



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento ideal del *Helicobacter pylori*: una revisión sistemática

F. Sierra^{a,b,*}, J.D. Forero^{a,b,*} y M. Rey^{a,b}

^a División de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

Recibido el 14 de noviembre de 2012; aceptado el 29 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 21 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori;
Erradicación;
Tratamiento;
Revisión;
Sistemática;
Colombia

Resumen

Antecedentes: Las tasas de éxito de las terapias para tratar el *Helicobacter pylori* varían ampliamente a nivel mundial. El tratamiento óptimo no ha sido claramente establecido.

Objetivo: Se realizó un revisión sistemática para evaluar la eficacia de las terapias actuales de primera y segunda línea en la infección por *Helicobacter pylori*.

Métodos: Dos investigadores realizaron la revisión independiente en motores de búsqueda electrónica (PUBMED, EMBASE, MEDLINE) de ensayos clínicos publicados entre 1990 y 2012, incluyendo adultos e idiomas inglés y español.

Resultados: Se evaluaron 43 ensayos clínicos (n = 8,123), que incluyen terapias triples, cuádruples y secuenciales, de primera y segunda línea. Las tasas de erradicación de la terapia triple estándar son inaceptables ($\leq 80\%$) en países donde el *H. pylori* presenta alta resistencia a claritromicina y metronidazol. Un tiempo mayor a 7 días no mejora la eficacia de la triple terapia estándar. No se observaron diferencias significativas entre las tasas de erradicación de la terapia cuádruple con bismuto y la triple terapia estándar. Aunque las terapias secuenciales y concomitantes son regímenes igualmente exitosos, la terapia triple con levofloxacino ofrece los mejores resultados como primera y segunda línea, pero la resistencia a quinolonas puede disminuir su eficacia. La triple terapia con levofloxacino, la secuencial y la concomitante fueron superiores al esquema triple estándar como régimen de primera línea.

Conclusiones: Actualmente no existe un tratamiento óptimo de primera o segunda línea que logre una erradicación del 100%. El orden terapéutico deberá realizarse acorde al tratamiento inicial y a estudios locales de resistencia antimicrobiana.

© 2012 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Fernando Sierra, MD, MSc, FACG. Calle 119 No. 7 - 75, División de Gastroenterología y Hepatología, Bogotá, Colombia. Teléfono: +5712150929.

Correos electrónicos: fersi17@yahoo.com (F. Sierra), jennifer.forerop@gmail.com (J.D. Forero).

KEYWORDS

Helicobacter pylori;
Eradication;
Treatment;
Revision;
Systematic;
Colombia

Ideal treatment for *Helicobacter pylori*: A systematic review**Abstract**

Background: The success rates of therapies for treating *Helicobacter pylori* vary greatly world-wide and the ideal treatment has yet to be clearly established.

Aims: A systematic review was carried out to evaluate the effectiveness of current first and second-line therapies in treating *H. pylori* infection.

Methods: Two researchers independently carried out Internet search engine reviews (PUBMED, EMBASE, MEDLINE) of clinical trials on adults published between 1990 and 2012 in both English and Spanish.

Results: Forty-three (n = 8,123) clinical trials were evaluated that included first and second-line triple, quadruple, and sequential therapies. The eradication rates of the standard triple therapy are unacceptable ($\leq 80\%$) in countries where *H. pylori* is highly resistant to clarithromycin and metronidazole. Administration of the standard triple therapy for more than 7 days does not improve its effectiveness. No statistically significant differences were observed between the eradication rates of the quadruple therapy with bismuth and the standard triple therapy. Even though the sequential and concomitant therapies are equally successful regimens, the triple therapy with levofloxacin offers the best results as first and second-line treatment, but quinolone resistance can diminish its effectiveness. The triple therapy with levofloxacin and the sequential and concomitant treatments were superior to the standard triple regimen as first-line therapy.

Conclusions: Currently there is no ideal first or second-line treatment for achieving 100% eradication. The therapeutic order should be carried out according to the initial treatment and local antimicrobial resistance studies.

© 2012 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* afecta aproximadamente el 50% de la población mundial, y especialmente en países subdesarrollados posee un gran impacto al alcanzar una prevalencia hasta del 90% en la población adulta¹⁻⁵. Esta bacteria tiene una relación causal con el linfoma asociado a mucosas (MALT) y con la úlcera gastroduodenal, al tiempo que posee una relación asociativa en patologías como dispepsia funcional, gastritis y adenocarcinoma gástrico⁶⁻⁸.

Entre las diferentes terapias para el tratamiento del *H. pylori* están la terapia triple estándar, constituida por un inhibidor de bomba de protones (IBP) y 2 de 3 antibióticos (amoxicilina o claritromicina o metronidazol/tinidazol), la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), la triple con levofloxacino (IBP, levofloxacino y amoxicilina), la terapia secuencial (IBP más amoxicilina seguido de IBP, claritromicina y metronidazol o tinidazol) y la terapia concomitante o cuádruple sin bismuto, constituida por IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol^{7,9}. En la actualidad, la terapia triple estándar alcanza niveles inaceptables de erradicación del *H. pylori* menores del 80% por intención de tratar (ITT) debido, principalmente, al aumento de la resistencia a claritromicina y metronidazol^{7,9}. Según el consenso de Maastricht IV¹⁰, como tratamiento de primera línea en regiones con resistencia a la claritromicina menor del 15 a 20%, se ha recomendado la terapia triple estándar, o la terapia cuádruple con bismuto como una alternativa, mientras que las terapias cuádruple con bismuto o triple con levofloxacino se recomiendan como segunda línea.

Por otro lado, en regiones con resistencia a la claritromicina mayor del 15 al 20% los esquemas terapéuticos indicados de primera línea incluyen la terapia cuádruple con bismuto, la terapia secuencial y la terapia concomitante o cuádruple sin bismuto, mientras que la triple terapia con levofloxacino se utiliza como segunda línea¹¹⁻¹⁶.

Teniendo en cuenta la prevalencia y las potenciales consecuencias clínicas de esta infección crónica, es de suma importancia identificar esquemas óptimos de tratamiento que logren excelentes porcentajes de erradicación¹. Sin embargo, las tasas de éxito varían ampliamente a nivel mundial y no existe un consenso sobre su eficacia. Tampoco ha sido claramente determinado el tratamiento óptimo de primera línea, ni el tratamiento posterior a un primer intento de erradicación fallido, existiendo discrepancias en relación con la duración óptima, las dosis y los medicamentos a emplear en cada línea de tratamiento^{9,17}.

El presente estudio tiene como objetivo revisar sistemáticamente la literatura mundial, de ensayos clínicos tanto aleatorizados como no aleatorizados, para evaluar la eficacia de erradicación de los regímenes terapéuticos actuales de primera y segunda línea en el manejo de adultos infectados por *H. pylori*.

Métodos**Estrategia de búsqueda**

Dos investigadores (J.D. Forero y M. Rey) realizaron la búsqueda independiente en bases de datos electrónicas

(PUBMED, EMBASE, MEDLINE) de estudios publicados desde 1990 a 2012, incluyendo ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados) en adultos mayores de 18 años, e idiomas inglés y español. Se efectuó la búsqueda bibliográfica electrónica, empleando los siguientes términos MeSH: *Helicobacter pylori AND treatment OR therapy AND eradication AND first-line treatment AND second-line treatment*.

Criterios de selección de los ensayos clínicos

1. Ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados.
2. Evaluación de tasas de erradicación en tratamientos de primera línea.
3. Evaluación de tasas de erradicación en tratamientos de segunda línea en el contexto de una falla terapéutica inicial.
4. Terapias triples, cuádruples o secuenciales con variación en dosis, duración o medicamentos empleados.
5. Pacientes con infección por *H. pylori* sin tratamiento previo o aquellos con una falla terapéutica previa con esquemas de primera línea.
6. Pacientes con indicaciones de tratamiento para infección por *H. pylori* establecidas según el Consenso de Maastricht IV.
7. Infección demostrada al menos por una prueba diagnóstica (prueba de aliento con urea, antígeno en heces, examen histológico, prueba rápida de ureasa o cultivo).
8. Erradicación confirmada al menos por una prueba diagnóstica realizada como mínimo 4 semanas después de la toma de la última medicación.
9. Reporte de la eficacia de erradicación en análisis por intención de tratar (ITT) o análisis por protocolo (PP).
10. Reporte del número de pacientes tratados y número de pacientes curados.

Criterios de eliminación

Se excluyeron los ensayos clínicos que evaluaran pacientes con múltiples fallas previas de tratamiento, estudios en que los diferentes medicamentos y duraciones de las terapias no se indicaban claramente, o cuando el número de pacientes tratados y/o curados no pudiesen ser extraídos claramente. No se incluyó en la revisión sistemática la resistencia antibiótica, efectos adversos o adherencia a los tratamientos de primera o segunda línea.

Proceso de extracción de los datos y definiciones

En cada estudio, mediante un formato estandarizado, se recogieron las siguientes variables que resumen los artículos incluidos:

1. Autor.
2. Región de origen.
3. Año.
4. Diseño del estudio.
5. Regímenes de primera línea (dosis y días).
6. Regímenes de segunda línea (dosis y días).
7. Número de pacientes incluidos.

8. Erradicación en análisis ITT, pacientes tratados y curados.
9. Erradicación en análisis PP, pacientes tratados y curados.

En el análisis por ITT se incluyó a todos los pacientes que iniciaron la terapia, asignados inicialmente con o sin aleatorización. En el análisis PP, se realizó de acuerdo al esquema terapéutico al que finalmente se adhirió el paciente, independientemente de la dosificación dada.

La calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos se evaluó mediante la escala de Jadad¹⁸. Esta escala validada incluye 3 directrices de evaluación: aleatorización, cegamiento, y descripción de retiros y abandonos. Su puntuación oscila entre valores de 0 a 5, indicando la calificación más alta una mayor calidad del estudio. Un ensayo clínico aleatorizado es considerado de pobre calidad si su puntuación es menor de 2.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva (proporción de erradicación reportada por intención de tratar [ITT] o por protocolo [PP]) fue utilizada para resumir y describir los datos de eficacia de los ensayos clínicos. Un $p < 0.05$ fue usado para determinar la significación estadística en todos los regímenes terapéuticos incluidos.

