



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Helicobacter pylori

y

Medicina basada en la evidencia

Neus Muñoz Gost

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2019

Helicobacter pylori

y

Medicina basada en la evidencia

Tesis para optar al título de doctora

Autora

Neus Muñoz Gost

Director y tutor

Dr. Xavier Calvet Calvo

Programa de Doctorado en Medicina.

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2019



Universitat Autònoma
de Barcelona

Dr. Xavier Calvet Calvo, director y tutor de la tesis

Certifica

Que Neus Muñoz Gost ha realizado el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral titulada “*Helicobacter pylori* y medicina basada en la evidencia” la cual se ha desarrollado en el Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firman el certificado en Barcelona el 5de febrero de 2019

Neus Muñoz Gost

Doctoranda

Xavier Calvet Calvo

Director y tutor de la tesis

A mis padres, sin ellos no habría conseguido ninguno de mis sueños.

DEDICATORIA

A mis padres por todo el amor, cariño y apoyo incondicional que me habéis dado durante todos estos años. Gracias por todo lo que me habéis enseñado, por todos los esfuerzos y sacrificios que habéis hecho por mí. Nada de lo que he logrado hasta ahora, sería posible sin vosotros.

A Carlos, gracias por tu amor, cariño, ayuda, comprensión y por tu apoyo incondicional.

A M^a José, “mi hermana”, gracias por tu amistad y cariño durante tantos años. Hemos demostrado que ni la actividad laboral ni el vivir en diferentes ciudades nos pueden distanciar. Gracias por estar siempre a mi lado.

A Mónica, gracias por tu amistad, cariño, comprensión y apoyo en todos estos años.

A Ramon y Juani por vuestra gran amistad, cariño y vuestro apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han participado en este trabajo y a quienes quiero expresar mi gratitud por el apoyo que me han dado durante estos años.

En primer lugar, quiero agradecer a Xavier Calvet, director y tutor de la tesis, la oportunidad de realizar esta tesis doctoral, también, agradecer toda su ayuda, dedicación, paciencia y apoyo recibido durante todos estos años. Mil gracias por estar a todas horas disponible.

A Ricard Comet, mi tutor de programa de residencia, por sus consejos, ánimos, por su apoyo y por haber contribuido en mi formación como médico internista.

Gracias a Jordi Sánchez, Mireia Baylina, David Suarez, Ignasi Puig y Sheila López Góngora por colaborar en la investigación incluida en esta tesis doctoral.

A todos mis amigos/compañeros de trabajo tanto adjuntos como residentes con los que he tenido el placer de compartir tanto temas profesionales como personales. En especial a Berta, Bea, Malu, Flor, Laura y Claudia que siempre me han animado a seguir con este proyecto.

A mis compañeras del ámbito sociosanitario: Bárbara González, Esperanza Antón, Pilar Sales, Marta Moreno y Carme Nogueras. Gracias por apoyarme durante este proyecto y por todo lo que me habéis enseñado y ayudado en mis inicios como médico adjunta.

A David Cánovas, Jordi Estela, M^a Pau Valenzuela, Loreley Betancourt y a Elena Guilera, por ayudarme a compaginar la residencia con el Máster Oficial que me facilitó el acceso al programa de Doctorado.

A Mónica Mariñosa y a Juli Font por ayudarme a compaginar el horario de las guardias con mi programa de tesis doctoral.

A todos los médicos adjuntos que he conocido durante estos años en la *Coorpooració Hospital Parc Taulí de Sabadell*, por su amabilidad y por la formación que me han ofrecido.

A todos mis compañeros de Urgencias de la *Coorporació Parc Taulí* por su apoyo durante la realización del proyecto de la tesis doctoral.

A la *Universitat Autònoma de Barcelona* por haberme facilitado el proceso necesario para poder realizar esta tesis doctoral.

PRESENTACIÓN

La presente Tesis Doctoral está estructurada siguiendo las directrices de la normativa del RD99/2011 para la presentación de tesis doctorales como un compendio de publicaciones.

Los estudios que conforman esta Tesis Doctoral pertenecen a una misma línea de investigación, dirigida a ofrecer un análisis cualitativo y cuantitativo de la eficacia del tratamiento de segunda línea en la infección por *Helicobacter pylori*. Los resultados de estos estudios han sido recogidos en dos artículos originales publicados en revistas con un factor de impacto global de 5.1 puntos.

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico

ADN: ácido desoxirribonucleico

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

AMO: amoxicilina

BIS: bismuto

CLAR: claritromicina

ECA: ensayos clínicos aleatorizados

E-test: test epsilométrico

ERY: eritromicina

FAM: famotidina

FAR: faropenem

FUR: furazolidona

H. pylori: Helicobacter pylori

IBP: inhibidores de la bomba de protones

IC: intervalo de confianza

ITT: por intención de tratar

LAF: lafutidina

LAN: lansoprazol

LEV: levofloxacino

MET: metronidazol

MOX: moxifloxacino

O: omeprazol

OMS: organización mundial de la salud

PCR: reacción en cadena polimerasa

PAN: pantoprazol

PP: por protocolo

SGT: tratamiento guiado por cultivo

RAB: rabeprazol

RAN: ranitidina

RAN/BIS: ranitidina-bismuto

RIF: rifabutina

TET: tetraciclinas

TIN: tinidazol

VNC: forma viable pero no cultivable

ÍNDICE

Resumen.....	25
Introducción.....	33
1. Descubrimiento de <i>Helicobacter pylori</i>	35
2. Microbiología.....	35
3. Patogenia.....	37
3.1 Factores de colonización de la mucosa gástrica.....	37
3.1.1 Flagelos.....	37
3.1.2 Formación de biopelículas.....	37
3.1.3 Adhesinas.....	38
3.1.3.1 BabA.....	38
3.1.3.2 HpA.....	38
3.1.3.3 SabA.....	39
3.1.3.4 OipA.....	39
3.1.4 Ureasa.....	39
3.1.5 Lipopolisacárido.....	40
3.1.6 <i>Heat Shock Protein</i>	40
3.1.7 Sistema antioxidante de <i>Helicobacter pylori</i>	40
3.1.7.1 NAP(<i>neutrophil activating protein</i>).....	41
3.1.7.2 Catalasa.....	41
3.2 Factores que causan daño tisular.....	41
3.2.1 VacA.....	41
3.2.2 CagA.....	42
3.2.3 IceA.....	42
3.2.4 HtrA.....	43
3.3 Etiopatogenia <i>Helicobacter pylori</i>	43
4. Epidemiología.....	45
5. Clínica.....	45
5.1 Dispepsia.....	47
5.2 Úlcera péptica.....	48
5.3 Carcinoma gástrico.....	49
5.4 Linfoma MALT.....	50
5.5 Manifestaciones clínicas extraintestinales.....	50
5.5.1 Anemia ferropénica.....	51

5.5.2 Déficit vitamina B12.....	51
5.5.3 PTI.....	52
6. Test diagnósticos.....	52
6.1 No invasivos.....	53
6.1.1 Test del aliento.....	53
6.1.2 Serología.....	54
6.1.3 Antígenos en heces.....	55
6.1.4 Técnicas moleculares PCR.....	56
6.2 Invasivos.....	57
6.2.1 Histología.....	57
6.2.2 Cultivo.....	58
6.2.3 Test rápido de ureasa.....	58
7. Tratamiento.....	59
7.1 Indicaciones de tratamiento.....	60
7.2 Fármacos para tratamiento <i>Helicobacter pylori</i>	60
7.3 Prevalencia de resistencias.....	65
7.4 Líneas de tratamiento.....	68
7.4.1 Primera línea de tratamiento.....	68
7.4.2 Segunda línea de tratamiento.....	71
7.4.3 Tercera línea de tratamiento.....	74
7.4.4 Tratamiento tras más de tres fracasos.....	76
7.5 Evidencia sobre el tratamiento guiado por cultivo.....	77
7.6 Estrategias para aumentar la eficacia del tratamiento empírico.....	78
7.7 Resumen de la estrategia terapéutica <i>Helicobacter pylori</i>	79
Hipótesis.....	81
Objetivos.....	85
Artículos.....	89
Resumen global de resultados.....	179
Discusión.....	183
Conclusiones.....	191
Líneas futuras de investigación.....	195
Bibliografía.....	199

RESUMEN

RESUMEN

Los artículos realizados como cuerpo de esta tesis doctoral, han sido realizados por la doctoranda Neus Muñoz Gost en relación a la infección por *Helicobacter pylori*.

Con el título “*Helicobacter pylori* y medicina basada en la evidencia” se agrupan dos revisiones sistemáticas en las que se analizan diferentes aspectos del tratamiento de segunda línea -rescate- para *Helicobacter pylori*.

El tratamiento tras el fracaso de una primera línea -tratamientos de rescate-, no está todavía bien definido. El objetivo es conseguir tasas de curación excelentes (superiores al 90%). Sin embargo, todavía no están bien establecidas las mejores opciones terapéuticas.

Los objetivos de esta tesis doctoral son: 1) realizar una revisión sistemática y metaanálisis sobre el tratamiento de segunda línea del *Helicobacter pylori* para determinar cuáles son los tratamientos que consiguen tasas de erradicación excelentes (superiores al 90%) 2) determinar, mediante técnicas de meta-regresión, cuáles son las características que favorecen estas tasas elevadas de curación. 3) Analizar la prevalencia de resistencias secundarias (tras un primer fracaso del tratamiento) de *Helicobacter pylori* mediante una revisión sistemática.

El primer artículo: “Systematic review, meta-analysis, and meta-regression: Successful second-line treatment for *Helicobacter pylori*” está publicado en la revista *Helicobacter* (Impact factor 4.1). El

objetivo de este estudio fue determinar qué tratamientos de segunda línea lograban excelentes tasas de curación (superiores al 90%). Se evaluaron 115 estudios. Tanto las pautas de tratamiento como las tasas de curación fueron extremadamente heterogéneas. Sólo el 30% de los tratamientos de segunda línea analizados obtuvieron tasas de curación óptimas (superiores al 90%). La meta-regresión no encontró ninguna característica particular de los estudios que se asociara a las tasas excelentes de la curación.

El segundo artículo: “Prevalencia de las resistencias de *Helicobacter pylori* tras el fracaso de una primera línea de tratamiento. Revisión sistemática”. Publicado en la revista Gastroenterología y Hepatología (*Impact Factor* de 1). Se realizó una revisión sistemática para determinar la prevalencia de las resistencias a los antibióticos de *Helicobacter pylori* tras el fracaso de una primera línea de tratamiento. Se identificaron 31 estudios. Se observó que la resistencia secundaria a amoxicilina fue excepcional, en cambio, las resistencias secundarias a claritromicina y metronidazol tras un primer tratamiento, fueron muy elevadas. Estos hallazgos dan soporte a la recomendación de no repetir estos antibióticos (claritromicina/ metronidazol) tras el fracaso de un primer tratamiento.

La aplicabilidad y la importancia de estos estudios es notable ya que la heterogeneidad de los resultados y las pautas de las revisiones sistemáticas, establecen que no existe todavía un tratamiento ideal de rescate. Esto permite sugerir que será necesario implementar las medidas que se han mostrado adecuadas para mejorar la eficacia del tratamiento -

usar una cuádruple terapia, prolongar el tratamiento a 14 días, usar dosis elevadas de IBP (inhibidor de la bomba de protones) y no repetir los antibióticos utilizados en primera línea -excepto amoxicilina- para intentar lograr un éxito de curación superiores al 90%. Estos nuevos tratamientos de rescate deberían ser evaluados en estudios para confirmar que logran tasas de curación excelentes a pesar de la elevada prevalencia de resistencias antibióticas tras un primer tratamiento fallido de *Helicobacter pylori*.

ABSTRACT

The articles on *Helicobacter pylori* treatment and resistances included in this PhD thesis have been performed by the PhD student Neus Muñoz Gost.

The PhD thesis "*Helicobacter pylori* and evidence-based medicine" includes two systematic reviews on the second-line treatment for *Helicobacter pylori*.

Treatment after a first line treatment failure is still not well established, It remains unclear which are the best antibiotic combinations, and which characteristics of second-line treatments could help to achieve excellent cure rates.

The objectives of this doctoral thesis are: 1) to carry out a systematic review and meta-analysis on the second-line treatment of *Helicobacter pylori* to determine which treatments achieve excellent eradication rates (> 90%), 2) to determine, the characteristics that favor excellent cure rates by performing a meta-regression. And 3) to analyze the prevalence of

resistances to antibiotics of *Helicobacter pylori* after a first treatment failure by using a systematic review.

First article: Systematic Review, meta-analysis, and meta-regression: successful second-line treatment for *Helicobacter pylori* was published in *Helicobacter* (Impact factor 4.1). The aim of this study was to determine which second-line treatments achieved excellent cure rates (above 90%). One hundred and fifteen studies were evaluated. Both the schedules evaluated and the cure rates were heterogeneous. Only 30% of the studies analyzed obtained optimal cure rates (above 90%). Meta-regression did not find any particular characteristics of the second-line treatments that were consistently associated to excellent cure rates.

Second article: "Prevalence of *Helicobacter pylori* resistances following failure of a first line of treatment. Systematic review"

Published in *Gastroenterología y Hepatología* (Impact Factor: 1). A systematic review was carried out to determine the prevalence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistances after a first treatment failure. Thirty-one studies were identified. Secondary resistance to amoxicillin was exceptional; the secondary resistance to clarithromycin and metronidazole after a first treatment, however, were very high. These findings support the recommendation of not repeating clarithromycin or metronidazole after the failure of a first treatment.

The applicability and importance of these studies is remarkable since the heterogeneity of the results and the pattern of systematic reviews, establish that there is still no ideal rescue treatment. This suggests that it

will be necessary to implement the measures that have been adequate to improve the efficacy of treatment-use a quadruple therapy, prolong the treatment at 14 days, use elevated doses of PPI (proton-pump inhibitor) and avoiding to repeat the antibiotics used in first-line -except amoxicillin- to try to achieve an infection cure rate above 90%.

INTRODUCCIÓN

1. Descubrimiento de *Helicobacter pylori*

G. Bizzorero, en 1883, visualizó por primera vez “espiroquetas” en la mucosa gástrica de animales. (1) En 1940, Freedberg observó las mismas “espiroquetas” en humanos con patología gástrica. (2) Fue en 1983, cuando finalmente, Marshall y Warren, cultivaron por primera vez un bacilo en el epitelio gástrico, en pacientes con gastritis crónica activa, el cual lo incluyeron en el género *Campylobacter*. (3) Debido a este descubrimiento fueron galardonados con el premio Nobel de Medicina en el año 2005. En 1984, Marshall y Goodwin proponen el nombre de *Campylobacter pyloridis*, por su localización en el píloro. En 1987, para poder adaptarlo gramaticalmente, se modificó su nombre a *Campylobacter pylori*. En 1989, Goodwin, cambió el nombre a *Helicobacter pylori*, ya que descubrió diferencias estructurales importantes respecto al género *Campylobacter*. (4)

2. Microbiología

H. pylori es un bacilo gramnegativo microaerofílico. Mide de 0.5 a 1µm de ancho y 3µm de largo. Tiene entre 2 y 6 flagelos monopolares de hasta 30µm de longitud, que facilitan su movilidad. (Figura 1) (5,6) *H. pylori* puede identificarse por las pruebas de la ureasa, catalasa y oxidasa positivas. La temperatura óptima de crecimiento es de 37°C y para su cultivo se requieren medios enriquecidos con suero o sangre. Este género incluye actualmente más de 20 especies *Helicobacter* no *pylori* descritas tanto en humanos como en animales. (4) Se conocen tres formas diferentes de *H. pylori*: la bacilar viable y cultivable (la más virulenta), la cocoide viable no cultivable (VNC) y la degenerativa no

viable. (7-13) Se ha sugerido que *H. pylori* cuando es sometido a situaciones adversas, como el *pH* alcalino, temperatura elevada, incubación prolongada, tratamiento con IBP (inhibidor de la bomba de protones), antibióticos, óxido nítrico, etc. cambia su forma espiral y pasa a una forma cocoide redondeada, sufriendo cambios tanto en la estructura como en el metabolismo. (Figura 2) (14-18)

Las formas VNC son capaces de colonizar la mucosa gástrica y duodenal, lo que podría tener importancia en la recurrencia de la infección tras el tratamiento erradicador. Existen dos tipos de recurrencia: la recrudescencia, cuando la bacteria es genéticamente igual a la aislada previamente al tratamiento erradicador, y la reinfección cuando es producida por una cepa diferente. Para diferenciar una de otra se requieren técnicas de laboratorio como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa). (19,20) Por lo tanto, la eliminación tanto de las formas bacilares como de las formas cocoides, podría tener un papel esencial para la erradicación de *H. pylori*.



Figura 1. *Helicobacter pylori* tiene flagelos que le ayudan a su movilidad. (6)

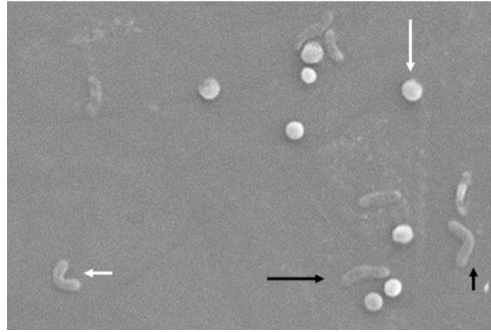


Figura 2. Cambios morfológicos de *Helicobacter pylori*. Forma espiral (flecha negra y larga), forma de V (flecha negra y corta), forma de U (flecha blanca y corta) y forma cocoide (flecha blanca y larga) (18)

3. Patogenia:

H. pylori puede colonizar el epitelio de la mucosa gástrica gracias a los factores de virulencia y a la liberación de sustancias citotóxicas, causando una respuesta inmune y celular en la mucosa gástrica. (21)

3.1 Factores de colonización de la mucosa gástrica

3.1.1 Flagelos

H. pylori tiene 4-6 flagelos unipolares. Éstos permiten una gran movilidad y facilitan el paso de la bacteria a través del moco gástrico. Están formados por dos subunidades poliméricas que se denominan flagelina FlaA y FlaB. Están cubiertos por una doble capa de fosfolípidos. Se han descrito hasta 40 proteínas relacionadas con la estructura flagelar, codificadas por los genes *flaA*, *flgE*, *flgK*, *flgD*, *motA*, *motB* o *fliS*. (22,23)

3.1.2 Formación de biopelículas:

La biopelícula es una matriz extracelular de sustancias poliméricas que produce *H. pylori*. Esta estructura permite una fuerte adhesión al epitelio y

proporciona protección contra los agentes antimicrobianos. La biopelícula puede jugar un papel importante en el fracaso del tratamiento erradicador, ya que algunos organismos de *H. pylori* pueden pasar a forma cocoide y volverse resistentes a algunos fármacos antibióticos. (24,25)

3.1.3 Adhesinas

Son factores de adherencia al epitelio. La unión de *H. pylori* a la superficie de las células gástricas provoca modificaciones de su citoesqueleto, permitiendo el paso de toxinas bacterianas a la célula huésped. Hay diferentes tipos de adhesinas: BabA (*blood antigen binding adhesion*), HpA (*Helicobacter pylori adhesin*), SabA (*sialic acid binding adhesión*) o OipA (*outer membrane inflammatory protein*). (26)

3.1.3.1 BabA (*Blood antigen binding adhesion*):

Es una adhesina que se une al antígeno del grupo sanguíneo B y al antígeno de Lewis^b ubicado en la superficie epitelio gástrico. Esta unión, provoca una respuesta inmunitaria causando auto-anticuerpos dirigidos a las células parietales, productoras de ácido clorhídrico, causando gastritis crónica. (26,27)

3.1.3.2 HpaA (*Helicobacter pylori adhesin A*)

Está codificada por el gen *hpaA*. La proteína HpaA es una de las principales proteínas de la membrana externa de *H. pylori* que actúa como adhesina. HpaA regula la unión de glucoconjugados con el ácido siálico (N-acetil-neuraminil-lactosa) presentes en la superficie

de las células epiteliales gástricas y en neutrófilos. Es un antígeno de membrana que es reconocido por los anticuerpos humanos por lo que puede estimular la proliferación de los linfocitos T y B. (28)

3.1.3.3 SabA (*sialic acid binding adhesion*):

Es una proteína de membrana que le permite a *H. pylori* unirse al ácido siálico de los neutrófilos y de la mucosa gástrica, desencadenando una respuesta oxidativa. El gen *sabA* se ha encontrado en cepas relacionadas con el desarrollo de metaplasia intestinal, atrofia gástrica y adenocarcinoma. (29,30)

3.1.3.4 OipA (*outer membrane inflammatory protein*)

Todas las cepas de *H. pylori* tienen el gen *OipA* que codifica para esta adhesina, pero sólo algunas de ellas la expresan. Su expresión está asociada al desarrollo de inflamación gástrica y a una mayor producción de IL-8 y otras citoquinas. (31)

3.1.4 Ureasa

La ureasa es la enzima más abundante en *H. pylori*. La expresión de su gen está regulada por la proteína *UreI*. Su actividad depende del pH del ambiente. La enzima ureasa, hidroliza la urea en amonio y dióxido de carbono, lo que comporta un aumento del pH en el medio, esto permite a *H. pylori* sobrevivir en la mucosa gástrica. Esta enzima se regula mediante un transportador dependiente de pH, llamado *UreI*. Cuando el pH llega a valores superiores a 6, *UreI* se inactiva.

El amonio obtenido de la actividad ureasa, activa los polimorfonucleares y estimula la secreción de citoquinas, lo que ocasiona una respuesta

inflamatoria que conlleva un daño tisular, causando gastritis atrófica. (32-35)

3.1.5 Lipopolisacárido (LPS)

El LPS es una molécula que contribuye a la unión de *H. pylori* con la mucosa gástrica. Está compuesto por tres partes: el lípido A hidrofóbico, la región antigénica-O polisacárido e hidrofílica y el núcleo polisacárido que conecta las otras dos. El LPS de *H. pylori* es mucho menos activo inmunológicamente que el de otras bacterias gramnegativas, esto favorece a que pueda persistir en la mucosa gástrica y causar una infección crónica. (36-37)

3.1.6 Hsp60 (*Heat Shock protein*)

Es una proteína que estimula la liberación de citoquinas, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Se ha descrito la detección de anticuerpos Anti-Hsp60 en pacientes con infección de *H. pylori* y gastritis crónica/adenocarcinoma gástrico. Se está estudiando la relevancia clínica de la asociación de los títulos de anticuerpos con la patología gástrica. (38)

3.1.7 Sistema antioxidante, catalasa y protenia NAP (*neutrophil activating protein*)

H. pylori contiene sistemas enzimáticos que eliminan los radicales libres de oxígeno, como las enzimas NAP (*neutrophil activating protein*) y catalasa, entre otras.

