

# ***Helicobacter pylori*: Tratamiento actual**

## **Un importante reto en gastroenterología**

### ***Helicobacter pylori*: Current treatment**

#### **An important challenge for gastroenterology**

William Otero Regino, MD,<sup>1</sup> Alba Alicia Trespalacios, MSc,<sup>2</sup> Elder Otero.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Clínica Fundadores Clínica Carlos Lleras, Hospital San Carlos, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Profesora del Departamento de Microbiología, Coordinadora Especialización en Microbiología Médica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Gastroenterólogo Clínica Fundadores, SaludCoop, Clínica Carlos Lleras, Hospital San Carlos, Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 18-06-09

Fecha aceptado: 18-08-09

#### **Resumen**

Desde cuando se descubrió *Helicobacter pylori*, su erradicación ha constituido uno de los más importantes retos en gastroenterología. En muchas partes se desconocen las prevalencias de resistencia primaria del microorganismo a los diferentes antibióticos que empíricamente utilizan y por no realizar de rutina pruebas para verificar la erradicación, en la práctica diaria, se ignora la efectividad de los esquemas prescritos. Conocer estos dos factores, permite, no solo identificar los que aún persisten infectados, sino también elegir la próxima terapia de rescate de una manera más racional. El no disponer de la información sobre resistencia pretratamiento es un inconveniente que impide evaluar el impacto de la resistencia con el fracaso terapéutico. A nivel mundial, la triple terapia estándar ha perdido la eficacia que tenía en el pasado y la terapia secuencial no es igualmente eficaz en todos los sitios, en especial en regiones en donde existe alta resistencia a claritromicina y metronidazol. Los esquemas con levofloxacina han demostrado eficacia en triples terapias de primera línea o como terapia de rescate, pero es necesario que cada región adopte sus propios esquemas de tratamiento fundamentados en pruebas de susceptibilidad y en estudios farmacogenómicos.

#### **Palabras clave**

*Helicobacter*, triple terapia, levofloxacina, terapia secuencial, resistencia primaria.

#### **Summary**

Since when *Helicobacter pylori* was discovered, the eradication has been one of the most important challenges in gastroenterology. In many places, the prevalence of primary resistance of microorganism to the different antibiotics is not known, and these are used empirically. In daily practice, no routine test is used to verify the eradication, and therefore do not know the effectiveness of the schemes. Knowing these two factors is possible identify those still infected and choose the next rescue therapy in a rational form. The absence of information on pre-treatment resistance is a problem that cannot measure the impact of resistance to therapeutic failure. A global level, the standard triple therapy has lost the effectiveness that it had in the past and sequential therapy is not equally effective everywhere, especially in regions where there is high resistance to clarithromycin and metronidazole. The schemes have proved effective with levofloxacin triple therapies as first line therapy or rescue, but it is necessary that each region takes its own schemes of treatment based on susceptibility tests and pharmacogenomic studies.

#### **Key words**

*Helicobacter*, triple therapy, levofloxacin, sequential therapy, primary resistance.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es uno de los principales patógenos de la humanidad, con la cual ha mantenido una estrecha relación desde hace aproximadamente 58.000 años, mucho antes de que se iniciaran las migraciones humanas

desde el África oriental, con las cuales, este microorganismo fue diseminado hacia otras regiones del mundo (1, 2). A pesar de esta convivencia desde la prehistoria, *H. pylori* solo fue reconocido como patógeno hace un poco más de 25

años (3) originando un nuevo capítulo en la medicina. Es posible que la breve historia de *H. pylori* como un patógeno reconocido (apenas 25 años), no haya sido suficiente para entender las complejas interacciones que ha mantenido con el hombre desde su origen y esto ayude a explicar las tremendas dificultades que hay todavía para su manejo, si se le compara con otros agentes infecciosos como *Treponema pallidum*, *Pseudomonas spp*, etc.

*H. pylori* afecta a cerca de dos tercios de la población mundial y su prevalencia está fuertemente relacionada con las condiciones socioeconómicas (4). En países en vía de desarrollo afecta a más de 80% de los adultos, en contraste con 20 a 50% en países desarrollados (5). Se adquiere en la infancia y si no se elimina con antimicrobianos, persiste durante la vida del individuo (6-8). En todos los infectados produce gastritis crónica, pero solo el 20% de ellos tendrá alguna enfermedad clínica (9). Del 10 a 20% de los infectados durante su vida tendrán riesgo de desarrollar úlceras pépticas y 1-2% de tener cáncer gástrico (8, 9). Un porcentaje menor (1%) podrá presentar dispepsia y 1/100.000 linfomas MALT (9). Cuando se excluyen los AINES, *H. pylori* es responsable de la mayoría de las úlceras pépticas. Dos entidades extraintestinales, se consideran en la actualidad claramente relacionadas con la infección, anemia ferropénica (10) y púrpura trombocitopénica inmune (11). Las indicaciones actuales para su erradicación, basadas en el consenso de Maastricht III (12), se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Indicaciones de tratamiento de *Helicobacter pylori*.

Úlcera gástrica
Úlcera duodenal
Linfoma MALT gástrico
Gastritis atrófica
Después de resección cáncer gástrico
Familiares de 1er grado de pacientes con cáncer gástrico
Dispepsia funcional
Dispepsia no investigada
Anemia ferropénica inexplicada
Púrpura trombocitopénica idiopática
Antes de comenzar AINES o aspirina
Antes de iniciar tratamiento crónico con IBP (enfermedad por RGE)
Deseo del paciente (después de discutir riesgos y beneficios)

Desde cuando fue descubierto *H. pylori*, su erradicación ha constituido uno de los más importantes retos en gastroenterología. Diversas circunstancias hacen particularmente difícil eliminar esta infección con antimicrobianos, siendo algunas de ellas inherentes a *H. pylori* y otras a las infecciones bacterianas en general; además, los antibióticos comúnmente utilizados no fueron diseñados para que

específicamente alcanzaran altas concentraciones en el estómago, sino para tratar las infecciones en forma global.

De particular importancia es el hecho de que *H. pylori* se protege del ácido al estar inmerso en la capa de moco, la cual actúa como una barrera que dificulta la exposición de la bacteria a los antibióticos (13), además, cuando estos llegan al estómago, se desplazan hacia el intestino, conforme aquel se desocupa de manera permanente, perdiéndose el efecto tóxico de los mismos determinando que su acción sea fundamentalmente sistémica (14), y varios de los antibióticos utilizados disminuyen su actividad por el ácido del estómago (15). La eficacia de otros antibióticos como las sales de bismuto, la tetraciclina y el metronidazol no es influida por el ácido (16), explicando el valor de la triple terapia clásica (TTC) que incluye estos medicamentos (ver más adelante). La claritromicina es particularmente sensible al ácido, el cual favorece su degradación, con una vida media de una hora a un pH de 2 (17). Otros dos factores importantes son el efecto del inóculo y el efecto del biofilm (18, 19). El primero hace referencia a que *H. pylori*, de manera similar a otras bacterias, en poblaciones en donde existen altas concentraciones del microorganismo, hay individuos dentro de la población, que no se replican (durmientes) y, por lo tanto, pueden sobrevivir durante la antibiotioterapia sin que necesariamente sean resistentes al antibiótico (19). El biofilm es una población de microorganismos, que crecen unidos entre sí, adheridos a superficies o interfaces y envueltos por una matriz de exopolisacáridos que los protege de la acción de los antibióticos (19). Recientemente, se demostró que *H. pylori* puede formar biofilm in vivo, el cual puede ser un importante mecanismo de persistencia de la infección y protección contra los antimicrobianos (19).

*H. pylori* no se replica a pH menor de 6, por lo cual en este microambiente grandes poblaciones del mismo, se mantienen sin replicación y como mencionamos, al aumentar el pH, se recupera la proliferación bacteriana y con ella el efecto de los antibióticos (20).

