que se cree constituye la infección bacteriana más común, afectando aproximadamente a un 50-70% de la población mundial (1,2).

El *H. pylori* se asocia con una amplia gama de enfermedades gastrointestinales del tracto superior que incluyen

úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma linfoide asociados a la mucosa gástrica (MALT) (3,4).

Si bien se han propuesto varios regímenes de tratamiento para la erradicación del *H. pylori*, el régimen ideal para tratar esta infección no se ha establecido de forma inequívoca (5,6).

Los regímenes estándar de tratamiento, que consisten en un inhibidor de la bomba de protones (IBP) más dos de los tres antibióticos amoxicilina, claritromicina y metronidazol, fueron recomendados en las últimas décadas como terapias anti-*H. pylori* de primera línea en diferentes regiones y países (7-9). Sin embargo, al aumentar la prevalencia de las resistencias del *H. pylori* a la claritromicina y al metronidazol (6,10,11), se obtienen unas tasas de curación insuficientes, del orden del 50 al 70% (12-15).

Según las recomendaciones de la IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*, un tratamiento debe ser considerado efectivo cuando sea capaz de erradicar la infección por *H. pylori* en aproximadamente el 90% de los pacientes (15).

Debido a las altas tasas de resistencia a la claritromicina, la terapia triple con omeprazol, amoxicilina y claritromicina (OAC) es inapropiada cuando las tasas locales de resistencia a la claritromicina superan el 15% (15,16). Si bien no disponemos de las tasas de resistencia a claritromicina y/o metronidazol en el área del estudio, en España se han publicado unas cifras medias de resistencia a claritromicina del 18,3%, a metronidazol del 40,8% y frente a ambos, del 10,1% (17).

De hecho, la disminución de la tasa de erradicación ha llevado al desarrollo y uso de nuevos tratamientos de primera línea (18,19).

En España, actualmente, se recomienda como tratamiento de primera línea una pauta cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) (15). Por otro lado, tras el fracaso de un tratamiento, bien triple o cuádruple, que incluya claritromicina, se

Recibido: 29-12-2016
Aceptado: 08-03-2017

Correspondencia: Blas José Gómez-Rodríguez. Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Av. Doctor Fedriani, 3. 41009 Sevilla
e-mail: gomezblasj@gmail.com

Gómez Rodríguez BJ, Castro Laria L, Argüelles Arias F, Castro Márquez C, Caunedo Álvarez A, Romero Gómez M. Erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia cuádruple con bismuto en pacientes *naïve* y fracasos previos: experiencia en la práctica clínica real. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(8):552-558.

DOI: 10.17235/reed.2017.4809/2016

recomienda una pauta con levofloxacino, preferiblemente cuádruple (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto), o como alternativa, una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) (15).

De acuerdo con las recomendaciones del V documento de consenso de Maastricht V/Florescencia (16), un régimen cuádruple de bismuto, metronidazol y tetraciclina más omeprazol (BMTO) obtiene una tasa alta de erradicaciones en pacientes en los que anteriormente habían fracasado otras alternativas terapéuticas.

Además, este consenso también recomienda que en las regiones con una alta tasa de resistencia (> 15%) doble a la claritromicina y al metronidazol, las terapias cuádruples que contienen bismuto son el tratamiento de elección (16).

La evidencia científica disponible hasta el momento ha mostrado, de manera consistente, que las terapias BMTO consiguen unas tasas de erradicación que oscilan entre un 84% y un 97% cuando se administran como terapias de primera línea (20-24). Además, la estrategia terapéutica BMTO es eficaz en aquellos pacientes en los que habían fracasado otras terapias previamente (5,25-29).

Entre las diferentes ventajas de la estrategia terapéutica BMTO, vale la pena destacar que no se ha evidenciado resistencia del *H. pylori* al bismuto (30) y que, además, no se ve influida por las resistencias a la claritromicina o a las fluoroquinolonas (31).