3.1.7.1 NAP

Participa en la activación de los neutrófilos. Protege al ADN de *H. pylori* de los radicales libres reduciendo el estrés oxidativo producido en reacciones mediadas por iones ferrosos. (39)

3.1.7.2 Catalasa

La actividad catalasa es el principal sistema antioxidante de *H. pylori*, cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno, lo que permite a la bacteria adaptarse al ambiente. Esta enzima juega un papel relevante en la resistencia a la fagocitosis de los polimorfonucleares de la mucosa gástrica. (40)

3.2 Factores que causan daño tisular

3.2.1 VacA (Citotoxina activa Vacuolizante)

La proteína VacA induce la vacuolización citoplasmática de las células epiteliales, causando su muerte celular (apoptosis). El gen vacA es altamente vascular polimórfico. En la zona terminal, se han descrito diferentes alelos, el s1a, s1b, s1c y s2; en la región media los alelos m1 y m2, y en la intermedia los alelos i1 e i2. Esta diversidad genética causa diferencias en la actividad citotóxica de VacA. (41) Se ha demostrado que las cepas s1m1 y s1m2 se asocian a mayor riesgo de úlcera péptica y de adenocarcinoma gástrico, mientras que las cepas s2m2 producen menor citotoxicidad. VacA puede inducir la expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y provocar procesos de neoangiogénesis. VacA también causa una respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica aumentando la

expresión de ciclooxigenasa-2 en las células T, neutrófilos y macrófagos, que a su vez pueden activar la producción del factor de crecimiento vascular endotelial y provocar el desarrollo de procesos oncogénicos. (42-44)

3.2.2 Proteína CagA (citotoxina asociada al gen A)

La Isla de patogenicidad CagA (CagPAI) es un genoma de 40 kb, que contiene 31 genes codificantes del sistema de secreción tipo IV (T4SS) formado por 5 proteínas (CagM, CagT, Cag3, CagX y CagY), cada una de ellas es necesaria para la translocación de CagA dentro de la célula. (45) Estos genes están regulados por mecanismos de activación/inhibición, dependiendo de las condiciones microambientales (nivel de oxígeno y el pH entre otros). Una vez dentro de la célula, CagA, origina procesos de fosforilación proteica, estimula la producción de citocinas (IL-1, 6,8 y TNF- α), lo que provoca la reorganización del citoesqueleto celular. CagA también activa otros factores como ciclo-oxigenasa 2 (COX-2), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) contribuyendo a la carcinogénesis gástrica. (46-47)

CagA puede variar de tamaño entre las distintas cepas de *H. pylori*. Esta variación proviene de la presencia de un número de repeticiones de la secuencia Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala, llamado "EPIYA". Las cepas con dichas repeticiones (EPIYA) son menos resistentes al ácido gástrico lo que conlleva, a que puedan sobrevivir en presencia de gastritis atrófica avanzada, en la que la secreción de ácido es baja. (48)

3.2.3 IceA

Es un factor de virulencia que se asocia también a la adhesión y daño tisular del *H. pylori* al epitelio de la mucosa gástrica. Tiene dos variables alélicas *iceA1* e *iceA2*. La primera (*iceA1*) se ha asociado con la presencia de úlcera péptica. (49)

3.2.4 HtrA

La familia HtrA de proteasas de serina se encuentra en la mayoría de las bacterias, y desempeña un papel esencial en la virulencia del patógeno gástrico *H. pylori*, separando varias proteínas de adhesión como la E-cadherina, lo que conlleva el paso de la bacteria a través del epitelio. (48)

3.3 Etiopatogenia de *H. pylori*

La infección crónica por *H. Pylori* provoca una respuesta inmunitaria local mediante la infiltración por células plasmáticas, neutrófilos, linfocitos y monocitos en la mucosa gástrica, esta respuesta inflamatoria, causa un aumento de secreción de diferentes citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1), que originan inflamación y daño tisular causando la gastritis crónica y en consecuencia, patologías como la úlcera gástrica/duodenal, carcinoma gástrico y/o linfoma MALT. Existen también otros factores externos que pueden causar gastritis como el tabaco, los AINE, la ingesta de sal, vitamina C entre otros. (50-56)

Si la gastritis es a nivel del cuerpo gástrico se asocia a una situación de hipoclorhidria, causando la aparición de metaplasia epitelial que puede

progresar a úlcera gástrica, displasia y cáncer gástrico. En cambio, si la gastritis es a nivel antral, lo que causa es una situación de hiperclorhidria y úlcera duodenal. (51) (Figura 3) Diferentes estudios y el consenso Maastricht V afirman que la erradicación de *H. pylori* mejora la gastritis atrófica pero no la metaplasia, por lo que se considera una lesión sin punto de retorno. (57-60)

En la patogenia del linfoma MALT, *H. pylori* actúa como agente quimiotáctico causando una estimulación antigénica crónica del sistema linfoide estimulando los linfocitos T y B, causando una pangastritis de toda la mucosa gástrica convirtiéndose en tejido carcinógeno. (51)

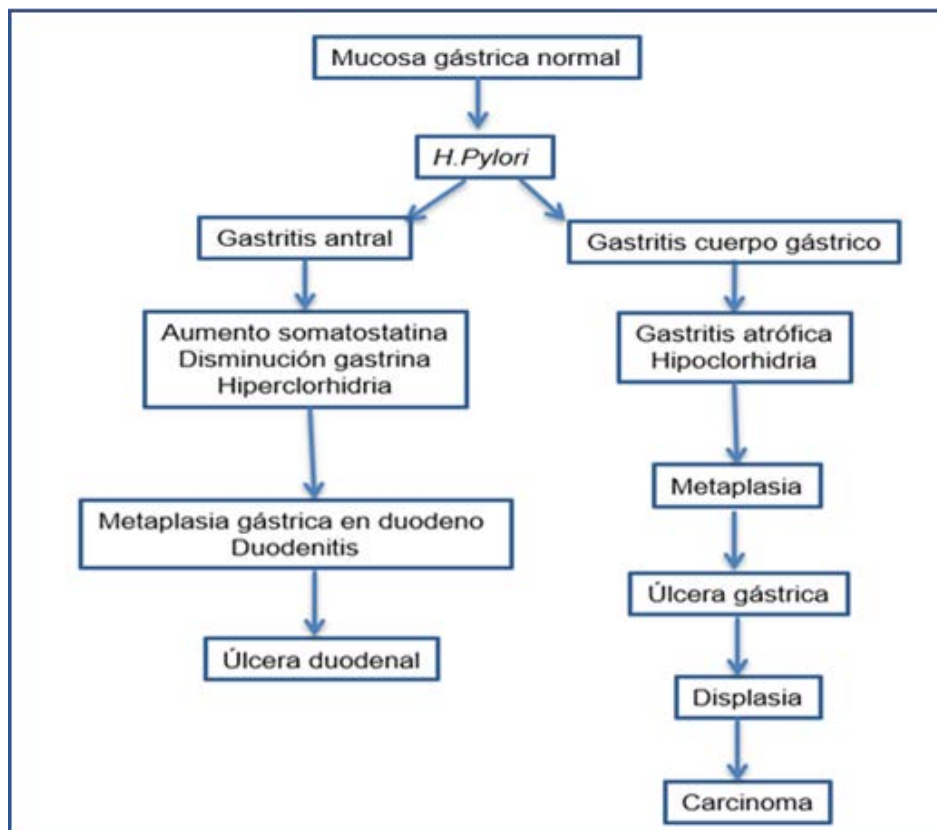


Figura 3: Fisiopatología de la úlcera gástrica y duodenal.

Adaptación Pajares García et al. (51)

4. Epidemiología

Se estima que la infección por *H. pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población mundial. La prevalencia es más elevada en países en vía de desarrollo socioeconómico (50.8%) que en los más desarrollados (34.7%). En la figura 4 se muestra la presentación gráfica de la prevalencia de *Helicobacter pylori* en el mundo. (61)

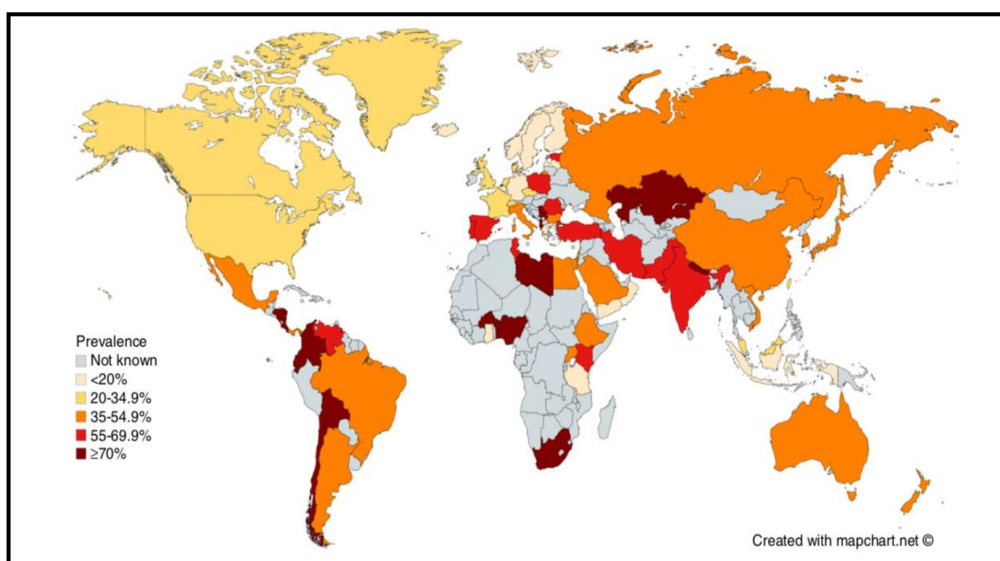


Figura 4. Presentación gráfica de la prevalencia mundial de *H. pylori*. Zamani et al. (61)

Dos metaanálisis recientes, (*Zamani M. et al* y *Hooi Y. et al*) (61,62) describen la prevalencia de la infección de *H. pylori* a nivel mundial. Sud-América junto con algún país africano como Nigeria son las regiones del mundo con prevalencias más elevadas, llegando a alcanzar cifras superiores al 70%. Las zonas con menos prevalencia son Oceanía (24.4%) y América del Norte (35.1%). En Europa, el país con más alta prevalencia es Serbia (88.3%) y el de menor prevalencia es Bélgica (11%). (61,62) España tiene una prevalencia global del 55-60%. (63)

En los países desarrollados hay un aumento progresivo de la prevalencia de

la infección por *H. pylori* a lo largo de la vida, en cambio en los países en vía de desarrollo prevalencia aumenta predominantemente en las primeras dos décadas de la vida seguido con posterior mantenimiento de la prevalencia en la edad adulta. (Figura 5). (64,65)

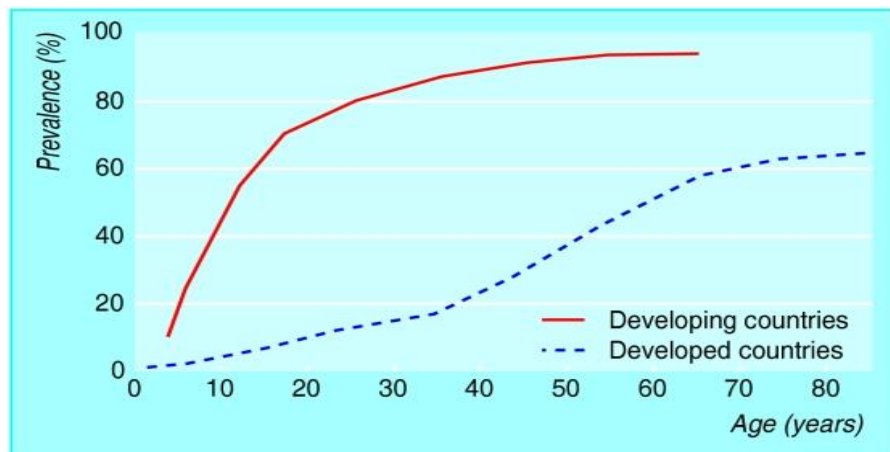


Figura 5: Patrones de seroprevalencia de *H. pylori* (65)

Hooi et al. (62) analiza la prevalencia de *H. pylori* en dos periodos: del año 1970-2000 y del 2000-2016. Tanto en Europa, Norte América y Oceanía hay un descenso de la prevalencia global de la infección, en cambio en Asia y Sud América la prevalencia es parecida en los dos periodos.

Los estudios epidemiológicos de *H. pylori* demuestran que el hombre es el huésped natural de este microorganismo, siendo junto con el agua, los principales reservorios de la infección. El agua, contaminada con restos fecales humanos, es el vector de la infección por *H. pylori* en los países en vías de desarrollo con malas condiciones sanitarias. Sin embargo, la vía de transmisión más frecuente de la infección por *H. pylori* en los países desarrollados es la persona a persona (vía fecal-oral, oral-oral o gástrica-oral). (65)

5. Clínica

La mayoría de pacientes infectados por *H. pylori* (80%) están asintomáticos.

Tan sólo un 20% de pacientes infectados desarrolla manifestaciones clínicas.

(66) La infección crónica por *H. pylori* puede producir diferentes manifestaciones clínicas. Las más comunes son la dispepsia, úlcera péptica y carcinoma gástrico.

5.1 Dispepsia

Se define como dolor, molestia, ardor, pesadez posprandial a nivel del epigastrio. (67) La prevalencia de la dispepsia oscila entre 23-45% de la población. Algunos de los factores que se han relacionado con un elevado número de consultas por dispepsia, en la atención primaria, son la infección por *H. pylori* y nivel socioeconómico bajo. (68-71) Existen dos tipos de dispepsia: la orgánica (40%) y la funcional (60%). La dispepsia funcional es un diagnóstico de exclusión. Según los criterios diagnósticos de Roma IV (72-73), se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: plenitud posprandial, saciedad precoz y dolor/ardor epigástrico sin evidencia de ninguna enfermedad orgánica que pueda justificar estos síntomas. La clínica debe haber aparecido al menos 6 meses antes del diagnóstico y estar activa durante al menos 3 meses. Para poder afirmar que se trata de dispepsia funcional, se requiere un estudio diagnóstico adecuado que incluya, al menos, una endoscopia normal, la ausencia de infección por *H. pylori* y la exclusión de cualquier enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que justifique los síntomas. (72-73)

En cambio, la dispepsia orgánica puede ser causada por diferentes patologías

digestivas, sistémicas/metabólicas, fármacos, etc. *H. pylori* es una causa de dispepsia orgánica. Así, en un grupo de pacientes con dispepsia y *H. pylori* diagnosticado por métodos no invasivos -es decir en los que no se realizó endoscopia- el tratamiento erradicador logra una remisión libre de síntomas al año del 50%, muy superior al 10% observado con el tratamiento sintomático con un IBP. (74)

Una revisión Cochrane demuestra que la erradicación de *H. pylori* también es eficaz en pacientes con dispepsia y endoscopia normal. El efecto es menor, aunque estadísticamente significativo: se estima que necesitarían tratamiento de erradicación 15 pacientes infectados para curar un caso adicional de dispepsia no ulcerosa. (75) Los consensos actuales (57) establecen que el tratamiento para la erradicación de *H. pylori* podría ser una intervención rentable para la dispepsia no ulcerosa.

5.2 Úlcera péptica

El 20% de pacientes infectados por *H. pylori* desarrollará una úlcera péptica en algún momento de su vida. Prácticamente todas las úlceras duodenales y el 80% de las gástricas están asociadas a la infección crónica por *H. pylori*. (76)

Existen numerosos estudios que demuestran que el tratamiento erradicador de *H. pylori* es más eficaz que el tratamiento antisecretor para las úlceras pépticas. (77-79) Por ello, los consensos recomiendan realizar tratamiento erradicador en todos los pacientes con úlcera péptica e infección por *H. pylori*. (57) Se ha demostrado que el tratamiento erradicador consigue la cicatrización de las úlceras. Además disminuye casi al 100% la posibilidad de

recurrencia, siempre y cuando se evite el tratamiento con AINE. (77-79)

Tanto la infección por *H. pylori* como el tratamiento con AINE/AAS son factores de riesgo independientes para la úlcera péptica. Por ello, el consenso Maastricht V recomienda tratar *H. pylori* en aquellos pacientes que requieran aspirina o AINE y tengan antecedentes de úlcera péptica. (57)

La úlcera péptica puede conllevar complicaciones graves como la hemorragia digestiva alta o la perforación. La complicación más frecuente de la úlcera péptica es la hemorragia digestiva alta. El tratamiento erradicador disminuye tanto la tasa de recidiva hemorrágica como las tasas de recidiva de la perforación. (80-85) En la fase aguda de la hemorragia, el resultado sobre la infección de *H. pylori* puede dar un 30% de falsos negativos, por lo que se recomienda realizar un nuevo un test diagnóstico a las cuatro semanas tras el evento hemorrágico. (86) La mortalidad de la úlcera péptica es del 4-30%. (80-85)

5.3 Carcinoma gástrico.

La infección por *H. pylori* es una de las principales causas de cáncer gástrico. El adenocarcinoma gástrico es el tipo de cáncer gástrico más frecuente y se considera el quinto cáncer más común en el mundo y la tercera causa de mortalidad por cáncer. (87) En 1994, la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), declaró a *H. pylori* como carcinógeno humano del grupo I para adenocarcinoma. (88) *H. pylori* está presente en el 80-90% de pacientes con adenocarcinoma gástrico. Hay dos tipos de cáncer gástrico, el intestinal y el difuso. (89) Una revisión sistemática *Cochrane* del 2015 objetivó que la erradicación de *H. pylori* en individuos sanos disminuye la incidencia de cáncer

gástrico en la población asiática. (90) El tipo de cepa de *H. pylori* influye en el riesgo de cáncer gástrico. Así, las cepas CagA (s1m1) y VacA favorecen la aparición de gastritis atrófica y metaplasia intestinal, aumentando el riesgo de cáncer gástrico. (91-95)

5.4 Linfoma MALT

H. pylori puede causar linfoma MALT. Es un linfoma no Hodgkin de la zona marginal B. Representa el 3% de las neoplasias gástricas y un 7-8% de los linfomas no Hodgkin. Se objetiva infección por *H. pylori* en un 90% de los casos de linfoma MALT de bajo grado. (96) El diagnóstico se hace mediante endoscopia digestiva y biopsia. A nivel macroscópico se pueden ver diferentes tipos de alteraciones como lesiones polipoides, nódulos irregulares, petequias, edema, úlceras, etc.

El tratamiento erradicador de *H. pylori* es el tratamiento de primera línea para el MALT de bajo grado localizado. En el 60%-90% de los casos la irradiación induce una remisión completa. (57) Si hay enfermedad más allá de la pared gástrica, se realiza tratamiento oncológico (quimioterapia/radioterapia) junto con erradicación de *H. pylori*. (97-99)

5.5 Manifestaciones clínicas extraintestinales

La infección de *H. pylori* se ha relacionado con múltiples patologías extraintestinales. Existe una relación bien establecida con determinadas alteraciones hematológicas (anemia ferropénica, déficit de vitamina B12 y también con la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)).(57,100,101)

También se ha relacionado el microorganismo con enfermedades neurológicas (Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple, ictus isquémico, síndrome Guillain-Barré), cutáneas (rosácea, psoriasis, urticaria crónica...), oculares (blefaritis, glaucoma ángulo abierto...), cardiovasculares y metabólicas, entre otras. Muchas de estas asociaciones provienen de estudios epidemiológicos con numerosos factores de confusión y actualmente se considera que no existe una relación directa causa-efecto entre *H. pylori* y estas enfermedades. (102)

5.5.1 Anemia ferropénica

Se ha demostrado que la hemoglobina y la sideremia aumentan tras el tratamiento erradicador en pacientes con anemias ferropénicas que no responden a tratamiento con de hierro oral y sin otra causa evidente de anemia. (103-105) La infección por *H. pylori* aumenta los niveles séricos de hepcidina, una proteína responsable del balance del metabolismo férrico del organismo que se produce en el hígado y regula la absorción de hierro en los enterocitos y su liberación por parte de los macrófagos. (106) Otro mecanismo que puede causar anemia ferropénica, son las pérdidas crónicas de sangre secundarias a erosiones gástricas y duodenales, sobre todo en pacientes con infección que toman AINE/AAS. (106)

5.5.2 Déficit de B12

La infección crónica de *H. pylori* puede causar hipoclorhidria y gastritis atrófica por lo que puede verse afectada la absorción de diferentes

nutrientes y vitaminas, entre ellas, la vitamina B12. (107-110) La disminución de B12 se asocia a un el aumento de homocisteína en plasma (111,112). Ambas alteraciones pueden revertir tras el tratamiento erradicador. (113)

5.5.3 Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

Se ha observado un aumento del número de plaquetas en algunos pacientes con PTI que han recibido tratamiento erradicador para *H. pylori*. (114) Los pacientes que tienen PTI y gastritis atrófica tienen más probabilidades de responder al tratamiento de erradicación. (115) El consenso de Maastricht V recomienda investigar y tratar *H. pylori* en pacientes adultos y pediátricos con PTI (57) Uno de los posibles mecanismos para desarrollo de PTI en pacientes infectados por *H. pylori* es la reactividad cruzada entre anticuerpos dirigidos contra la bacteria y glicoproteínas de la superficie plaquetaria. (116-118)

6. Test diagnósticos

Los test diagnósticos para la infección *H. pylori* se pueden dividir en directos o invasivos e indirectos o no invasivos.

Los directos o invasivos son aquellos que requieren endoscopia y biopsia. Los indirectos se basan en la detección de propiedades de la bacteria como la respuesta inmune o la actividad ureasa y no requieren endoscopia digestiva. Los diferentes métodos diagnósticos tienen diferentes sensibilidades y especificidades. Se entiende por sensibilidad de un método diagnóstico

bacteriológico la propiedad de dar resultado positivo en los pacientes infectados con la bacteria, mientras que la especificidad se refiere a la capacidad de dar resultado negativo en los no infectados. (119)

6.1 Test diagnósticos no invasivos/indirectos

6.1.1 Test del aliento ^{13}C o ^{14}C

El test del aliento se basa en la actividad ureasa de *H. pylori*. Consiste en administrar por vía oral un líquido que contiene urea marcada con ^{13}C o ^{14}C (Carbono) junto con ácido cítrico con el fin de aumentar la acidez y así incrementar la actividad ureasa del microorganismo. Si existe infección *H. pylori* en la mucosa gástrica, se hidroliza la urea que se convierte en amonio y $^{13}\text{CO}_2$ o $^{14}\text{CO}_2$. Este último pasará a la circulación sistémica eliminándose por vía respiratoria. Se mide el Carbono marcado, antes y a los 15-30 minutos tras la ingesta de la preparación, y se determina si existe un incremento de $^{13}\text{CO}_2$ o $^{14}\text{CO}_2$ que confirma la presencia de *H. pylori*. (Figura 6) (120,121)

La ventaja del ^{13}C respecto al ^{14}C es que es un isótopo natural estable no radioactivo y se puede usar en mujeres embarazadas y niños. El ^{14}C es más barato y tiene lectores para aire espirado más baratos, pero es radioactivo. (122)

Se tiene que suspender la toma de IBP y antibióticos dos y cuatro semanas antes de la realización de este test, respectivamente. En cambio, no es necesario retirar anti-H₂. (57)

La prueba del aliento puede dar falsos negativos en pacientes con

vaciamiento gástrico alterado (gastrectomizados) o en pacientes que hayan realizado tratamiento con IBP o antibióticos los días previos. Puede dar falsos positivos pacientes que tengan otras bacterias con actividad ureasa en la luz gástrica. Esto sucede en pacientes con aclorhidria o con atrofia gástrica importante.