Las estrategias terapéuticas para vencer esta infección han sido básicamente dos. La primera es utilizar dos antibióticos con ranitidina bismuto citrato para generar una forma más soluble del bismuto, favoreciendo la liberación de este y con ello su contacto y acción sobre el microorganismo (13, 20). La otra es utilizar un inhibidor de la secreción de ácido con dos antibióticos como amoxicilina con claritromicina o metronidazol, que aunque experimentalmente no se ha comprobado su sinergismo (20), teóricamente hay importantes argumentos que lo favorecerían al elevar el pH gástrico, produciendo fundamentalmente los siguientes efectos:

1. Disminución de la producción de HCl, que disminuye el volumen de líquido intragástrico, aumentando la

concentración de los antibióticos tanto en el lumen gástrico como en el moco (21).

2. Aumento del pH, que disminuye la concentración mínima inhibitoria (CMI) de claritromicina y de amoxicilina, mejorando la estabilidad de estas moléculas, que es afectada por el pH ácido (21, 22).
3. Actividad más eficiente del sistema inmunológico del individuo al aumentar el pH (20).
4. Inhibición de CYP3A4 por efecto del omeprazol y alteración del metabolismo de otros sustratos para este sistema enzimático como la claritromicina, aumentando el área bajo de la curva de este (AUC) en 15%, tanto en plasma como en el jugo gástrico y a la inversa, la claritromicina hace que se eleve el AUC de omeprazol y esomeprazol en 95% y dos veces respectivamente (23).
5. Modificación del pH que induce cambios importantes en la biología de *H. pylori*. Su sobrevivencia se mantiene en pH entre 4,0 y 8,0, su síntesis proteica a pH entre 6,0 y 8,0 y no se multiplica en pH entre 4,0 y 6,0, y de esta manera, no sería susceptible a antibióticos como claritromicina o amoxicilina, que para ejercer su efecto, necesitan que la bacteria se replique (20).

Al elevar el pH con inhibidores de bomba de protones (IBP), la población de *H. pylori* que hasta entonces no se replicaba, comenzará a hacerlo, permitiendo que se produzcan los efectos bactericidas (amoxicilina) o bacteriostáticos (claritromicina) y si el pH continúa elevándose hasta llegar a la neutralidad, el mismo IBP eliminará a muchos de estos microorganismos ya que estos medicamentos inhiben el sistema enzimático de ureasa, por ello, las pruebas de ureasa rápida pueden dar resultados falsamente negativos en presencia de IBP (12, 20). El concepto de mayor eficacia al aumentar el pH fue ratificado recientemente, al demostrarse que la eficacia de la triple terapia fue superior cuando el pH promedio del estómago era de 6,4, en contraste con los pacientes en quienes el pH fue 5,2 (24). Así mismo, en un metanálisis, se encontró que altas dosis de omeprazol (40 mg dos veces al día), son más eficaces para curar la infección por *H. pylori*, que la dosis estándar del mismo, cuando se dan terapias triples durante siete días (25). Además, se ha encontrado que los metabolizadores rápidos de IBPs, en quienes se produce menor inhibición de la secreción de ácido (26), la triple terapia estándar es menos eficaz (27) y al contrario, en los metabolizadores lentos de IBPs, como en ciertas poblaciones de Asia, se continúan observando altas tasas de erradicación, mayores al 90%, tanto con la triple terapia estándar como con la terapia dual (IBP y amoxicilina a altas dosis (28), esta última ya en desuso por su baja eficacia. Investigadores japoneses consideran que, en ese país, la tasa de erradicación de *H. pylori* con triple

terapia estándar (IBP, amoxicilina y claritromicina), a dosis usuales, depende tanto de la susceptibilidad bacteriana a claritromicina como del polimorfismo del CYP2C19 del paciente (29). La mayoría de los IBPs son metabolizados en el hígado por el citocromo P450, por el sistema enzimático CYP2C19 (30), aunque el rabeprazol no involucra este sistema enzimático (31). Los IBPs que son metabolizados en el CYP219 son afectados por el polimorfismo de este sistema enzimático, del cual se han encontrado 19 alelos, pero la mayoría de individuos pueden ser clasificados en uno de tres tipos: metabolizadores lentos (o pobres), intermedios y rápidos, aunque recientemente fueron descritos metabolizadores ultrarrápidos (32-34). Los metabolizadores rápidos son homocigotos para el alelo dominante, los metabolizadores lentos o pobres, son homocigotos para el alelo recesivo y los metabolizadores extensos o intermedios son heterocigotos expresando un alelo dominante y otro recesivo (32-34). Hay diferencias interétnicas en las frecuencias de los metabolizadores lentos o pobres: 2,5 a 3,5% en caucásicos, 2% en afro-americanos, 13-20% en chinos y 18-22% en japoneses (32). Los metabolizadores lentos tienen más alta biodisponibilidad y por ende mayor efecto de los IBPs y más altas tasas de erradicación que los metabolizadores rápidos, los cuales pueden necesitar más altas dosis de IBPs y de antibióticos (33). En un estudio en pacientes sin infección por *H. pylori*, que eran CYP2C19 homocigotos o heterocigotos rápidos, rabeprazol 10 mg, lansoprazol 30 mg y omeprazol 20 mg, se demostró más rápido y mayor aumento del pH intragástrico con rabeprazol (34). En un reciente estudio, se encontró que personalizando la dosis de lansoprazol según el polimorfismo del CYP2C19 y evitando la claritromicina si *H. pylori* es resistente a la misma (identificando mutaciones puntuales en el gen RNAr 23S), que la tasa de erradicación con la terapia triple fue de 96% versus 70% cuando se utilizaron dosis usuales de lansoprazol. El análisis farmacogenómico mencionado fue costo-eficaz (29). Estas diferencias genotípicas del CYP2C19 influyen en la magnitud y en la duración de la inhibición de la secreción de ácido por los IBPs, como sucede en poblaciones asiáticas donde la población de metabolizadores lentos es frecuente, en contraste con la baja prevalencia del mismo en occidente (16). El conocimiento sobre la mayor eficacia de esta última terapia, al producirse una profunda supresión de ácido, justifica, según algunos autores, considerar nuevos estudios con esta terapia ya abandonada, utilizando dosis más altas y frecuentes de IBP y amoxicilina (IBP cuatro veces al día y amoxicilina 500 mg cada seis horas, durante dos semanas) (16), para probar la hipótesis de que a estas dosis, los pacientes con el polimorfismo CYP2C19 de metabolizadores rápidos de IBP, serían similares a los que tienen el polimorfismo de metabolizadores lentos. La resistencia a amoxicilina es muy rara (13, 16, 35)

pero se ha informado que fumar disminuye la eficacia de los esquemas que la contienen (36). Se desconoce la causa de este desenlace, pero podría estar relacionado con la mayor producción de HCl inducida por el cigarrillo (16).

El metronidazol no requiere la replicación celular para eliminar el microorganismo, ingresa a la célula por difusión, es reducido y el compuesto resultante lesiona macromoléculas y degrada el DNA de la bacteria (35).

Desde el comienzo de las investigaciones de las terapias de erradicación de *H. pylori*, el enfoque antimicrobiano difiere del clásicamente utilizado para otras infecciones bacterianas. Para la mayoría de estas, el tratamiento se basa en las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos, con el objetivo de que el tratamiento sea exitoso en todos o casi todos los casos (16) y los médicos están atentos a los patrones de resistencia de los microorganismos más frecuentes de su comunidad (12, 16) y con base en estos, se plantean los tratamientos iniciales, los cuales se ajustarán posteriormente de acuerdo a los resultados de los cultivos y según los patrones de resistencia que van surgiendo, se decide muy rápidamente modificar los esquemas terapéuticos con el fin de mantener una alta tasa de éxito con los mismos. Esto contrasta con lo que sucede con *H. pylori* ya que los gastroenterólogos, generalmente desconocen las prevalencias de resistencia primaria del microorganismo a los diferentes antibióticos que empíricamente utilizan, pero aún así, esperan obtener altas tasas de curación y adicionalmente rara vez verifican la erradicación en los pacientes tratados, “asumiendo” la curación en todos. Cuando se decide darle tratamiento a un paciente infectado, lo ideal sería verificar la erradicación del mismo cuatro a seis semanas después de terminar el tratamiento, utilizando pruebas no invasivas como test respiratorio de urea o antígenos fecales, cuando no esté indicado volver a hacer endoscopia (9, 12). La comprobación de la curación es fundamental, para poder identificar los pacientes que continúan infectados y darles un adecuado tratamiento.