Sobre la base de lo anterior, este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la terapia cuádruple con omeprazol más una cápsula tres-en-uno que contiene subcitrate de bismuto, metronidazol y tetraciclina en pacientes diagnosticados de infección con *H. pylori* en la práctica clínica habitual.

MÉTODOS

Este es un estudio prospectivo abierto, intervencional y unicéntrico realizado en la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Aparato Digestivo de Sevilla, entre el 15 de febrero y el 15 de octubre de 2016, en pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado de infección por *Helicobacter pylori* que recibieron una terapia cuádruple basada en bismuto (Pylera®, Allergan Inc., Irvine, CA), bajo condiciones de la práctica clínica habitual.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de investigación de los hospitales universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Los pacientes fueron reclutados en las consultas de la unidad o derivados para estudio de sus síntomas dispépticos.

Todos los pacientes fueron plenamente informados sobre los detalles del estudio y proporcionaron consentimiento informado por escrito al comienzo del mismo. Se siguieron los principios éticos esbozados en la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas.

Los pacientes elegibles tenían 18 años o más y una infección confirmada de *H. pylori*, con síntomas del tracto gastrointestinal superior e indicación para ser tratados con un tratamiento erradicador. La infección por *H. pylori* se confirmó mediante al

menos uno de los siguientes métodos: prueba de urea en aliento, histología o test rápido de ureasa. Los pacientes fueron excluidos si tenían contraindicaciones/alergia a cualquiera de los fármacos/excipientes utilizados en el estudio, deterioro orgánico importante, cirugía del tracto gastrointestinal superior, presencia de condiciones asociadas clínicamente significativas (diabetes mellitus insulino dependiente, neoplasias, trastornos de la coagulación y enfermedades hepáticas, cardiopulmonares o renales), embarazo o lactancia.

Estos criterios de inclusión/exclusión fueron elegidos para proporcionar una población de estudio lo más homogénea posible. Se excluyó del estudio a los pacientes sometidos a cirugía del tracto digestivo superior y con diabetes mellitus, ya que pueden presentar trastornos de la motilidad intestinal asociados, lo que podría ser un factor de confusión.

Tratamiento de estudio

El régimen cuádruple basado en bismuto consistió en tres cápsulas de Pylera® (cápsula tres-en-uno que contiene 140 mg de subcitrate de bismuto, 125 mg de metronidazol y 125 mg de clorhidrato de tetraciclina) cuatro veces al día (desayuno, comida, merienda y cena) más 20 o 40 mg de omeprazol, según las necesidades del paciente (enfermedad por reflujo gastroesofágico, protección de la mucosa gástrica, etc.), dos veces al día (30 minutos antes del desayuno y de la merienda), durante diez días.

En aquellos pacientes que refirieron síntomas gastrointestinales, principalmente diarrea, asociados con el tratamiento con regímenes erradicadores previos o relacionados con la administración previa de antibióticos por otras patologías se añadieron agentes probióticos al inicio del estudio.

Se indicó a los pacientes que se abstuvieran de beber alcohol ni fumar durante el tratamiento, además de evitar la toma de lácteos coincidiendo con la toma de Pylera® y tomar el sol.

Objetivos

La variable primaria de eficacia fue la erradicación del *H. pylori*, establecida mediante un test de urea en aliento negativo realizado, al menos, 28 días después de finalizar el tratamiento (no se permitió la toma de antibióticos o IBP durante cuatro semanas).

El objetivo secundario fue la seguridad, monitorizado a través de la incidencia de acontecimientos adversos. Los acontecimientos adversos se identificaron verbalmente, mediante preguntas genéricas del tipo: ¿cómo se encuentra?, ¿ha experimentado alguna molestia o síntoma nuevo desde la última visita? La relación con el fármaco de estudio se estableció según hubiera o no alguna relación entre el acontecimiento adverso y el mecanismo de acción del fármaco o existieran reportes previos de ese acontecimiento.