Resultados

Resumen de los estudios incluidos

La estrategia inicial de búsqueda identificó 424 artículos, de los cuales fueron excluidos 353. Se identificaron 71 ensayos clínicos potenciales, a los cuales se les realizó un completo y detallado análisis, lo que permitió eliminar 28 estudios. Las razones más comunes de exclusión fueron estudios que evaluaban esquemas terapéuticos de tercera o cuarta línea de erradicación, inclusión de pacientes con más de una falla terapéutica previa, terapias duales, confirmación de la erradicación en un tiempo menor a 4 semanas de la toma de la última medicación o estudios que no aportaban a los objetivos de la revisión. Se incluyeron 43 ensayos clínicos en el análisis final (figura 1).

Descripción de los estudios.

Un total de 8,123 participantes fueron incluidos en los 43 ensayos clínicos que cumplieron los criterios de inclusión de la revisión sistemática, de los cuales 31 fueron ensayos clínicos aleatorizados que incluían 6,708 pacientes y 12, ensayos clínicos no aleatorizados que incluían 1,415 pacientes. Las características y resultados de los ensayos clínicos se resumen en la [tablas 1 y 2](#).

Geográficamente, los diferentes estudios fueron conducidos en Estados Unidos, Reino Unido y Australia (4); Latinoamérica (11); Italia (4); España (4); Turquía, Túnez, Israel, Grecia (6); Japón, Taiwán, China y Corea del Sur (12). Se incluyeron tratamientos de primera y segunda línea de 1 a 14 días de duración. Todos los estudios aleatorizados fueron prospectivos y abiertos.

Tabla 1 Experimentos clínicos aleatorizados que evalúan regímenes de primera línea o segunda línea para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Ching et al. ¹⁹	Reino Unido	2008	EA	EUP, DNU, gastritis	1) La 30 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg /12h × 7 2) La 30 mg/12h + B 240 mg/12h + M 400 mg/8h + T 500 mg /6h × 7	-	94 1) 50 2) 44	1) 46/50 (92) 2) 40/44 (91); p > 0.05	1) 46/50 (92) 2) 37/38 (97)	3
Laine et al. ²⁰	Estados Unidos	2003	EA	EUP	1) O 20 mg/12h + B 140 mg/6h + M 125 mg/6h + T 125 mg/6h × 10 2) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 10	-	275 1) 138 2) 137	1) 121/138 (87.7) 82.2-93.2 114/137 (83.2) 77.0-89.5; p = 0.29	1) 111/120 (92.5) (87.8-97.2) 2) 108/124 (87.1) (81.2-93.0); p = 0.16	3
Mantzaris et al. ²¹	Grecia	2002	EA	Úlcera duodenal	1) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 10 2) O 20 mg/12h + B 120 mg/6h + M 500 mg/8h + T 500/6h × 10	-	149 1) 78 2) 71	1) 61/78 (78) 68-88 2) 46/71 (65) 47-83; P 0.1	1) 61/69 (88) (80-96) 2) 46/59 (78) 77-79; p 0.2	4
Zheng et al. ²²	China	2005	EA	DNU	1) E 40 mg/12h + B 440 mg/6h + A 2 g/6h + M 400 mg/6h × 1 2) E 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 7	-	80 1) 39 2) 41	1) 15/39 (38.5) 25-54 2) 33/41 (80.5) 66-90 p = 0.0002	1) 15/38 (39.5) 26-55 2) 33/39 (84.6) 66-90 p < 0.0001	3
Katellaris et al. ²³	Australia	2002	EA	DNU	1) P 40 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 7 2) P 40 mg/6h + B 108 mg/6h + M 1g/24h + T 500 mg/6h × 7 3) B 108 mg/6h + M 1g/24h + T 500 mg/6h × 14	-	405 1) 134 2) 134 3) 137	1) 104/134 (78) 2) 110/134 (82) 3) 95/137 (69) 82% versus 69%; p < 0.01 82% versus 78%; p > 0.05	1) 94/114 (82) 2) 92/105 (88) 3) 75/101 (74)	4

Tabla 1 (continuación)

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Vakil et al. ²⁴	Estados Unidos	2004	EA	DNU, EUP	1) Ra 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 3 2) Ra 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 7 3) Ra 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 10 4) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 10	-	803 1) 194 2) 200 3) 202 4) 207	1) 51/187 (27) (21-34) 2) 150/194 (77) (71-83) 3) 153/196 (78) (72-84) 4) 151/206 (73) (67-79)	1) 50/167 (23) (23-37) 2) 140/166 (84) (79-90) 3) 147/171 (86) (81-91) 4) 146/179 (82) (76-87)	5
Loghmari et al. ²⁵	Túnez	2012	EA	EUP, DNU	1) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 7 2) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + M 500 mg/12h × 7	-	120 1) 60 2) 60	NR	1) 32/46 (69.6) 2) 19/39 (48.7); p < 0.05	
Habu et al. ²⁶	Japón	1998	EA	EUP	1) O 20 mg/12h + A 500 mg/6h + C 400 mg/12h × 14 2) O 20 mg/12h + C 400 mg/12h × 14	-	234 1) 125 2) 109	1) 92/125 (73.6) 66-81 2) 60/109 (55.0) 46-64; p < 0.001	1) 60/97 (87.6) 81-94 2) 60/109 (61.9) 52-72; p < 0.001	3
Bosques-Padilla et al. ²⁷	México	2004	EA	DNU, EUP	1) Ra 20 mg/12h + A 1 g/12h + Of 400 mg/12h × 7 2) Ra 20 mg/12h + A 1 g/12h + Of 400 mg/12h × 14	-	76 1) 37 2) 39	1) 23/37 (62.2) 46.1-76 2) 36/39 (92.3) 79-98.1; p = 0.04	1) 23/36 (63.9) 47.5-77.6 2) 36/37 (97.3) 85-100; p = 0.01	

Tabla 1 (continuación)

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Sacco et al. ²⁸	Italia	2009	EA		1) E 20 mg/12h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/12h × 10 2) E 20 mg/12h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/12h × 7 3) E 20 mg/12h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/12h × 5 4) E 20 mg/12h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/24h × 10	5) E 20 mg/12h + A 1 g/12h + Mo 400 mg/12h × 10 6) E 20 mg/12h + A 1 g/12h + Ri 150 mg/12h × 10	393 1) 94 2) 102 3) 92 4) 105 5) 30 6) 19	1) 85/94 (90.4) 84.4-96.4 2) 82/102 (80.3) 71.5-86.3 3) 70/98 (71.4) 62.3-80.5 4) 84/105 (80) 72.3-87.7; p < 0.05 90.4 vs. 80.3; p < 0.01 90.4 vs. 71.4; p < 0.05 90.4 vs. 80 5) 26/30 (86.7) 69.7-95.3 6) 16/19 (84.2) 61.6-95.3	1) 85/90 (94.4) 89.6-99.2 2) 82/96 (85.5) 77.5-91.4 3) 70/93 (75.2) 66.4-84.0 4) 84/99 (84.8) 77.7-91.9; p < 0.05 1 vs. 2; p < 0.01 1 vs. 3; p < 0.04 1 vs. 4 5) 26/28 (92.2) 76.2-99.1 6) (16/19) (84.2) 61.6-95.3	3
Nista et al. ²⁹	Italia	2006	EA	DNU, EUP	1) E 20 mg/12h + A 1g/12h + C 500 mg/12h × 7 2) E 20 mg/12h + C 500 mg/12h + M 500 mg/12h × 7 3) E 20 mg/12h + C 500 mg/12h + L 500 mg/24h × 7	-	300 1) 100 2) 100 3) 100	1) 75/100 (75) 69-81 2) 72/100 (72) 67-78 3) 87/100 (87) 81-93 87% vs. 75%; p < 0.05; 87% vs. 72%; p < 0.01 75% vs. 72%; p > 0.05	1) 75/95 (79) 73-85 2) 72/93 (77.4) 71.4-84.4 3) 87/96 (90.6) 84.6-96.6 90.6% vs. 79%; p < 0.05; 90.6 vs. 77.4; p < 0.05 79% vs 77.4%; p > 0.05;	3
Seven et al. ³⁰	Turquía	2011	EA	EUP, cáncer gástrico, MALT, otras	1) L 500 mg/24h + A 1 g/12h + IBP/12h × 10 2) L 500 mg/12h + A 1 g/12h + IBP/12h × 10	-	110 1) 60 2) 50	1) 36/60 (60) 54-64 2) 36/50 (72) 66-78; p = 0.427	1) 36/60 (60) 54-64 2) 36/50 (72) 66-78; p = 0.427	3

Tabla 1 (continuación)

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Polat et al. ³¹	Turquía	2011	EA	DNU	1) (E 40 mg/12h + A 1 g/12h × 7) + (E 40 mg/12h + L 500/6h + M 500 mg/8h × 7) 2) E 40 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 14	-	139 1) 72 2) 67	1) 65/72 (90.2) 83-96 2) 34/67 (50.7) 44-57; p=0.000	1) 65/72 (90.2) 83-96 2) 34/67 (50.7) 44-57; p=0.000	3
Fukuda et al. ³²	Japón	2006	EA	EUP	IPB + A + C	1) La 30 mg/12h + A 750 mg/12h + M 250 mg/12h × 5 2) La 30 mg/12h + A 750 mg/12h + M 250 mg/12h × 7	83 1) 41 2) 42	1) 39/41 (95.1) 61.6-95.3 2) 40/42 (95.2) 61.6-95.3; p>0.05	1) 39/41 (95.1) 61.6-95.3 2) 40/42 (95.2) 61.6-95.3; p>0.05	3
Matsuhisa et al. ³³	Japón	2006	EA	NUD, EUP, cáncer gástrico, otros	IBP + A + C	1) IBP (O 20 mg/12h o La 30 mg/24h o R 10 mg/12h) + A 750 mg/12h + M 250 mg/12h × 7 2) IBP (O 20 mg/12h o La 30 mg/24h o R 10 mg/12h) + A 750 mg/12h + M 250 mg/24h × 7	228 1) 121 2) 107	1) 106/121 (87.6) 81.7-93.5 2) 93/107 (86.9) 80.5-93.3; p=0.876	1) 106/117 (90.6) 85.3-95.9 2) 93/105 (88.6) 82.5-94.7 p=0.621	3