A los inconvenientes mencionados sobre el manejo de esta infección, se añade el hecho de que, en la mayoría de los estudios clínicos, rara vez, se estudia la susceptibilidad antimicrobiana pretratamiento, la cual permitiría una adecuada evaluación de la eficacia del mismo y adicionalmente planear el próximo tratamiento para aquellos pacientes en quienes fracasa el esquema terapéutico utilizado (37) y de esta manera poder hacer las recomendaciones para el tratamiento de la infección en el paciente individual.

Para erradicar *H. pylori*, el esquema terapéutico debería basarse en los resultados de ensayos clínicos que incluyan pruebas de susceptibilidad, utilizando biopsias de la mucosa gástrica del paciente y si no es posible, teniendo en cuenta las tasas de éxito de las diferentes terapias estudiadas localmente o la experiencia verificada del médico tratante.

No disponer de la información sobre resistencia pretratamiento es un inconveniente que impide evaluar el impacto de la resistencia, sobre la eficacia del esquema utilizado en el ensayo clínico y así mismo sobre la aparición de resistencia secundaria para poder explicar los fracasos del tratamiento (37). Cuando no se cuenta con estos datos, la estrategia para buscar las terapias adecuadas de erradicación de *H. pylori*, se ha basado en iniciar tratamientos empíricamente en busca del acierto o el fracaso y, algunos expertos recomiendan inicialmente “ensayar” terapias potenciales en estudios piloto con un pequeño número de pacientes y si se identifica un éxito razonable, entonces se prosigue a realizar un ensayo clínico, con mayor número de pacientes (38). Un concepto fundamental al enfrentar *H. pylori* es considerar que es una infección y, como tal, entenderla como curable (37). En este contexto, el mínimo éxito esperado debe ser del 95% para que sea considerado excelente, como recientemente fue expuesto por expertos, al sugerir una calificación de los tratamientos con base en la tasa de curación de la infección por intención de tratar que va desde grado A con tasa mayor del 95%, grado B (90 a 94%), grado C (85 a 89%), grado D (81-84%) hasta grado F o inaceptable, con tasa de curación menor del 80% (39). Expertos consideran que para lograr este umbral mínimo de éxito, se requieren ensayos clínicos, con suficiente número de pacientes, utilizando dos métodos diferentes (37). El primero es demostrar equivalencia con el tratamiento estándar utilizando la diferencia de la tasa de erradicación con el límite inferior del intervalo de confianza del 95% ( $\delta$ ) el cual debe ser menor del 10% para que se considere equivalente y, el segundo método es que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% sea superior a 80% para considerar que la nueva terapia es eficaz. Para suponer que una terapia es eficaz, con una estimación puntual de 90%, se necesitan por lo menos 80 pacientes para determinar si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% es superior a 80% (37).

El primer esquema de erradicación, que demostró de manera confiable una tasa de curación mayor al 90% fue la triple terapia “clásica” (TTC) compuesta por sales de bismuto, metronidazol y tetraciclina sin inhibidor de la secreción de ácido, administrada durante 14 días (40). Sin embargo, su eficacia era menor en áreas con alta resistencia al metronidazol.

En 1997 se llevó a cabo el primer consenso de Maastricht (41) y la recomendación del mismo fue que las terapias de erradicación de *H. pylori* debían tener una tasa de éxito mayores al 80% y el tratamiento de elección fue la triple terapia que hemos venido utilizando desde entonces: un inhibidor de la bomba de protones, y dos de tres antibióticos: Metronidazol (o tinidazol) o claritromicina y amoxicilina. Esta triple terapia estándar (TTE) fue descrita por primera vez por Barzola y col de Italia (42). Posterior a

Maastricht I, diversas asociaciones científicas y expertos de todo el mundo siguieron considerándola la piedra angular del tratamiento para esta infección (43-46). En los últimos diez años, esta recomendación no ha cambiado y fue ratificada por el tercer consenso de Maastricht (12), como también recientemente por el Colegio Americano de Gastroenterología (47). Sin embargo, en el Consenso de Maastricht III, se reconoció que la resistencia a la claritromicina y al metronidazol era un problema cada vez más frecuente en diversos países pero que en otros se mantenía en niveles que no influían en el éxito terapéutico y por ello se consideró que no debería ser abandonada (12). Las tasas de éxito iniciales de esta triple terapia (superiores al 90%) han venido disminuyendo de manera notoria y progresiva en diversas partes del mundo, llegando a valores actuales entre 57 a 73% en terapias de siete días y de 67 a 79% con terapias de 10 días (48). Esta notable declinación de su eficacia, no se ha encontrado solamente en los estudios americanos, sino también en muchos otros países, por ejemplo, en Italia se encontró recientemente que su éxito fue de 77% en esquemas de 10 días (49), siendo estadísticamente similar al 81,7% para las de diez días y al de 80% para siete días, encontrados en otro estudio (50). No obstante la pérdida de eficacia de esta triple terapia, los médicos de cuidado primario y gastroenterólogos de varias partes del mundo, frecuentemente la formulan (51, 52). La causa de esta caída en la eficacia, se atribuye al aumento de la resistencia a la claritromicina y al metronidazol (12).

En Colombia, de manera consistente, se han documentado altas tasas de resistencia, para metronidazol (53-55) y recientemente para claritromicina con una tasa por encima del 20% (55). Hace más de una década, utilizando E-test, la resistencia a metronidazol fue superior a 80% y recientemente superior a 70% en dos estudios que igualmente utilizaron E-test. Aunque esta prueba sobrestima la resistencia al metronidazol (54), el análisis de la probable magnitud de la sobreestimación, indica que aún así, sigue estando por encima del 40% (54), que es el límite máximo recomendado por Maastricht III para utilizar el metronidazol (12). El límite máximo para utilizar claritromicina es del 15-20% (12). Adicionalmente a la resistencia primaria a claritromicina, esta se aumenta dramáticamente, cuando la TTE fracasa (resistencia secundaria) (56, 57), por lo cual en el tratamiento de rescate, no debe incluirse claritromicina si esta fue utilizada en el tratamiento inicial (12, 58). Ante el creciente aumento de la resistencia a claritromicina y el fracaso de la TTE, han aparecido otras terapias alternativas de segunda elección o terapias de rescate, como son las terapias cuádruples que consisten en adicionar un IBP a la terapia clásica de bismuto, tetraciclina y metronidazol, durante 7 a 14 días (12, 13, 16), cuyo éxito varía entre 57 a 91%, con promedio de 77% (59). Cuando la resistencia a clari-

tromicina es menor de 15%, la eficacia de la terapia cuádruple durante siete días es similar a la TTE de siete días, con tasas de erradicación de 82% y 78% respectivamente (60). Como terapia de rescate, después de un primer tratamiento fallido, la eficacia es similar si se administra durante 7, 10 ó 14 días, y sus valores son 74%, 72% y 81% respectivamente (59). Los inconvenientes de esta terapia cuádruple son el gran número de tabletas al día, que afecta su adherencia y la no disponibilidad del bismuto en todas partes. Por lo que se ha desarrollado una nueva forma de la terapia cuádruple que consiste en incluir en una misma cápsula biscalitrato de bismuto, metronidazol y tetraciclina, la cual se toma tres veces al día, acompañada de un IBP dos veces al día (61). En USA su eficacia es de 87,7% (61) y en Europa de 93% (62).