Los acontecimientos adversos se clasificaron en: a) leves: el paciente es consciente del signo o síntoma, pero este es fácilmente tolerable, y no requiere terapia o intervención médica; b) moderados: molestia que produce interferencia con las actividades habituales y requiere intervención médica o terapia mínima; y c) graves: incapacidad e inhabilita para trabajar o efectuar actividades habituales (puede significar un riesgo para la vida del paciente) y requiere intervención o terapia médica.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico estándar mediante el empleo del programa MedCalc 16.8.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Los datos fueron expresados como número (porcentaje), media (desviación estándar [DE]), media (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]) o mediana (IC 95%) según correspondiera.

Las variables categóricas fueron comparadas mediante el estadístico de la Chi cuadrado o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

El análisis de eficacia por intención de tratar (ITT) incluyó a todos los pacientes que recibieron medicación de estudio y tuvieron, al menos, una visita válida de seguimiento. Los pacientes sin un resultado observado se consideraron como fracasos de tratamiento. Los análisis por protocolo (PP), que excluyeron a aquellos pacientes que no completaron el estudio o presentaron violaciones mayores del protocolo, fueron realizados para confirmar los resultados por intención de tratamiento.

Un modelo condicional de riesgos con correlación intraclase de paciente se utilizó para estimar y evaluar los factores según su relación con el fracaso de la terapia BMTO. El análisis condicional de riesgos se realizó tanto para el análisis univariante como para el multivariante. Se adoptó una estrategia de retroceso, con un límite estadísticamente significativo de 0,05 para el cribado de las variables.

Las variables que podrían potencialmente predecir el resultado del tratamiento fueron categorizadas de acuerdo a la mediana de la población de estudio como con un valor alto o bajo. Los factores asociados con fracaso en el análisis univariante con un valor de $p \leq 0,2$ fueron incluidos en el modelo multivariante. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 102 pacientes que fueron evaluados, 58 cumplieron los criterios de inclusión/exclusión y fueron incluidos en el análisis por intención de tratar (Fig. 1). Dos de ellos fueron retirados prematuramente del estudio por vómitos al tercer y quinto día, respectivamente. Un total de 56 de los 58 pacientes seleccionados concluyeron el estudio. Las principales características demográficas y clínicas se muestran en la tabla 1. En aquellos pacientes que completaron el periodo de seguimiento (56/58), el cumplimiento medio con el fármaco de estudio fue superior al 90%. Diecisiete (29,3%) pacientes tenían historia previa de tratamiento de su infección por *H. pylori*, mayoritariamente con claritromicina, amoxicilina y un inhibidor de la bomba de protones.

En la población total del estudio, las tasas de erradicación fueron del 93,1% (IC 95%: 88,1 a 98,1%) (población ITT) y del 96,4% (IC 95%: 92,8 a 100%) (población PP).

De acuerdo con los resultados en la población por intención de tratar, las tasas de erradicación fueron del 97,6% (IC 95%: 94,6 a 100%) (40/41) y del 82,3% (IC 95%: 74,8 a 89,8%) (14/17) en los pacientes tratados con la BMTO como tratamiento de primera línea o como terapia de rescate, respectivamente. En la población por protocolo, las tasas de erradicación fueron del 97,6% (IC 95%: 94,6 a 100%) (40/41) y del 93,3% (IC 95%: 88,4 a 98,2%) (14/15) en los pacientes tratados con la BMTO como terapia de primera línea o como tratamiento de rescate, respectivamente.

Las características de los pacientes en los que no se erradicó la infección por *H. pylori* se muestran en la tabla 2. En