Tabla 1 (continuación)

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Murakamiet al. ³⁴	Japón	2006	EA	NUD, EUP	IBP + A + C	1) La 30 mg/12h + A 750 mg/12h + M 250 mg/12h × 7 2) Fa 40 mg/12h + A 750 mg/12h + M 250 mg/12h × 7	61 1) 30 2) 31	1) 29/30 (97) 83-99 2) 29/31 (94) 80-99; p > 0.05	1) 29/30 (97) 83-99 2) 29/31 (94) 80-99; p > 0.05	3
Ueki et al. ³⁵	Japón	2009	EA	EUP, DNU, otras	IBP + A + C	1) R 10 mg/12h + A 750 mg/12h + M 250 mg/12h + C 200 mg/12h × 7 2) R 10 mg/12h + A 750 mg/12h + M 250 mg/12h × 7	104 1) 52 2) 52	1) 45/52 (88.5) 79.7-97.3 2) 43/52 (82.7) 72.7-92.7; p = 0.407	1) 46/49 (93.9) 87.1-100 2) 43/51 (84.3) 74.3-94.3; p = 0.129	4
Navarro-Jarabo et al. ³⁶	España	2007	EA	EUP, DNU	IBP + A + C	1) O 20 mg/12h + B 120/6h + T 500 mg/6h + M 500 mg/8h × 7 2) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + Ri 150 mg/12h × 7	99 1) 54 2) 45	1) 38/54(70.4) 2) 20/45(44.4); p = 0.009	1) 37/48(77.1) 2) 20/43 (46.5); p = 0.002	3

Tabla 1 (continuación)

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Lee et al. ³⁷	Corea del Sur	2010	EA	EUP, DNU, cáncer gástrico, otras	IBP + A + C	1) E 20 mg/12h + B 300/6h + T 500 mg/6h + M 500 mg/8h × 7 2) E 20 mg/12h + B 300/6h + T 500 mg/6h + M 500 mg/8h × 14	227 1) 112 2) 115	1) 72/112 (64.3) 0.504-0.830 2) 95/115 (82.6) 1.165-2.499; p=0.001	1) 71/92 (77.2) 44-74.9 2) 88/94 (93.6) 1.213-5.113 p=0.01	3
Uygun et al. ³⁸	Turquía	2008	EA	DNU	IBP + A + C	1) La 30 mg/12h + B 300/6h + A 1 g/12h + M 500 mg/12h × 14 2) La 30 mg/12h + B 300/6h + A 1 g/12h + T 500 mg/6h × 14 3) La 30 mg/12h + B 300/6h + M 500 mg/12h + T 500 mg/6h × 14	300 1) 100 2) 100 3) 100	NR	1) 68/91 (74.7) 2) 75/92 (81.5) 3) 78/95 (82.1); p > 0.05	3
Wu et al. ³⁹	Taiwán	2011	EA	EUP, DNU	IBP + A + C	1) E 40 mg/12h + B 120/6h + T 500 mg/6h + A 500 mg/6h × 7 2) E 40 mg/12h + B 120/6h + T 500 mg/6h + M 250 mg/6h × 7	120 1) 62 2) 58	1) 38/62 (62) 50-75 2) 47/58 (81) 71-91; p=0.02	1) 49/59 (83) 74-92 2) 35/55 (64) 52-76; p=0.01	4

Tabla 1 (continuación)

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Gisbert et al. ⁴⁰	España	2007	EA	EUP, DNU	IPB + A + C	1) RBC 400 mg/12h + T 500 mg/6h + M 250 mg/6h × 5 2) L 500 mg/12h + A 1 g/12h + O 20 mg/12h × 7	100 1) 50 2) 50	1) 34/50 (68) 59-79 2) 34/50 (68) 59-79; p > 0.05	1) 31/45 (69) 54-80 2) 32/45 (71) 57-82; p > 0.05	3
Castaño et al. ⁴¹	Colombia	2012	EA	EUP, DNU	1) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 7 2) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 14	-	293 1) 149 2) 144	1) 101/149 (67.8) 68-88 2) 107/144 (74.3) 47-83; p = 0.247	1) 98/136 (72.05) 80-96 2) 99/122 (81.14) 77-79; p 0.2 p = 0.086	3
Riquelme et al. ⁴²	Chile	2007	EA	EUP, DNU	1) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 7 2) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 14	-	131 1) 69 2) 62	1) 54/69 (78.3) 2) 53/62 (85.5) 9-23%; p = 0.37	1) 54/63 (87.5) 2) 53/60 (88.3); p = 0.37	3
Robles-Jara et al. ⁴³	Ecuador	2008	EA	DNU, EUP, otras	1) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 7 2) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 10	-	1) 65 2) 62	1) 44/65 (68) 66.9-73.8 2) 52/62 (83.8) 82.7-89.6; p = 0.03	1) 44/65 (68) 66.6-78 2) 46/52 (88) 86.4-98; p = 0.008	3
Mazzoleni et al. ⁴⁴	Brasil	2011	EA	Dispepsia funcional	1) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 10 2) O 20 mg/12h + placebo × 10	-	404 1) 201 2) 203	1) 164/201 (88.6) 2) 14/203 (7.4); p < 0.01	-	5

Tabla 1 (continuación)

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Mera et al. ⁴⁵	Colombia	1999	EA	Gastritis atrófica	B 262 mg/6h + A 500 mg/8h + M 400 mg/8h × 14	1) La 30 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 14 2) O 30 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 14	143 1) 81 2) 62	1) (69) 2) (70) 114/143 (79.7) 72-85; p > 0.05	-	3
Fischbach et al. ⁴⁶	Colombia	2009	EA	Gastritis atrófica y no atrófica	1) O 20 mg/12h + A 500 mg/8h + C 500 mg/8h × 14 2) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 7	-	151 1) 75 2) 76	1) 65/75 (86.8) 2) 65/76 (85.3) -9.7-12.7; p = 0.79	1) (96.7) 2) (86.3); p = 0.04	4
Greenberg et al. ⁴⁷	Latinoamérica	2011	EA	EUP, DNU	1) La 30 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 14 2) La 230 mg/12h + A 1 g/12h + M 500 mg/12h + C 500 mg/12h × 5 3) (La 230 mg/12h + A 1g/12h × 5) + (La 230 mg/12h + M 500 mg/12h + C 500 mg/12h × 5)	-	1463 1) 488 2) 489 3) 486	1) 401/488 (82.2) 78.5-85.5 2) 360/489 (73.6) 69.5-77.5 3) 372/486 (76.5) 72.5-80.2 82.2% vs. 76.5%; p = 0.037 82.2% vs. 73.6%; p > 0.05	-	3
Coelho et al. ⁴⁸	Brasil	2003	EA	Familiares de pacientes con cáncer gástrico	1) L 30 mg/24h + C 500 mg/24h + F 400 mg/24h × 7 2) L 30 mg/24h + C 500 mg/24h + F 200 mg/24h × 7	-	79 1) 40 2) 39	1) 35/40 (87.5) (73-96%) 2) 24/39 (61.5) (45-77); p = 0.006	-	3

Tabla 1 (continuación)

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Sanches et al. ⁴⁹	Brasil	2008	EA	DNU, Úlcera duodenal	IBP + C + A/F	1) R 20 mg/24h + L 500 mg/24h + F 400 mg/24h × 10 2) R 20 mg/12h + B 240 mg/12h + D 100 mg/12h + F 200 mg/12h × 10	60 1) 31 2) 29	1) 24/31 (77) 62-93 2) 24/29 (83) 68-97; p = 0.750	1) 24/30 (80) 65-95 2) 23/28 (82) 67-96; p = 1.0	3

A: amoxicilina; Az: azitromicina; B: bismuto; C: claritromicina; c/12h: dos veces al día; c/6h: cuatro veces al día; c/8h: tres veces al día; c/24h: una vez al día; DNU: dispepsia no ulcerosa; EUP: enfermedad ulceropéptica; EA: ensayo clínico aleatorizado; ENA: ensayo clínico no aleatorizado; E: esomeprazol; F: furazolidona; Fa: famotidina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ITT: intención de tratar; L: levofloxacino; La: lansoprazol; Me: metronidazol; Mo: moxifloxacina; NR: no reportado; O: omeprazol; Of: ofloxacino; P: pantoprazol; PP: por protocolo; R: rabeprazol; Ri: rifabutina; T: tetraciclina; Ti: tinidazol.

Tabla 2 Experimentos clínicos no aleatorizados que evalúan regímenes de primera o de segunda línea para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Sivri et al. ⁵⁰	Turquía	2004	ENA	Úlcera duodenal	P 40 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 7	-	77	49/77 (63.6) 55.6-69.7	49/72 (68) 57-79.1	1
Felga et al. ⁵¹	Brasil	2010	ENA	EUP	O 20 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 7	-	493	408/493 (82.7) 79-86	(88.8) (86-92)	1
Luna et al. ⁵²	Argentina	1999	ENA	DNE, EUP, ERGE	P 40 mg/12h + B 120 mg/6h + M 500 mg/8h + T 500 mg/6h × 7	-	40	35/40 (87.5) 77.5-97.5		1
Schmilovitz-Weiss et al. ⁵³	Israel	2011	ENA	EUP, DNU, otras	(O 20 mg/12h + A 1 g/12h × 5) + (E 20 mg/12h + C 500 mg/12h + Ti 500 mg/12h × 5)	-	124	115/124 (96.8)	115/120 (95.8)	1
Ermis et al. ⁵⁴	Turquía	2011	ENA	EUP	1) La 30 mg/12h + A 1 g/12h + C 500 mg/12h × 14	2) O 20 mg/12h + L 500 mg/12h + A 1 g/12h × 7	1) 91 2) 37	1) 52/91 (57.14) 2) 4/37 (37.83)	1) 52/89 (58.42) 2) 14/34 (41.17)	1
Gisbert et al. ⁵⁵	España	2010	ENA	DNU, alergia a penicilina	1) O 20 mg/12h + C 500 mg/12h + M 500 mg/12h × 7	2) O 20 mg/12h + C 500 mg/12h + L 500 mg/12h × 10	50 1) 50 2) 15	1) 27/50 (54) 39-69 2) 11/15 (73) 45-92	1) 27/49 (55) 40-70 2) 11/15 (73) 45-92	1
Pontone et al. ⁵⁶	Italia	2010	ENA	DNU	1) (La 30 mg/12h + A 1 g/12h × 5) + (C 500 mg/12h + La 30 mg/12h + M 500 mg/12h × 5)	2) La 30 mg/12h + L 250 mg/12h + A 1 g/12h × 10	84 1) 84 2) 7	1) 70/84 (83.3) 75.4-91.3 2) 7/7 (100)	1) 70/77 (90.9) 84.5-97.3 2) 7/7 (100)	1
Murakami et al. ⁵⁷	Japón	2003	ENA	EUP, DNU	IBP + A + C	1) R 20 mg/12h + A 750 mg/12h + M 250 mg/12h × 7	1) 92	81/92 (88) 80-95	81/89 (91) 83-98	1