En Colombia, teniendo en cuenta la alta tasa de resistencia a metronidazol, se ha ensayado una terapia cuádruple con furazolidona, durante diez días, OTAF 10 (omeprazol, tetraciclina, amoxicilina y furazolidona), lográndose una tasa de erradicación del 80% (63). A pesar de las frecuentes recomendaciones de incluir la furazolidona en terapias de erradicación cuando otras terapias han fracasado, teniendo en cuenta mínima resistencia y eficacia de los esquemas que la incluyen (12, 13, 16, 64, 65) y los múltiples trabajos realizados en diversas partes del mundo (66-77), recientemente se ha enfatizado sobre la seria toxicidad de este medicamento, que incluye su capacidad para causar tumores en animales inferiores al producir genotoxicidad (78-80); consideramos que no debería utilizarse hasta aclarar si los humanos podrían tener riesgos similares. No obstante, se siguen haciendo trabajos con este medicamento. En el último trabajo revisado (77), la tasa de efectos adversos se produjo en 85% de los pacientes y la tasa de éxito fue del 100% cuando los pacientes habían tenido un tratamiento previo fallido con un esquema que no tuviera furazolidona, versus 75% si habían fallado a un esquema previo que tuviera este antimicrobiano.

Por los inconvenientes actualmente existentes con la TTE, la comunidad gastroenterológica mundial, tiene el reto de erradicar *H. pylori* utilizando esquemas que sean bien tolerados, económicos y altamente eficaces cuando exista resistencia a metronidazol y claritromicina. Filosóficamente, lograr una terapia con estas características sería como el "Santo Grial" de las terapias contra *H. pylori* (37). Ante esta realidad, autores italianos desarrollaron la terapia secuencial, la cual fue superior a la TTE, con una eficacia de 89% versus 77% cuando se hizo el análisis por intención de tratar (81). Metanálisis recientes han concluido igualmente que esta terapia tuvo una eficacia cruda de 93,4% versus 76,9% con la triple terapia (82). Esta terapia secuencial consiste en la administración de un inhibidor de bomba de protones durante diez días, acompañado durante los primeros cinco

días de amoxicilina 1 gramo dos veces al día y desde el día 6 al día 10, este antibiótico es reemplazado por la combinación de claritromicina 500 mg dos veces al día más tinidazol 500 mg dos veces al día (81). Una desventaja de este esquema es que incluye amoxicilina y por lo tanto no se podría administrar en casos de alergia a la penicilina. Así mismo, cuando hay importante resistencia tanto a claritromicina como a metronidazol los expertos recomiendan no utilizarla (16, 81-83). En una de las investigaciones pioneras de esta terapia, *H. pylori* no se erradicó en ninguno de los cuatro pacientes cuando este era resistente a ambos antibióticos (81), aunque por el pequeño número de pacientes con esta situación se necesitarían estudios adicionales. En casos de resistencia solamente a claritromicina, esta terapia erradicó la infección en el 90%, en contraste con 28,6% de los que reciben la triple terapia estándar (81). Se desconoce el mecanismo por el cual se mantiene el éxito de la misma, pero se considera que la utilización secuencial de los antibióticos, iniciando con amoxicilina, produciría inicialmente disminución de la carga bacteriana y en segundo lugar, debilitamiento de la pared bacteriana de *H. pylori*, produciendo un desequilibrio osmótico que afecta a la bacteria, especialmente en fase de crecimiento impidiendo de esta manera el desarrollo de las bombas de expulsión de antibióticos que sería un importante mecanismo de resistencia a la claritromicina ya que el microorganismo evitaría la unión de este antibiótico a sus ribosomas (81, 84). Recientemente, se ratificó que esta “bomba de expulsión” de antibióticos es una estructura constitutiva que participa de manera importante en la resistencia de la claritromicina (85), además de las mutaciones puntuales que ocurren en el gen RNAr 23S en donde los cambios más frecuentes relacionados con resistencia son la sustitución de la adenina por una citosina o guanina en las posiciones 2142 (A2142C, A2142G) o por una guanina en la posición 2143 (A2143G) (35). De esta manera, la lesión en la pared bacteriana, causada por la amoxicilina, evitaría que la bacteria expulsara la claritromicina cuando llega en la segunda fase del tratamiento y por lo tanto ejercerá su efecto en el ribosoma bacteriano.

La principal experiencia con esta terapia secuencial proviene de Italia, aunque recientemente, Sánchez Delgado y col de España (86), encontraron que el éxito de esta terapia en su población fue de 84% por intención de tratar y 90% por protocolo. En Corea la terapia secuencial fue eficaz en 80,8% (87). Estos resultados con la terapia secuencial por fuera de Italia, así como su pobre eficacia en casos de resistencia dual, implican que sería necesario que en cada país se estudie su desempeño, antes de utilizarla empíricamente.

La terapia concomitante es otra terapia “cuádruple de rescate” que contiene tres antibióticos sin bismuto, con duración de tres a seis días, la cual fue introducida antes que la terapia secuencial (16, 88-91).

Las combinaciones de antibióticos utilizadas en estas terapias son variables e incluyen: amoxicilina, claritromicina y metronidazol o tinidazol y amoxicilina, metronidazol y roxitromicina.

En un reciente metanálisis, se demostró que la terapia concomitante fue más eficaz por intención de tratar, que la TTE 90% (IC 95% 86,8-93,6%) versus 79% (IC 95% 67,8-87,1%) (83) y en Taiwán, en un reciente estudio, aleatorizado, se comparó la terapia secuencial de diez días con una terapia concomitante de siete días y se encontró una tasa de erradicación similar: 89% vs. 87% por intención de tratar y 93% vs. 91% por protocolo (92). Con base en los resultados de los dos estudios, los autores del metanálisis (83) consideran que por su eficacia, corto periodo de duración y menos complejidad que la secuencial, la terapia concomitante sería una alternativa, aunque consideramos que se necesitan más estudios y posiblemente ampliar su duración en busca de una eficacia mayor del 95%, como es el objetivo en el tratamiento de las infecciones bacterianas en general. Al igual que la terapia secuencial, esta terapia puede tener pobre rendimiento en casos de resistencia simultánea a metronidazol y a claritromicina.

Con una adecuada adherencia al esquema prescrito, la resistencia de *H. pylori* pretratamiento es el factor más importante del fracaso terapéutico (93).

Otro antibiótico que ha emergido en reemplazo de la claritromicina, es la levofloxacina, en triple terapia, asociada a amoxicilina en las dosis usuales y un IBP dos veces al día (12). Levofloxacina es una quinolona, isómero de ofloxacina con un amplio espectro de actividad contra algunas bacterias Gram positivas y Gram negativas (94,95). Su actividad antibacteriana se basa en la inhibición de la topoisomerasa II (96, 97). Administrada oralmente es rápida y casi completamente absorbida con biodisponibilidad de 100%, tiene vida media de 9 a 16 horas, con excreción predominantemente renal, con pocos efectos colaterales (98, 99). Los esquemas con este antibiótico han demostrado eficacia superior al 85% en esquema de primera línea de siete a diez días (98) e incluso con tratamientos de cuatro días con tasas de erradicación superiores al 90% (99). Los esquemas de triple terapia con este antibiótico, se han utilizado tanto en terapias de primera línea (100-102), como de segunda línea (103-106) y de tercera línea (107, 108).

En terapias de primera línea, la eficacia informada ha sido en promedio de 90% variando desde de 84% (100), 87% (101) a 96 % (102); combinada con claritromicina tiene eficacia similar cuando la resistencia a esta última no es alta (101, 102).

En terapias de rescate de segunda línea, la tasa de éxito varía desde 75% (104) a 77 % (105) cuando *H. pylori* es susceptible y de 33% cuando es resistente (104). En uno de

los estudios que la utilizó como terapia de segunda línea, el éxito fue de 67% en esquema de siete días y de 87,5% en el de diez días ( $p=0,004$ ) (106).