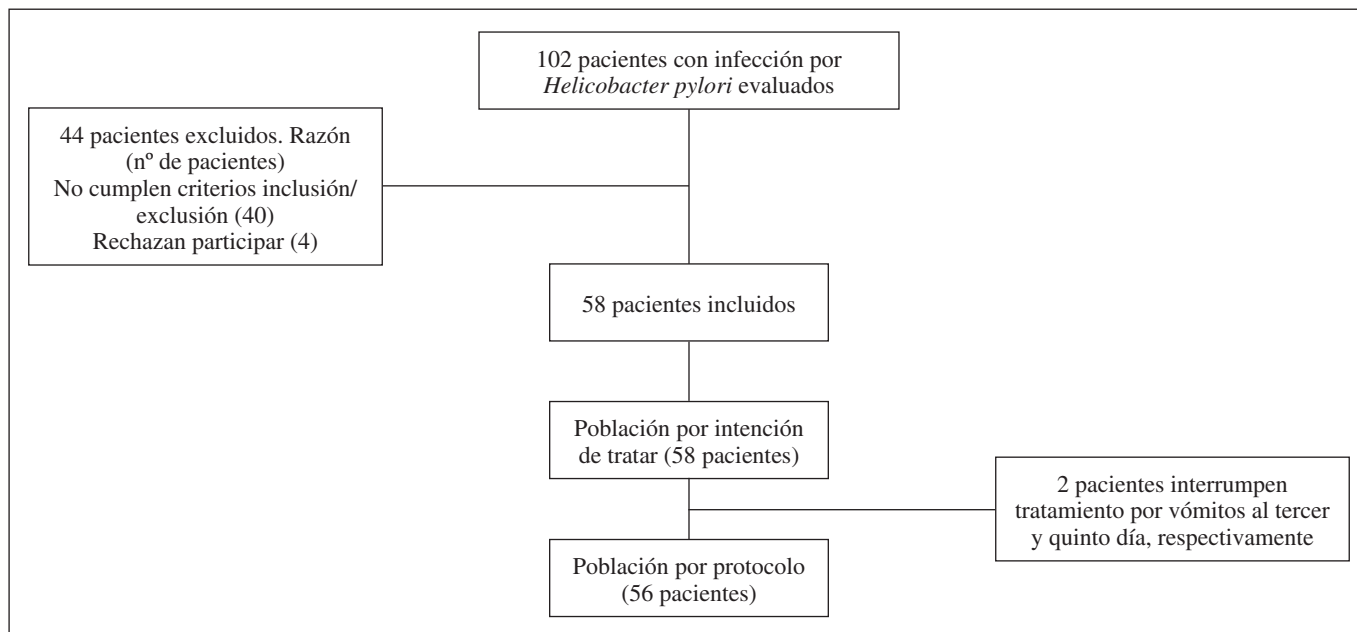


Fig. 1. Diagrama de flujo del reclutamiento y seguimiento de los pacientes.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población por protocolo del estudio

Características	
Número	56
<i>Edad, años</i>	
Media (DE)	43,6 (15,6)
IC 95%	39,5 a 47,7
<i>Sexo, n (%)</i>	
Hombre	18 (32,1)
Mujer	38 (67,9)
<i>Hábito tabáquico, n (%)</i>	
No	47 (83,9)
Sí	9 (16,1)
<i>Consumo de alcohol, n (%)</i>	
No	48 (85,7)
Leve	7 (12,5)
Moderado	1 (1,8)
<i>Indicación para erradicación, n (%)</i>	
Dispepsia funcional	52 (92,9)
Úlcera péptica	4 (7,1)
<i>Consumo de probióticos, n (%)</i>	
No	42 (75,0)
Sí	14 (25,0)
<i>Dosis omeprazol, mg</i>	
20 mg	20 (35,7)
40 mg	36 (64,3)
<i>Prescripción BMTO, n (%)</i>	
Primera línea	41 (73,2)
Segunda línea	9 (16,0)
Tercera línea	3 (5,4)
Cuarta línea	3 (5,4)
<i>Alergias medicamentosas, n (%)</i>	
No	54 (96,4)
Amoxicilina	1 (1,8)
Acetaminofen	1 (1,8)

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; BMTO: bismuto, metronidazol, tetraciclina y omeprazol.

el análisis univariante, ninguna de las variables analizada se asoció, de manera significativa, con el éxito de la erradicación (Tabla 3). Dado que ninguna de las variables obtuvo un nivel de significación igual o inferior a 0,2 en el análisis univariante, no se realizó el análisis multivariante.

En relación a su perfil de seguridad, de los 58 pacientes incluidos en el análisis por intención de tratar, 51 (88%) pacientes refirieron buena tolerancia a la BMTO. Dos pacientes fueron retirados prematuramente del estudio por vómitos los días tres y cinco, respectivamente.