Tabla 2 (continuación)

Autor	Región	Año	Diseño estudio	Tipo enfermedad	Regímenes primera línea (dosis y días)	Regímenes rescate segunda línea (dosis y días)	Pacientes incluidos (n)	Erradicación (%) (ITT) IC 95%	Erradicación (%) (PP) IC 95%	Puntuación Jadad (0-5)
Hori et al. ⁵⁸	Japón	2011	ENA	EUP, DNU, otras	IBP + A + C	1) R 10 mg/12h + A 750 mg/12h + M 250 mg/12h × 14	1) 82	1) 65/82 (79) 71-81	1) 65/65 (100) 94-100	1
Perna et al. ⁵⁹	Italia	2007	NR	NR	IBP + A + C	1) R 20 mg/12h + A 1 g/12h + L 250 mg/12h × 10	1) 24	1) 24/33 (72.7) 57-88	1) 24/33 (72.7) 57-88	1
Gisbert et al. ⁶⁰	España	2008	ENA	EUP,DNU	IBP + A + C	1) O 20 mg/12h + A 1 g/12h + L 500 mg/12h × 10	1) 300	1) 232/300 (77) 73-82	1) 232/285 (81) 77-86	1
Liou et al. ⁶¹	Taiwán	2011	ENA	NR	IBP + A + C	1) (E 40 mg/12h + A 1 g/12h × 5) + (E 40 mg/12h + L 250 mg/12h + M 500 mg/12h × 5)	1) 142	1)135/142(95.1) 91.5-98.6	1)133/138 (96.4) 93.3-99.5	1

A: amoxicilina; Az: azitromicina; B: bismuto; C: claritromicina; c/12h: dos veces al día; c/6h: cuatro veces al día; c/8h: tres veces al día; c/24h: una vez al día; DNU: dispepsia no ulcerosa; EUP: enfermedad ulcero péptica; EA: ensayo clínico aleatorizado; ENA: ensayo clínico no aleatorizado; E: esomeprazol; F: furazolidona; Fa: famotidina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ITT: intención de tratar; L: levofloxacino; La: lansoprazol; Me: metronidazol; Mo: moxifloxacino; NR: no reportado; O: omeprazol; Of: ofloxacino; P: pantoprazol; PP: por protocolo; R: rabeprazol; Ri: rifabutina; T: tetraciclina; Ti: tinidazol.

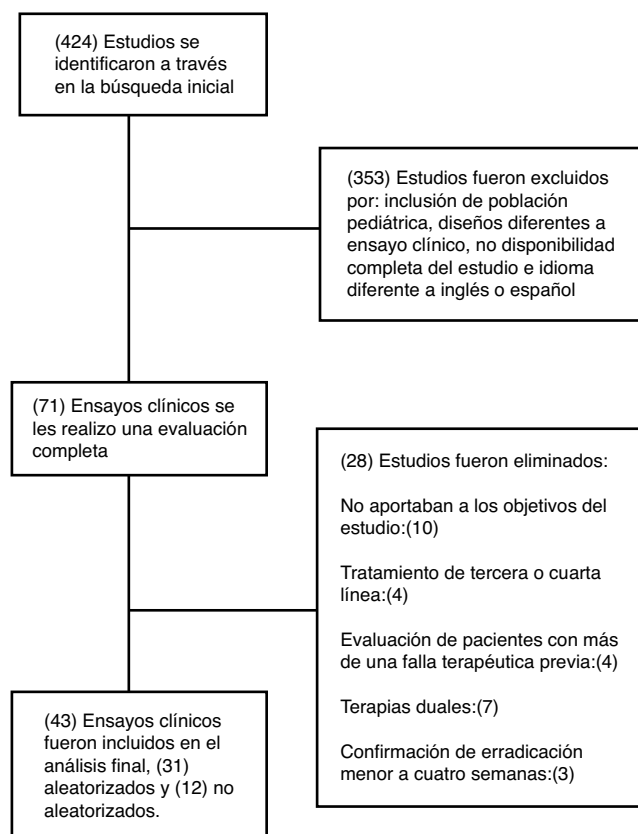


Figura 1 Diagrama de flujo de los estudios identificados en la revisión sistemática.

Ensayos clínicos aleatorizados

Tres ensayos clínicos conducidos en el Reino Unido, Estados Unidos y Grecia comparan la triple terapia estándar con claritromicina frente a la terapia cuádruple con bismuto como tratamientos de primera línea. Las tasas de erradicación en análisis por ITT de la triple terapia estándar versus la cuádruple terapia con bismuto de 7 días de duración en el Reino Unido fueron del 92 y del 91%, respectivamente, y en Estados Unidos, con 10 días de duración por ITT, del 83.2 y del 87.7^{19,20}. Adicionalmente, en Grecia, con 10 días de duración, el porcentaje de erradicación por ITT para la triple terapia fue del 78%, y para la terapia cuádruple, del 65%²¹. En China, un día de duración de la terapia cuádruple (IBP, bismuto, metronidazol y amoxicilina), frente a 7 días de terapia triple estándar con claritromicina, obtuvo una eficacia en análisis PP del 39.5 y del 84.6%, respectivamente²². En Australia, una comparación aleatoria de 14 días de triple terapia con bismuto, 7 días de terapia cuádruple con bismuto y 7 días de terapia triple estándar con claritromicina en 405 pacientes, obtuvo tasas de erradicación en análisis por ITT para cada terapia del 69, del 82 y del 78%, respectivamente. La cuádruple terapia con bismuto y la triple terapia estándar obtuvieron similares tasas de erradicación; sin embargo, la cuádruple terapia con bismuto fue superior respecto a la triple terapia con bismuto²³.

Tres ensayos clínicos realizados en Estados Unidos, Japón y Túnez comparan las tasas de erradicación de diferentes esquemas de triple terapia estándar como tratamiento de

primera línea. En Estados Unidos, las eficacia de la triple terapia estándar con rabeprazol por 3, 7 y 10 días, y omeprazol por 10 días, obtuvieron porcentajes de erradicación en análisis ITT de la siguiente manera: 3 días 27%, 7 días 77%, 10 días con rabeprazol 78% y 10 días con omeprazol 73%. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los regímenes de 7 días de rabeprazol y 10 días de rabeprazol y omeprazol²⁴. En Túnez, las tasas de erradicación por ITT de la triple terapia clásica con claritromicina versus metronidazol por 7 días de duración fueron del 48.7 y del 69.6%, respectivamente²⁵. En Japón, la terapia triple estándar (omeprazol, amoxicilina y claritromicina) en comparación con la terapia dual (omeprazol y claritromicina) por 14 días de duración, el éxito en análisis por ITT fue del 73.6 y del 55%, respectivamente²⁶.

Se revisaron 5 ensayos clínicos aleatorizados de México, Italia y Turquía, que comparan las tasas de erradicación de terapias basadas en quinolonas. En población mexicana, como terapia de primera línea, la triple terapia con ofloxacino a dosis de 800 mg día durante 14 días de duración, en comparación a 7 días, logró tasas de erradicación en análisis por ITT del 92.3 y del 62.2% para cada esquema terapéutico, con una diferencia estadísticamente significativa²⁷. En Italia, como esquema de primera línea, la triple terapia estándar con moxifloxacina a dosis de 800 mg día, y duraciones de 5, 7 y 10 días, y moxifloxacino 400 mg día por 10 días, obtuvieron tasas de erradicación en análisis por ITT de la siguiente manera: 5 días 71.4%, 7 días 80.3%, 10 días con moxifloxacino 800 mg/día del 90.4% y 10 días con ofloxacino 400 mg/día del 80%, existiendo una diferencia significativa de la triple terapia con moxifloxacino a dosis de 800 mg día por 10 días en relación a los demás esquemas terapéuticos²⁸. Adicionalmente, en Italia la tasa de erradicación de terapias triples (IBP, claritromicina y metronidazol) versus (IBP, amoxicilina y claritromicina) versus (IBP, levofloxacina, amoxicilina) por 7 días de duración logró tasas respectivas de erradicación por ITT del 75, del 72 y del 87%, mientras que la triple terapia con levofloxacino mostró una diferencia estadísticamente significativa en relación con los demás esquemas terapéuticos²⁹. En Turquía, la eficacia como tratamientos de primera línea de 2 triples terapias con levofloxacino a diferentes dosis (500 g/día versus 1 g/día) alcanzó un éxito por ITT del 60 y del 72.7%, respectivamente, aunque la diferencia entre los 2 grupos no fue estadísticamente significativa³⁰. En Turquía, la triple terapia estándar con claritromicina versus la terapia secuencial con levofloxacino por 14 días de duración alcanzó un éxito por ITT del 50.7 y del 90.2%, respectivamente³¹.