La dosis de 500 mg una vez al día ha demostrado que tiene eficacia similar a la dosis de 500 mg dos veces al día en terapia de segunda línea después de fracaso de la triple terapia estándar con claritromicina (103). En este trabajo, las tasas de erradicación por intención de tratar con ambas dosis fueron 79,6% y 80% respectivamente. En terapias de rescate de tercera línea, la tasa de erradicación varía de 60% (97) a 70% (108).

Los pacientes alérgicos a la penicilina son un grupo de difícil manejo, con opciones terapéuticas muy reducidas, dada la importancia de la amoxicilina como antibiótico clave en la erradicación de *H. pylori*. Para estos pacientes, consideramos que una buena opción sería una terapia triple durante siete a diez días, cambiando amoxicilina por levofloxacina (500 mg una o dos veces al día) más claritromicina 500 mg dos veces al día más el IBP, cuya eficacia es del 87%, en población general (98). Otra posibilidad sería una triple terapia que incluya claritromicina, metronidazol e IBP (109). Aunque una limitación de esta última recomendación es la resistencia a claritromicina y metronidazol. En los sitios en donde esté disponible el bismuto, otra alternativa puede ser la terapia cuádruple con este medicamento (IBP, sal de bismuto, metronidazol y tetraciclina) (109).

No obstante la eficacia demostrada con este antibiótico, el aumento en su utilización para otras infecciones, la prevalencia de la resistencia es importante en algunos países: 15% en Japón (110), 8,8% en Alaska (111) y 17% en Francia (112). Al igual que con claritromicina, después de falla con el tratamiento, también se han observado altas tasas de resistencia con las quinolonas (113).

Con respecto al momento en el cual es necesario realizar cultivos y pruebas de susceptibilidad que guíen los futuros tratamientos hay controversia. La pregunta sería ¿cultivar o no cultivar? (114).

A diferencia de la dispepsia funcional, hay situaciones en las que la erradicación de *H. pylori* definitivamente es necesaria como linfomas MALT, úlceras pépticas, antecedentes de cáncer gástrico previo (gastrectomía parcial o resección endoscópica de cánceres tempranos) (93). En estos escenarios, se debería recurrir a las diferentes terapias de rescate de manera progresiva hasta lograr la erradicación. En el Consenso de Maastricht III (12), se consideró que después del segundo tratamiento empírico, el próximo debería basarse en los resultados del cultivo y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (12). Algunos autores han comparado la estrategia de un esquema de segunda línea, basado en el cultivo versus tratamiento empírico y ha encontrado que, en el primer caso, la tasa de erradicación fue del 86% versus 63% cuando no se tuvo en cuenta el

cultivo (115). Resultados similares han sido encontrados en otras investigaciones, con tasas de éxito finales de 95% (116). Sin embargo, varios autores han prescrito de manera empírica tres o cuatro tratamientos de rescate consecutivos, logrando una eficacia final acumulativa después de las mismas en prácticamente todos los pacientes (98-99%) (117, 118). En un estudio prospectivo de un único centro, en el cual se incluyeron 500 pacientes, se demostró que utilizando cuatro esquemas sucesivos de terapia empírica, la infección fue curada en el 99,5% de los pacientes con lo cual la importancia del cultivo hubiera sido marginal como consideran los autores (119).

Si se realizan cultivos y pruebas de susceptibilidad después del segundo tratamiento empírico fallido y el tercer tratamiento se basa en los resultados de susceptibilidad, se obtiene éxito en el 99% (120). Recientemente en Grecia (108), siguiendo parte de las recomendaciones de Maastricht III y teniendo en cuenta la resistencia a claritromicina inferior al 20%, se realizó un estudio iniciando triple terapia estándar durante diez días (OAC), seguida empíricamente por terapia cuádruple de rescate durante diez días (cuádruple con bismuto) y por no tener la disponibilidad del cultivo, se apartaron de esta recomendación, y la tercera terapia (segunda de rescate), se hizo empíricamente con una triple terapia, durante diez días, cambiando la claritromicina por levofloxacina (500 mg dos veces), obteniéndose una tasa de erradicación de 70% y acumulativa final de 90% de los 540 pacientes por intención de tratar y por protocolo del 98% (108). Este estudio demuestra que, sin necesidad de cultivo, la tasa de erradicación final fue excelente, desafiando las recomendaciones de Maastricht III (12). Sin embargo, sería necesario realizar un estudio, en el cual siguiendo las recomendaciones de ese consenso, se comparara el tercer esquema con base en pruebas de susceptibilidad versus la manera empírica.

Otro aspecto considerado sobre las pruebas de susceptibilidad es si estas deberían realizarse antes del primer tratamiento y al respecto la evidencia es contradictoria. En un estudio con más de 240 pacientes, se comparó la eficacia del tratamiento utilizando o no pruebas de susceptibilidad y se concluyó que no hubo diferencias significativas (121). Sin embargo, en otros dos estudios, se encontró lo contrario (122, 123), demostrando que las pruebas de susceptibilidad pretratamiento fueron útiles para elegir el mejor tratamiento.

Aunque varios expertos consideran que la utilidad del cultivo puede ser mínima o marginal (98, 108), otros lo consideran costo-eficaz (122, 124). Con base en las publicaciones discutidas previamente, consideramos que las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana tienen algunas limitaciones, como son el costo, no ampliamente disponibles en todos los hospitales e incluso países, tasas de éxito

variables para recuperar *H. pylori* de las muestras gástricas y necesidad de endoscopia para tomar las muestras del estómago. Además la resistencia in vitro al metronidazol, no predice que así ocurrirá in vivo (125). Sin embargo, es necesario que en cada región se conozcan las características de resistencia para poder elegir el tratamiento empírico inicial; se necesitan más estudios comparativos aleatorizados y doble ciego que comparen la utilidad del cultivo en los diferentes escenarios de controversia para definir el lugar de esta herramienta clásicamente útil en las demás enfermedades infecciosas bacterianas. Consideramos que se necesita seguir investigando y mejorando los métodos de cultivo y recuperación de *H. pylori*, ya que siendo una enfermedad tan prevalente, con serias consecuencias, es necesario disponer del arsenal diagnóstico y terapéutico necesario para enfrentarla de manera similar a otras enfermedades infecciosas y no continuar investigando tratamientos con el método ensayo-error.

Otros antibióticos que se han utilizado en terapias de rescate son rifabutina (93, 126) y furazolidona como ya se mencionó. Con respecto a la rifabutina hay argumentos claros en contra de su utilización en terapias de erradicación de *H. pylori*. Los esquemas que la incluyen dan eficacia inferior a la lograda con levofloxacina 85% vs. 45% (126); puede producir mielotoxicidad irreversible, es costosa y en la actualidad se considera la piedra angular del tratamiento para *Mycobacterium tuberculosis*, especialmente en pacientes VIH positivos y su amplio uso puede generar cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes (127, 128). Las diferentes opciones terapéuticas y sus componentes, se muestran en la tabla 2.

Los numerosos trabajos de investigación sobre tratamiento para *H. pylori* reflejan la seria dificultad que tienen los gastroenterólogos para su erradicación. Los tratamientos que inicialmente fueron eficaces progresivamente van perdiendo su tasa de éxito conforme el microorganismo desarrolla resistencia a los antimicrobianos, hasta el punto de que se han informado casos de *H. pylori* incurable o no erradicable después de más de cuatro tratamientos fallidos (129).

Un interesante enfoque para mejorar la eficacia de los antibióticos en la infección por *H. pylori* es la utilización de sistemas gastro-retentivos utilizando nanopartículas en sistemas mucoadhesivos, con el fin de evitar que los antibióticos se desplacen rápidamente del estómago y puedan ejercer un mayor efecto tópico (130). Utilizando partículas entre 550 y 900 nm el porcentaje de atrapamiento dentro del estómago con amoxicilina, claritromicina y omeprazol fueron 60 a 90% (130). La propuesta de este sistema de liberación es una esperanza para optimizar el tratamiento de *H. pylori*.