La proporción de pacientes que reportaron al menos un acontecimiento adverso (AA) relacionado con el tratamiento fue del 48,2% (28/58), mientras que nueve (15,5%) pacientes reportaron más de un AA. La media (DE) de duración de los AA fue de 7,7 (2,9) días. Veintiocho (48,2%) pacientes reportaron AA relacionados con el tracto digestivo alto y diez (17,2%) pacientes, AA relacionados con el sistema nervioso central.

Los acontecimientos adversos más comunes fueron: diarrea (diez [17,2%]), náuseas (ocho [13,8%]) y astenia (siete [12,1%]). Otros AA reportados por los pacientes fueron: heces oscuras (cuatro), dispepsia (dos), disgeusia (dos), vómitos (uno), cefaleas (uno) y dolor abdominal alto (uno). La mayoría de los AA fueron clasificados como leves (86%). Una paciente presentó un episodio de diarrea clasificado como grave que se resolvió con tratamiento médico por vía oral, sin necesidad de ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN

Según los resultados de este estudio, realizado en el Área Sanitaria de Sevilla, en la práctica clínica habitual, en la población por intención de tratar, diez días de tratamiento con Pylera® ha mostrado ser una estrategia eficaz y segura no sólo como primera línea sino también como tratamiento de rescate en pacientes diagnosticados de infección por *H. pylori*. Estos resultados fueron confirmados por

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes en los que no se erradicó la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad, años	46	47	58	25
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Hábito tabáquico	No	No	No	No
Consumo de alcohol	No	No	No	No
Indicación para erradicación	Dispepsia	Anemia	Dispepsia	Dispepsia
Consumo de probióticos, n (%)	No	No	Sí	No
Dosis omeprazol, mg	40	40	40	40
Prescripción BMTO	Primera	Segunda	Tercera	Segunda
Tratamiento <i>H. pylori</i> previos	N.A.	OCA	OCA; OCAM	OAL
Alergias medicamentosas	No	No	No	No

BMTO: bismuto, metronidazol, tetraciclina y omeprazol; OCA: omeprazol/claritromicina/amoxicilina; OCAM: omeprazol/claritromicina/amoxicilina/metronidazol; OAL: omeprazol/amoxicilina/levofloxacino.

Tabla 3. Potenciales factores de riesgo para el fracaso de erradicación de *Helicobacter pylori* en un análisis univariante entre los 56 pacientes incluidos en el análisis por protocolo

Variable	n	Fracaso, (%)	CR univariante (IC 95%)	p
<i>Edad, años</i>				
< 46	26	7,7	5,74 (0,28 a 114,42)	0,2523
≥ 46	30	0,0		
<i>Sexo</i>				
Hombre	18	0,0	0,41 (0,02 a 8,14)	0,5590
Mujer	38	5,3		
<i>Hábito tabáquico</i>				
No	47	4,3	1,04 (0,05 a 20,08)	0,9784
Sí	9	0,0		
<i>Consumo de alcohol</i>				
No	48	4,2	1,65 (0,09 a 28,12)	0,7281
Sí	8	0,0		
<i>Indicación para erradicación</i>				
No-úlceras pépticas	52	3,8	2,12 (0,12 a 38,32)	0,6104
Úlceras pépticas	4	0,0		
<i>Consumo de probióticos</i>				
No	42	3,9	1,74 (0,09 a 34,30)	0,7144
Sí	14	0,0		
<i>Dosis de omeprazol, mg</i>				
20 mg	20	5,0	1,80 (0,12 a 27,25)	0,6716
40 mg	36	2,8		
<i>Indicación BMTO</i>				
Primera línea	41	2,4	0,37 (0,02 a 5,49)	0,4668
Terapia de rescate	15	6,7		
<i>Alergias medicamentosas</i>				
No	54	3,7	3,66 (0,22 a 60,61)	0,3640
Sí	2	0,0		

CR: cociente de riesgo; IC 95%: intervalo de confianza 95%; IBP: inhibidor de la bomba de protones; BMTO: bismuto, metronidazol, tetraciclina y omeprazol.

el análisis de eficacia en la población por protocolo. Además, este estudio no encontró diferencias significativas en función del hecho de si la BMTO había sido administrada como primera línea o como tratamiento de rescate, tanto en el análisis por intención de tratar como en el análisis por protocolo.