Nueve ensayos clínicos aleatorizados conducidos a nivel mundial, con un total de 1,322 pacientes, comparan la eficacia de diferentes esquemas de segunda línea posterior a un primer intento fallido de erradicación de la triple terapia estándar con claritromicina, obteniendo los siguientes resultados: en Japón, las tasas de erradicación de la triple terapia estándar con metronidazol de 5 y 7 días de duración, en análisis por ITT, fueron del 95.1 y del 95.2%, respectivamente, y con dosis de metronidazol de 500 mg/día versus 750 mg/día el éxito para cada esquema en análisis por ITT fue del 87.3 y del 86.9%^{32,33}. Adicionalmente, en este país se compararon las tasas de erradicación de la triple terapia estándar con metronidazol frente a la triple terapia con famotidina, y la

terapia cuádruple con bismuto o concomitante por 7 días de duración, obteniendo la triple terapia estándar con metronidazol tasas de erradicación por ITT del 97% versus la triple terapia con famotidina del 94%, y en análisis por ITT/PP para la terapia triple estándar con metronidazol del 88.5-93.9%, versus la terapia cuádruple sin bismuto o concomitante del 82.7-84.3%^{34,35}. En España, la terapia cuádruple con bismuto versus la triple terapia con rifabutin de 7 días de duración logró porcentajes de erradicación por ITT para cada terapia del 70.4 y del 44.4%³⁶. En Corea del Sur, la terapia cuádruple con bismuto de 7 días versus 14 días de duración tuvo una eficacia por ITT del 64.3 y del 82.6%, respectivamente³⁷. En Turquía, la terapia cuádruple con IBP y bismuto más 2 antibióticos diferentes (amoxicilina-metronidazol versus amoxicilina-tetraciclina versus metronidazol-tetraciclina), por 14 días de duración, logró tasas de erradicación en análisis PP del 74.1, del 81.5 y del 82.1%, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas terapéuticos³⁸. Adicionalmente, en Taiwán la terapia cuádruple estándar con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) versus la terapia cuádruple (IBP, bismuto, tetraciclina, amoxicilina) de 7 días de duración logró tasas de erradicación en análisis por ITT del 81 y del 62% en cada grupo³⁹. Finalmente, en población española, la terapia triple con ranitidina citrato bismuto (RCB), tetraciclina y metronidazol versus la triple terapia con levofloxacina fueron eficaces en el 69 y el 71%, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas⁴⁰.

De los experimentos clínicos aleatorizados latinoamericanos incluidos se obtuvieron las siguientes tasas de erradicación de la terapia triple estándar con claritromicina como tratamiento de primera línea: en Colombia, la eficacia de 7 días versus 14 días alcanzó tasas de erradicación por ITT del 67.8 y del 74.3%, respectivamente⁴¹; en Chile, 7 días versus 14 días, del 78.3 y del 85.5%⁴²; en el Ecuador, 7 versus 10 días, del 68.3 y del 83.8%⁴³, y en Brasil, la triple terapia estándar con claritromicina versus grupo control (IPB más placebo) de 10 días de duración fue del 88.6 y del 7.4% para cada régimen⁴⁴. Como terapia de segunda línea, en Colombia la triple terapia con claritromicina de 14 días con lansoprazol versus omeprazol alcanzó tasas de erradicación del 69 y del 70% en cada esquema, sin diferencias estadísticamente significativas⁴⁵. La triple terapia estándar, en comparación con la terapia concomitante de 7 días versus 14 días como terapias de primera línea, en análisis PP lograron tasas de erradicación respectivas del 86.3 vs el 96.7%⁴⁶. Adicionalmente, en un estudio realizado en diversos países de Latinoamérica, la erradicación de las terapias triple estándar por 14 días, concomitante por 5 días y secuencial de 10 días, en análisis por ITT, fue para cada una de ellas del 82.2, del 73.6 y del 76.5%⁴⁷. Finalmente, en Brasil la terapia triple con furazolidona (IBP más claritromicina) durante 7 días logró tasas de erradicación por ITT significativamente superiores con 400 mg de furazolidona al día en comparación con furazolidona 200 mg día (87.5% versus 61.5%), y como régimen de segunda línea, la terapia triple con furazolidona (IBP, levofloxacino y furazolidona), administrados una vez al día por 10 días, frente a la terapia cuádruple con furazolidona (IBP, bismuto, doxicilina y furazolidona), administrados 2 veces al día, logró tasas de curación por ITT del 77 y del 83%, respectivamente^{48,49}.

Ensayos clínicos no aleatorizados

Como tratamientos de primera línea se evaluaron las tasas de erradicación de la terapia triple con claritromicina de 7 días de duración en 2 ensayos clínicos: En el primero de ellos el porcentaje de curación en análisis PP fue del 68%, y en análisis por ITT del 63.6%⁵⁰; en el segundo estudio, la erradicación por ITT fue del 82.7% y por PP del 88.8%⁵¹. La cuádruple terapia con bismuto por 7 días de duración en ITT fue eficaz en un 87.5%⁵², y la terapia secuencial de 10 días de tratamiento fue eficaz en el análisis PP en el 95.8% (115/124), y por ITT, en el 92.7% (115/120)⁵³.

Adicionalmente, 3 ensayos clínicos no aleatorizados evaluaron las tasas de erradicación de tratamientos de primera línea (terapias triples con claritromicina, metronidazol y terapias secuenciales), seguido de la triple terapia con levofloxacino como tratamiento de segunda línea, obteniéndose los siguientes resultados: la triple terapia estándar con claritromicina por 14 días alcanzó una eficacia por ITT del 57.14% y la triple terapia con levofloxacino por 7 días como tratamiento de segunda línea del 37.83%⁵⁴. La triple terapia con claritromicina y metronidazol logró una erradicación en 27 de 50 casos, con una efectividad en análisis por ITT del 54%, y como tratamiento de rescate, la triple terapia con levofloxacino logró una erradicación en 11 de 15 casos (73%)⁵⁵. La eficacia de la terapia secuencial como terapia de primera línea logró erradicación por ITT del 83.3% y PP del 90.9%, y como terapia de segunda línea, la triple terapia con levofloxacino por diez días de duración logró una erradicación en análisis por ITT y PP del 100%⁵⁶.

Finalmente, 5 ensayos clínicos no aleatorizados evaluaron la tasa de erradicación de diferentes terapias de segunda línea, previa falla a la triple terapia estándar con claritromicina, con los siguientes resultados: la terapia triple estándar con metronidazol por una semana de duración logró una erradicación en análisis por ITT del 88% y PP del 91%⁵⁷, y con 2 semanas de duración logró una erradicación en análisis por ITT del 96% y en PP del 100%⁵⁸. La eficacia de 2 terapias triples con levofloxacino por 10 días de duración fue del 72.7% por ITT y PP⁵⁹ para el primer estudio, mientras que se encontró una erradicación PP del 81% y por ITT del 77% para el segundo⁶⁰. La terapia secuencial con levofloxacino por 10 días de duración logró una erradicación del 95.1% en análisis por ITT, y del 96.4% en análisis PP⁶¹.

Discusión

La eficacia de los diversos esquemas terapéuticos disponibles, tanto de primera como de segunda línea, incluidos en la presente revisión sistemática para definir el tratamiento óptimo de la infección por *H. pylori* varían significativamente a nivel mundial. Sin embargo, en la actualidad no existe una estrategia terapéutica ideal que erradique la infección por *H. pylori* en el 100% de los casos. La propuesta basada en la triple terapia estándar no conduce a resultados satisfactorios. Su primer inconveniente es la resistencia a los antimicrobianos, esencialmente a claritromicina y metronidazol, y es por esta razón que muchas personas infectadas en el mundo no se beneficiarían de estos regímenes. Los esquemas secuencial y concomitante son buenas alternativas de tratamiento. Como segunda línea de tratamiento, la triple

terapia con levofloxacino es una alternativa que ha alcanzado excelentes resultados de erradicación. Combinaciones que incluyen rifabutin y furazolidona también son posibles y prometedoras soluciones terapéuticas.

Basados en las observaciones de nuestra revisión, la triple terapia estándar como esquema de primera línea de una semana de duración muestra tasas subóptimas de erradicación en países como Turquía, Colombia, Ecuador, Japón y Estados Unidos^{24,26,41,43,50}. Sin embargo, en otros países, como Brasil y Reino Unido, las tasas de erradicación fueron superiores^{19,51}, siendo estos resultados similares a los obtenidos en países con bajas tasas de resistencia a claritromicina (menor del 15 al 20%). Adicionalmente, con terapias mayores a 7 días de duración no se encontró mayor eficacia de erradicación, como en los casos de Estados Unidos, Colombia y Chile^{24,41,42}. Estos resultados son equivalentes a los observados en el metaanálisis realizado por Fuccio et al.⁶², en el cual no se encontró una mayor tasa de erradicación en terapias superiores de 7 días, y de manera similar, en 3 ensayos clínicos aleatorizados conducidos por Kim et al.⁶³, Zagari et al.⁶⁴, donde los regímenes de 2 semanas no fueron superiores a los de una semana. Por lo tanto, nuestra revisión sugiere que una duración mayor a 7 días no mejora el rendimiento de la triple terapia estándar y que la resistencia a los antibióticos sería la principal causa de falla en la erradicación¹⁸.

Por otro lado, las triples terapias con amoxicilina y las triples terapias con metronidazol por 7 días fueron igualmente efectivas, pero con tasas inaceptables de erradicación del *H. pylori*²⁹. Aunque las terapias triples a dosis altas o bajas de metronidazol se consideran efectivas, no se encontraron diferencias significativas en su eficacia con respecto a la dosis³³. Adicionalmente, no hubo diferencias en las terapias triples con claritromicina de 7 días en relación a los IBP empleados: pantoprazol y omeprazol, lansoprazol y omeprazol, o rabeprazol y omeprazol^{24,25,45,50}. Las tasas de erradicación, aunque fueron significativamente superiores con la terapia triple con claritromicina, aún son pobres con respecto a la terapia dual con claritromicina, la cual logró una mejor tasa, pero aún inaceptable según los criterios discutidos previamente^{26,65}. Basándose en los resultados obtenidos en los diversos ensayos clínicos incluidos en este estudio, conducidos en diversas zonas geográficas, se sugiere que esta última terapia alcanza tasas de erradicación inaceptables de curación (<80%) en países con crecientes tasas de resistencia a claritromicina y metronidazol¹². Sin embargo, estos resultados no son generalizables a nivel mundial, ya que esta opción terapéutica es aún adecuada en países con cepas de *H. pylori* con baja resistencia a claritromicina (<15-20%) y a metronidazol (<40%)¹⁰.