La sensibilidad y especificidad del test del aliento son superiores al 95%. (123-124) El test del aliento es el mejor test no invasivo para comprobar la erradicación de la infección y se debe realizar tras 4-8 semanas tras el tratamiento. (57)

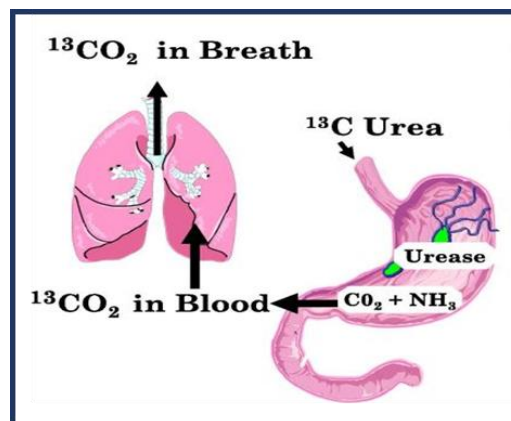


Figura 6. Mecanismo del test del aliento con ¹³C marcado. (120)

6.1.2 Serología

La serología es una técnica de diagnóstico para *H. pylori* no invasiva, que se basa en la detección de anticuerpos IgG específicos frente a antígenos del microorganismo que aparecen como respuesta inmune sistémica tras la infección.

Existen diferentes técnicas, como la Inmunofluorescencia indirecta y el

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), entre otras. El ELISA es la técnica más usada. Detecta anticuerpos de la bacteria en el plasma de los pacientes mediante un antígeno inmóvil sobre un soporte y un antígeno enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable. (125) Tiene una sensibilidad en torno al 85-90% y una especificidad entre 80-90%. (126-127) aunque estos valores varían mucho en función de la prueba y de la población a estudiar. Por ello una prueba determinada tiene que ser validada localmente antes de aplicarla en la práctica clínica. Además los niveles de anticuerpo se mantienen positivos en sangre tras el tratamiento de la infección. Esto limita su utilidad para comprobar la erradicación ya que no permite diferenciar la exposición previa de la infección activa.

Una de las ventajas de esta técnica, es que su resultado no se ve afectado por la toma de IBP ni de antibióticos. El consenso de Maastricht V no recomienda la serología para su uso clínico. (57) Esta técnica se utiliza sobre todo para estudios epidemiológicos. Puede ser útil en pacientes que no pueden suspender el tratamiento con IBP o antibióticos o en casos con gastritis crónica atrófica con metaplasia extensa donde el test del aliento tiene una tasa alta de falsos negativos.

6.1.3 Antígeno en heces

La detección de antígenos de *H. pylori* en heces es un test barato y sencillo. Los métodos de detección de antígenos se basan en técnicas ELISA. La sensibilidad puede disminuir en pacientes con diarrea

crónica. El consenso Maastricht V afirma que esta técnica podría ser una alternativa para el diagnóstico de la infección de *H. pylori* y para confirmar su erradicación, debido a su alta sensibilidad y especificidad superiores al 90%. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad varían entre los diferentes fabricantes y en general su sensibilidad y especificidad son ligeramente inferiores al test del aliento. (128) Para confirmar la erradicación, el test se debe realizar como mínimo a las 4-8 semanas tras el tratamiento. (57,129).

6.1.4 Técnicas moleculares: PCR (reacción en cadena de la polimerasa)

Estas técnicas pueden ser invasivas, si la muestra en la que se aplica es la mucosa gástrica obtenida de la endoscopia y no invasivas si se realizan en heces. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es capaz de detectar fragmentos de ADN del microorganismo en mucosa gástrica y heces. La PCR se ha utilizado para detectar diferentes propiedades de *H. pylori* como la resistencia a la claritromicina (mutación en fragmento 23S RNA) y factores de virulencia de la cepa como CagA y VacA entre otros. (130) La PCR también permite diferenciar entre reinfecciones y recrudescencias mediante el estudio del ADN de las diferentes cepas de *H. pylori*. Esta técnica tiene una alta sensibilidad (95%) y una especificidad de un 100%. (123,131) El mayor inconveniente es que requiere un equipo caro y un personal cualificado. (132)

6.2 Test diagnósticos invasivos

Los test invasivos precisan de una muestra de mucosa gástrica obtenida mediante una endoscopia digestiva.

6.2.1 Histología

Las muestras de histología, se obtienen mediante biopsia endoscópica de la mucosa gástrica durante una endoscopia digestiva alta. Este método no sólo permite diagnosticar la infección de *H. pylori* sino que también puede identificar diferentes alteraciones a nivel gástrico como la presencia de atrofia, metaplasia y displasia. Existen diferentes tinciones para realizar la histología: hematoxilina y eosina, Giemsa, o tinción con plata de Warthin-Starry. Esta última, es la mejor para detectar *H. pylori* pero es técnicamente complicada y cara por lo que no se utiliza habitualmente. La tinción mediante Giemsa es rápida, económica y tiene una sensibilidad y especificidad elevadas del 95% y 95% respectivamente. (119,123)

Esta técnica, a pesar de ser un método directo e invasivo puede tener falsos negativos, en caso de hemorragia digestiva alta, atrofia gástrica, metaplasia intestinal o en caso de tratamiento con IBP, sales de bismuto o antibióticos los días previos. (124) Para aumentar la rentabilidad de la endoscopia, en el consenso de Maastricht V se recomienda realizar como mínimo dos biopsias en el antro a 3cm de la curvatura menor a nivel del píloro, dos biopsias del cuerpo gástrico y una biopsia adicional de la incisura. (57)

6.2.2 Cultivo

Esta técnica permite clasificar el organismo y determinar tanto la susceptibilidad como las resistencias a antibióticos. Tiene una especificidad superior al 95% pero la sensibilidad suele ser inferior al 90%. (123) *H. pylori* se puede identificar mediante la tinción de Gram (negativo), junto con las pruebas catalasa, ureasa y oxidasa que son positivas. El crecimiento de *H. pylori* puede tardar hasta 10 días. Con el cultivo, se puede analizar la susceptibilidad bacteriana mediante diferentes técnicas. El método más usado es el E-test. (133) El consenso Maastricht V recomienda la realización de un test de susceptibilidad o técnicas moleculares genéticas de resistencias en tres situaciones: a) tras el fracaso del tratamiento de segunda línea; b) si, tras un primer fracaso, se realiza una endoscopia y c) cuando se plantea realizar un tratamiento de primera línea basado en claritromicina. (57)

6.2.3 Test ureasa rápido

Esta técnica está basada en la actividad ureasa de *H. pylori*. Se trata de colocar una muestra de mucosa gástrica en un sustrato rico en urea y un indicador de cambio de color dependiente de pH, en caso de que esté presente *H. pylori*, se hidroliza la urea en amonio y CO₂, aumentando el pH causando un cambio de coloración del indicador de pH de amarillo a rojo. El resultado se puede obtener de forma muy rápida (5 minutos) lo que indica un elevado número de bacterias o de forma tardía (24h). Esta técnica tiene una sensibilidad superior al 90% y una especificidad variable entre 80-90%. (119,123,124) Puede tener

falsos negativos cuando la cantidad de microorganismos es escasa y falsos positivos, en caso de que existan bacterias contaminantes con actividad ureasa. Las ventajas de esta prueba es que es rápida y económica. El consenso Maastricht V lo recomienda para el diagnóstico, pero no para comprobar la erradicación. (57)

A continuación, se muestra una tabla resumen (Tabla 1) con los diferentes test diagnósticos para *H. pylori* con su sensibilidad y especificidad:

Test diagnósticos	Tipo de test	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
UBT	No invasivo	>95	>95
SEROLOGIA	No invasivo	85-90	80-90
Ag HECEs	No invasivo	90	90
CULTIVO	Invasivo	<90%	>95
HISTOLOGIA	Invasivo	60-90	>95
TEST RAPIDO UREASA	Invasivo	>90	80-90
PCR	Invasivo	>90	100

Tabla 1: Sensibilidad y especificidad de los test diagnósticos para infección *H. pylori*

7. Tratamiento:

En los últimos años, la efectividad del tratamiento erradicador de *H. pylori* ha disminuido debido a un aumento de las resistencias antibióticas. Actualmente se acepta que un tratamiento es efectivo para *H. pylori* cuando consigue una tasa de curación próxima al 90%. (134)

7.1 Indicaciones de tratamiento:

Los últimos consensos recomiendan la erradicación de *H. pylori* en las siguientes circunstancias clínicas: (57,134-137)

- Dispepsia no investigada
- Úlcera péptica
- Manejo diagnóstico y terapéutico de la dispepsia no investigada ya funcional
- Antes de iniciar tratamiento en paciente que requerirán AINE a largo plazo
- En pacientes que inician tratamiento con AINE y antecedentes de enfermedad ulcerosa además del tratamiento con IBP de mantenimiento
- Linfoma MALT gástrico de bajo grado
- Resección quirúrgica o endoscópica de un cáncer gástrico
- Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico
- Gastritis crónica atrófica o metaplasia intestinal
- Anemia ferropénica de causa no aclarada
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Déficit de vitamina B12 no explicable por otras causas
- Uso prolongado de inhibidores bomba protones en pacientes jóvenes (pacientes con clínica de reflujo gastroesofágico)
- Se recomienda ofrecer tratamiento erradicador a todo paciente diagnosticado de infección por *H. pylori*

7.2 Fármacos para el tratamiento la infección *H. pylori*

7.2.1 Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Los IBP aumentan la concentración de los antibióticos a nivel gástrico debido a que causan una inhibición del ácido gástrico provocando un

aumento del pH, que disminuye la degradación ácida de estos fármacos. (138,139) Muchos de los IBP, específicamente omeprazol, se metabolizan mediante el citocromo P450 (por su isoforma CYP2C19). De acuerdo al genotipo de CYP2C19 los pacientes se dividen en metabolizadores rápidos y lentos. La tasa de metabolizadores rápidos es muy elevada en Europa y América (56-81%) y es baja en países asiáticos (27-38%). (139) A dosis iguales de IBP el grado de inhibición del ácido y las tasas de erradicación son inferiores en los metabolizadores rápidos debido a una degradación más acelerada de los fármacos. (138-141) Existe un metaanálisis que ha demostrado que las tasas de curación con tratamiento triple aumentan cuando se incrementa la dosis de IBP. (142) La capacidad de inhibir el ácido varía entre los distintos IBP; los más potentes son rabeprazol y esomeprazol. (142)

7.2.2 Vonoprazan

Es un nuevo fármaco supresor de la secreción ácida que funciona mediante una inhibición competitiva de los canales de potasio (H-K-ATPasa) en la célula parietal gástrica. Este fármaco consigue una supresión ácida mayor que rabeprazol y esomeprazol. (143) Vonoprazan aumenta las tasas de erradicación del tratamiento triple en un 20% respecto al tratamiento con IBP tanto en primera como en segunda línea. (144)

7.2.3 Sales de Bismuto

El grupo incluye bismuto coloidal y otras sales de bismuto. Es un fármaco que forma una capa protectora sobre la mucosa gástrica, estimula la secreción de prostaglandinas y tiene un efecto bactericida frente a diferentes microorganismos como *H. pylori*. Las sales de bismuto forman complejos de unión con la pared bacteriana que impiden la adhesión de *H. pylori* a la mucosa gástrica. No se han descrito resistencias al bismuto. (145)

7.2.4 Amoxicilina

Es un antibiótico bactericida que actúa frente al microorganismo inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, esto provoca que la bacteria tenga un desequilibrio osmótico causando finalmente la lisis celular. Para que la amoxicilina tenga efecto, requiere de unas proteínas de unión a la penicilina llamadas PBP, éstas son un grupo de enzimas involucradas en la biosíntesis del péptido glicano de la pared celular de la bacteria. Éstas están localizadas en la superficie de las membranas bacterianas y son las que permiten que el antibiótico entre dentro del microorganismo. Una vez dentro, el fármaco bloquea la síntesis de la pared bacteriana. *H. pylori* muy raramente desarrolla resistencia a amoxicilina. (146-151)

7.2.5 Claritromicina

La claritromicina es un macrólido. Tiene efecto bacteriostático, actuando a nivel del ARN ribosomal inhibiendo la síntesis de proteínas

de la bacteria. (146) *H. pylori* presenta a menudo mutaciones que provocan una disminución de la capacidad de unión del antibiótico al ribosoma y resistencia al antibiótico. (147-151)

7.2.6 Metronidazol

Es un antibiótico bactericida que pertenece al grupo de los nitroimidazoles, una vez dentro de la célula, requiere una activación por parte de una enzima NADPH nitrorreductasas, lo que causa un cambio de conformación del nitroimidazol y lo activa, una vez activado puede causar daño ADN del microorganismo. (146-151) La resistencia a metronidazol in vitro puede no reflejar de manera exacta la resistencia in vivo, (152) debido a que existen estrategias para vencer parcialmente las resistencias in vitro, que son muy frecuentes. Así, aumentando la dosis del antibiótico y la duración del tratamiento se pueden mejorar las tasas de curación del tratamiento erradicador. (152,153)

7.2.7 Levofloxacino

Es un antibiótico bactericida que pertenece al grupo de las quinolonas. Actúa a nivel del enzima ADN girasa, encargada de dar forma helicoidal al ADN, codificada por gen *gyrA*. Las mutaciones del gen *gyA* hacen que el antibiótico no pueda actuar a ese nivel y pierda su efecto bactericida. (146-151) Son frecuentes las resistencias de *H. pylori* a quinolonas, tanto primarias como secundarias.

7.2.8 Tetraciclinas

La tetraciclina es un antibiótico bacteriostático. Actúa a nivel de la subunidad ribosomal 30S y detiene la síntesis proteica de la bacteria. Lo que provoca que *H. pylori* no pueda multiplicarse. La resistencia se debe a una mutación a nivel del rRNA16. Otro mecanismo de resistencia descrito son las proteínas de eflujo llamadas TetA (P) que expulsan el antibiótico del citoplasma. Como con la amoxicilina, la resistencia a tetraciclina es excepcional. (146-151)

7.2.9 Rifabutina

La rifabutina es un antibiótico bactericida del grupo de las rifamicinas, actúa inhibiendo la síntesis del RNA bacteriano, uniéndose a la subunidad β de la RNA polimerasa, con lo que se bloquea el proceso de transcripción del RNA. Excepcionalmente han sido detectadas resistencias. El mecanismo de resistencia implica una mutación a nivel del gen *rpo* impidiendo la unión de la rifabutina con el RNA. (150)

7.2.10 Furazolidona

Es un nitrofurano, con actividad bactericida. Actúa a nivel de varios enzimas bacterianos del ciclo de Krebs. No se han descrito resistencias a este fármaco. (150)

7.2.11 Probióticos:

Numerosos estudios han evaluado la eficacia de probióticos para el

tratamiento *H. pylori*. Los microorganismos más frecuentemente usados como probióticos son *Lactobacillus sp*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces*. Estimulan el sistema inmune y pueden inhibir el crecimiento de *H. pylori* tanto in vivo como in vitro. (154) También se han recomendado para disminuir los efectos adversos de los tratamientos antibióticos, sin embargo, los datos sobre la utilidad de los probióticos en el tratamiento de erradicación son contradictorios. (155-157) En los últimos consensos no se recomienda asociar probióticos al tratamiento erradicador. (57,134)

7.3 Prevalencia de resistencias

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado *H. pylori* como una de las infecciones donde la resistencia a los antibióticos es elevada y puede representar un problema de salud pública. (158) En un metaanálisis reciente, Savoldi et al. (159) analizan la prevalencia global de resistencias de *H. pylori* a los diferentes antibióticos. El metaanálisis engloba 178 estudios y 65 países. La prevalencia de resistencias a claritromicina, metronidazol y levofloxacino fue superior al 15% en todas las regiones con excepción de la resistencia primaria a claritromicina que fue de un 10% en América y en el Sureste Asiático y la resistencia primaria a levofloxacino que fue del 11% en Europa. (159)

La resistencia al metronidazol fue la resistencia primaria y secundaria más prevalente en todo el mundo llegando al 56% la primaria y 62% la secundaria en la zona Este del Mediterráneo. (159) En cambio las resistencias tanto primarias como secundarias a amoxicilina y tetraciclina fueron $\leq 10\%$ en todas

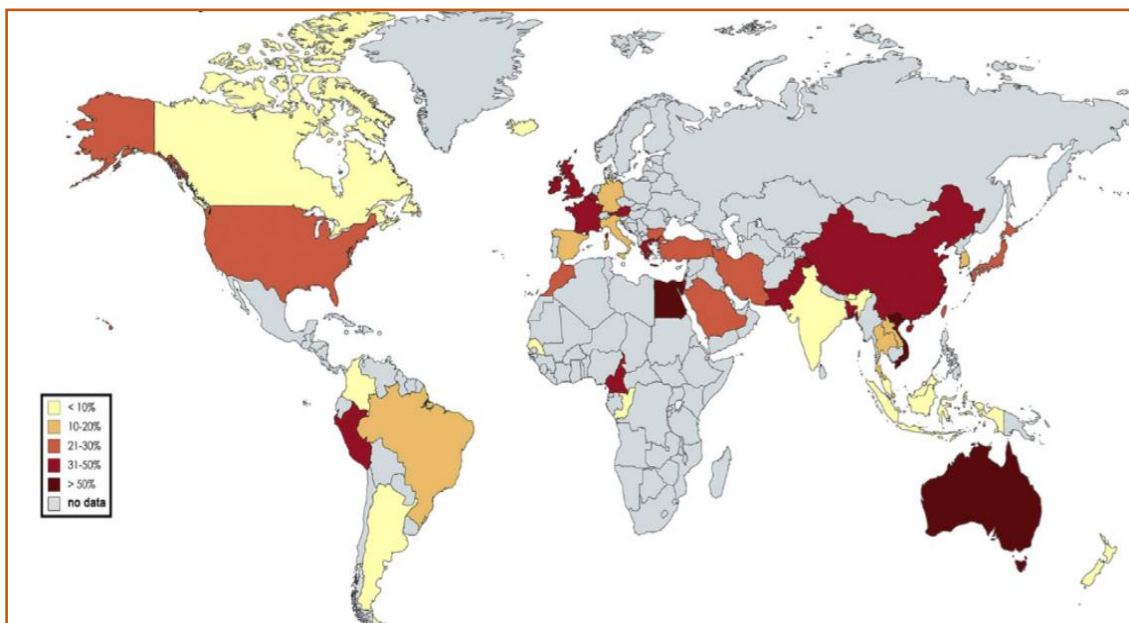
las regiones. (Figura 7)

Comparando estos datos con un metaanálisis del 2010 (160) se observa que las resistencias han aumentado en todas las regiones y para todos los antibióticos.

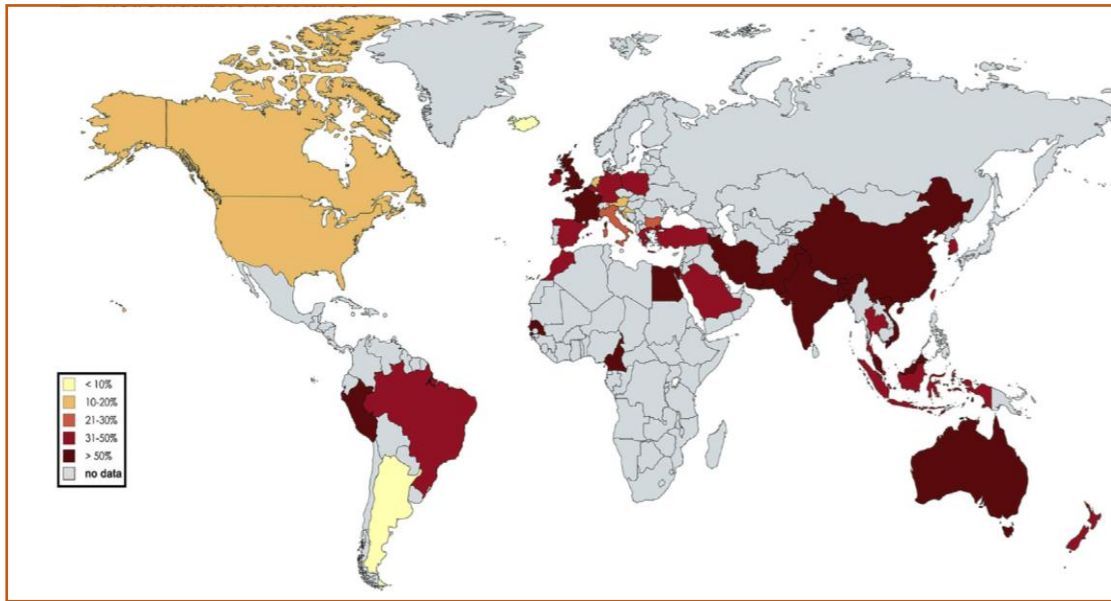
España tiene tasas de resistencias globales a claritromicina del 17%-22%, a metronidazol del 31%-50%, levofloxacino 14%-18%, amoxicilina <1% y tetraciclina <1%. (159)

Figura 7. Prevalencias globales de *H. pylori* según regiones de la OMS (159)

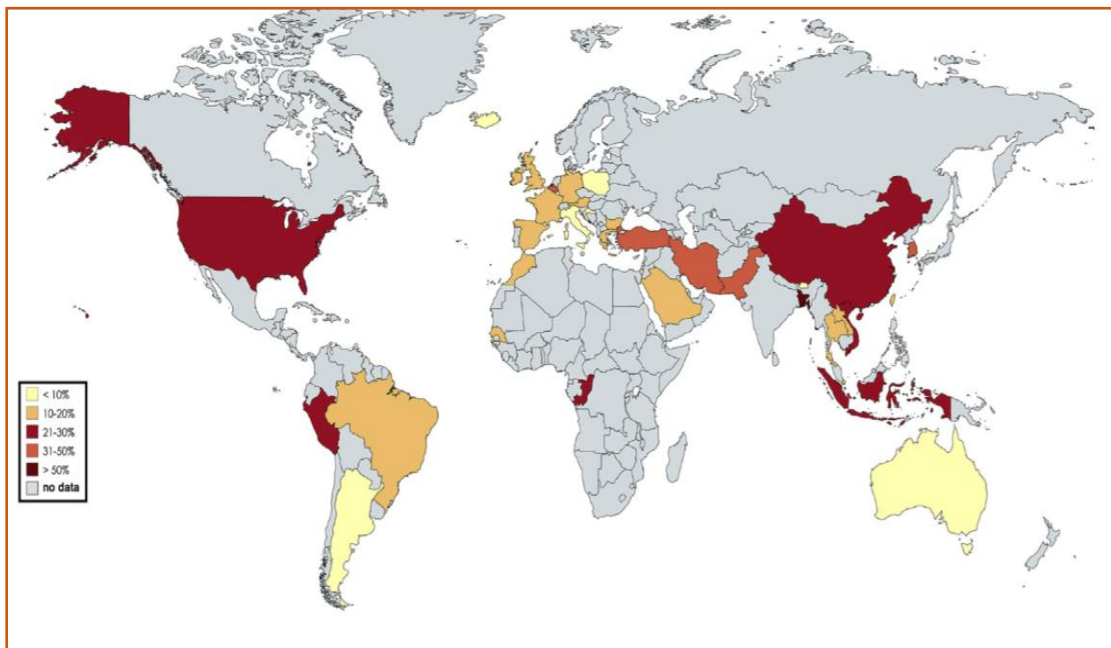
A) Prevalencia global a claritromicina



B) Prevalencia global a metronidazol



C) Prevalencia global a levofloxacin



7.4 Líneas de tratamiento para *H. pylori*

7.4.1 Tratamiento de primera línea

Actualmente los dos tratamientos de primera línea que se recomiendan para la erradicación de *H. pylori* son la terapia cuádruple concomitante durante 14 días o la terapia cuádruple clásica con bismuto durante 10 días (Pylera®). (57,134,137)