Las tasas de erradicación con la BMTO fueron similares (entre 82-97%) a las publicadas por otros estudios previos que utilizaron la misma preparación (cápsulas tres-en-uno) cuatro veces al día con omeprazol dos veces al día, cuyas tasas de erradicación oscilaron entre el 80 y el 93,2% (20,21,24,27).

En un estudio aleatorizado abierto, de fase III y no-inferioridad realizado en China, se puso de manifiesto una tasa de erradicación significativamente mayor con Pylera® en comparación con la terapia estándar triple basada en claritromicina (80% vs. 55% en el análisis de la población por intención de tratar, $p < 0,0001$) (23).

Más recientemente, un estudio multinacional, multicéntrico, abierto y de un solo brazo, realizado en Francia, Alemania, Italia y España entre marzo de 2012 y enero de

2013, encontró tasas de erradicación de *H. pylori* que van del 93,2% al 93,8%, independientemente de la definición de erradicación (26).

Müller y cols. (32), en un estudio realizado en Francia, encontraron tasas de erradicación con Pylera® como tratamiento de rescate que van del 83 al 87%.

Pylera® es una cápsula tres-en-uno que contiene subcitratato de bismuto, metronidazol y tetraciclina. La resistencia al metronidazol es de hecho la única resistencia, junto con la extremadamente rara resistencia a la tetraciclina, susceptibles de influir en la eficacia de Pylera®. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que no se han encontrado resistencias del *Helicobacter pylori* al bismuto (30). Aún más, se ha observado que añadir bismuto a una combinación de antibióticos utilizados para la erradicación del *H. pylori* supera la resistencia al metronidazol (26). Este hecho podría justificar que, pese a la elevada tasa de resistencia al metronidazol publicada en España (17), las tasas de erradicación observadas hayan sido altas.

Se evaluaron factores de riesgo potencialmente asociados con el fracaso del tratamiento mediante un modelo

condicional de riesgos. No se encontró ningún factor asociado de manera significativa con el fracaso en el análisis univariante, por lo que el análisis multivariante no fue realizado. Estos resultados difieren de los publicados por Muller y cols. (32), en los que el fracaso de la erradicación se asoció con el sexo femenino y con el hecho de recibir un ciclo de tratamiento incompleto. Estas diferencias pueden estar justificadas por las posibles diferencias entre las poblaciones de ambos estudios. Un 46% de los pacientes reportaron acontecimientos adversos, siendo las alteraciones gastrointestinales los más comunes. Síntomas relacionados con el sistema nervioso aparecieron en un 17% de los pacientes y principalmente consistieron en astenia. Estos resultados están en consonancia con la evidencia científica disponible (20-27).

Este estudio tiene limitaciones inherentes con respecto a la interpretación de sus resultados, ya que es un estudio abierto, no aleatorizado y no controlado por diseño. El diseño del estudio no nos permite hacer conclusiones decisivas sobre la eficacia comparativa y la seguridad de la terapia con BMTO. Sin embargo, pese a haber excluido a pacientes con comorbilidades frecuentes como la diabetes, la inclusión de una muestra representativa de pacientes, así como la diversidad de los pacientes incluidos en este tipo de estudio, hacen que los resultados de este estudio sean importantes para la práctica clínica. Además, los resultados de este estudio están en consonancia con los hallazgos de los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la terapia con BMTO (20,21,24).

Al haber realizado el estudio en un área geográfica determinada, hay que ser cautos a la hora de generalizar los resultados del mismo.