Ante el creciente aumento de resistencia a la claritromicina y las tasas subóptimas de erradicación ofrecidas por la triple terapia estándar, nuevas terapias de rescate han surgido, como la cuádruple terapia con bismuto, que en 3 estudios incluidos en nuestra revisión obtiene una efectividad aceptable por ITT en 7 días, y buena en duración de 10 o 14 días^{20,23,37,39,52}. Nuestros hallazgos se correlacionan adecuadamente con un metaanálisis realizado por Fischbach et al.⁶⁶, en el cual se concluye que las terapias cuádruples de 2 semanas de duración mejoran la efectividad en relación a una semana. En nuestra revisión, las tasas de erradicación de la terapia cuádruple versus la terapia

triple estándar, como tratamientos de primera línea, fueron similares y no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre estos 2 esquemas terapéuticos de 7 o 10 días de duración^{19-21,23}. Igualmente, nuestros resultados muestran equivalencia a los demostrados en 2 metaanálisis conducidos por Gene et al.^{67,68}, en los que la terapia cuádruple y la triple terapia alcanzaron similares tasas de erradicación por ITT (del 79 y del 80%; $p = 1$)²¹. A pesar de la heterogeneidad de los regímenes incluidos en esta revisión, se puede concluir que la administración de tratamientos con duraciones prolongadas (mayor o igual a 10 días) y a dosis altas de bismuto permitirían lograr tasas más eficaces de erradicación⁶⁹.

Por otro lado, la triple terapia estándar con metronidazol como esquema de segunda línea, tras falla terapéutica a la triple terapia estándar con claritromicina, obtuvo niveles óptimos de erradicación en nuestra revisión; en particular, en 4 ensayos clínicos conducidos en el Japón se muestran en análisis por ITT porcentajes de erradicación buenos en 5 días y excelentes en 7 días^{32,34,58}. Esta terapia también se muestra eficaz como esquema de segunda línea al utilizar dosis de metronidazol de 500 o 750 mg/día, con buenas tasas de éxito por ITT para ambos esquemas, alcanzando incluso hasta un 93.5% de erradicación³³. Los anteriores resultados podrían estar explicados teniendo en cuenta la ubicación geográfica en que se llevaron a cabo los experimentos clínicos, ya que en Japón las tasas de resistencia al metronidazol son bajas (de aproximadamente el 4%), mientras que la resistencia a la claritromicina es alta (alrededor del 27.7%), estando por encima del límite de resistencia recomendado para utilizar claritromicina (<15-20%), pero aún dentro del límite aceptado de resistencia para utilizar metronidazol (<40%)⁷⁰. Adicionalmente, cuando la triple terapia estándar con claritromicina fracasa, no debe incluirse este antibiótico en el tratamiento de segunda línea, ya que la resistencia secundaria aumentaría drásticamente⁷¹.

En nuestra revisión, la terapia secuencial de 10 días de duración, frente a la terapia triple estándar de 7 días como tratamiento de primera línea, ofrece tasas superiores de erradicación, con una eficacia por ITT excelente en el régimen secuencial versus la triple terapia estándar, la última con una pobre eficacia en comparación³¹. La terapia secuencial ofrece buenas tasas de curación, por encima del 90%¹³, en concordancia con lo encontrado en 3 ensayos clínicos incluidos en la presente revisión, en los que se utiliza como terapia de primera línea, realizados en Israel, Taiwán e Italia, logrando tasas eficaces de erradicación por ITT excelentes y buenas respectivamente en los 2 últimos países^{53,56,61}. Similares resultados han sido reportados en las revisiones sistemáticas realizadas por Moayyedi⁷², Jafri et al.⁷³ y Grigorios et al.⁷⁴.

La terapia concomitante o cuádruple sin bismuto también es una alternativa eficaz de tratamiento frente a la triple terapia estándar. En nuestra revisión, 2 estudios con la terapia concomitante muestran una erradicación superior, en análisis PP, excelente versus aceptable contra la triple terapia estándar^{35,46}. De manera análoga, metaanálisis realizados por Essa et al.⁷⁵ y Georgopoulos et al.⁷⁶, obtuvieron hallazgos similares a la presente revisión¹³. Sin embargo, opuesto a los resultados anteriormente obtenidos, un estudio realizado en América Latina demostró que la terapia triple estándar de 14 días fue más eficaz

que una terapia concomitante por 5 días, o 10 días de terapia secuencial, con erradicaciones aceptable, inaceptable y pobre, respectivamente^{1,47}. Las discrepancias de los anteriores resultados se podrían explicar teniendo en cuenta las variaciones geográficas y los patrones de resistencia a la claritromicina. Adicionalmente, como explican los autores del estudio latinoamericano, se pudo incluir en el experimento clínico una población con baja prevalencia de resistencia a la claritromicina, lográndose así mejores resultados con la triple terapia estándar^{47,77,78}.

En reemplazo de la claritromicina ha surgido la terapia con quinolonas asociada a amoxicilina en dosis usuales, y a un inhibidor de la bomba de protones 2 veces al día. En nuestra revisión, la triple terapia con levofloxacino fue evaluada en 7 ensayos clínicos con duración de 7 a 14 días, alcanzando tasas por ITT pobres a excelentes, mejorando su efectividad con duraciones más prolongadas^{27,29,30}. Adicionalmente, como terapia de primera línea, resulta ser más eficaz que la triple terapia con claritromicina de 7 días de duración, y también fue eficazmente superior frente a la triple terapia con metronidazol²⁹. Así mismo, no se encontraron diferencias significativas entre dosis de levofloxacino de 500 mg una vez al día versus 500 mg 2 veces al día, con eficacias inaceptables en ambos casos, mientras que en relación a la terapia secuencial de 10 días logró tasas mayores de erradicación PP e ITT, excelente versus aceptable, respectivamente^{30,56}. Los anteriores resultados son similares a los descritos por Kuo et al.¹³, Molina-Infante et al.⁷⁹ y Cheng et al.⁸⁰. Como terapia de rescate de segunda línea, las tasas de erradicación oscilaron desde aceptables a excelentes en terapias de 10 días^{28,56,59,60}, mientras que fueron desde pobres a inaceptables en 7 días^{40,54}. La tasa con menor éxito de erradicación se obtuvo en un ensayo clínico realizado en Turquía, lo cual podría estar relacionado con el hecho que esta terapia podría presentar fallas de éxito en poblaciones asiáticas y europeas con resistencia alta a fluoroquinolonas, disminuyendo su eficacia incluso a tasas aproximadas del 33%^{81,82}. Los estudios anteriormente citados sugieren que la triple terapia con una dosis de 400 mg/día de levofloxacino es menos eficaz en relación con una terapia con 800 mg/día, mientras que mejores resultados se podrían obtener con terapias más prolongadas²⁸. Finalmente, se concluye que la triple terapia con levofloxacino es un tratamiento eficaz de primera y segunda línea que ofrece mejores tasas de erradicación en relación con las terapias estándar, cuádruple y secuencial.

Se han empleado otros antibióticos de rescate de segunda línea, como la rifabutina y la furazolidona. En este trabajo evaluamos una terapia por 7 días de duración con rifabutina asociada a omeprazol y amoxicilina, con una eficacia bastante inaceptable, y muy inferior en relación con la terapia cuádruple con bismuto, la cual obtuvo una pobre eficacia por ITT³⁶. Sin embargo, estos resultados probablemente sean explicados teniendo en cuenta que una duración de 7 días no sea suficiente, ya que en otros estudios publicados se han logrado resultados más eficaces en tratamientos más prolongados, donde terapias de 10 a 12 días ofrecen buenas tasas de erradicación, en comparación con 7 días con tasas pobres⁸³. Por otro lado, esto último también podría estar relacionado con las dosis empleadas de amoxicilina e IBP, teniendo en cuenta el estudio conducido por Borody et al.⁸⁴, el cual empleó dosis más altas de estos antibióticos

por 12 días de duración, demostrando resultados eficaces como terapia de segunda línea de rescate. Sin embargo, un óptimo esquema de la terapia con rifabutina no está claro actualmente¹³. Con respecto a la furazolidona, un antibiótico adicional que se ha empleado en tratamientos de rescate en combinación cuádruple (bismuto, doxiciclina, IBP y furazolidona), este obtuvo un éxito por ITT excelente, y bueno en combinación triple (furazolidona, levofloxacina e IBP)⁴⁹. Al aumentar la dosis de furazolidona observamos una tasa de erradicación pobre para dosis de 200 mg/día, y buena con dosis de 400 mg⁴⁸. Las tasas de erradicación prometedoras de la terapia con furazolidona estarían explicadas a partir de la ausencia de resistencia primaria de este antibiótico y de la ausencia de resistencia cruzada con el metronidazol⁸⁵. Es por esto que, en países subdesarrollados con alta resistencia al metronidazol, las terapias con furazolidona podrían ser eficaces terapias de rescate⁸⁶.

La erradicación del *H. pylori* también es un reto en pacientes alérgicos a la penicilina, tanto de primera línea y en los casos de falla terapéutica previa. La terapia con omeprazol, claritromicina y metronidazol de 7 días de duración, en nuestra revisión, obtuvo una efectividad por ITT y PP bastante inaceptable, por debajo del 70% de éxito. Por otro lado, una terapia triple con levofloxacino, omeprazol y claritromicina de 10 días de duración fue una buena estrategia de segunda línea, con tasas de curaciones buenas por ITT y PP⁵⁵. Sin embargo, estos resultados divergen de previas investigaciones en las cuales, con el empleo de IBP, claritromicina y metronidazol, el éxito de erradicación fue pobre. Una vez más, estos resultados pueden ser correlacionados al área de realización del ensayo clínico, ya que en España hay una resistencia a metronidazol y claritromicina altas, del 32.8 y del 49.2% aproximadamente⁸⁷. Adicionalmente, diversos autores que han evaluado la combinación de levofloxacino como terapia de segunda línea de rescate reportaron tasas de erradicación similares, con eficacia excelente en análisis por ITT^{29,88}. Teniendo en cuenta lo anterior, sugerimos que en pacientes con historia de alergia a penicilina la terapia triple con IBP, claritromicina y metronidazol es una estrategia adecuada de primera línea en países con baja resistencia a estos antibióticos. De otro modo, como alternativa de segunda línea, los esquemas con levofloxacino logran buenas tasas de erradicación en este tipo de pacientes^{29,58,89}.