Los distintos esquemas terapéuticos de primera línea son:

7.4.1.1 Tratamiento triple:

La triple terapia con IBP, amoxicilina y claritromicina durante 7 o 10 días ha sido el tratamiento de primera línea durante décadas. Actualmente la eficacia de este tratamiento en España es del 70-80%. (161,162) Una revisión sistemática de la Fundación Cochrane del año 2013 demuestra que el aumento de la duración del tratamiento triple a 14 días puede aumentar la tasa de erradicación de *H. pylori*. (163) Sin embargo, debido a la elevada prevalencia de resistencia a la claritromicina - 19% en España- (162) en la actualidad no se recomienda la terapia triple clásica (IBP, amoxicilina y claritromicina). (134)

7.4.1.2 Tratamiento cuádruple sin bismuto

La eficacia de las terapias cuádruples sin bismuto depende de las resistencias a claritromicina y al metronidazol. (134) Existen tres tipos de tratamientos cuádruples sin bismuto:

7.4.1.2.1 Tratamiento concomitante

Consta de IBP a dosis estándar/12horas, amoxicilina 1g/12h, claritromicina 500mg/12h y metronidazol 500mg/12h durante 14 días. Tiene una tasa de erradicación superiores al 90% y actualmente es uno de los esquemas terapéuticos recomendados como primera línea: (57,134,164-169) En un metaanálisis reciente (Chen et al 2018) se observa que el tratamiento concomitante de 5 o 10 días de duración es más efectivo que el tratamiento triple de 5, 7 y 10 días, pero en cambio no es superior al tratamiento triple de 14 días de duración, lo cual remarca la importancia de realizar tratamiento de 14 días para aumentar la tasa de curación de *H. pylori*. (168-172)

7.4.1.2.2 Tratamiento secuencial

Se basa en realizar tratamiento con amoxicilina e IBP durante 5-7 días y posteriormente añadir claritromicina y metronidazol los siguientes 5-7días, completando en total de 10 a 14 días de tratamiento. (57,134) Existen varios estudios que han demostrado que su eficacia es inferior a la terapia concomitante y a la triple de 14 días de duración por lo que actualmente se desaconseja su aplicación. (173-175)

7.4.1.2.3 Tratamiento híbrido

Consta de IBP y amoxicilina durante 5-7 días y posteriormente IBP junto a amoxicilina, claritromicina y metronidazol otros 5-7

días. Es un esquema terapéutico alternativo que pretende obtener una mejor tolerancia y mejor cumplimiento terapéutico. Existen diferentes estudios que muestran eficacia del tratamiento del 90%, incluso comparándolos con terapias cuádruples con bismuto. (176-179) Sin embargo, su efectividad podría verse disminuida por las resistencias a claritromicina y metronidazol, y no se utiliza de manera generalizada. (134).

7.4.1.3 Tratamiento cuádruple con bismuto (Pylera®)

Este fármaco está comercializado en España desde el año 2016. Este tratamiento tiene ventajas respecto a la terapia cuádruple concomitante, ya que utiliza solo de dos fármacos: el IBP y una cápsula “3 en 1” llamada Pylera® que combina metronidazol, tetraciclina y bismuto. Por ello es más fácil de prescribir y aumenta la adherencia al tratamiento. Otra ventaja es que no existen resistencias al bismuto ni a la tetraciclina y la que resistencia al metronidazol se puede vencer parcialmente aumentando la dosis del fármaco. (180)

Sus inconvenientes son el precio es más caro que el de la cuádruple concomitante, que la dosificación comercializada es para 10 días y que se administra cada 6 horas. Algunos expertos recomiendan que se administre cada 8 horas y que se utilice IBP a dosis altas cada doce horas. (134,137,170-172)

Este tratamiento obtiene tasas de curación superiores al 90% tanto en primera línea como incluso en tratamientos de rescate, (181-184) Actualmente el Pylera® está solo disponible en formato de 10 días,

pero se ha sugerido que en zonas donde hay resistencias elevadas a metronidazol podría ser de utilidad aumentar la duración del tratamiento a 14 días. (170-172,184,185,186)

7.4.1.4 Tratamiento de primera línea en pacientes alérgicos a la penicilina.

Hasta hace pocos años, el tratamiento de elección en pacientes alérgicos a la penicilina era una terapia triple con metronidazol, claritromicina e IBP, aunque su eficacia es limitada (187). En los consensos actuales (57,134) se recomienda administrar la terapia cuádruple con bismuto (Pylera®) asociado a un IBP.

7.4.2. Tratamiento segunda línea

Tras el fracaso de un tratamiento que incluya claritromicina (triple o cuádruple) se recomienda una pauta cuádruple con bismuto (bismuto, IBP, tetraciclina y metronidazol) o con levofloxacino (bismuto, IBP, amoxicilina y levofloxacino) (134)

7.4.2.1 Tras el fracaso de la terapia triple:

Tras el fracaso de una triple terapia con claritromicina, se puede asumir que *H. pylori* es resistente a dicho antibiótico, por lo tanto no se recomienda repetir el mismo antibiótico ya que la tasa de curación disminuye de forma significativa. (134) Los dos esquemas de tratamiento más utilizados como segunda línea eran las terapias con quinolonas (levofloxacino) y el cuádruple clásico con bismuto, IBP, tetraciclina y metronidazol. La eficacia de ambos tratamientos parece similar. (188-

189) De hecho, no existe un esquema de tratamiento de segunda línea que consiga de forma sistemática tasas de curación superiores al 90%, de hecho, esta información es la que motivó nuestra línea de investigación de la presente tesis doctoral.

Un metaanálisis reciente (190) compara el tratamiento triple con levofloxacin con y sin bismuto. El tratamiento triple consigue tasas de erradicación inferiores al 80%, mientras que el mismo tratamiento obtiene una eficacia superior al 90% cuando se administra junto con bismuto. (190) Un estudio multicéntrico realizado en España (191) analiza la eficacia del tratamiento de segunda línea formado por IBP, amoxicilina, levofloxacin y bismuto durante 14 días, en 200 pacientes en los que había fracasado un tratamiento triple/cuádruple secuencial/concomitante. Se obtuvieron tasas de curación del 90% y estos datos fueron similares independientemente del tratamiento de primera línea recibido (triple/cuádruple secuencial/concomitante). (191) Otro esquema de tratamiento utilizado como segunda línea tras el fracaso de la terapia triple, es el tratamiento cuádruple clásico con bismuto (bismuto, metronidazol, tetraciclinas e IBP). Dicho tratamiento cuádruple clásico administrado durante 14 días consigue tasas de erradicación más elevadas que el cuádruple de 7 días pero sin llegar a tasas de curación superiores al 90%. (192)

7.4.2.2 Tras el fracaso de tratamiento cuádruple sin bismuto:

Tras terapias cuádruples sin bismuto (134) laterapia de rescate con IBP, amoxicilina y levofloxacin durante 10 días obtuvo una tasa de

erradicación global del 78%, siendo del 81% tras el tratamiento secuencial y 78% con el concomitante. (134) Debido al aumento de las resistencias a quinolonas en nuestro medio actualmente se recomienda añadir bismuto al tratamiento y aumentar su duración a 14 días para aumentar la eficacia. (134, 170,171,172,193)

Existe evidencia muy escasa sobre el tratamiento cuádruple clásico (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) tras una terapia cuádruple sin bismuto con muestra muy pequeñas por lo que no se pueden realizar recomendaciones sobre esta opción terapéutica. (134)

7.4.2.3 Tras el fracaso de tratamiento cuádruple con bismuto

Se recomienda tratamiento triple o cuádruple con IBP, levofloxacino, amoxicilina +/- bismuto aunque evidencia científica es muy escasa. (57, 134)

7.4.2.4 Tratamiento de rescate en alérgicos a la penicilina

Tras el fracaso de un primer tratamiento con IBP, claritromicina y metronidazol, se recomienda emplear terapia cuádruple con bismuto, IBP, tetraciclina y metronidazol. (134,194)

Tras un primer tratamiento cuádruple con bismuto (Pylera®), se recomienda una triple con IBP, levofloxacino y claritromicina durante 10 días. (134,195)

Globalmente consideraremos que, tras el fracaso de una primera línea con triple terapia, cuádruple concomitante o Pylera®, el tratamiento de

elección es una pauta cuádruple con IBP a dosis altas cada 12h, levofloxacino 500mg cada 24h, amoxicilina 1g cada 12h y subcitrate de bismuto (Gastrodenol®) 120mg (2 comprimidos) cada 12h, durante 14 días (57,134)

7.4.3 Tratamiento de tercera línea

Ante el fracaso de dos tratamientos, en los últimos consensos se recomienda la realización de un cultivo con test de susceptibilidad para realizar tratamiento guiado por cultivo. (57,134) Sin embargo, no hay evidencia científica que muestre mayor eficacia del tratamiento guiado por cultivo en tercera línea versus el empírico. (134)

7.4.3.1 Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea con levofloxacino

Se recomienda un tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). (134)

Tras el fracaso de una combinación triple o cuádruple con claritromicina, se recomienda no repetir el mismo antibiótico. (134)

Existe un estudio multicéntrico español que evalúa la terapia cuádruple con bismuto como tratamiento de tercera línea durante 7 a 14 días, la tasa de erradicación por intención de tratar fue del 65%. (196)

Existe otro estudio multicéntrico reciente realizado en nuestro país que analiza la eficacia de un tratamiento con esomeprazol a dosis altas, amoxicilina y metronidazol durante 14 días en pacientes el los que ha fracasado un tratamiento con claritromicina como primera línea y

levofloxacino como segunda. La tasa erradicación por intención de tratar fue del 64%. (197)

7.4.3.2 Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol)

Se recomienda un tratamiento cuádruple con IBP, amoxicilina y levofloxacino y bismuto con el objetivo de evitar repetir antibióticos (134) La experiencia con esta combinación tras el fracaso de 2 tratamientos erradicadores es escasa. Sin embargo, sí sabemos que los escasos estudios que evalúan una terapia triple obtienen tasas de erradicación subóptimas, entorno al 60-86%. (198-201)

7.4.3.3 Tratamiento tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) y una segunda línea con levofloxacino

Se sugiere un tratamiento cuádruple concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol). Aunque no hay evidencia científica que lo demuestre, la recomendación se basa en datos indirectos de su eficacia en otras situaciones ya que la claritromicina no ha sido usada en los tratamientos previos. (134)

Otra posibilidad es administrar bismuto con amoxicilina otetraciclina combinado con otros antibióticos como furazolidona, ya que las tasas de resistencias secundarias a bismuto, amoxicilina y tetraciclina son casi inexistentes. (134,202)

En resumen,

- a) Tras el fracaso de una terapia inicial cuádruple concomitante y una segunda cuádruple con levofloxacino y bismuto, se recomienda utilizar Pylera® de rescate. (57,134,137)
- b) En el caso que se haya utilizado terapia concomitante de primera línea y Pylera® de segunda, se recomienda utilizar una cuádruple con levofloxacino y bismuto. (57,134,137)
- c) Tras el fracaso de Pylera® y una segunda pauta con levofloxacino se puede utilizar una cuádruple concomitante o una combinación de IBP a dosis altas, amoxicilina, metronidazol y bismuto. (57,134,137)

7.4.4 Tratamiento tras más de 3 fracasos:

Tras el fracaso de un tercer tratamiento se sugiere analizar detenidamente la indicación de erradicar *H. pylori*. La indicación está clara si hay antecedentes de úlcera péptica complicada, hemorragia digestiva o linfoma MALT.

Un estudio multicéntrico realizado en nuestro medio evalúa la eficacia del tratamiento triple con IBP, rifabutina y amoxicilina como cuarta línea de tratamiento. La tasa de curación por intención de tratar fue del 50%. (203)

Otro estudio en tercera línea muestra que añadiendo bismuto al esquema amoxicilina, rifabutina, IBP durante 10 días aumenta la eficacia un 30% pasando de un 66% de curación a un 96%. (204) Por ello, en caso de realizar una cuarta línea de tratamiento, se recomienda el esquema con rifabutina, IBP y amoxicilina durante 14 días, mejor asociado a bismuto. (57,134,137).

Una revisión describe tasas medias de resistencia a la rifabutina de *H. pylori*, primarias del 0.6% y secundarias del 1.3%. (205)

7.5 Evidencia sobre el tratamiento guiado por cultivo

Determinados consensos recomiendan que tras el segundo fracaso de tratamiento, que se realice un cultivo y un test de susceptibilidad antibiótica (57,134). Algunos estudios han observado que las tasas de curación con tratamientos triples de primera línea son superiores cuando se realiza un tratamiento guiado por cultivo respecto al tratamiento empírico. Una revisión sistemática y un metaanálisis, de nuestro grupo de investigación, comparó la eficacia del tratamiento empírico frente a la terapia basada en la susceptibilidad antibiótica. El estudio no pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias. No se identificó ningún ensayo clínico aleatorizado que comparara tratamiento empírico frente a dirigido por antibiograma en tercera línea, pero la tasa media de erradicación de los estudios que empleaban la estrategia basada en el cultivo fue de tan solo el 72%. (206,207)

Un estudio multicéntrico reciente (208) comparó el tratamiento tras dos o más fracasos guiado por cultivo con un tratamiento empírico bien diseñado de 14 días de duración. A pesar de que estaba diseñado para demostrar la superioridad del cultivo, el estudio no observó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. (208)

7.6 Estrategias para aumentar la eficacia del tratamiento empírico para *H. pylori*

Existen algunas “reglas de oro” para aumentar la eficacia del tratamiento empírico, (170-172) son las siguientes:

- Conseguir una máxima inhibición ácida: se deben administrar las dosis máximas de IBP. En un futuro tendrá que evaluarse el papel de vonoprazan.
- Añadir bismuto a la triple terapia ya que es un antimicrobiano que no tiene resistencias y aumenta la eficacia en cepas resistentes.
- No repetir determinados antibióticos, especialmente claritromicina y levofloxacino. En el caso de metronidazol, las resistencias secundarias pueden ser superadas administrando el fármaco a dosis elevadas -por lo menos 500mg/8h- y aumentando la duración del tratamiento a 14 días.
- Duración 14 días: los esquemas terapéuticos de 14 días de duración tienen mayores tasas de curación, tanto las terapias triples como las cuádruples, respecto de los de 7 y 10 días de duración.

7.7 Resumen de la estrategia terapéutica para la erradicación de *H.*

pylori (Tabla 2 y Figura 8 adaptaciones de J. Sánchez-Delgado (137))

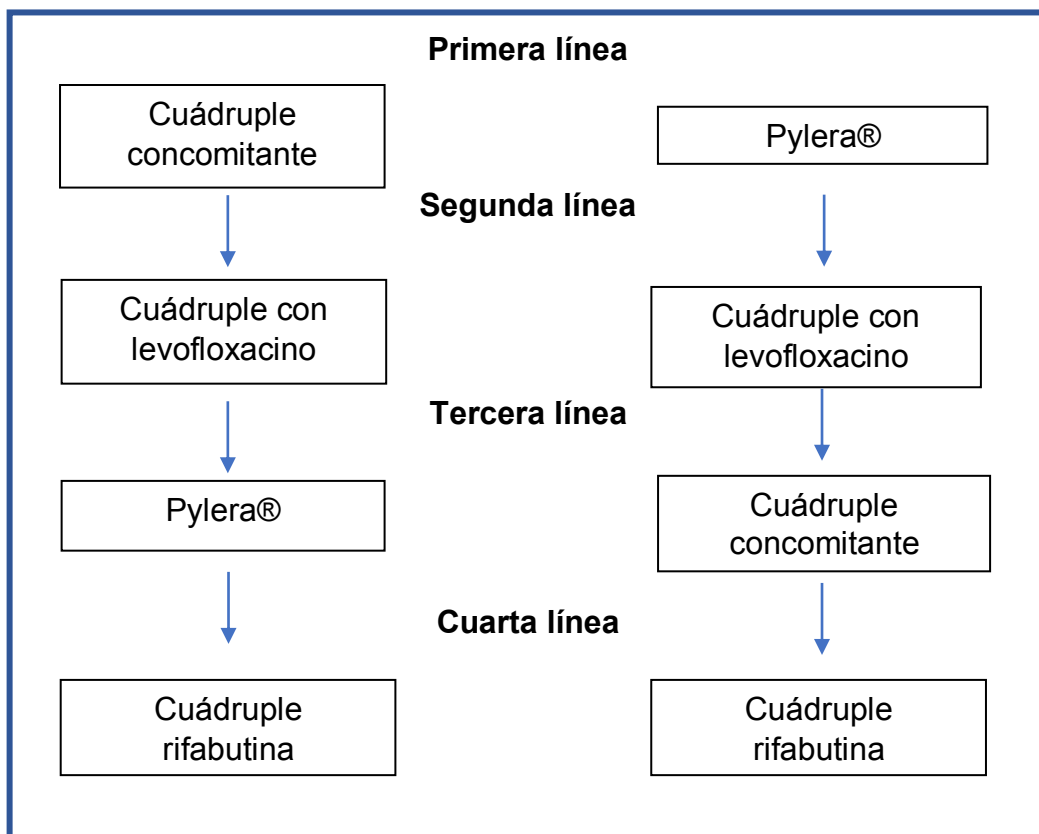


Figura 8: Esquema de los tratamientos recomendados (137)

Tabla 2: Esquemas terapéuticos (fármacos, dosis y duración) recomendados en los últimos consensos para la erradicación de *H. pylori* (57,134,137)

Terapia cuádruple clásica (Pylera®)	10 días
IBP a dosis altas /12h Pylera® 3 cápsulas/6h	
Terapia cuádruple concomitante	14 días
IBP a dosis altas /12h Amoxicilina 1g/12h Claritromicina 500mg/12h Metronidazol 500mg/12h	
Terapia cuádruple con levofloxacino	14 días
IBP a dosis altas /12h Levofloxacino 500mg/24h Amoxicilina 1g/12h Subcitrate de bismuto (Gastrodenol®) 120mg 2 comprimidos /12h	
Terapia cuádruple con rifabutina	14 días
IBP a dosis altas /12h Rifabutina 150mg/12h Amoxicilina 1g/12h Subcitrate de bismuto (Gastrodenol®) 120mg 2 comprimidos/12h	

HIPÓTESIS

Hipótesis

Algunos tratamientos de segunda línea pueden alcanzar tasas de curación superiores al 90%

El uso de dosis altas de IBP, terapias cuádruples y tratamientos de catorce días permite obtener mejores tasas de curación. Además, estas tasas pueden ser mejores en poblaciones con alta prevalencia de metabolizadores lentos.

La prevalencia de resistencias secundarias tras un fracaso inicial a antibióticos puede ser superior al 60% en el caso de quinolonas, macrólidos y metronidazol.

OBJETIVOS

Objetivos

Primario

1. Evaluar las tasas de curación de los tratamientos de segunda línea para *H. pylori* mediante una revisión sistemática y metaanálisis.

Secundarios

- 1.1 Determinar cuáles son los esquemas de tratamiento que obtienen tasas de curación excelentes (superiores al 90%).
- 1.2 Evaluar mediante un metaanálisis, las diferencias existentes entre los diferentes tratamientos de segunda línea.
- 1.3 Determinar mediante técnicas de meta-regresión, las características de los tratamientos que se asocian a tasas de curación superiores al 90%.
- 1.4 Determinar la prevalencia de resistencias a los antibióticos tras el fracaso del tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori* mediante una revisión sistemática.

ARTÍCULOS

Artículo 1:

Muñoz N, Sánchez-Delgado J, Baylina M, Puig I, López-Góngora S, Suarez D, Calvet X. “*Systematic review and meta-analysis, and meta-regression: successful second-line treatment for Helicobacter pylori.*” *Helicobacter* 2018; Jun; 23 (3):e12488 doi:10.1111/hel.12488. Epub2018 Apr16.

Artículo 2:

Muñoz N, Sánchez-Delgado J, Baylina M, López-Góngora S, Calvet X. Prevalencia de las resistencias de *Helicobacter pylori* tras el fracaso de una primera línea de tratamiento. Revisión sistemática. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 Dec; 41(10):654-662. doi: 10.1016/j.gastrohep.2018.06.014.

ARTÍCULO 1

Supplementary file 1. MOOSE checklist

Criteria	Brief description of how the criteria were handled in the meta-analysis
Reporting of background should include	
√ <i>Problem definition</i>	p.3
√ <i>Hypothesis statement</i>	p.4-7
√ <i>Description of study outcomes</i>	p.4-7
√ <i>Type of exposure or intervention used</i>	p.4-7
√ <i>Type of study designs used</i>	p.4-7
√ <i>Study population</i>	p.4-7
Reporting of search strategy should include	
√ <i>Qualifications of searchers</i>	p.4-5
√ <i>Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords</i>	p.4-5
√ <i>Databases and registries searched</i>	p.4-5
√ <i>Search software used, name and version, including special features</i>	p.4-5-7-8
√ <i>Use of hand searching</i>	p.4-5
√ <i>List of citations located and those excluded, including justifications</i>	Supplementary file 4
√ <i>Method of addressing articles published in languages other than English</i>	Not included except for Latin languages.
√ <i>Method of handling abstracts and unpublished studies</i>	Not included
√ <i>Description of any contact with authors</i>	No.
Reporting of methods should include	
√ <i>Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested</i>	Supplementary file 2
√ <i>Rationale for the selection and coding of data</i>	p.2-3-4-5-7, Figure 1.