A modo de conclusión se puede decir que, en nuestro medio, diez días de tratamiento con Pylera[®] proporcionaron unas tasas de erradicación del *H. pylori* altas, no solo como terapia de primera línea sino también como terapia de rescate. Además, Pylera[®] fue, en general, bien tolerado.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a los Laboratorios Allergan por su colaboración con la asistencia con la redacción médica. Cabe señalar que Allergan S.A. no participó en la preparación del documento ni la empresa influyó de ninguna manera en las conclusiones alcanzadas. La asistencia editorial en la preparación de este manuscrito fue proporcionada por el Dr. Antonio Martínez de Ciencia y Deporte S.L. El apoyo para esta asistencia fue financiado por Allergan S.A.

BIBLIOGRAFÍA

- Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, et al. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013;18(Suppl 1):5-11. DOI: 10.1111/hel.12071
- Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015;20(Suppl 1):1-7. DOI: 10.1111/hel.12250
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784-9. DOI: 10.1056/NEJMoa001999
- McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010;362:1597-604. DOI: 10.1056/NEJMcp1001110
- Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(8):768-75. DOI: 10.1111/apt.13128
- Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases* 2016;4(1):5-19. DOI: 10.12998/wjcc.v4.i1.5
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81. DOI: 10.1136/gut.2006.101634
- Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-25. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x
- Olokoba AB, Obateru OA, Bojuwoye MO. *Helicobacter pylori* eradication therapy: A review of current trends. *Niger Med J* 2013;54:1-4. DOI: 10.4103/0300-1652.108884
- Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al; Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62(1):34-42. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254
- Lv ZF, Wang FC, Zheng HL, et al. Meta-analysis: Is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for *Helicobacter pylori* infection? *World J Gastroenterol* 2015;21(8):2522-33. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2522
- Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: Results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12):3393-8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03349.x
- Vakil N, Lanza F, Schwartz H, et al. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(1):99-107. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02029.x
- Seddik H, Ahid S, El Adoui T, et al. Sequential therapy versus standard triple drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A prospective randomized study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1709-15. DOI: 10.1007/s00228-013-1524-6
- Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2016;pii:S0210-5705(16)30058-9. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.05.003
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016;pii:gutjnl-2016-312288. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
- Molina-Infante J, Gisbert JP. Actualización de la eficacia de la terapia triple para la infección por *Helicobacter pylori* y de la resistencia a claritromicina en España (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol* 2013;36(6):375-81. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.02.006
- Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: Sequential therapy and beyond. *Drugs* 2008;68:725-36. DOI: 10.2165/00003495-200868060-00001
- Dos Santos AA, Carvalho AA. Pharmacological therapy used in the elimination of *Helicobacter pylori* infection: A review. *World J Gastroenterol* 2015;21:139-54. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.139
- O'Morain C, Borody T, Farley A, et al; International multicentre study. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrato, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: An international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(3):415-20. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01434.x
- Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrato, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin,

- and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: A prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):562-7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07288.x
22. Saleem A, Qasim A, O'Connor HJ, et al. Pylera for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(7):793-9. DOI: 10.1586/eri.09.55
 23. Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010;15(3):233-8. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x
 24. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al; Pylera Study Group. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: A randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9769):905-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2
 25. Uygun A, Ozel AM, Yildiz O, et al. Comparison of three different second-line quadruple therapies including bismuth subcitrate in Turkish patients with non-ulcer dyspepsia who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with a 14-day standard first-line therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:42-5.
 26. Liang X, Xu X, Zheng Q, 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(7):802-7.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.008
 27. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(2):171-7. DOI: 10.1111/apt.12808
 28. Hsu PI, Chen WC, Tsay FW, et al; Taiwan Acid-Related Disease (TARD) Study Group. Ten-day quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for *Helicobacter pylori* infection after failure of sequential therapy. *Helicobacter* 2014;19(1):74-9. DOI: 10.1111/hel.12085
 29. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Rodrigo L, 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. DOI: 10.1007/s10620-013-2900-x
 30. Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:538-9. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.131
 31. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: Perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:628-38. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.99
 32. Muller N, Amiot A, Le Thuaut A, et al. Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(4):517-24. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.12.012