En una revisión sistemática llevada a cabo por Gisbert et al.⁹⁰, en la cual incluyeron en su análisis 18 ensayos clínicos aleatorizados, se encontró, de manera similar a nuestros resultados, una diferencia no estadísticamente significativa entre las tasas de erradicación de los regímenes triples basados con nitroimidazoles y amoxicilina. De manera adicional, según los hallazgos obtenidos en 4 revisiones sistemáticas⁹¹⁻⁹³ en las que se compararon regímenes triples con diferentes inhibidores de la bomba de protones como tratamiento de primera línea, 3 de estos no mostraron una diferencia significativa en sus tasas de erradicación, lo cual guarda buena correspondencia con nuestra revisión. Sin embargo, de manera contraria, una revisión sistemática adicional favoreció los regímenes basados en esomeprazol⁹¹. Nuestros resultados indican que un tiempo mayor a 7 días no mejora la eficacia de la triple terapia estándar; sin embargo, lo anterior diverge con la revisión sistemática de Calvet et al.⁹⁴, quienes incluyeron en su análisis 7 ensayos clínicos aleatorizados, y justifican el uso

de terapias de 14 días versus 7 días. No obstante, en los 7 estudios incluidos se utilizaron diferentes combinaciones terapéuticas: IBP más amoxicilina y claritromicina, claritromicina más metronidazol o amoxicilina y claritromicina y metronidazol. Por lo anterior, es difícil comparar nuestros hallazgos con los de este estudio. Aun así, estos resultados indicarían que las altas tasas de resistencia antibiótica en diferentes regiones geográficas son la causa principal de falla de erradicación, más allá de la duración de los mismos.

Adamek et al.⁷¹ soportan nuestros resultados al encontrar una efectividad similar entre los regímenes triples y cuádruples como esquemas de primera línea. Lo anterior también es validado por los resultados obtenidos en la revisión sistemática por Calvet et al.⁹⁴, quienes analizaron 5 ensayos clínicos aleatorizados sin encontrar diferencias significativas en las tasas de erradicación de estas terapias. Del mismo modo, este último trabajo indica que las triples terapias basadas con nitroimidazoles y amoxicilina muestran tasas similares de erradicación para el *H. pylori*, mientras que los regímenes triples utilizando diferentes IBP muestran igual efectividad de erradicación⁷¹. Una revisión sistemática por Huang y Hunt⁹⁵, de manera análoga a la nuestra, reporta tasas similares de erradicaciones entre claritromicina a dosis única y doble. Dos revisiones sistemáticas⁷², en las que se incluyen 12 ensayos clínicos en su análisis, apoyan nuestros resultados respecto al uso del régimen secuencial de 10 días de duración, comparado con los regímenes triples de 7 a 10 días como esquemas de primera línea. Sin embargo, los autores italianos indican que estos resultados deben ser corroborados con certeza, en estudios de gran escala.

Respecto a las terapias de segunda línea, Megraud y Marshall⁶⁵ recomiendan en su revisión, de manera equivalente para lograr tasas más efectivas de erradicación, no usar claritromicina en caso de falla terapéutica de regímenes de primera línea basados en este antibiótico, además de duplicar la dosis de metronidazol en caso de una falla de erradicación previa, así como que un tratamiento de segunda línea debería darse por un tiempo más prolongado con respecto al de primera línea. Adicionalmente, aunque no encontramos revisiones sistemáticas que comparen los regímenes cuádruples versus triples como esquemas de segunda línea, existe actualmente controversia respecto al régimen más efectivo, según los resultados expuestos por 3 ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo por Lee et al.⁹⁶, Magaret et al.⁹⁷ y Peitz et al.⁹⁸. Los resultados de 2 grandes metaanálisis^{99,100}, de manera análoga, corroboran que la triple terapia con levofloxacino es capaz de alcanzar tasas de erradicación incluso mayores a la terapia cuádruple en aquellos pacientes que han fracasado con la terapia triple estándar como primera línea.

Una limitante de la presente revisión sistemática, y que se propone como estudio futuro, es la de la incorporación de la susceptibilidad antimicrobiana de los diferentes regímenes terapéuticos en los parámetros de búsqueda, abordando así el inconveniente importante de resistencia que impide obtener tasas de erradicación superiores al 95%. Del mismo modo, la adherencia a las terapias, dados los complejos esquemas actuales, la seguridad y los efectos adversos, y la evaluación del costo-beneficio de las intervenciones terapéuticas, deberán ser tomadas en cuenta, permitiendo así

una aproximación global en la evaluación del tratamiento ideal del *H. pylori*. Por otra parte, dada la alta heterogeneidad clínica (poblaciones, intervenciones, duraciones y diseños de los estudios) de los ensayos clínicos que valoran la efectividad de las terapias, tanto de primera como de segunda línea, se estima conveniente la realización de futuras revisiones sistemáticas, creyendo así que en el escenario actual lo más apropiado para elaborar un conocimiento sólido es la realización de este tipo de diseño epidemiológico que proporcione a la comunidad médica las competencias más adecuadas para el manejo ideal de esta infección. Este es un trabajo de gran alcance al incluir ensayos clínicos a nivel mundial, pudiendo ser sus resultados representativos en diferentes poblaciones de pacientes.

Conclusiones

La infección por *Helicobacter pylori* debe ser tratada como cualquier otra enfermedad infecciosa, y es por esto que una terapia debe ser capaz de curar más del 95% de los casos en el primer intento terapéutico para ser considerada como excelente⁶. La eficacia de las diversas estrategias de tratamiento disponibles varía significativamente dentro de las diferentes regiones, como es el caso de la triple terapia estándar, la cual sigue siendo ineficaz en países con cepas resistentes, principalmente a agentes como la claritromicina y el metronidazol, por lo cual esta terapia no sería aceptable como terapia empírica. Entre las opciones de tratamiento de primera línea está la terapia cuádruple con bismuto, la cual no mostró diferencias significativas en sus tasas de erradicación versus la triple terapia estándar. Sin embargo, las terapias secuencial y concomitante presentan superiores resultados de erradicación, y tienen el potencial de mejorarse su efectividad aumentando su duración, mientras que la triple terapia con levofloxacino ofrece los mejores resultados como primera y segunda línea. Teniendo en cuenta lo anterior, podría ser utilizado un régimen secuencial de 10 días como tratamiento de primera línea y régimen de 10 días basado en levofloxacino como re-tratamiento. Como esquema de segunda línea, debe administrarse en una duración superior a un tratamiento de primera línea, y en caso de falla inicial con un régimen con claritromicina, no debería recurrirse a este antibiótico. Adicionalmente, en caso de falla inicial a metronidazol como esquema de rescate, se sugiere aumentar su dosis y su duración.

El orden de elección de los diferentes esquemas erradicadores del *H. pylori* dependerán de estudios locales, donde se determinen las tasas de resistencia a los diferentes antibióticos para así poder impartir un tratamiento inicial apropiado, descartando las terapias menos eficaces según las experiencias de cada país⁷⁰. Sin embargo, consideramos que no debe, de manera sistemática, evaluarse la sensibilidad antimicrobiana tras un primer fracaso terapéutico de primera línea para alcanzar resultados eficaces de erradicación^{65,101}.

Es imperativa la realización de un mayor número de estudios a gran escala, y de ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego de excelente calidad metodológica, que utilicen los tratamientos estándares actuales como comparadores de nuevas terapias, y que permitan así establecer el esquema terapéutico óptimo que alcancen una tasa de éxitos lo más cercana a posible al 100%¹⁰².

Financiación

No hubo financiación para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses en relación con el artículo que se remite para publicación.

Bibliografía

- Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5:5321–31.
- Axon A, Forman D. *Helicobacter gastroduodenitis*: A serious infectious disease. *BMJ*. 1997;314:1430–1.
- Connolly LE, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Why is long-term therapy required to cure tuberculosis? *PLoS Med*. 2007;4:120.
- Gómez M, Otero W, Gutiérrez O. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Encuesta en un grupo de médicos. *Rev Col Gastroenterol*. 2007;22:7–16.
- Sierra F. *Helicobacter pylori*. Current status. *Colombian Journal of Surgery*. 2002;17:128–30.
- Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter*. 2007;12:275–8.
- Trespalcios A, Otero W, Mercado M. *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in Colombian patients. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2010;25:31–8.
- Cammarota G, Sanguinetti A, Posteraro B, et al. Review article: Biofilm formation by *Helicobacter pylori* as a target for eradication of resistant infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:222–30.
- Graham DY. Therapy of *Helicobacter pylori*: Current status and issues. *Gastroenterology*. 2010;118:S2–8.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–64.
- Hsu PI, Wu DC, Wu JY, et al. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: Proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter*. 2011;16:139–44.
- Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, et al. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3971–5.
- Kuo CH, Kuo FC, Hu HM, et al. The optimal first-line therapy of *Helicobacter pylori* infection in year 2012. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012;2012:168361.
- Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:556–63.
- Zullo A, Gatta L, de Francesco V, et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: A prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1419–24.
- Graham DY, Abudayyeh S, el-Zimaity HM, et al. Sequential therapy using high-dose esomeprazole-amoxicillin followed by gatifloxacin for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:845–50.
- Rodgers C, van Zanten SV. A meta-analysis of the success rate of *Helicobacter pylori* therapy in Canada. *Can J Gastroenterol*. 2007;21:295–300.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
- Ching SS, Sabanathan S, Jenkinson LR. Treatment of *Helicobacter pylori* in surgical practice: A randomised trial of triple versus quadruple therapy in a rural district general hospital. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3855–60.
- Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: A prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:562–7.
- Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. Omeprazole triple therapy versus omeprazole quadruple therapy for healing duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* infection: A 24-month follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:1237–43.
- Zheng Q, Pan Y, Zhang L, Xiao SD. Comparison of the efficacy of 1-day high-dose quadruple therapy versus 7-day triple therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Chin J Dig Dis*. 2005;6:202–5.
- Katellaris PH, Forbes GM, Talley NJ. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study. *Gastroenterology*. 2002;123:1763–9.
- Vakil N, Lanza F, Schwartz H, et al. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;1:99–107.
- Loghmani H, Bdioui F, Bouhlel W, et al. Clarithromycin versus metronidazole in first-line *Helicobacter pylori* eradication. Prospective randomized study of 85 Tunisian adults. *Tunis Med*. 2012;90:31–5.
- Habu Y, Mizumo S, Hirano S, et al. Triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin is effective against *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer patients as well as in duodenal ulcer patients. *Digestion*. 1998;59:321–5.
- Bosques-Padilla FJ, Garza-González E, Calderón-Lozano IE, et al. Open, randomized multicenter comparative trial of rabeprazole, ofloxacin and amoxicillin therapy for *Helicobacter pylori* eradication: 7 vs 14 day treatment. *Helicobacter*. 2004;9:417–21.
- Sacco F, Spezzaferro M, Amitrano M, et al. Efficacy of four different moxifloxacin-based triple therapies for first-line *H. pylori* treatment. *Dig Liver Dis*. 2010;42:110–4.
- Nista EC, Candelli M, Zocco MA, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1985–90.
- Seven G, Cinar K, Yakut M, et al. Assessment of *Helicobacter pylori* eradication rate of triple combination therapy containing levofloxacin 2011. *Turk J Gastroenterol*. 2011;22:582–6.
- Polat Z, Kadayifci A, Kantarcioglu M, et al. Comparison of levofloxacin-containing sequential and standard triple therapies for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Inter Med*. 2012;23:165–8.
- Fukuda S, Shimoyama T, Tanaka M, et al. Duration of the metronidazole-containing regimen for eradication of *Helicobacter pylori* infection in northern Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2006;59:367–9.
- Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, et al. Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the Japanese population: A multicenter study in the Tokyo Metropolitan Area. *Helicobacter*. 2006;2006:152–8.
- Murakami K, Okimoto T, Kodama M, et al. Comparison of amoxicillin-metronidazole plus famotidine or lansoprazole