√	<i>Assessment of confounding</i>	Supplementary file 2
√	<i>Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results</i>	Supplementary file 2
√	<i>Assessment of heterogeneity</i>	Supplementary file 2, p.6-7
√	<i>Description of statistical methods in sufficient detail to be replicated</i>	p.6-7
√	<i>Provision of appropriate tables and graphics</i>	Table 1 and 2
Reporting of results should include		
√	<i>Graph summarizing individual study estimates and overall estimate</i>	p. 8-9-10
√	<i>Table giving descriptive information for each study included</i>	Supplementary file 5 and 6
√	<i>Results of sensitivity testing</i>	p.8-10, Figure 2, table 3 and supplementary figure 1
√	<i>Indication of statistical uncertainty of findings</i>	p.6-8-10, Figure 2, table 3 and supplementary figure 1
Reporting of discussion should include		
√	<i>Quantitative assessment of bias</i>	p.9-11-12-13
√	<i>Justification for exclusion</i>	p.11-12-13
√	<i>Assessment of quality of included studies</i>	p.8-9-10
Reporting of conclusions should include		
√	<i>Consideration of alternative explanations for observed results</i>	p.11-12-13
√	<i>Generalization of the conclusions</i>	p.11-12-13
√	<i>Guidelines for future research</i>	p.11-12-13
√	<i>Disclosure of funding source</i>	p.11-12-13

Supplementary file 2: Risk of bias evaluation

Author	Observational								
	Randomized/quasi-randomized								
Type of study	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Validity of diagnosis test	Prospective	Validity of eradication test	
Abbas et al 2008	NC				●	●	●	●	●
Atlintas et al 2004	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Auriemma et al 2001	NC				●	●	●	●	●
Baena et al 2000	NC				●	●	●	●	●
Bago et al 2009	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Boixeda et al 2002	NC				●	●	●	●	●
Borody et al 2006	NC				●	●	●	●	●
Calvet et al 2004	NC				●	●	●	●	●
Chan et al 2000	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Chao Hung Kuo et al 2009	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Chao Hung Kuo et al 2013	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Cheon et al 2006	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Chi C.H et al 2003	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●

Chih-Ming Liang et al 2015	NC				●	●	●	●	●
Chuah S-K et al 2012	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Chuah S-K et al 2012	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Chung et al 2007	NC				●	●	●	●	●
Chung et al 2011	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Chung et al 2011	NC				●	●	●	●	●
Chung et al 2014	NC				●	●	●	●	●
Di Caro et al 2008	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Dore et al 2012	NC				●	●	●	●	●
Eisig et al 2009	NC				●	●	●	●	●
Ermis et al 2011	NC				●	●	●	●	●
Fariborz et al 2015	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Farup et al 2002	NC				●	●	●	●	●
Fukuda et al 2006	NC				●	●	●	●	●
Furuta et al 2003	NC				●	●	●	●	●
Furuta et al 2011	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Georgopoulos et al 2001	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Gisbert et al 1999	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Gisbert et al 2005	NC				●	●	●	●	●
Gisbert et al 2007	NC				●	●	●	●	●
Gisbert et al 2007	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●

Gisbert et al 2007	NC				●	●	●	●	●
Gisbert et al 2009	NC				●	●	●	●	●
Gisbert et al 2012	NC				●	●	●	●	●
Gisbert et al 2014	NC				●	●	●	●	●
Gisbert et al 2015	NC				●	●	●	●	●
Goh et al 2012	NC				●	●	●	●	●
Gomollon et al 1999	NC				●	●	●	●	●
Guang-Hong Jheng et at 2015	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Hori et al 2011	NC				●	●	●	●	●
Isakov et al 2002	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Isomoto et al 2003	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Jae Jin Hwang et al 2015	NC				●	●	●	●	●
Jae Jin Hwang et al 2015	NC				●	●	●	●	●
Ji Yoon et al 2013	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Kang et al 2007	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Kang et al 2014	NC				●	●	●	●	●
Koizumi et al 2009	NC				●	●	●	●	●
Köksal et al 2005	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Krystallis et al 2010	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Labenz et al 1994	NC				●	●	●	●	●
Lamouliatte et al 2003	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●

Lee et al 2010	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Lee et al 2006	NC				●	●	●	●	●
Li-Yang Gu et al 2011	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Lin C-K et al 2002	NC				●	●	●	●	●
Liou et al 2010	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Liou J-M et al 2011	NC				●	●	●	●	●
Mantzaris et al 2005	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Marjan Mokhtare et al 2015	NC				●	●	●	●	●
Marko et al 2005	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Matsuhisa et al 2006	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Matsumoto et al 2005	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Michopoulos et al 2000	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Minakari et al 2010	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Moshkowitz et al 1996	NC				●	●	●	●	●
Murakami et al 2003	NC				●	●	●	●	●
Murakami et al 2006	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Murakami et al 2006	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Murakami et al 2008	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Nagahara et al 2001	NC				●	●	●	●	●
Nagahara et al 2004	NC				●	●	●	●	●
Navarro-Jarabo et al 2007	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●

Nishizawa et al 2007	NC				●	●	●	●	●
Nista et al 2003	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Peitz et al 2002	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Perna et al 2007	NC				●	●	●	●	●
Perri et al 2001	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Perri et al 2003	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Pontone et al 2009	NC				●	●	●	●	●
Rinaldi et al 1999	RCT				●	●	●	●	●
Rokkas et al 2008	NC				●	●	●	●	●
Sanches et al 2008	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Seong tae Lee et al 2014	NC				●	●	●	●	●
Sezikli et al 2012	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Sharara et al 2004	NC				●	●	●	●	●
Shimoyama et al 2004	NC				●	●	●	●	●
Shirai et al 2007	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Sicilia et al 2000	NC				●	●	●	●	●
Sotoudehmanesh et al 2002	NC				●	●	●	●	●
Takahiko et al 2012	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Togawa et al 2005	NC				●	●	●	●	●
Tsung-Hui et al 2011	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Tursi et al 2002	NC				●	●	●	●	●

Tursi et al 2004	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Ueki et al 2009	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Uygun et al 2008	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Watanabe et al 2003	NC				●	●	●	●	●
Wei-Chen Tai et al 2013	NC				●	●	●	●	●
Wei-Chen Tai et al 2014	NC				●	●	●	●	●
Wong et al 2002	NC				●	●	●	●	●
Wong et al 2003	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Wong et al 2006	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Wu et al 2006	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Wu et al 2011	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Yoon et al 2009	NC				●	●	●	●	●
Yoon et al 2010	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Yoon et al 2012	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Yuemiao Zhang et al 2014	NC				●	●	●	●	●
Zhenhya Wang et al 2012	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhijun Cao et al 2015	RCT	●	●	●	●	●	●	●	●
Zullo et al 2010	NC				●	●	●	●	●

Supplementary file 4: Excluded articles

1. Studies which included pediatric patients

- Chen XX, Ou BY, Wu XY et al. [Long-term therapeutic effect of triple therapy consisted of omeperazole, clarithromycin and amoxicillin in children with *Helicobacter pylori* infection and approach to re-treatment after failure of the treatment]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004;42:417-20.

-Nijevitch AA, Khasanov RS, Tuygunov MM. Comparison of two nitrofurantoin-based second-line quadruple therapies in childhood: Benefit of *Helicobacter pylori* eradication after failure of initial treatment. *Helicobacter* 2005;10:518-33.

-Ozcay F, Kocak N, Temizel I, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004;9:242-8.

-Shamaly H, Berkowitz D, Rosenthal E et al. Efficacy of bismuth-based triple therapy in children with abdominal pain and *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:198-200.

-Usta Y, Saltik-Temizel IN, Demir H et al. Comparison of short- and long-term treatment protocols and the results of second-line quadruple therapy in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol.* 2008;43:429-33.

2. Articles which reported only results for patients on first line

-Gomollon F, Gimeno L, Valdeperez J et al. Eradication of *Helicobacter pylori* among patients from a primary care practice. *J Fam Pract.* 1996;43:551-5.

-Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis , 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.

3. Articles which reported results for the patients on third/fourth-line treatment

-Perri F, Festa V, Clemente R et al. Rifabutin-based 'rescue therapy' for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:311-6.

-Ierardi E, Giangaspero , et al. Quadruple Rescue Therapy after First and Second Line Failure for *Helicobacter pylori* Treatment: Comparison between Two Tetracycline-Based Regimens. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* 2014;23:367-70.

-Matsuzaki J, Suzuki H, Nishizawa T et al. Efficacy of Sitafloxacin-Based Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* after Failures of First- and Second-Line Therapies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56:1643-5.

-Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L et al. 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003;8:90-4.

-Buzas GM, Gyorffy H, Szeles I et al. Second-line and third-line trial for *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers: A prospective, crossover, controlled study. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*. 2004;65:13-25.

-Merali A, Ostro JA, Gisbert JP et al. Empirical Rescue Eradication Regimen for *H. pylori* Infection Following Two Treatment Failures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2011;140:S877-S.

-Gisbert JP, Pajares JM, et al. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter*. 2005;10(5):363-72.

-Hsu PI, Wu DC, Chen A, Peng NJ, Tseng HH, Tsay FW et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest*. 2008;38:404-9.

4. Articles in Asian languages

- Chen XX, Ou BY, Wu XY et al. [Long-term therapeutic effect of triple therapy consisted of omeperazole, clarithromycin and amoxicillin in children with *Helicobacter pylori* infection and approach to re-treatment after failure of the treatment]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004; 42: 417-20.

-Choung RS, Lee SW, Jung SW et al. [Comparison of the effectiveness of quadruple salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection according to the duration of treatment]. *Korean J Gastroenterol*. 2006;47:131-5.

-Na HS, Hong SJ, Yoon HJ et al. [Eradication rate of first-line and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection, and reinfection rate after successful eradication]. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:170-5.

-Cheon JH, Kim N, Lee DH et al. [Trial of moxifloxacin-containing triple therapy after initial and second-line treatment failures for *Helicobacter pylori* infection]. *Korean J Gastroenterol*. 2005;45:111-7.

-Park SC, Chun HJ, Jung SW, et al. Efficacy of 14 day OBMT therapy as a second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2004;44:136-41.

-Lee JH, Cheon JH, Park M, et al. The trend of eradication rates of second-line quadruple therapy containing metronidazole for *Helicobacter pylori* infection: an analysis of recent eight years. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2005; 46:94-8.

-Liu X, Cheng H, Gao W, et al. Efficacy and safety of 14-day amoxicillin and furazolidone-based quadruple rescue regimen for eradication of *Helicobacter pylori*: a retrospective study. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014;94:567-71.

-Zheng XL, Xu L, et al. [Efficacy of furazolidone-based quadruple therapy as rescue treatment for refractory *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;93:3496-9.

-Zheng X-I, Xu L, et al. Efficacy of second-line treatment based on moxifloxacin triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2010;90:83-6.

-Gao W, Hu FL, Wang XM et al. [Effect of furazolidone quadruple regimen plus dental plaque removal procedures as rescue treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011;91:836-9.

-Shirai N, Furuta T, et al. [High dose dual PPI/AMPC therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection after failure of usual standard triple PPI/AMPC/CAM therapy: CYP2C19 polymorphism]. *Nihon Rinsho*. 2002;60 Suppl 2:439-44.

5. Letters to the editor

-Yuan Y, Thabane L, Hunt RH, et al. Levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure: how strong is the evidence? *Aliment Pharmacol Ther* 23. England 2006. p. 1283-5; author reply 5-6.

-De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, et al. Furazolidone therapy for *Helicobacter pylori*: is it effective and safe? *World J Gastroenterol*. 2009;15:1914-5.

6. Editorials or non-systematic reviews of *Hp* treatment

-Go MF, et al. Treatment and management of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4:471-7.

-Egan BJ, Katicic M, O'Connor HJ et al. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2007;12 Suppl 1:31-7.

-Ramirez Ramos A, Sanchez Sanchez R et al. [*Helicobacter pylori* 25 years after (1983 -2008): epidemiology, microbiology, pathogenics, diagnostics and treatment]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2009;29:158-70.

7. Articles in which the abstract did not include data for the assessment of the study or for data extraction.

-Van Zanten SV, Desai S, Best L et al. Rescue therapy using a rifabutin-based regimen is effective for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2010;24:303-6.

-Beales IL. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies: a single centre observational study. *BMC Gastroenterol* 2001;1:7-10.

-Zullo A, Ridola L, Efrati C et al. First- and second-line *Helicobacter pylori* eradication with modified sequential therapy and modified levofloxacin-amoxicillin-based triple therapy. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:357-61.

-Seppala K, Kosunen TU, Nuutinen H et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection after failed primary treatment: one-center results from 120 patients. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:929-34.

-Qasim A, Sebastian S, Thornton , et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;21:91-6.

-Gasbarrini A, Ojetti V, Armuzzi A et al. Efficacy of a multistep strategy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:79-83.

-Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P et al. A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:281-7.

-Miehlke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003;8:310-9.

-Miehlke S, Schneider-Brachert W, Kirsch C et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter*. 2008;13:69-74.

-Miehlke S, Krasz S, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial on 14 versus 7 days of esomeprazole, moxifloxacin, and amoxicillin for second-line or rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2011;16(6):420-6.

8.Guidelines, systematicreviews and meta-analysis

-Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the *Maastricht IV/ Florence Consensus Report Gut* 2012;61:646-664.

-Gisbert JP et al. [Rescue therapy after *Helicobacter pylori* eradication failure]. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:89-99.

- TalebiBezminAbadi. Therapy of *Helicobacter pylori*: present medleyandfutureprospective. *Biomed Res Int*. 2014;124607.doi: 10.1155/2014/124607.
- Merali A, Ostro JA, Gisbert JP et al. Empirical Rescue Eradication Regimen for *H. pylori* Infection Following Two Treatment Failures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2011;140:S877-S.
- Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HMet al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:488-96.
- Gisbert JP, Gisbert J-I, Marcos et al. Levofloxacin- vs. ranitidine bismuth citrate-based second-line therapy after *H-pylori* treatment failure. *Gastroenterology*. 2007;132:A615-A.
- Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F et al. [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:340-74.
- Hojo M, Miwa H, Nagahara A et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:690-700.
- Wu C, Chen X, Liu J et al. Moxifloxacin-Containing Triple Therapy versus Bismuth-Containing Quadruple Therapy for Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis. *Helicobacter*. 2011;16:131-8.
- Morgner A, Labenz J, Miehke S et al. Effective regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15:995-1016.
- Parente F, Cucino C, Bianchi Porro , et al. Treatment options for patients with *Helicobacter pylori* infection resistant to one or more eradication attempts. *Dig Liver Dis*. 2003;35:523-8.
- Li Y, Huang X, Yao L et al. Advantages of Moxifloxacin and Levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122:413-22.
- Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato , et al. 'Rescue' therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis*. 2006;24:113-30.
- Gisbert JP et al. Rescue therapy with levofloxacin after multiple *H. pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther*. 22. England2005. p. 653-4; author reply 4-5.
- Lv Z, Xie Y, Wang H et al. The efficacy of regimens with PPI, rifabutin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* rescue therapy: a systemic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29:231-235.

-Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP et al. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:843-61.

-Moshkowitz M, Halpern Z. Re-eradication of *Helicobacter pylori* infection following initial treatment failure: treatment options in clinical practice. *Isr Med Assoc J*. 2003;5:193-4.

Supplementary file 3: articles included

Articles included

1. Abbas Z, Yakoob J, Abid S et al. Furazolidone, co-amoxiclav, colloidal bismuth subcitrate, and esomeprazole for patients who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1953-7.

2. Altintas E, Ulu O, Sezgin O et al. Comparison of ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole with ranitidine bismuth citrate and azithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients resistant to PPI based triple therapy. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 90-3.

3. Auriemma L, Signorelli S. [The role of tetracycline in the retreatment after *Helicobacter pylori* eradication failure]. *Minerva Med* 2001; 92: 145-9.

4. Baena Diez JM, Lopez Mompou C, Rams Rams F et al. Efficacy of a multistep strategy for *Helicobacter pylori* eradication: quadruple therapy with omeprazole, metronidazole, tetracycline and bismuth after failure of a combination of omeprazole, clarithromycin and amoxicillin. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 617-9.

5. Bago J, Pevec B, Tomic M et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection based on moxifloxacin triple therapy: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 47-52.

6. Boixeda D, Bermejo F, Martin-De-Argila C et al. Efficacy of quadruple therapy with pantoprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2002; 16: 1457-60.

7. 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.

8. Calvet X, Montserrat A, Guell M et al. Ranitidine-bismuth citrate, tetracycline and metronidazole followed by triple therapy as alternative strategy for *Helicobacter pylori* treatment: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 987-90.

9. Chan FK, Sung JJ, Suen R et al. Salvage therapies after failure of *Helicobacter pylori* eradication with ranitidine bismuth citrate-based therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 91-5.

- 10.Kuo C-H, Hu H-M, Kuo F-C et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63: 1017-24.
- 11.Kuo C-H, Hsu P-I, Kuo F-C et al. Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line *Helicobacter pylori* therapy: a randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013; 68: 222-8.
- 12.Cheon JH, Kim SG, Kim JM et al. Combinations containing amoxicillin-clavulanate and tetracycline are inappropriate for *Helicobacter pylori* eradication despite high in vitro susceptibility. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1590-5.
- 13.Chi CH, Lin CY, Sheu BS et al. Quadruple therapy containing amoxicillin and tetracycline is an effective regimen to rescue failed triple therapy by overcoming the antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 18: 347-53.
- 14.Chuah S-K, Tai W-C, Hsu P-I et al. The Efficacy of Second-Line Anti-*Helicobacter pylori* Therapy Using an Extended 14-Day Levofloxacin/Amoxicillin/Proton-Pump Inhibitor Treatment - A Pilot Study. *Helicobacter* 2012; 17: 374-81.
- 15.Chuah S-K, Hsu P-I, Chang K-C et al. Randomized Comparison of Two Non-Bismuth-Containing Second-line Rescue Therapies for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2012; 17: 216-23.
- 16.Liang CM, Cheng JW, Kuo CM et al. Levofloxacin-containing second-line anti-*Helicobacter pylori* eradication in Taiwanese real-world practice. *Biomed J* 2014; 37: 326-30.
- 17.Chung SJ, Lee DH, Kim N et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with second-line treatment: non-ulcer dyspepsia compared to peptic ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1293-6.
- 18.Chung JW, Lee JH, Jung HY et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011; 16: 289-94.

19. Chung JW, Lee GH, Han JH et al. The trends of one-week first-line and second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 246-50.
20. Chung KH, Lee DH, Jin E et al. The Efficacy of Moxifloxacin-Containing Triple Therapy after Standard Triple, Sequential, or Concomitant Therapy Failure for *Helicobacter pylori* Eradication in Korea. *Gut and Liver* 2014; 8: 605-11.
21. Di Caro S, Franceschi F, Mariani A et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 480-5.
22. Dore MP, Tadeu V, Are B et al. Efficacy of a "Rescue" Ciprofloxacin-Based Regimen for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection after Treatment Failures. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 484591.
23. Eisig JN, Silva FM, Barbuti RC et al. Efficacy of a 7-day course of furazolidone, levofloxacin, and lansoprazole after failed *Helicobacter pylori* eradication. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 38.
24. 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.
25. Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Naghipour MR et al. Seven-day quintuple regimen as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 661-6.
26. Farup PG, Lange OJ, Tholfsen J et al. The effect of *Helicobacter pylori* retreatment with ranitidine bismuth citrate, clarithromycin, and metronidazole depends on the first-line therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 379-82.
27. 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.
28. Furuta T, Shirai N, Xiao F et al. High-dose rabeprazole/amoxicillin therapy as the second-line regimen after failure to eradicate *H-pylori* by triple therapy with the usual doses of a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 2274-8.

29. Furuta T, Kato M, Sugimoto M et al. Triple therapy with ecabet sodium, amoxicillin and lansoprazole for 2 weeks as the rescue regimen for *H. pylori* infection. *Intern Med* 2011; 50: 369-74.
30. Georgopoulos SD, Karatapanis S, Ladas SD et al. A comparison of two second-line *Helicobacter pylori* eradication quadruple therapies. *Gut* 2001; 49: A84-A.
31. Gisbert JP, Fuentes J, Carpio D et al. 7-day rescue therapy with ranitidine bismuth citrate after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005; 21: 1249-53.
32. 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.
33. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M et al. *H. pylori* First-Line Treatment and Levofloxacin-Based Rescue Option in Patients Allergic to Penicillin. *Helicobacter* 2009; 14: 400-.
34. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S et al. Seven-day 'rescue' therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1999; 13: 1311-6.
35. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 768-75.
36. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J et al. SECOND-LINE *HELICOBACTER PYLORI* RESCUE THERAPY WITH MOXIFLOXACIN AFTER FAILURE OF STANDARD TRIPLE OR NON-BISMUTH QUADRUPLE TREATMENTS. *Helicobacter* 2014; 19: 136-7.
37. Gisbert JP, Gisbert J-I, Marcos S et al. Levofloxacin- vs. ranitidine bismuth citrate-based second-line therapy after *H-pylori* treatment failure. *Gastroenterology* 2007; 132: A615-A.
38. Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernandez 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.

39. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S et al. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008; 27: 346-54.
40. Goh KL, Manikam J, Qua CS. High-dose rabeprazole-amoxicillin dual therapy and rabeprazole triple therapy with amoxicillin and levofloxacin for 2 weeks as first and second line rescue therapies for *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012.
41. Gomollon F, Ducons JA, Ferrero M et al. Quadruple therapy is effective for eradicating *Helicobacter pylori* after failure of triple proton-pump inhibitor-based therapy: a detailed, prospective analysis of 21 consecutive cases. *Helicobacter* 1999; 4: 222-5.
42. Jheng GH, Wu IC, Shih HY et al. Comparison of Second-Line Quadruple Therapies with or without Bismuth for *Helicobacter pylori* Infection. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 163960.
43. 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.
44. Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L et al. 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.
45. Isomoto H, Inoue K, Furusu H et al. High-dose rabeprazole-amoxicillin versus rabeprazole-amoxicillin-metronidazole as second-line treatment after failure of the Japanese standard regimen for *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 18: 101-7.
46. Hwang JJ, Lee DH, Lee A-R et al. Efficacy of 14-d vs 7-d moxifloxacin-based triple regimens for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21: 5568-74.
47. Hwang JJ, Lee DH, Lee A-R et al. Fourteen- vs seven-day bismuth-based quadruple therapy for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21: 8132-9.
48. Moon JY, Kim GH, You HS et al. Levofloxacin, Metronidazole, and Lansoprazole Triple Therapy Compared to Quadruple Therapy as a Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea. *Gut Liver* 2013; 7: 406-10.

- 49.Kang JM, Kim N, Lee DH et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: 10-day moxifloxacin-based triple therapy versus 2-week quadruple therapy. *Helicobacter* 2007; 12: 623-8.
- 50.Kang KK, Lee DH, Oh DH et al. *Helicobacter pylori* eradication with moxifloxacin-containing therapy following failed first-line therapies in South Korea. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6932-8.
- 51.Koizumi W, Tanabe S, Nakatani K et al. Quadruple therapy with ecabet sodium, omeprazole, amoxicillin and metronidazole is effective for eradication of *Helicobacter pylori* after failure of first-line therapy (KDOG0201 Study). *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 303-7.
- 52.Koksal AS, Parlak E, Filik L et al. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies as a second-line therapy for *Helicobacter pylori* in Turkish patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20: 637-42.
- 53.Krystallis C, Kamberoglou D, Pistiolas D et al. A new second-line sequential regimen for *Helicobacter pylori* eradication based on levofloxacin: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3630-1.
- 54.Labenz J, Ruhl GH, Bertrams J et al. Effective treatment after failure of omeprazole plus amoxycillin to eradicate *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 323-7.
- 55.Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 791-7.
- 56.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.
- 57.Lee YC, Wu HM, Chen TH et al. A community-based study of *Helicobacter pylori* therapy using the strategy of test, treat, retest, and re-treat initial treatment failures. *Helicobacter* 2006; 11: 418-24.
- 58.Gu L-Y, Lin W-W, Lu H et al. Quadruple Therapy with Medications Containing Either Rifaximin or Furazolidone as a Rescue regimen in the Treatment of *Helicobacter pylori*-Infected Dyspepsia Patients: A Randomized Pilot Study. *Helicobacter* 2011; 16: 284-8.