**Tabla 2.** Opciones terapéuticas para erradicar *H. pylori*.

<b>Terapia triple clásica: 7 a 10 días</b>
Subsalicilato de bismuto, tetraciclina 500 mg (3v/día), metronidazol 500 mg (3v/día)
<b>Terapia triple estándar: 7 a 10 días</b>
IBP dos veces al día, amoxicilina 1g (2v/día), claritromicina 500 mg (2v/día) o metronidazol 500 mg (3v/día)
Eficacia actual (en donde se le ha estudiado): 57 a 73% (7 días), 67 a 79% (10 días)
Inconvenientes: no utilizarla en áreas con resistencia a claritromicina >20% y/o metronidazol >40%
<b>Terapia cuádruple: 7-10 días</b>
IBP dos veces al día + terapia triple clásica
Eficacia: 7-10 días: 74%
Inconvenientes: múltiples tabletas, menor adherencia
<b>Terapia cuádruple en una sola cápsula: 10 días</b>
Una cápsula con bismuto biscalitrato+metronidazol+tetraciclina más IBP dos veces al día
Eficacia: USA 87% Europa 93%
Inconvenientes: no está comercializada
<b>Terapia secuencial: 10 días.</b>
IBP dos veces al día 10 días
Amoxicilina 1g (2v/día) primeros cinco días
Claritromicina 500 mg (2v/día) + tinidazol 500 mg (2v/día): últimos cinco días
Eficacia: 80-93%
Inconvenientes: resistencia dual (claritromicina/metronidazol)
<b>Terapias concomitantes (terapias cuádruples sin bismuto): 7 a 14 días</b>
IBP (2v/día), amoxicilina 1g (2v/día), claritromicina 500 mg (2v/día) y tinidazol 500 mg (2v/día) o metronidazol 500 mg (2v/día)
Eficacia: 91,7%
<b>Triples terapias con levofloxacina: 7 a 10 días</b>
IBP (2v/día), amoxicilina 1g (2v/día), levofloxacina 500 mg (1 a 2v/día) o 250 mg (2v/día)
Eficacia:
Primera línea 84 a 96%, promedio 90%
Segunda línea: 60% a 94%, promedio 80%
Tercera línea: 60% a 70%
<b>Alérgicos a penicilina</b>
Levofloxacina 500 mg dos veces al día 7 días
Claritromicina 500 mg dos veces al día 7 días
IBP dos veces al día 7 días
Eficacia: 87%
Claritromicina 500 mg dos veces al día
Metronidazol 500 mg tres veces al día
IBP dos veces al día
Inconvenientes: alta resistencias a claritromicina y metronidazol.

## CONCLUSIONES

1. La infección por *H. pylori* debe tratarse como cualquier otra enfermedad infecciosa, siendo necesario tener en cuenta la identificación de resistencia/susceptibilidad en cada región. Consideramos necesario verificar la erradicación en todos pacientes tratados 4-6 semanas después de terminar el tratamiento y más aún en los pacientes con las patologías orgánicas definidas (diferentes a dispepsia funcional).
2. Las opciones empíricas de tratamiento de *H. pylori* incluyen terapias triples como la estándar, triples con levofloxacina, terapias secuenciales, terapias concomitantes y terapias cuádruples. En diferentes situaciones el orden de utilización depende de las experiencias locales, pero todas pueden ser incluso de primera línea excepto las cuádruples que hasta el momento se siguen considerando de rescate.
3. Las tasas de erradicación de los esquemas actualmente utilizados de manera empírica para erradicar *H. pylori* son inferiores al 90%.
4. La triple terapia estándar (IBP + amoxicilina + claritromicina/metronidazol) ha perdido notablemente la eficacia en la mayoría de los países en donde se le ha investigado recientemente. Sigue siendo útil en poblaciones con bajas tasas de resistencia a la claritromicina/metronidazol y polimorfismos del CYP2C19 de metabolizadores lentos como el Japón por ejemplo. Esto implica que para declarar no eficaz esta terapia debe demostrarse en cada país.
5. La terapia secuencial de mayor difusión en el momento (IBP diez días, amoxicilina 5 días y claritromicina + tinidazol cinco días), no tiene alta eficacia en todos los sitios y no sería una buena elección en donde exista alta resistencia a la claritromicina y al metronidazol.
6. La terapia dual con altas dosis de amoxicilina y de IBP está resurgiendo como una terapia con tasas de erradicación aceptables en países como Japón, que tienen el polimorfismo de metabolizadores lentos en el CYP2C19.
7. Los ensayos clínicos siempre deberían incluir la determinación de resistencia antibiótica de *H. pylori* pretratamiento con el fin de poder determinar la utilidad de los antibióticos prescritos en futuros tratamientos.
8. En general, de acuerdo a las actuales recomendaciones de Maastricht III, la estrategia de erradicación empírica debería contemplar terapias de primera y segunda línea y si hay fracaso, la próxima terapia debería basarse en los resultados del cultivo; sin embargo, esta recomendación recientemente fue desafiada, logrando adecuadas tasas de erradicación, con una tercera terapia triple con levofloxacina, sin necesidad de utilizar el cultivo para

guiar esta última. Para Colombia no tenemos una estrategia terapéutica definitiva, basada en estudios locales, aunque se esperan los resultados de ensayos clínicos (Otero, Trespalacios). Nuestro enfoque terapéutico consiste en iniciar terapia triple estándar, verificar la erradicación con antígenos fecales, si hay fracaso terapéutico dar empíricamente triple terapia con levofloxacina, verificar la erradicación y si no funciona, terapia cuádruple concomitante o hacer cultivos, si están disponibles, específicamente si se tienen los recursos económicos para el mismo.

9. Los esquemas que tienen levofloxacina han demostrado eficacia bien sea como terapia inicial (primera línea) o como terapia de rescate en 2da, 3a y 4a línea. Sería una opción para los alérgicos a la penicilina.
10. Es necesario que en cada región, se adopten terapias secuenciales locales escogiendo sus componentes, con base en el conocimiento de las pruebas de susceptibilidad y farmacocinética de los antimicrobianos.

## Contribución específica de los autores

Garantizador del artículo: William Otero, MD, quien tuvo la idea original, diseñó la organización del mismo y revisó críticamente la literatura. Trespalacios AA, MSc, y Otero E, MD, revisaron y complementaron el manuscrito. Todos los autores aprobaron el contenido del documento final.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Agradecimientos

Al doctor Héctor Sandoval y a la doctora Catalina Torres por la lectura crítica del manuscrito y por las sugerencias sobre el mismo.

## REFERENCIAS

1. Fallush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003; 299: 1582-5.
2. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu HA, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445: 915-18.
3. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
4. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 205-14.

5. Suebaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002; 347: 1175-86.
6. Report of the Digestive Health Initiative International Update. Conference on *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1997; 113 (Suppl): S4-S8.
7. Saad R, Chey W. A clinician's guide to managing *Helicobacter pylori* infection. Clev Clin J Med 2005; 72: 109-124.
8. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*: the size of the problem. Gut 1998; 43: S6-S9.
9. Otero W, Gómez M, Trespalacios AA. *Helicobacter pylori*: después de todo. Temas escogidos de gastroenterología. Asociación Colombiana de Gastroenterología 2007: 43-56.
10. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and metatanalysis. Helicobacter 2008; 13: 323-40.
11. Stasi R, Satparwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009; 113: 1231-40.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III consensus report. Gut 2007; 56: 772-81.
13. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2007; 133: 985-1001.
14. Ishack RAH, Awad GAS, Mortada ND, Nour SAK. Preparation in vitro and in vivo evaluation of stomach specific metronidazole loaded alginate beads as local anti *Helicobacter pylori* therapy. J Control release 2007; 119: 207-14.
15. Graham DY, More MP. Variability in the outcome of treatment of *Helicobacter pylori* infection: a critical analysis. En: Hunt RH, Tytgat GNJ (edit) *Helicobacter pylori*: basic mechanisms to clinical cure Dordrecht Kluwer Academic Publisher 1994. p. 426-40.
16. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008; 5: 321-31.
17. Erah P, Goddard A, Barrett D, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. J Antimicrobial Chemotherapy 1997; 39: 5-12.
18. Lewis K. Persisted cells, dormancy and infectious disease. Nature Rev. Microbiol 2007; 5: 48-56.
19. Coticchia JM, Sugawa C, Tran VR, Gurrola J, Wowalski E, Carron MA. Presence and density of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer. J Gastrointest Surg 2006; 10: 883-889.
20. Scott D, Weeks D, Melchers K, Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori*. Gut 1998; 43: S56-S60.
21. Midolo PD, Turnidge JD, Lambert JR. Bactericidal activity and synergy studies of proton pump inhibitors and antibiotics against *Helicobacter pylori* in vitro. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 331-7.
22. Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, Shaw PN, Idstrom JP, Cederberg C, et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin and clarithromycin in lumen gastric juice. Gastroenterology 1996; 111: 358-67.
23. Treiber G, Malfertheiner P, Klotz U. Treatment and dosing of *Helicobacter pylori* infection: when pharmacology meets clinic. Expert Opin 2007; 8: 329-50.
24. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Chise K, Masafumi N, Mutsuhiro I, et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. Helicobacter 2007; 12: 317-23.
25. Villoria A, García P, Clavet X, Gisbert JP, Vergara EM. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. Standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 868-77.
26. Horai Y, Kimura M, Furuie H, Matzuguma K, Irie S, Koga Y, et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 793-803.
27. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1467-75.
28. Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Ikuma M, Kajimura M, et al. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for *Helicobacter pylori* infection after standard triple therapy. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63: 743-9.
29. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kutiyama S, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutics regimen for eradication of *H. pylori*. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 521-8.
30. Oasim A, O'Morain O, O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* eradication: role of individual therapy constituents and therapy. Fun Clin Pharmacol 2008; 43-52.
31. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(Suppl 3): 27-36.
32. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, et al. Treatment strategy to eradicate *Helicobacter pylori*: impact of pharmacogenomics-based acid inhibition regimen and alternative antibiotics. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 2701-17.
33. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. Int J Clin Pharmacol 2006; 44: 297-302.
34. Saitoh T, Fukusshima Y, Otsuka H, et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole, and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1811-7.
35. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 280-322.
36. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, Kawai K, Hirose K, Hito H, et al. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on

- H. pylori* eradication success. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 171-6.
37. Hopkins RJ. In search of the Holy Grail of *Helicobacter* remedies. *Helicobacter* 2001; 6:81-3.
  38. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved. Sequential therapy and beyond. *Drugs* 2008; 68: 725-36.
  39. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007; 4: 257-8.
  40. George LL. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. *Med J Aust* 1990; 153: 145-9.
  41. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41: 8-13.
  42. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, Pozzato P, Roda A, Roda E. Short term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 773-77.
  43. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori*. Ad Hoc Committee on practice parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-8.
  44. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1-12.
  45. Bytzer P, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* *Helicobacter* 2005; 10(Suppl 1):40-46.
  46. Wolle K, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 315-24.
  47. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-25.
  48. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 985-1001.
  49. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-63.
  50. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, Gasbarrini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: The HYPER study. *Gut* 2007; 56: 475-9.
  51. Sharma VK, Howden CW. A national survey of primary care physician's perceptions and practice related to *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 326-31.
  52. Shirin H, Birkenfeld S, Shevah O, Levine A, Epstein J, Boaz M, et al. Application of Maastricht 2-2000 guidelines for the management of *Helicobacter pylori* among specialists and primary care physicians in Israel: are we missing the malignant potential of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 322-5.
  53. Gutiérrez O, Otero W. Resistencia de *Helicobacter pylori* al Metronidazol en Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 1998; 12: 31-5.
  54. Henao S, Otero W, Ángel LA, Martínez J. Resistencia Primaria a metronidazol en aislamientos de *Helicobacter pylori* en pacientes adultos de Bogotá Colombia *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 10-5.
  55. Trespalacios AA, Díaz G, Mercado M, Muñoz A, Navarro J. *Helicobacter* 2007; 12: 452 Abstract No.: P130.
  56. Adamek RJ, Suerbaum S, Pfaffenbach B, Opferkuch W. Primary and acquired *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin-influence on treatment outcome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 386-9.
  57. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduces selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 67-70.
  58. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapy fails. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1047-57.
  59. Gisbert JP. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5385-5402.
  60. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. The QUADRATE study. *Gastroenterology* 2002; 123: 1763-9.
  61. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, B. Nguyen, Osato M, Spenard J. 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: 562-7.
  62. O'Morain C, Borody T, Farley A, de Boer WA, Dallaire C, Schuman R, et al. Efficacy and safety of single triple capsules of bismuth biscalcitrato, metronidazole, and tetracycline, given with omeprazole. For the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 415-20.
  63. Gutiérrez O, Otero W, Cardona H, Quintero F. Terapia cuádruple con furazolidona como tratamiento de rescate para la infección por *Helicobacter pylori* *Rev. Col Gastroenterol* 2003; 18: 222-8.
  64. Daghighzadeh, H, Hasan M, Karimi S, Raisi M. One-week versus two-week furazolidone-based quadruple therapy as the first-line treatment for *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1399-1403.
  65. Zaterka S, Eisig JN. Quadruple therapy with furazolidone for retreatment in patients with peptic ulcer disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6224-6227.
  66. Akheri H, Merat S, Hosseini V, Malekzadeh R. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:89-93.

67. Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L, Maev I, Ganskaya Z. Furazolidone-based triple 'rescue therapy' vs. quadruple 'rescue therapy' for the eradication of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1277-82.
68. Sotoudehmanesh R, Malekzadeh R, Vahedi H, Dariani NE, Asgari AA, Massarrat S. Second-line *Helicobacter pylori* eradication with a furazolidone-based regimen in patients who have failed a metronidazole-based regimen. *Digestion* 2001; 64: 222-5.
69. Treiber G, Ammon S, Malferteiner P, Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002; 7: 225-31.
70. Lu H, Zhang DZ, Hu PJ, Li ZS, Lu XH, Fang XC, et al. One-week regimens containing ranitidine bismuth citrate, furazolidone and either amoxicillin or tetracycline effectively eradicates *Helicobacter pylori*: a multicentre, randomized, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1975-9.
71. Liu WZ, Xiao SD, Hu PJ, Lu H, Cui Y, Tytgat GN. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrate bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1519-22.
72. Wong WM, Wong BC, Lu H, Gu Q, Yin Y, Wang WH, et al. One-week omeprazole, furazolidone and amoxicillin rescue therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 793-8.
73. Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, Shiyavoshi F, Alizadeh BZ, Eshraghian MR, et al. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 299-303.
74. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, Opekun AR, Anderson SY, El Zimaity HM. Furazolidone combination therapies for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 211-15.
75. Segura AM, Gutiérrez O, Otero W, Ángel A, Genta RM, Graham DY. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 529-32.
76. Dani R, Queiroz DM, Díaz MG, Franco JM, Magalhaes LC, Méndez GS, et al. Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1647-52.
77. Eisig JN, Silva FM, Navarro Rodríguez T, Malferteiner P, Filho MJP, Saterka S. Efficacy of a 7-day course of furazolidone, levofloxacin, and lansoprazole after failed *Helicobacter pylori* eradication. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 38-43.
78. Tatsuta M, Lash H, Baba M, Taniguchi H. Attenuating effect of the monoamine oxidase inhibitor furazolidone on the anticarcinogenic effect of cysteamine on gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *Int J Cancer* 1991; 48: 605-608.
79. Ahmed HH, El-Aziem SH, Abdel-Wahhab MA. Potential role of cysteine and methionine in the protection against hormonal imbalance and mutagenicity induced by furazolidone in female rats. *Toxicology* 2008; 243: 31-42.
80. De Francesco V, Lerardi E, Hassan C, Zullo A. Furazolidone Therapy for *Helicobacter pylori*: Is effective and safe? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1915-16.
81. Vaira D, Zulo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-63.
82. Jaffri N, 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: 1-9.
83. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four drug, three-antibiotic, non bismuth containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 109-18.
84. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani I, Bertini O, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006; 144: 94-100.
85. Nakagawa I, Matsuzaki J, Nishizawa T, Tsugawa H, Muraoka H, Nakagawa I, et al. Efflux pumps contribute to clarithromycin resistance in *H. pylori*. *AGA 2009; Gastroenterology Suppl 1: Abstract M1051*.
86. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert J, Titó L, Castro M, Ten Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J gastroenterol* 2008; 103: 1-4.
87. Park S, Chun HJ, Kim ES, Patk SC, Jung ES, Lee SD, et al. The 19-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea: Less effective than expected. *AGA 2009, Gastroenterologia Suppl 1: Abstract M1053*.
88. Nagahara A, Miwa H, Ogawa K, Yamada T, Kurosawa A, Ohkura R, et al. Addition of metronidazole to rabeprazole-amoxicillin-clarithromycin regimen for *Helicobacter pylori* infection provides an excellent cure rate with five day therapy. *Helicobacter* 2000; 5: 88-93.
89. Neville PM, Everett S, Langworthy H, Tompkins D, Mapstone NP, Axon ATR, et al. The optimal antibiotic combination in a 6-day *Helicobacter* eradication regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 497-501.
90. Okada M, Nishimura H, Kawashima M, Okabe N, Maeda K, Deo M, et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: influence of resistant strains on treatment outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 769-74.
91. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin, metronidazole, omeprazole clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998; 3: 54-68.
92. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Graham DY. Randomized controlled comparison of sequential and quadruple (concomitant) therapies for *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134: A24.