- for amoxicillin-clarithromycin-proton pump inhibitor treatment failures for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2006;11:436–40.
35. Ueki N, Miyake K, Kusunoki M, et al. Impact of quadruple regimen of clarithromycin added to metronidazole-containing triple therapy against *Helicobacter pylori* infection following clarithromycin-containing triple-therapy failure. *Helicobacter*. 2009;14:91–9.
 36. Navarro-Jarabo JM, Fernández N, Sousa FL, et al. Efficacy of rifabutin-based triple therapy as second-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *BMC Gastroenterol*. 2007;25:31.
 37. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: Effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter*. 2010;15:38–45.
 38. Uygun A, Ozel AM, Yıldız 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.
 39. Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, et al. *Helicobacter pylori* infection: A randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:180–5.
 40. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Levofloxacin- vs. ranitidine bismuth citrate-containing therapy after *H. pylori* treatment failure. *Helicobacter*. 2007;12:68–73.
 41. Castaño-Llano R, Ruiz-Vélez M, Martínez-Incapie C, et al. Evaluación para comparar dos esquemas de terapia estándar (7 frente a 10 días) contra el *Helicobacter pylori*, con seguimiento clínico a 1 año. *Rev Col Gastroenterol*. 2012;27:80–7.
 42. Riquelme A, Soza A, Pedreros C, et al. Optimal length of triple therapy for *H. pylori* eradication in a population with high prevalence of infection in Chile. 21, 2007. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2967–72.
 43. Robles-Jara C, Robles-Medrandá C, Moncayo M, et al. Is a 7-day *Helicobacter pylori* treatment enough for eradication and inactivation of gastric inflammatory activity? *World J Gastroenterol*. 2008;14:2838–43.
 44. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*. 2011;171:1929–36.
 45. Mera R, Realpe JL, Bravo LE, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with proton pump-based triple therapy in patients in whom bismuth-based triple therapy failed. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29:51–5.
 46. Fischbach LA, Bravo LE, Zarama GR, et al. A randomized clinical trial to determine the efficacy of regimens containing clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin among histologic subgroups for *Helicobacter pylori* eradication in a developing country. *Helicobacter*. 2009;14:100–8.
 47. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: A randomised trial. *Lancet*. 2011;378:507–14.
 48. Coelho LG, Martins GM, Passos MC, et al. Once-daily, low-cost, highly effective *Helicobacter pylori* treatment to family members of gastric cancer patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:131–6.
 49. Sanches B, Coelho L, Moretzsohn L, et al. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: New practical therapeutic options. *Helicobacter*. 2008;13:572–6.
 50. Sivri B, Simsek I, Hulagu S, et al. The efficacy, safety and tolerability of pantoprazole-based one-week triple therapy in *H. pylori* eradication and duodenal ulcer healing. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1301–7.
 51. Felga G, Silva FM, Barbuti RC, et al. Clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* treatment in peptic ulcer patients. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4:712–6.
 52. Luna P, Mohaidle A, Hadad A, et al. *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: Efficacy and tolerability of a seven-day quadruple therapy with pantoprazole, colloidal bismuth subcitrate, tetracycline and metronidazole. *Prensa Medica Argentina*. 1999;86:800–7.
 53. Schmilovitz-Weiss H, Shalev T, Chechoulin Y, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection following sequential therapy: The Israeli experience treating naïve patients. *Helicobacter*. 2011;16:229–33.
 54. Ermis F, Akyuz F, Uyanikoglu A, et al. Second-line levofloxacin-based triple therapy's efficiency for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer. *South Med J*. 2011;104:579–83.
 55. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Castro-Fernández M, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig Liver Dis*. 2010;42:287–90.
 56. Pontone S, Standoli M, Angelini R, et al. Efficacy of *H. pylori* eradication with a sequential regimen followed by rescue therapy in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2010;42:541–3.
 57. Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Efficacy of triple therapy comprising rabeprazole, amoxicillin and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication in Japan, and the influence of metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:119–23.
 58. Hori K, Miwa H, Matsumoto T. Efficacy of 2-week, second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy using rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole for the Japanese population. *Helicobacter*. 2011;16:234–40.
 59. Perna F, Zullo A, Ricci C, et al. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: Role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis*. 2007;39:1001–5.
 60. Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernández M, et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure: A Spanish multicenter study of 300 patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:71–6.
 61. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Empirical modified sequential therapy containing levofloxacin and high-dose esomeprazole in second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection: A multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1847–52.
 62. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med*. 2007;147:553–62.
 63. Kim BG, Lee DH, Ye BD, et al. Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: Neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea. *Helicobacter*. 2007;12:31–5.
 64. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, et al. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: The HYPER Study. *Gut*. 2007;56:475–9.
 65. Megraud F, Marshall B. How to Treat *Helicobacter pylori* first-line, second-line, and future therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29:759–73.
 66. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: The efficacy, adverse events, and adherence related to first-line efficacy, anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1071–82.
 67. Gene E, Calvet X, Azagra R, et al. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1137–43.

68. Gene E, Calvet X, Azagra R, et al. Triple vs quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: An updated meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:543-4.
69. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, et al. 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.
70. Otero W, Trespalacios AA, Otero E, et al. *Helicobacter pylori*: Tratamiento actual. Un importante reto en gastroenterología. *Rev Col Gastroenterol.* 2009;24:279-92.
71. Adamek RJ, Suerbaum S, Pfaffenbach B, et al. Primary and acquired *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin-influence on treatment outcome. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:386-9.
72. Moayyedi P. Sequential therapy regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet.* 2007;370:1010-2.
73. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: Sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med.* 2008;148:923-31.
74. Leontiadis GI, Moayyedi P, Ford AC. *Helicobacter pylori* infection. *Clin Evid.* 2009;10:1-44.
75. Essa AS, Kramer JR, Graham DY. Meta-analysis: Four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing 'concomitant therapy' versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2009;14:109-18.
76. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al. Evaluation of a four-drug, three-antibiotic, vonbismuth-containing 'concomitant' therapy as first-line *Helicobacter pylori* eradication regimen in Greece. *Helicobacter.* 2012;17:49-53.
77. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut.* 2010;59:1143-53.
78. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: Prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004;53:1374-84.
79. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, et al. Clinical trial: Clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1077-84.
80. Cheng HC, Chang WL, Chen WY, et al. Levofloxacin-containing triple therapy to eradicate the persistent *H. pylori* after a failed conventional triple therapy. *Helicobacter.* 2007;12:359-63.
81. Perna F, Zullo A, Ricci C, et al. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: Role of bacterial resistance. *Dig Liv Dis.* 2007;39:1001-5.
82. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010;19:409-14.
83. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:209-21.
84. Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, et al. Efficacy and safety of rifabutin-containing 'rescue therapy' for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:481-8.
85. Mégraud F, Lamouliatte H. Review article: The treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1333-43.
86. Gutiérrez O, Otero W, Cardona H, et al. Terapia cuádruple con furazolidona como tratamiento de rescate para la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Col Gastroenterol.* 2003;18:222-7.
87. Agudo S, Alarcón T, Cibrelus L, et al. High percentage of clarithromycin and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates obtained from Spanish children. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22:88-92.
88. Gisbert JP. Rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection 2012. *Gastroenterology Research and Practice.* 2012;2012:1-12.
89. Kwok A, Lam T, Katelaris P, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy: Indications, efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:271-81.
90. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: A meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1319-28.
91. Wang X, Fang JY, Lu R, et al. A meta-analysis: Comparison of esomeprazole and other proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. *Digestion.* 2006;73:178-86.
92. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, et al. Pantoprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:89-99.
93. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: Comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:647-54.
94. Calvet X, Garcia N, López T, et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:603-9.
95. Huang JQ, Hunt RH. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:719-29.
96. Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, et al. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:489-96.
97. Magaret N, Burm M, Faigel D, et al. A randomized trial of lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin versus lansoprazole, bismuth, metronidazole and tetracycline in the retreatment of patients failing initial *Helicobacter pylori* therapy. *Digest Dis.* 2001;19:174-8.
98. Peitz U, Sulliga M, Wolle K, et al. High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure *Helicobacter pylori* infection: Impact of two second-line therapies in a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:315-24.
99. Gisbert J, de la Morena F. Systematic review and meta-analysis: Levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:35-44.
100. 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.
101. Gisbert JP. Tratamientos de rescate ante el fracaso erradicador de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:89-99.
102. Sierra F. *Helicobacter pylori*. Estado actual. *Revista Colombiana de Cirugía.* 2002;17:128-30.