59. Lin CK, Hsu PI, Lai KH et al. One-week quadruple therapy is an effective salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection in patients after failure of standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 547-51.
60. Liou JM, Lin JT, Chang CY et al. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for *Helicobacter pylori* infection: a randomised comparative trial with crossover design. *Gut* 2010; 59: 572-8.
61. Liou J-M, Chen C-C, Chen M-J et al. Empirical modified sequential therapy containing levofloxacin and high-dose esomeprazole in second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011; 66: 1847-52.
62. Mokhtare M, Agah S, Fakheri H et al. Efficacy of Clarithromycin Containing Bismuth-Based Regimen as a Second-Line Therapy in *Helicobacter Pylori* Eradication. *Middle East J Dig Dis* 2015; 7: 75-81.
63. Calvet X, Ducons J et al. Comparison of two management strategies for *Helicobacter pylori* treatment: clinical study and cost-effectiveness analysis. *Helicobacter* 2005; 10: 22-32.
64. Mantzaris, Constantina Petraki et al. Prospective, randomized study of seven versus fourteen days omeprazole quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer after failure of omeprazole triple therapy. *ANNALS OF GASTROENTEROLOGY* 2005;18:330-335
65. 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; 11: 152-8.
66. Matsumoto Y, Miki I, Aoyama N et al. Levofloxacin- versus metronidazole-based rescue therapy for *H. pylori* infection in Japan. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 821-5.
67. Michopoulos S, Tsibouris P, Bouzakis H et al. Randomized study comparing omeprazole with ranitidine as anti-secretory agents combined in quadruple second-line *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2000; 14: 737-44.
68. Minakari M, Davarpanah Jazi AH, Shavakhi A et al. A randomized controlled trial: efficacy and safety of azithromycin, ofloxacin, bismuth, and

omeprazole compared with amoxicillin, clarithromycin, bismuth, and omeprazole as second-line therapy in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010; 15: 154-9.

69.Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y et al. One week triple therapy with omeprazole, clarithromycin and tinidazole for *Helicobacter pylori*: differing efficacy in previously treated and untreated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 1015-9.

70.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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 17: 119-23.

71.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.

72.Murakami K, Sato R, Okimoto T et al. Effectiveness of minocycline-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 262-7.

73.Murakami K, Okimoto T, Kodama M et al. Evaluation of three different proton pump inhibitors with amoxicillin and metronidazole in retreatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 139-42.

74.Nagahara A, Miwa H, Ohkura R et al. Strategy for retreatment of therapeutic failure of eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 613-8.

75.Nagahara A, Miwa H, Kawabe M et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Japan: proton pump inhibitor-based amoxicillin and metronidazole regimen. *Journal of Gastroenterology* 2004; 39: 1051-5.

76.Navarro-Jarabo JM, Fernandez N, Sousa FL et al. Efficacy of rifabutin-based triple therapy as second-line treatment to eradicate *Helicobacter Pylori* infection. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 31.

77.Nishizawa T, Suzuki H, Masaoka T et al. A new eradication resistance index as a predictor of metronidazole-containing second-line treatment of *Helicobacter Pylori*. *Digestion* 2007; 76: 215-20.

78. Nista EC, Cazzato IA, Di Caro S et al. 10 days levofloxacin-based triple therapy in second-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology* 2003; 124: A359-A.
79. 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.
80. 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.
81. Perri F, Villani MR, Annese V et al. Ranitidine bismuth citrate (RBC) plus amoxicillin and tinidazole as second-line therapy for *H. pylori* infection after failure of the standard "Maastricht triple therapy". *Gastroenterology* 2001; 120: A581-A.
82. Perri F, Festa V, Merla A et al. Randomized study of different 'second-line' therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standard 'Maastricht triple therapy'. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 18: 815-20.
83. 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.
84. Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V et al. *Helicobacter Pylori* eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 163-8.
85. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I et al. 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.
86. 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.
87. Lee ST, Lee DH, Lim JH et al. Efficacy of 7-Day and 14-Day Bismuth-Containing Quadruple Therapy and 7-Day and 14-Day Moxifloxacin-Based

Triple Therapy as Second-Line Eradication for *Helicobacter pylori* Infection. *Gut and Liver* 2015; 9: 478-85.

88. Sezikli M, Cetinkaya ZA, Guzelbulut F et al. Efficacy of the Combination of Tetracycline, Amoxicillin, and Lansoprazole in the Eradication of *Helicobacter pylori* in Treatment-Naive Patients and in Patients Who Are Not Responsive to Clarithromycin-Based Regimens: A Pilot Study. *Gut Liver* 2012; 6: 41-4.

89. Sharara AI, Chaar HF, Aoun E. Gatifloxacin-based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication. *American Journal of Gastroenterology* 2004; 99: S38-S.

90. Shimoyama T, Fukuda S, Mikami T et al. Efficacy of metronidazole for the treatment of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2004; 39: 927-30.

91. Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C 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 the standard triple therapy. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 63: 743-9.

92. Sicilia B, Sierra E, Lago A et al. [High eradication rates in *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer who failed previous eradication therapy]. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 641-3.

93. Sotoudehmanesh R, Malekzadeh R, Vahedi H et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication with a furazolidone-based regimen in patients who have failed a metronidazole-based regimen. *Digestion* 2001; 64: 222-5.

94. Kudo T, Fujinami H, Ando T et al. Comparison of lafutidine and rabeprazole in 7-day second-line amoxicillin- and metronidazole-containing triple therapy for *Helicobacter pylori*: a pilot study. *Helicobacter* 2012; 17: 277-81.

95. Togawa J, Inamori M, Fujisawa N et al. Efficacy of a triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and faropenem as second-line treatment after failure of initial *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Hepato-Gastroenterology* 2005; 52: 645-8.

96. Hu T-H, Chuah S-K, Hsu P-I et al. Randomized Comparison of Two Nonbismuth-Containing Rescue Therapies for *Helicobacter pylori*. *American Journal of the Medical Sciences* 2011; 342: 177-81.

97. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G et al. Efficacy and tolerability of ranitidine bismuth citrate plus amoxicillin and clarithromycin as first- or second-line therapy to cure *Helicobacter pylori* infection. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 1006-9.
98. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM et al. Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Medical Science Monitor* 2004; 10: CR662-CR6.
99. 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.
100. Uygun A, Ozel AM, Yildiz O et al. Comparison of three different second-line quadruple therapies including bismuth subcitrate in Turkish patients with non-ulcer dyspepsia who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with a 14-day standard first-line therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 42-50
101. Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D et al. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy. *Digestive and Liver Disease* 2003; 35: 711-5.
102. Tai W-C, Chiu C-H, Liang C-M et al. Ten-Day versus 14-Day Levofloxacin-Containing Triple Therapy for Second-Line Anti-*Helicobacter Pylori* Eradication in Taiwan. *Gastroenterology research and practice* 2013; 2013: 932478-.
103. Tai WC, Lee CH, Chiou SS et al. The clinical and bacteriological factors for optimal levofloxacin-containing triple therapy in second-line *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One* 2014; 9: e105822.
104. Wong WM, Wong BCY, Lu H et al. One-week omeprazole, furazolidone and amoxicillin rescue therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2002; 16: 793-8.
105. Wong WM, Gu Q, Lam SK et al. Randomized controlled study of rabeprazole, levofloxacin and rifabutin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 553-60.

106. Wong WM, Gu Q, Chu KM et al. Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 421-7.
107. Wu C, Chen X, Liu J et al. Moxifloxacin-Containing Triple Therapy versus Bismuth-Containing Quadruple Therapy for Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis. *Helicobacter* 2011; 16: 131-8.
108. Wu DC, Hsu PI, Chen A et al. Randomized comparison of two rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 803-9.
109. Yoon H, Kim N, Lee BH et al. Moxifloxacin-Containing Triple Therapy as Second-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: Effect of Treatment Duration and Antibiotic Resistance on the Eradication Rate. *Helicobacter* 2009; 14: 77-85.
110. Yoon H, Kim N, Kim JY et al. Effects of multistrain probiotic-containing yogurt on second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011; 26: 44-8.
111. Yoon JH, Baik GH, Kim YS et al. Comparison of the Eradication Rate between 1- and 2-Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication. *Gut Liver* 2012; 6: 434-9.
112. Zhang Y, Gao W, Cheng H et al. Tetracycline- and Furazolidone-containing Quadruple Regimen as Rescue Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: A Single Center Retrospective Study. *Helicobacter* 2014; 19: 382-6.
113. Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of *Helicobacter pylori*: an open-label control study in Chinese patients. *Singapore Med J* 2012; 53: 273-6.
114. Cao Z, Chen Q, Zhang W et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1185-90.
115. Zullo A, De Francesco V, Manes G et al. Second-line and Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication in Clinical Practice. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2010; 19: 131-4.

Supplementary file 5 and 6

Author	Year	Cure rate PP	Cure rate ITT	Adverse Effects	Discontinuation
Abbas, Z	2009	82.4	81	50	0
AltintasEngin	2004	44.4	44.4	11	-
AltintasEngin	2004	12	12	8	-
Auriemma, L.	2001	77.7	-	0	0
Baena-Díez, J.M	2000	90.3	90.3	-	-
Bago, J	2009	78.9	73.2	14.6	5
Bago, J	2009	64.6	53.8	23	14.1
Boixeda	2002	85	82	5,6	
Borody, T.J	2006	92.1	92.1	-	0
Calvet, X	2004	71.4	66.6	-	-
Chan, F.K	2000	68	68	-	-
Chao-Hub Kuo	2013	87	78.9	27.4	4
Chao-Hub Kuo	2013	90.8	79.7	29.6	3
Cheon, J.E	2006	83.7	75.6	10	2.4
Cheon, J.E	2006	72.7	54.5	27	9
Chi, C.H	2003	67	58	40	0
Chi, C.H	2003	89	78	50	0
Chih-Ming Liang	2015	81	78.70	6.60	3
Chuah, S.K	2012	80	78	6.3	0
Chuah, S.K	2012	80	75	12.5	0
Chuah, S-K	2012	93.6	86.3	26	0
Chuah, S-K	2012	91.5	86	36	0
Chung	2011	89.6	81.6	15	2
Chung	2011	96.2	85.1	22	12
Chung	2011	88.4	88.3	-	-
Chung,	2007	76.7	76.7	.	0
Chung	2007	90.9	90.9	-	0
Chung	2014	62.70	62.70	25.70	-
Chung	2014	78.00	78.00	43.90	-
Di Caro,S	2009	65	65	17.5	0
Di Caro,S	2009	90	90	20	0
Di Caro,S	2009	70	70	35	0
Di Caro,S	2009	85	85	35	0
Dore, M.P	2012	69	65	26	0
Eisig, J.N	2009	100	100	85	1
Ermis, F	2011	67.6	62.2	21	0
F. Perna	2007	72.7	60	15.5	2
Fariborz M.	2015	76.00	75.50	77.40	2
Fariborz M.	2015	86.70	86.50	36.60	1
Farup, Per G	2002	38	33	-	-
Farup, Per G	2002	100	88	-	-
Fukuda S	2006	95.1	95.1	-	0
Fukuda S	2006	95.2	95.2	-	0
Furuta, T	2011	20	20	0	0
Furuta, T	2011	85.7	75	16	0
Furuta, T	2003	100	100	0	0
Furuta,T	2011	17.3	16	8	0
Georgopoulos, S	2002	89	84	54	2
Georgopoulos, S	2002	64	59	69	4.3
Gisbert	2008	81.4	77.3	22	0
Gisbert	2007	68.8	68	38	0
Gisbert	2007	71.1	68	36	0
Gisbert	1999	59	57	7	0

Gisbert	1999	86	83	13	0
Gisbert	2005	74	64	41	0
Gisbert	2005	69	70	30	0
Gisbert	2008	81	77	22	0
Gisbert	2008	55	55	16	-
Gisbert	2008	71	71	30	-
Gisbert	2009	73	73	20	-
Gisbert	2008	74	74	35	-
Goh, K, L	2012	90.3	90.3	12.9	0
Goh K, L	2012	75.4	71.8	8.0	1
Gomollon, F	1999	95	95	0	0
Hori, K	2011	100	79.2	58	0
Isakov, V	2002	91	86	31.4	5.7
Isakov, V	2002	89,6	74	60	1.7
Isomoto,H	2003	66	59	13	0
Isomoto,H	2003	88	82	8	0
Kang, J. M	2007	83	72	12	0,7
Kang, J. M	2007	91	72	40	13
Koizumi, W	2010	98	96.1	13.5	2
Koksal, Aydin	2005	60.7	60.7	53	0
Koksal, Aydin	2005	85.7	85.7	50	0
Krystallis, C	2010	80.8	72.4	1.8	1.8
Krystallis, C	2010	84	77,8	1.8	1.8
Kuo, C-H	2009	84.1	63.8	35	6
Kuo, C-H	2009	75.3	69.8	12.5	2
Kyukeun Kang	2014	62.50	58.00	-	-
KyuKeun Kang	2014	77.50	71.80	-	-
Labenz	1994	81	81	45.4	0
Labenz	1994	79	79	3.8	0
Lamouliatte,H	2003	50	47	-	-
Lamouliatte,H	2003	34.1	34.5	-	-
Lamouliatte,H	2003	72.1	63.2	-	-
Lee, B.H	2010	77.2	64.3	20	6.3
Lee, B.H	2010	93.6	82.6	46	12.5
Lee, Yi-Chia	2006	91.4	91.4	9.5	-
Li, Yang Gu	2011	87.6	81.4	41	0
Li, Yang Gu	2011	72.5	66.1	37	0
Lin, Chiun Ku	2002	84	83	6	0
Liou, J-M	2011	96.4	95	46	5
Liou, Jyh-Ming	2010	61.5	60	-	2.5
Liou, Jyh-Ming	2010	80	77	-	3.8
Mantzaris, G.J	2005	80	66,70	5	0
Mantzaris, G.J	2005	96	78.7	11	6,5
MarjanMokhtare	2015	88.40	79.20	51.2	-
Marko	2005	71	46	-	-
Matsuhisa, T	2006	90,6	87.6	18	2
Matsuhisa, T	2006	88.5	86.9	30	2
Matsumoto, Y	2005	80.7	70	20	3
Matsumoto, Y	2005	100	96.6	27	3
Michopoulos, S	2000	86	77	62	7
Michopoulos, S	2000	82	76	65	8,3
Minakari, M	2010	86.7	77.3	3.6	3,6
Minakari, M	2010	74.7	64.5	4.5	4.5
Moshkowitz	1996	54	54	-	-
Murakami K	2008	91.3	91.3	-	-
Murakami K	2008	92.7	91	3	3
Murakami K	2008	94.3	90.9	5	5
Murakami, K	2003	91	88	1	3.2

Murakami, K	2006	97	97	0.03	3
Murakami, K	2006	94	94	0.03	3
Murakami, K	2006	85.1	85.1	7.5	0
Murakami, K	2006	9.5	9.5	6.3	0
Nagahara, A	2001	62.1	52.9	17.2	0
Nagahara, A	2001	91.5	81.2	0.2	0
Nagahara, A	2004	87.5	90.9	-	-
Nagahara, A	2004	100	95	-	-
Nagahara, A	2004	93	82	-	-
Nagahara, A	2004	95	93	-	-
Navarro-Jarabo	2007	79.1	70.3	64	11
Navarro-Jarabo	2007	46	44.4	44	0
Nishizawa	2007	89.7	89.7	-	0
Nista, E.C	2003	94	94	14.2	0
Nista, E.C	2003	90	90	22	0
Nista, E.C	2003	69	63	21	5
Nista, E.C	2003	80	68	33	10
Peitz, U	2002	50	43	66	0
Peitz, U	2002	69	68	45	0
Perri, F	2001	81	81	-	-
Perri, F	2001	43	43	-	-
Perri, F	2001	72	62	9.7	7
Perri, F	2003	86	85	3,3	0
Perri, F	2003	66	63	5,1	1,7
Pontone, S	2010	100	100	0	0
Qasim, A	2005	46	46	-	-
Qasim, A	2005	61.2	61.2	-	-
Rinaldi, V	1999	86.1	81.6	11.1	0
Rokkas, T	2009	73.4	69.1	16	0
Sanches, B	2008	80	77,4	84	3
Sanches, B	2008	82.7	82.7	90	3
Seng- KeeChuah	2012	80.3	78.1	6.3	1
Seng- KeeChuah	2012	80	75	12.5	0
Seng- KeeChuah	2012	93.6	86.3	8.16	4
Seng- KeeChuah	2012	91.5	86	12.5	3
Seong tae Lee	2014	76.5	66.4	9.6	7
Seong tae Lee	2014	83.8	71.1	18.2	5
Seong tae Lee	2014	55.6	53.1	7.3	1
Seong tae Lee	2014	80.6	73.5	33.9	6
Seong tae Lee	2014	76.5	66.4	9.6	-
Seong tae Lee	2014	83.8	71.1	18.2	-
Seong tae Lee	2014	55.6	53.1	7.3	-
Seong tae Lee	2014	80.6	73.5	33.9	-
Sezikli, M	2012	43.8	46.6	-	-
Sharara, A.I	2006	84.4	84.4	9	0
Shimoyama, T	2004	96	96	-	-
Shirai, N	2007	95.3	92.4	10	0
Shirai, N	2007	93.7	90.9	12	0
Sicilia, B	2000	95.2	83.3	-	4,1
Sicilia, B	2000	83.3	-	-	0
Sotoudehmanesh	2001	90	90	20	0
Togawa,J	2005	91.3	80.7	-	-
Takahiko Kudo	2012	96.2	96.2	19.2	-
Takahiko Kudo	2012	96.2	96.2	15.4	-
Tsung-Hui	2011	75.6	68,8	13.3	2
Tsung-Hui	2011	86.3	84.4	9	0
Tursi, A	2004	97	94,2	15	0
Tursi, A	2004	93.7	85.7	37	6

Tursi,A	2002	96.1	93.9	5.1	0
Ueki, N	2009	939	88.5	18.5	4
Ueki, N	2009	84.3	82.7	15.4	0
Uygun, A	2008	74	68	-	1
Uygun, A	2008	81.5	75	-	5
Uygun, A	2008	82.1	78	-	1
Watanabe, Y	2003	69.7	69.7	21	0
Wei-Chen Tai	2013	76.5	68	11	-
Wei-Chen Tai	2013	92.5	86	16	-
Wei-Chen Tai	2013	73.6	67.1	15.3	-
Wei-Chen Tai	2013	90.5	84.8	28.4	-
Wong, W.M	2002	53	52	34	0
Wong, W.M	2003	91	91	43	0
Wong, W.M	2003	92	91	58	0
Wong, W.M	2006	61	-	-	-
Wong, W.M	2006	87	-	-	-
Wu, D.C	2011	63.6	62	19	3
Wu, D.C	2011	83	81	44	0
Wu, D.C	2006	81	74	57	7
Wu, D.C	2006	81	77	36	2
Yoon, H	2010	784	66.6	2	2
Yoon, H	2010	85.9	68.8	2	2
Yoon, H	2009	83.8	75.6	10	2.4
Yoon, H	2009	82.6	71.9	12.2	0.7
Yoon, H	2009	79.9	68	25	1.1
Zhang	2014	95.2	91.7	32.1	-
Zhenhua Wang	2012	72.5	67.4	11.6	-
Zhenhua Wang	2010	64.1	59.5	30.9	-
Zhijun Cao	2015	85.4	83	5	-
Zhijun Cao	2015	90.6	88.1	22.4	-
Zullo, A	2010	-	76.6	12	1
Zullo A	2010	-	76.9	12	1

Author	Year	Country	n	Mean age	Male gender	Tobacco (%)	Ulcers (%)	1st line	Second line therapy	Duration
Abbas, Z	2009	Pakistan	52	41	33	-	0.92	PPICA	E 40, FUR 200, AMO 1000, BIS 240/12h	14
AltintasEngin	2004	Turkey	27	47	11	0.22	-	PPICA	RAN BIS 400/12h, TET 1000/12h, MET 500/8h	14
AltintasEngin	2004	Turkey	25	49	9	0.20	--	PPICA	RAN BIS 1000/12H, AZT 500/24h	7
Aunierma, L.	2001	Italy	63	50	146	-	-	PPICAoM	O 20/12h, TET 500/8h, AMO 1000/12 h	7
Baena-Diez	2000	Spain	31	43.70	13	0.35	0.55	PPICA	O 20/12h, MET 500/12h, TET 500/6h, BIS120/6h	14
Bago, J	2009	Bosnia	82	5	42	-	-	PPICA	O 20/12h, MOX 400/24h, MET 500/8h	7
Bago, J	2009	Bosnia	78	48	41	-	-	PPICA	O 20/12h, BIS 120/6h, MET 500/8h, TET 500/6h	7
Boxeda	2002	Spain	140	48	87	0.45	0.68	PPICA	PAN 40/12, BIS 120/6, TET 500/6h, MET 500/8h	7
Borody, T.J	2006	Australia	63	50.30	35	-	-	PPICA	PAN 80/8h, RIF 150/24h, AMO 1000/8h	12
Calvet, X	2004	Spain	15	58.30	92	-	0.94	Others	O 20, CLAR 500, AMO 1000 /12h	7
Chan, F.K	2000	Hong Kong	31	-	-	-	-	Others	O 20, CLAR 500, AMO 1000/12h	7
Chao-Hung K.	2009	Taiwan	83	49.1	40	0.1	0.65	PPICA	E 40/12h, BIS 120/12h, TET 500/6h, MET 250/6h	7
Chao-Hung K.	2009	Taiwan	83	50.2	44	0.12	0.64	PPICA	E 40/12h, AMO 1000/12h, LEV 500/24h	7
Chao-Hung K.	2013	Taiwan	76	55.40	25	0.06	0.44	PPICA	E 40/12h, BIS 300/6h, TET 500/6h, LEV 500/24h	10
Chao-Hung K	2013	Taiwan	74	52.80	25	0.07	0.39	PPICA	E 40/12h, BIS 300/6h, TET 500/6h, MET 500/6h	10
Cheon, J.E	2006	Korea	41	54.30	24	-	0.80	PPICA	E 20/12h, MOXI 400/6h, AMO 1000/12h	7
Cheon, J.E	2006	Korea	44	51.60	23	-	0.82	PPICA	E 40/12h, BIS 300/6h, MET 500/8h, TET 500/6h	7
Chi, C.H	2003	Taiwan	50	45.80	25	-	0.7	PPICA	O 20/12h, AMO 1000/12h, BIST 120/8h, MET 500/12h	7
Chi, C.H	2003	Taiwan	50	43.90	26	-	0.7	PPICA	O 20/12h, AMO 1000/12h, BIST 120/8h, TET 500/6h	7
Chih-M Liang	2015	Taiwan	61	58.60	24	0.08	0.72	PPICA	E 40/12h, LEV 500 /24h, AMO 1000/12h	7
Chuah, S.K	2012	Taiwan	64	58.50	26	0.09	1.00	PPICA	E 40/12h, AMO 1000/12H, LEV 500/24h	7
Chuah, S.K	2012	Taiwan	64	55.7	35	0.14	1.00	PPICA	E 40/12h+ AMO 1000/12h, TET 500/6h	14
Chuah, S-K	2012	Taiwan	51	56.9	22	0.08	0.73	PPICA	E 40/12h, LEV 500/24, AMO1000 /12h	14
Chuah, S-K	2012	Taiwan	50	53.4	31	0.04	0.78	PPICA	E 40/12h, MET 250/6h, BIS 300/6h, TET500/6h	14
Chung J-W	2011	Korea	98	54.30	58	0.23	0.46	PPICA	PAN 40/12h, MET 500/8h, BIS 300/6h, TET 500/6h	7
Chung J-W	2011	Korea	101	55.7	52	-	0.46	PPICA	PAN 40/12h, MET 500/8h, BIS 300/6h, TET 500/6h	14
Chung K-H	2014	Korea	110	56.7	50	0.06	0.5	PPICA	RAB 20/12h, AMO 1000/12h, MOX 400 /24h	7
Chung K-H	2014	Korea	41	57.7	14	0.02	0.51	PPICA	BIS 300/6h, RAB 20/12h, TET 500/6h, MET 500/8h	7