93. Moayyedi P, Soo, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002096.
94. Schito AM, Schito GC. Levofloxacin, a broad spectrum anti infective: from *Streptococcus pneumoniae* to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemoter* 2004;16 (Suppl 2): 3-7.
95. Candelli M, Nista EC, Carloni E, Pignataro G, Zocco MA, Cazzato A, et al. Treatment of *H. pylori* infection: a review. *Curr Med Chem* 2005; 12: 375-84.
96. Just PM. Overview of the fluoroquinolone antibiotics. *Pharmacotherapy* 1993; 13:4S-17S.
97. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63: 2769-802.
98. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, et al. Levofloxacin-Based Triple Therapy in First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1985-90.
99. Giannini EG, Bilarde C, Dulbecco P, Mamone M, Santi ML, Testa R, et al. Can *Helicobacter pylori* eradication regimens be shortened in clinical practice? An open-label, randomized, pilot study of 4 and 7-day triple therapy with rabeprazole, high dose levofloxacin and tinidazole. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 515-520.
100. Gisbert JP, Fernández M, Molina J, Pérez A, Prieto B, Matos JM, et al. First line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Alimen Pharmacol Ther* 2007; 26: 495-500.
101. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti M, Finizio R, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1985-90.
102. Schrauwen RWM, Jannssen MJR, de Boer WA. Seven-day PPI triple therapy with levofloxacin is very effective for *Helicobacter pylori* infection. *J Med* 2009; 67: 96-101.
103. Cheng HC, Chang WL, Chen WY, Yang HB, WU JJ, Sheu BS. Levofloxacin-containing triple therapy to eradicate the persistent *H. pylori* after a failed conventional triple therapy. *Helicobacter* 2007; 12: 359-63.
104. Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin -based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. *Dig Liv Dis* 2007; 39: 1001-5ç.
105. Gisbert JP, Bermejo F, Castro M, Aisa A, Fernández M, Tomas A, et al. Second Line therapy with levofloxacin after *H.pylori* treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 71-6.
106. Di Caro S, Franceschi F, Mariani A, Thompson F, Raimondo D, Masci E, Testoni A, et al. Second line levofloxacin based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liv Dis* 2009; 41: 480-85.
107. Gisbert JP, Castro M, Bermejo F, Pérez A, Ducons J, Fernández M, Bory F, et al. Third line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 243-7.
108. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistoulas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 21-5.
109. Kwok A, Lam P, Katelaris P, Leong RWL. *Helicobacter pylori* eradication therapy: indications, efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 271-81.
110. Miyachi H, Miki I, Aoyama N, Shirasaka D, Matsumoto Y, Toyoda M, et al. Primary levofloxacin resistance and *gyrA/B* mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter* 2006; 11: 243-9.
111. Carothers JJ, Bruce MG, Hennessy TW, Bensler M, Morris JM, Reasonover AL, et al. The relationship between previous fluoroquinolone use and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44:e5-8.
112. Cattoir V, Nectoux J, Lascols C, Deforges L, Delchier JC, Megraud F, et al Update on fluoroquinolones resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a *gyrA* polymorphism associated with hypersusceptibility. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 389-96.
113. Nishizawa T, Suzuki H, Kurabayashi K, Masaoka T, Muraoka H, Mori M, et al. Gatifloxacin resistance and mutations in *gyrA* after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *Antimicrob Agents Chemoter* 2006; 50: 1538-40.
114. Zullo A, Hassan C, Lorenzetti R, Wins S, Morini S. A clinical practice viewpoint: to culture or not to culture *Helicobacter pylori*? *Dig Liver Dis* 2003; 35: 357-61.
115. Yahav J, Samra Z, Niv Y, Evans CT, Passaro DJ, Dinari G, Shmuly H. Susceptibility-guided vs. empiric retreatment of *Helicobacter pylori* infection after treatment failure. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2316-2.
116. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, Bretagne JF, Courillon A, DE Korwin JD, et al. Second line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Alimen Pharmacol Ther* 2003; 18: 791-7.
117. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Pajares JM. Empirical *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 7-12.
118. Treiber G, Ammon S, Malferttheiner P, Klotz U. Impact of furzolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002; 7: 225-31.
119. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Jimenez-Alonso I, Moreno-Otero R, Pajares JM. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10 year single-centre study of 500 patients. *Alimen Pharmacol Ther* 2008; 27: 346-54.
120. Vicente R, Sicilia B, Gallego S, Revillo MJ, Ducons J, Gomollón F. *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer after two treatment failures: a prospective culture guided study. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 438-42.

121. Neri M, Milano A, Laterza F, Di Bonaventura G, Piccolomini R, Caldarella MP, et al. Role of antibiotic sensitivity testing before first-line *Helicobacter pylori* eradication treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 821-7.
122. Romano M, Mamo R, Cuomo A, DE Simone T, Mucherino C, Iovene MR, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 273-8.
123. Toracchio S, Cellini L, Di Campli E, Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, et al. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1639-43.
124. Breuer T, Graham DY. Costs of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: when does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 725-9.
125. Fischbach IA, Van Zanten SV, Dickason J. Meta-analysis: The efficacy adverse events and the adherence related to first-line anti *Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1071-82.
126. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1469-74.
127. Luccio F, Laterza L, Zagari RM, Cennamo V, Grilli D, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2008; 337: 746-50.
128. Fuccio L, Zagari RM, Bazzoli F. What is the best salvage for patients with *Helicobacter pylori* infection? *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 608-9.
129. Dore MP, Marras J, Maragkoudakis E, Nieddu S, Manca A, Graham DY. Salvage therapy after two or none prior *Helicobacter pylori* treatment failures: the super salvage regimen. *Helicobacter* 2003; 8: 307-9.
130. Ramteke S, Ganesh N, Bhattacharya S, Hain NK. Amoxicillin, clarithromycin, and omeprazole based targeted nanoparticles for the treatment of *H. pylori*. *J Drugs Targ* 2009; 17: 225-34.