Chung, S.J	2007	Korea	44	52.2	21	0.25	0.20	PPICA	PPI/12h, BIS 300/6h, MET 500/8, TET 500/6h	7
Di Caro,S	2009	Italia	40	-	18	-	0.25	PPICAoM	E 20/12h, AMO1000 /12h, LEV 500/24h	7
Di Caro,S	2009	Italia	40	-	18	-	0.33	PPICAoM	E 20/12h, AMO1000 /12h, LEV 500/24h	10
Di Caro,S	2009	Italia	40	-	18	-	0.25	PPICAoM	E 20/12h, AMO1000 /12h, LEV 500/12h	7
Di Caro,S	2009	Italia	40	-	18	-	0.30	PPICAoM	E 20/12h, AMO1000 /12h, LEV 500/12h	10
Dore, M.P	2012	Italy	34	55	12	-	0	PPICA	E 20/12h + CIP 500/12, MET 500/12h	10
Eisig, J.N	2009	Germany	28	48	-	0.35	-	NS	LAN 30/12h, FUR 200/12h, LEV 250/12h	7
Ermis, F	2011	Turkey	37	50.4	-	-	0	PPICA	O 20/12h, LEV 500/12h, AMO 1000/24h	7
F. Perna	2007	Italy	40	49	13	-	-	PPICA	RAB 20/12h, LEV 250/12h, AMO 1000/12h	10
Fariborz M-G	2015	Iran	104	41.6	32	0.27	0		BIS 240, O 20, AMO 1000, CLAR 500, TIN 500/12h	7
Fariborz M-G	2015	Iran	104	39.6	39	0.26	0		BIS 240, O 20, TET 500, MET 500, OF 200 /12h	7
Farup, Per G	2002	Norway	9	50	6	0.33	0.67	PPICM	RAN/BIS 400/12h, CLAR 500/12h, MET 500/8h	14
Farup, Per G	2002	Norway	17	56	11	0.59	0.71	Others	RAN/BIS 400/12h, CLAR 500/12h, MET 500/8h	14
Fukuda S	2006	Japan	41	48.1	24	-	1	PPICA	LAN 30/12h, AMO 750/12h, MET 250/12h	5
Fukuda S	2006	Japan	42	49	23	-	1	PPICA	LAN 30/12h, AMO 750/12h, MET 250/12h	7
Furuta, T	2011	Japan	25	52.7	14,	-	0.96	PPICA	LAN 30/12h, AMO 750/12h, CLAR 200/12h	7
Furuta, T	2011	Japan	24	54	15	-	1.00	PPICA	LAN 30/12h, AMO 750/12h, ES 2000/12h	14
Furuta, T	2003	Japan	17	47.9	7	-	0.53	PPICA	RAB 10/6h, AMO 500/6h	14
Furuta, T	2011	Japan	25	52.8	15	-	0.92	PPICA	LANI 30/12h, AMO 750/12h, CLAR 200/12h, ES 2000/12h	7
Georgopoulos	2002	Greece	49	43	31	0.5	0.27	PPICA	O 20/12h, BIS 120/6h, MET 500/12h, TET 500/6h	7
Georgopoulos	2002	Greece	46	44	28	0.4	0.37	PPICA	O 20/12h, BIS 120/6h, MET 500/12h, TET 500/6h, CLAR 500/12h	7
Gisbert	2008	Spain	300	48	47	-	0.38	PPICA	O 20/12h, LEV 500/12h, AMO 1000/12h	10
Gisbert	2007	Spain	50	47	19	0.23	0.18	PPICA	RAN/BIS 400/12h, TET 500/6h, MET 250/6h	7
Gisbert	2007	Spain	50	46	14	0.18	0.20	PPICA	O 20/12h, LEV 500/12h, AMO 1000/12h	7
Gisbert	1999	Spain	30	47	47	0.53	0.27	PPICA	O 20/12h, BIS 120/6h, TET 500/6h, MET 250/6h	7
Gisbert	1999	Spain	30	43	47	0.33	0.17	PPICA	RAN 400/12h, TET 500/6h, MET 250/6h	7
Gisbert	2005	Spain	58	50	31	0.11	0.47	PPICA	RAN/BIS 400/12h, TET 500/6h, MET 500/8h	7
Gisbert	2005	Spain	92	46	57	0.24	0.71	PPICA	RAN/BIS 400/12h, TET 500/6h, MET 250/6h	7
Gisbert	2008	Spain	300	48	141	0.27	0.38	PPICA	O 20/12h, LEV 500/12h, AMO 1000/12h	10
Gisbert	2008	Spain	38	-	-	-	-	PPICA	PPI/ 12h, BIS 120/6h, TET 500/6h, MET 250/6h	7

Gisbert	2008	Spain	193	-	-	-	-	-	-	PPICA	RAN/BIS 400/12h, TET 500/6h, MET 250/12h	7
Gisbert	2009	Spain	15	-	-	-	-	-	-	PPICA	O 20/12h, CLAR 500/12h, LEV 500/12h	10
Gisbert	2008	Spain	193	-	-	-	-	-	-	PPICA	O/12h, AMO 1000/12h, LEV 500/12h	7-10
Gisbert	2012	Spain	1000	49	420	-	-	-	-	PPICA	O 20/12h, AMO 1000/12h, LEV 500/12h	10
Gisbert	2015	Spain	250	48	105	0.15	-	-	-	-	E 40/12h, MOX 400/24h, AMO 1000/12h	14
Gisbert	2015	Spain	200	47	33	0.18	-	-	-	-	E 40/12h, BIS 240/12h, AMO 1000/12h, LEV 500/24h	14
Goh, K, L	2012	Malaysia	4	-	-	-	-	-	-	Others	RAB 20/12h, LEV 500/12h, AMO 1000/12h	14
Goh K, L	2012	Malaysia	149	-	-	-	-	-	-	PPICA	RAB 20/12h, AMO 1000/8h	14
Gomollon, F	1999	Spain	21	43	15	-	1	-	-	PPICA	LAN 30/12h, TET 500/6h, MET 500/8h, BIS 120/6h	7
Guang-Hong	2015	Taiwan	63	55	24	0.08	0.39	-	-	PPICA	RAB 20 /12h, BIS 120/6h, TET 500/6h, MET 250 /6h	10
Guang-Hong	2015	Taiwan	61	54.1	33	0.11	0.50	-	-	PPICA	RAB 20/12h, AMO 1000/12h, TET 500/6h, MET 250 /6h	10
Hori, K	2011	Japan	82	57	39	-	0.48	-	-	PPICA	RAB 10/12h, AMO 750/12h, MET 250/12h	14
Isakov, V	2002	Russia	35	36.2	29	0.34	1	-	-	Others	BIS 240/12h, TET 750/12h, FUR 200/12H	7
Isakov, V	2002	Russia	35	34.1	30	0.43	1	-	-	Others	O 20/12h, BIS 240/12h, TET 500/6h, MET 500/12h	7
Isomoto,H	2003	Japan	63	47.7	43	0.44	0.78	-	-	PPICA	RAB 20/12h, AMO 1000/12h	14
Isomoto,H	2003	Japan	60	48.6	20	0.42	0.78	-	-	PPICA	RAB 10/12h, AMO 750/12h, MET 250/12h	7
Ja Jin Hwang	2015	Korea	81	63.5	35	0.06	0.12	-	-	-	RAB 20/12h, AMO 1000/12h, MOX 400/6h	14
Jae Jinhwang	2015	Korea	79	63.1	36	0.08	0.07	-	-	-	RAB 20 /12h, AMO1000/12h, MOX 400/6h	7
Jae JinHwant	2015	Korea	543	54.1	277	0.14	0.52	-	-	PPICA	RAB 40/12h BIS 300/6h, TET 500/6h, MET 500/8h	7
Jae JinHwant	2015	Korea	247	54.6	129	0.19	0.40	-	-	PPICA	RAB 40/12h, BIS 300/6h, TET 500/6h, MET 500/8h	14
Jai Hoon Y.	2012	Korea	85	51.3	41	0.19	0.71	-	-	PPICA	PAN 40/12h, BIS 300/6h, MET 500/8h, TET 500/6h	7
Jai Hoon Y.	2012	Korea	84	53	48	0.17	0.96	-	-	PPICA	PAN 40/12h, BIS 300/6h, MET 500/8h, TET 500/6h	14
Ji Yoon Moon	2013	Korea	56	53.2	26	0.12	0.41	-	-	PPICA	LAN 30/12h, LEV 500/24h, MET 500/8h	7
Ji Yoon Moon	2013	Korea	57	55.3	25	0.15	0.21	-	-	PPICA	LAN 30/12h, BIS 120/6h, TET 500/6h, MET 500/8h	7
Kang, J. M	2007	Korea	139	53.8	76	-	0.53	-	-	PPICA	E 20/12h, MOX 400/6h, AMO 1000/12h	10
Kang, J. M	2007	Korea	53	55.5	29	-	0.6	-	-	PPICA	E 20/12h, BIS 300/6h, MET 500/8h, TET 500/6h	14
Koizumi, W	2010	Japan	52	51.4	36	-	1	-	-	PPICA	O 20, AMO 750, MET 500, ES 1000/12h	14
Koksal, Aydin	2005	Turkey	28	46	12	0.18	0.07	-	-	PPICA	RAN/BIS 400, AMO 1000, CLAR 500/12h	10
Koksal, Aydin	2005	Turkey	28	42	13	0.32	0.04	-	-	PPICA	RAN 400, MET 500, TET 500/12h	10
Krystallis, C	2010	Greece	29	52	26	-	-	-	-	PPICA	O 20, AMO 1000, LEV 500/12h	10
Krystallis, C	2010	Greece	27	52	26	-	-	-	-	PPICA	1st-5th days O 20, AMO 1000/12h, 6th-10th days O 20, LEV 500/12h	10

Kuo, C-H	2009	Taiwan	83	49.1	40	0.1	0.65	PPICA	E 40/12h, BIS 120/12h, TET 500/6h, MET 250/6h	7
Kuo, C-H	2009	Taiwan	83	50.2	44	0.12	0.64	PPICA	E 40/12h, AMO 1000/12h, LEV 500/24h	7
KyuKeun K.	2014	Korea	71	45	94	0.01	-	-	RAB 20/12h, MOX 400/6h, AMO 1000/12h	7
KyuKeun K.	2014	Korea	241	45	94	7	-	-	RAB 20/12h, MOX 400/6h, AMO 1000/12h	14
Labenz	1994	Germany	22	49.5	8	0.41	1	PPICA	RAN 300/24h, BIS 600/8h, MET 400/8h, TET 500/8h	14
Labenz	1994	Germany	28	53.5	12	0.39	1	PPICA	O 40/8h, AMO 1000/8h	14
Lamouliatte,H	2003	France	57	-	39	-	0.68	NS	O 20, AMO 1000, CLAR 500/12h	7
Lamouliatte,H	2003	France	58	-	29	-	0.66	NS	O 20, AMO 1000, CLAR 500/12 h	14
Lamouliatte,H	2003	France	57	-	30	-	0.6	NS	O 20, AMO 1000, MET 500/12h	14
Lee, B.H	2010	Korea	112	54.2	51	-	0.66	PPICA	E 20/12h, BIS 300/6h, MET 500/8h, TET 500/6h	7
Lee, B.H	2010	Korea	115	55.7	57	-	0.48	PPICA	E 20/12h, BIS 300/6h, MET 500/8h, TET 500/6h	14
Lee, Yi-Chia	2006	Taiwan	105	-	-	-	-	PPICA	E 40/24h, AMO 1000/12h, LEV 500/24h	10
Li, Yang Gu	2011	China	70	47.9	33	-	-	PPICA	PAN 40/12h, BIS 220/12h, FUR 100/12h, RUF 200/6h	14
Li, Yang Gu	2011	China	68	43.5	32	-	-	PPICA	PAN 40, BIS 220, FUR, 100, LEV 200/12h	14
Lin, Chiun Ku	2002	Taiwan	78	53.4	48	0.23	-	QT	LAN 30/12h, BIS 120/6h, CLAR 500/12h, AMO 1000/12h	7
Liou, J-M	2011	Taiwan	142	53.7	79	0.16	0.58	PPICA	E 40, AMO 1000 5d E 40, LEV 250, MET 500/12h 5d	10
Liou, J-M	2010	Taiwan	40	46	19	0.12	0.33		LAN 30/12h, CLAR 500/12h, AMO 1000/12h	10
Liou, J-M	2010	Taiwan	26	50	8	0.08	0.38	PPICA	LAN 30/12h, LEV 750/24h, AMO 1000/12h	10
Mantzaris	2005	Greece	54	38.5	30	0.63	-	PPICA	O 20/12h, BIS 120/6h, MET 500/8h, TET 500/6h	7
Mantzaris	2005	Greece	61	40.5	33	0.62	-	PPICA	O 20/12h, BIS 120/6h, MET 500/8h, TET 500/6h	14
Marian M.	2015	Iran	48	43.7	30	0.14	1	-	PAN 40, AMO 1000, BIS 240, CLAR 500/12h	10
Marko	2005	Spain	22	46.4	15	-	1	-	O 20, AMO 1000, CLAR 500/12h	7
Matsuhisa	2006	Japan	121	55.7	82	-	0.75	PPICA	O 20, AMO 750, MET 250/12h	7
Matsuhisa	2006	Japan	107	51.2	79	-	0.78	PPICA	O 20/12h, AMO 750/12h, MET 250/8h	7
Matsumoto	2005	Japan	30	50.8	17	-	0.77	PPICA	LAN 20, AMO 1000, LEV 300/12h	7
Matsumoto	2005	Japan	30	52	19	-	0.7	PPICA	LAN 20, AMO 1000, MET 500/12h	7
Michopoulos	2000	France	7	47	44	0.44	1	Others	O 20/12h, BIS 600/8h, MET 500/8h, TET 500/8h	14
Michopoulos	2000	France	78	49	43	0.45	1	Others	RAN 300/12h, BIS 600/8h, MET 500/8h, TET 500/8h	14
Minakari, M	2010	Iran	110	32.9	56	-	0.37	QT	O 20, AZT 250, OF 200, BIS 240//12h	14
Minakari, M	2010	Iran	110	33	63	-	0.27	QT	O 20, BIS 240, CLAR 500, AMO 1000/12h	14
Moshkowitz	1996	Israel	50	46.4	30	0.14	0.42	PPICM	O 20, CLAR 250, TIN 500/12h	7
Murakami	2008	Japan	58	50.80	31	-	0.67	PPICA	RAB 10, AMO 750, MET 250/12h	7

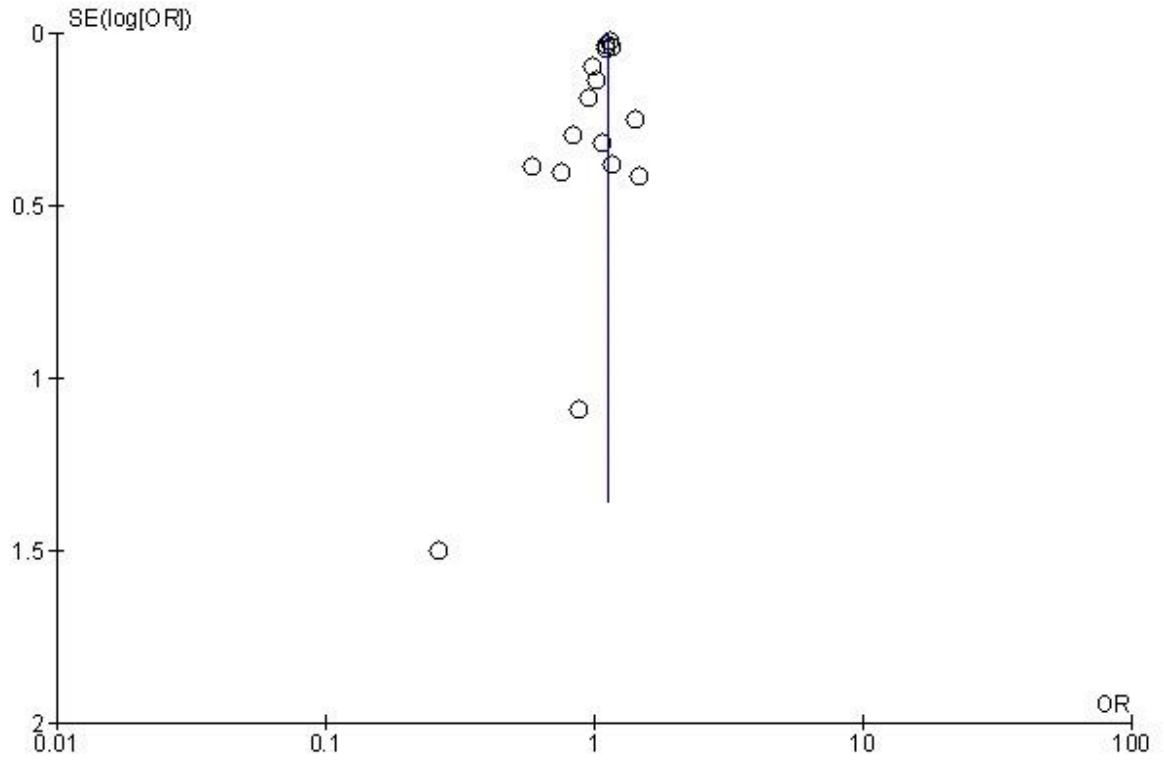
Murakami	2008	Japan	56	51.8	30	-	0.70	PPICA	LAN 30, AMO 750, MET 250/12h	7
Murakami	2008	Japan	55	52.4	28	-	0.67	PPICA	O 20, AMO 750, MET 250/12h	7
Murakami, K	2003	Japan	92	52.4	52	-	0.63	PPICA	RAB 20, AMO 750, MET 250/12h	7
Murakami, K	2006	Japan	30	52	35	-	0.80	PPICA	LAN 30, AMO 750, MET 250/12h	7
Murakami, K	2006	Japan	31	52	35	-	1.00	PPICA	FAM 40, AMO 750, MET 250/12h	7
Murakami, K	2006	Japan	67	52	41	-	0.78	PPICA	RAB 20, MIN 100, MET 250/12h	7
Murakami, K	2006	Japan	21	47	12	-	0.81	PPICA	RAB 20, MIN 100, FAR 600/12	7
Nagahara, A	2001	Japan	34	51.2	24	-	0.71	PPICA	PPI/24-12h, CLAR 200/8-12h, AMO 500/6-8h	7
Nagahara, A	2001	Japan	80	48.3	59	-	0.81	PPICA	O 20/24h, AMO 500/8h, MET 250/12h	10
Nagahara, A	2004	Japan	11	49.9	-	-	-	PPICA	O 20/12h, AMO 500/8h, MET 250/12h	10
Nagahara, A	2004	Japan	20	49.9	-	-	-	PPICA	LAN 30/12h, AMO 750/12h, MET 250/12h	10
Nagahara, A	2004	Japan	61	49.9	-	-	-	PPICA	O 20/12h, AMO 500/8h, MET 250/12h	10
Nagahara, A	2004	Japan	59	49.9	-	-	-	PPICA	LAN 30, AMO 750, MET 250/12h	10
Navarro-J	2007	Spain	54	46.4	25	0.22	0.54	PPICA	O 20/12h, BIS120/6h, TET 500/6h, MET 500/8h	7
Navarro-J	2007	Spain	45	48.60	23	0.22	0.38	NS	O 20, AMO 1000, RIF 150/12h	7
Nishizawa	2007	Japan	107	55.7	67	0.00	0.46	-	LAN 30/12h, AMO 500/8h, MET 250/8h	7
Nista, E.C	2003	Italy	70	47	33	-	0.53	PPICA	RAB 20/12h, LEV 500/24h, AMO 1000/12h	10
Nista, E.C	2003	Italy	70	48	34	-	0.59	PPICA	RAB 20/12h, LEV 500/24h, TIN 500/12h	10
Nista, E.C	2003	Italy	70	48	34	-	0.57	PPICA	RAB 20/12h, BIS 120/6h, TET 500/6h, MET 500/6h	7
Nista, E.C	2003	Italy	70	49	33	-	0.61	PPICA	RAB 20/12h, bis 120/6h, TET 500/6h, MET 500/6h	14
Peitz, U	2002	Germany	44	46	15	0.39	0.41	PPICA	O 40/24h, CLAR 500/12h, AMO 1000/12h	14
Peitz, U	2002	Germany	40	41	14	0.50	0.23	PPICA	O 20/12h, BIS 600/6h, MET 400/8h, TET 500/6h	14
Perri, F	2001	Italy	35	-	-	-	-	PPICA	RAN/BIS 400, AMO 1000, TIN 500/12h	14
Perri, F	2001	Italy	31	-	-	-	-	PPICA	RAN/BIS 400, AMO 1000, CLAR 500/12h	14
Perri, F	2001	Italy	29	-	-	-	-	PPICA	RAN/BIS 400, CLAR 500, TIN 500/12h	14
Perri, F	2003	Italy	59	47	31	0.14	0.25	PPICA	RAN/BIS 400, AMO 1000, TIN 500/12h	7
Perri, F	2003	Italy	58	46	28	0.17	0.22	PPICA	PAN 40/12h, AMO 1000/12h, LEV 500/24h	7
Perri, F	2003	Italy	55	45	26	0.2	0.24	NS	PAN 40/12h, BIS 240/12h, TET 500/6h, MET 500/12h	7
Pontone, S	2010	Italy	7	57.4	38	-	0.71	QT	LAN 30, LEV 250, AMO 1000/12h	10
Rinaldi, V	1999	Italy	44	-	-	-	0.23	PPICA	RAN 400/12h, TET 500/8h, TIN 500/12h	14
Rokkas, T	2009	Greece	120	-	-	-	0	PPICA	O 20/12h, BIS 300/6h, MET 500/8h, TET 500/12h	10
Sanchez, B	2008	Brazil	31	46	16	0.38	0.71	PPICA	RAB 20, LEV 400, FUR 200/24h	10

Sanches, B	2008	Brazil	29	46	10	0.34	0.52	PPICA	RAB 20, BIS 240, DOX 100, FUR 200 /12h	10
Seongtae Lee	2014	Korea	437	54.00	215	0.12	0.53	PPICA	PPI/12h, BIS 300/6h, TET 500/6h, MET 500/8h	7
Seongtae Lee	2014	Korea	159	53.7	98	0.16	0.44	PPICA	PPI/12h, BIS 300/6h, TET 500/6h, MET 500/8h	14
Seongtae Lee	2014	Korea	96	54.2	48	0.08	0.34	PPICA	PPI/12h, MOX 400/24h, AMO 1000/12h	7
Seongtae Lee	2014	Korea	257	55.4	108	0.05	0.34	PPICA	PPI/12h, MOX 400/24h, AMO 1000/12h	14
Sezikili	2012	Turkey	30	46.5	12	-	-	-	LAN 30/12h, AMO 1000/12h, TET 500/6h	14
Sharara, A.I	2006	Lebanon	45	44.5	23	0.33	0	PPICA	RAB 20/12h, GAT 400/24h, AMO 1000/12h	7
Shimoyama, T	2004	Japan	53	50.8	30	0.71	0.91	PPICA	LAN 30, AMO 750, MET 250/12h	7
Shirai, N	2007	Japan	66	54.8	41	0.22	1	PPICA	RAB 10, AMO 750, MET 250/12h	7
Shirai, N	2007	Japan	66	50.6	43	0.25	1	PPICA	RAB 10/6h, AMO 500/6h	14
Sicilia, B	2000	Spain	24	46	-	-	-	PPICA	O 20/12h, BIS 120/6h, TET 500/6h, MET 500/8h	10
Sicilia, B	2000	Spain	6	46	-	-	-	QT	O 20/12h, CLAR 500/12h, AMO 1000/12h	10
Sotoudehmanesh	2001	Iran	80	43.8	39	-	0.61	QT	O 20/24h, FUR 200/12h, BIS 240/12h, TET 500/12h	14
Takahiko Kudo	2012	Japan	26	54	18	-	1	PPICA	RAB 10/12h, AMO 750/12h, MET 250 /12h	7
Takahiko Kudo	2012	Japan	26	53.6	17	-	1	PPICA	LAF 10/8h, AMO 750/12h, MET 250/12h	7
Togawa, J	2005	Japan	26	48	19	-	1.00	PPICA	RAB 20/24h, AMO 750/12h, FAR 200/8h	7
Tsung- Hui	2011	Taiwan	45	56	21	0.11	0.73	PPICA	E 40/12h, AMO 1000/12h, LEV 500/24h	7
Tsung- Hui	2011	Taiwan	45	56.3	29	0.1	0.91	PPICA	E 40/12h, AMO 1000/12h, MET 250/6h	14
Tursi, A	2004	Italy	35	58.2	21	-	0.46	PPICAoM	RAN/BIS 400/12h, PAN 40/12h, AMO 1000/8h, TIN500/12h, 750 lactobacillus	7
Tursi, A	2004	Italy	35	54.3	19	-	0.37	PPICAoM	RAN/BIS 400/12h, PAN 40/12h, AMO 1000/8h, TIN500/12h	7
Tursi, A	2002	Italy	213	52.3	121	-	0.53	Others	RAN 400/12h, CLAR 500/12h, AMO 1000/12h	7
Ueki, N	2009	Tokyo	52	53.6	37	0.30	0.67	PPICA	RAB 10, AMO 750, MET 250, CLAR 200/12h	7
Ueki, N	2009	Tokyo	52	56.6	30	0.27	0.71	PPICA	RAB 10, AMO 750, MET 250/12h	7
Uygun	2008	Turkey	100	41.1	61	-	-	PPICA	LAN 30/24h, BIS 300/6h, MET 500/6h, AMO 1000/6h	14
Uygun	2008	Turkey	100	45.1	49	-	-	PPICA	LAN 30/24h, BIS 300/6h, AMO 1000/6h, TET 500/6h	14
Uygun	2008	Turkey	100	41.6	51	-	-	PPICA	LAN 30/24h, BIS 300/6h, TET 500/6h, MET 500/12h	14
Watanabe	2003	Japan	33	46.7	20	-	0.67	PPICA	LAN 30/12h, AMO 1000/12h, LEV 200/12h	7
Wei Chen	2013	Taiwan	100	55.6	44	0.09	0.86	PPICA	E 40/12h, LEV 500/24h, AMO 1000/12h	10
WeiChen	2013	Taiwan	100	57.6	45	0.06	0.98	PPICA	E 40/12h, LEV 500/24h, AMO 1000/12h	14

Wei-Chen	2014	Taiwan	79	55.5	34	0.09	0.56	PPICA	E 40/12h, LEV 500/24h, AMO 1000/12h	10
Wei-Chen	2014	Taiwan	79	56.3	39	0.08	0.65	PPICA	E 40/12h, LEV 500/24h, AMO 1000/12h	14
Wong	2002	China	50	45	22	0.08	0.15	NS	O 20/12h, FUR 100/12h, AMO 1000/12h	7
Wong	2003	China	56	45	21	0.05	0.18	PPICA	RAB 20/12h, RIF 300/24h, LEV 500/24h	7
Wong	2003	China	53	46	22	0.15	0.28	PPICA	RAB 20/12h, MET 400/8h, BIS 120/6h, TET 500/6h	7
Wong	2006	H. Kong	30	-	-	-	-	PPICA	LAN 30/12h, AMO 1000/12h, LEV 500/12h	7
Wong	2006	H. Kong	31	-	-	-	-	PPICA	LAN 30/12h, MET 400/8h, BIS 120/6h, TET 500/6h	7
Wu D.C	2011	Taiwan	58	54.3	30	0.16	0.34	PPICA	E 40/12h, BIS 120/6h, TET 500/6h, AMO 500/6h	7
Wu D.C	2011	Taiwan	62	53.6	30	-	0.50	PPICA	E 40/12h, BIS 120/6h, TET 500/6h, MET 250 /6h	7
Wu, D.C	2006	Taiwan	46	49.9	20	0.26	0.54	PPICA	E 40/12h, CLAR 500/12h, TET 500/6h, MET 250/6h	7
Wu, D.C	2006	Taiwan	47	51.7	26	-	0.49	PPICA	E 40/12h, BIS 120/6h, TET 500/6h, MET 250/6h	7
Yoon	2010	Korea	186	55	85	-	0.28	PPICA	E 20/12h, MOX 400/6h, AMO 1000/12h	14
Yoon	2010	Korea	151	53.7	66	-	0.37	PPICA	E 20/12h, MOX 400/6h, AMO 1000/12h, lactobacillus	14
Yoon, H	2009	Korea	41	54.3	24	-	0.8	PPICA	E 20/12h, MOX 400/6h, AMO 1000/12h	7
Yoon, H	2009	Korea	139	53.8	76	-	0.53	PPICA	E 20/12h, MOX 400/6h, AMO 1000/12h	10
Yoon, H	2009	Korea	181	55.1	84	-	0.29	PPICA	E 20/12h, MOX 400/6h, AMO 1000/12h	14
Zhang	2014	China	109	52	27	0.03	0.25	PPICA	RAB 20/12h, TET 250/8h, FUR 100/12h, BIS 200/12h	14
Zhenhua	2012	China	43	47.6	21	-	-	PPICA	E 20/12h, BIS1140/12h, DOX 100/12h	10
Zhenhua	2010	China	42	46	18	-	-	PPICA	E 20/12h, BIS 1140/12h, MET 400/12h, TET 750/6h	10
Zhijun C	2015	China	141	49.8	53	-	-	PPICA	LAN 30/12h, BIS 240/12h, AMO 1000/12h, LEV 500/24h	14
Zhijun C	2015	China	143	49.6	48	-	0	PPICA	LAN 30/12h, BIS 240/12h, MET 400/6h, TET 500/6h	14
Zullo, A	2010	Italy	47	56.4	39	-	0.17	PPICA	O 20/12h, AMO 1000/12h, LEV 250/12h	10
Zullo, A	2010	Italy	39	56.4	39	-	0.21	PPICA	O 20/12h, AMO 1000/12h, LEV 500/12h	10

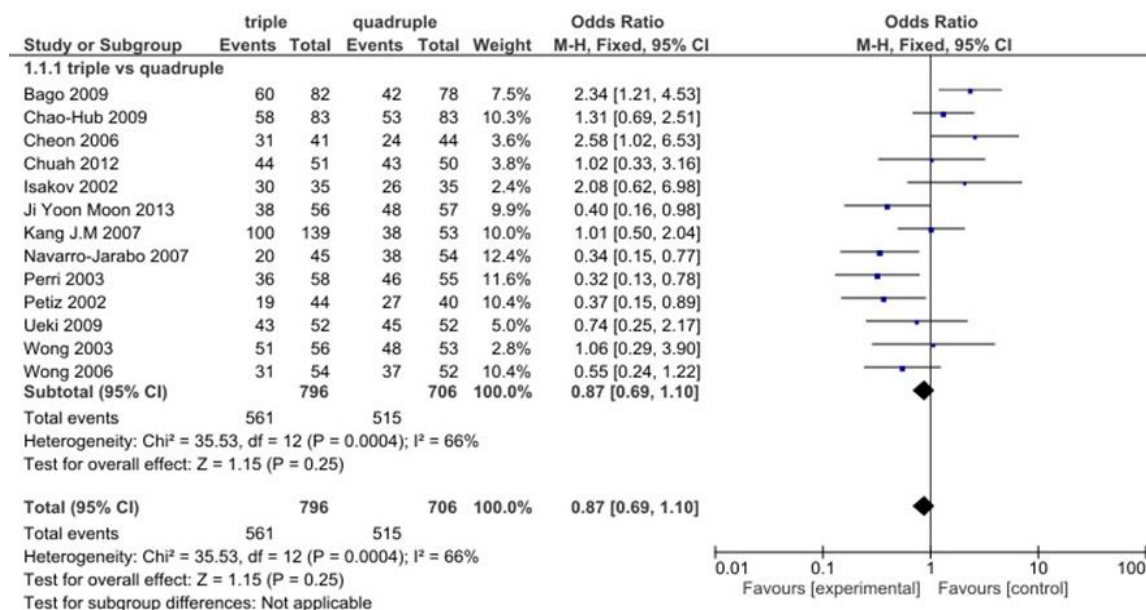
AMO: amoxicillin, AZT: azithromycin; BIS: bismuth, CIP: ciprofloxacin; CLAR: clarithromycin, DOX: doxycycline, ERY: erythromycin, ES: escabet sodium FAM: famotidina. FAR: faropenem. FUR: furazolidone, GAT: gatifloxacin; LAF: lafutidine. LAN: lansoprazole, LEV: levofloxacin, MET: metronidazole; MIN: minocycline. MOX: moxifloxacin; NIT: nitroimidazole, O: omeprazole OF: ofloxacin. PAN: pantoprazole. RAB: rabeprazole. RAN: ranitidine, RAN/BIS; ranitidine-bismuth; RIF: rifabutin , RIFA: rifampicin; RUF: rufloxacin, TET: tetracyclines, TIN: tinidazole.
Doses are given in mg.

Supplementary file 7: Funnel plot of the comparison on triple vs quadruple rescue therapies.

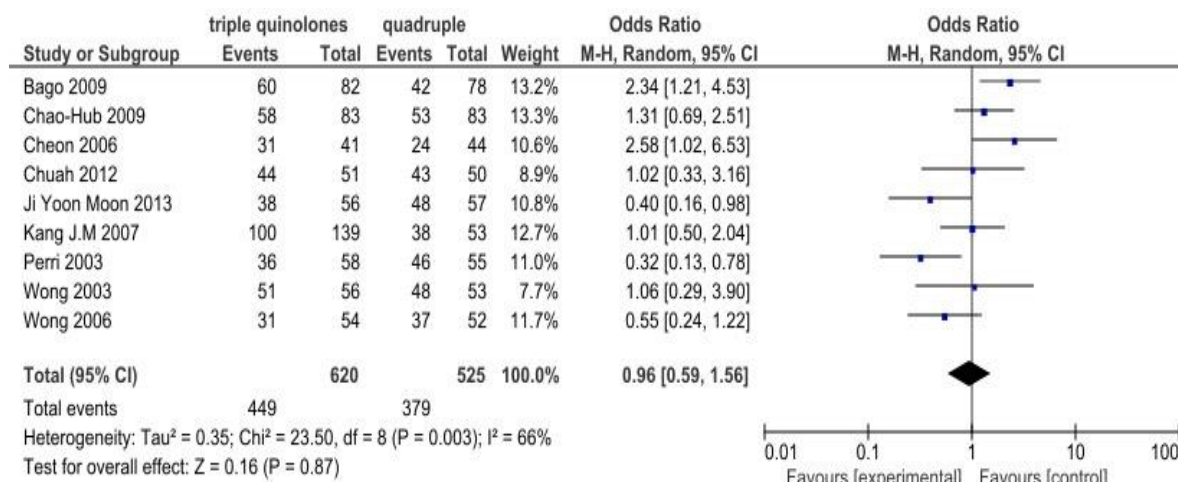


Supplementary file 8:

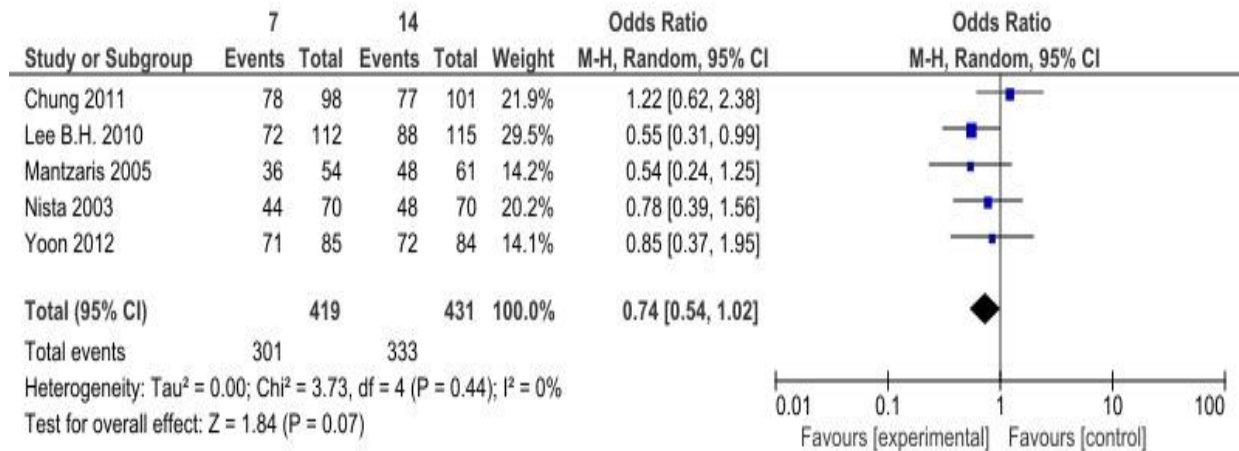
a) Forest plot of the eradication rate of triple vs. quadruple therapies by ITT



b) Forest plot of the eradication rate of quinolonetriple vs. quadruple therapies by ITT:



c) Forest plot of the eradication rate of 14 days vs. 7 days quadruple therapies by ITT:



ARTÍCULO 2

Anexo 1

Criterios		Breve descripción de cómo se manejaron los criterios en el metaanálisis
La notificación de antecedentes debe incluir		
✓	<i>Definición problema</i>	p.1-2
✓	<i>Declaración de hipótesis</i>	p.2
✓	<i>Descripción de los resultados del estudio</i>	p.2
✓	<i>Tipo de exposición o intervención utilizada</i>	p.2-3
✓	<i>Tipo de diseños utilizados</i>	p.2-3
✓	<i>Población del estudio</i>	p.2-3
La notificación de la estrategia de búsqueda debe incluir		
✓	<i>Calificaciones de los investigadores que realizan la búsqueda</i>	p.3-4
✓	<i>Estrategia de búsqueda, incluido el período de tiempo incluido en la síntesis y las palabras clave</i>	p.3-4
✓	<i>Búsquedas de bases de datos y registros</i>	p.3-4
✓	<i>Software de búsqueda utilizado, nombre y versión, incluyendo características especiales</i>	p.3-4
✓	<i>Uso de la búsqueda manual</i>	p.3-4
✓	<i>Lista de las citas localizadas y las excluidas, incluidas las justificaciones</i>	P 3-4, figura 1, anexo 2
✓	<i>Método de manejo de artículos publicados en idiomas distintos del inglés</i>	No excepto para lenguas que provienen del latín
✓	<i>Método de manejo de resúmenes y estudios inéditos</i>	No
✓	<i>Descripción de cualquier contacto con los autores</i>	No.
La notificación de los métodos debe incluir		
✓	<i>Descripción de la relevancia o adecuación de los estudios ensamblados para evaluar la hipótesis a probar</i>	Figura 2

✓	<i>Justificación de la selección y codificación de los datos</i>	Figura 2
✓	<i>Evaluación de los sesgos</i>	Figura 2
✓	<i>Evaluación de la calidad del estudio, incluida la ceguera de los evaluadores de calidad; estratificación o regresión de posibles predictores de los resultados del estudio</i>	Figura 2
✓	<i>Evaluación de la heterogeneidad</i>	Figura 2
✓	<i>Descripción de los métodos estadísticos con suficiente detalle para replicarse</i>	
✓	<i>Provisión de tablas y gráficos apropiados</i>	Tabla 1 y tabla 2
La notificación de los resultados debe incluir		
✓	<i>Gráfico que resume las estimaciones individuales del estudio y la estimación general</i>	
✓	<i>Tabla que da información descriptiva para cada estudio incluido</i>	Tabla 1 y tabla 2
✓	<i>Resultados de la prueba de sensibilidad</i>	
✓	<i>Indicación de la incertidumbre estadística de los hallazgos</i>	
La notificación de la discusión debe incluir		
✓	<i>Evaluación cuantitativa del sesgo</i>	Figura 2
✓	<i>Justificación de la exclusión</i>	Anexo 2
✓	<i>Evaluación de la calidad de los estudios incluidos</i>	Figura 2
La notificación de las conclusiones debe incluir		
✓	<i>Consideración de explicaciones alternativas para los resultados observados</i>	p. 6-7
✓	<i>Generalidades de las conclusiones</i>	P. 6-7
✓	<i>Directrices para futuras investigaciones</i>	p. 6-7
✓	<i>Divulgación de la fuente de financiación</i>	p. 6-7

Anexo 2

Artículos excluidos

1. Estudios en pacientes pediátricos

- Chen XX, Ou BY, Wu XY, et al. [Long-term therapeutic effect of triple therapy consisted of omeperazole, clarithromycin and amoxicillin in children with *Helicobacter pylori* infection and approach to re-treatment after failure of the treatment]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004;42:417-20.

-Nijevitch AA, Khasanov RS, Tuygunov MM. Comparison of two nitrofurantoin-based second-line quadruple therapies in childhood: Benefit of *Helicobacter pylori* eradication after failure of initial treatment. *Helicobacter*. 2005;10:518-33.

-Ozcay F, Kocak N, Temizel IN, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter*. 2004;9:242-8.

-Shamaly H, Berkowitz D, Rosenthal E, et al. Efficacy of bismuth-based triple therapy in children with abdominal pain and *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:198-200

-Usta Y, Saltik-Temizel IN, Demir H, et al. Comparison of short- and long-term treatment protocols and the results of second-line quadruple therapy in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol*. 2008;43:429

2. Artículos sobre el tratamiento de primera línea

-Gomollon F, Gimeno L, Valdeperez J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* among patients from a primary care practice. *J Fam Pract*. 1996;43:551-5.

-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.

3. Artículos sobre el tratamiento de 3ª y 4ª línea

-Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Rifabutin-based 'rescue therapy' for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:311-6.

-Ierardi E, Giangaspero A, et al. Quadruple Rescue Therapy after First and Second Line Failure for *Helicobacter pylori* Treatment: Comparison between Two Tetracycline-Based Regimens. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2014;23:367-70.

-Matsuzaki J, Suzuki H, Nishizawa T, et al. Efficacy of Sitafloxacin-Based Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* after Failures of First- and Second-Line Therapies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56:1643-5.

-Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, et al. 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter*. 2003;8:90-4.

-Buzas GM, Gyorffy H, Szeles I, et al. Second-line and third-line trial for *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers: A prospective, crossover, controlled study. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*. 2004;65:13-25.

-Merali A, Ostro JA, Gisbert JP, et al. Empirical Rescue Eradication Regimen for *H. pylori* Infection Following Two Treatment Failures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2011;140:S877-S.

-Gisbert JP, Pajares JM, et al. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter*. 2005;10(5):363-72.

-Hsu PI, Wu DC, Chen A, Peng NJ, Tseng HH, Tsay FW, et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest*. 2008;38:404-9.

- Wong WM, Gu Q, Chu KM et al. Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006; 23: 421-7.

4. Artículos en idiomas asiáticos

-Chen XX, Ou BY, Wu XY et al. Long-term therapeutic effect of triple therapy consisted of omeperazole, clarithromycin and amoxycillin in children with *Helicobacter pylori* infection and approach to re-treatment after failure of the treatment. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004; 42: 417-20.

-Choung RS, Lee SW, Jung SW, et al. Comparison of the effectiveness of quadruple salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection according to the duration of treatment. *Korean J Gastroenterol*. 2006;47:131-5.

-Na HS, Hong SJ, Yoon HJ, et al. [Eradication rate of first-line and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection, and reinfection rate after successful eradication]. *Korean J Gastroenterol*. 2007;50:170-5.

-Cheon JH, Kim N, Lee DH, et al. [Trial of moxifloxacin-containing triple therapy after initial and second-line treatment failures for *Helicobacter pylori* infection]. *Korean J Gastroenterol*. 2005;45:111-7.

-Park SC, Chun HJ, Jung SW, et al. Efficacy of 14 day OBMT therapy as a second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2004;44:136-41.

-Lee JH, Cheon JH, Park MJ, et al. The trend of eradication rates of second-line quadruple therapy containing metronidazole for *Helicobacter pylori* infection: an analysis of recent eight years. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2005;46:94-8.

-Liu X, Cheng H, Gao W, et al. Efficacy and safety of 14-day amoxicillin and furazolidone-based quadruple rescue regimen for eradication of *Helicobacter pylori*: a retrospective study. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014;94:567-71.

-Zheng XL, Xu L, et al. [Efficacy of furazolidone-based quadruple therapy as rescue treatment for refractory *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;93:3496-9.

-Zheng X-l, Xu L, et al. Efficacy of second-line treatment based on moxifloxacin triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2010;90:83-6.

-Gao W, Hu FL, Wang XM et al. [Effect of furazolidone quadruple regimen plus dental plaque removal procedures as rescue treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011;91:836-9.

-Shirai N, Furuta T, et al. [High dose dual PPI/AMPC therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection after failure of usual standard triple PPI/AMPC/CAM therapy: CYP2C19 polymorphism]. *Nihon Rinsho*. 2002;60 Suppl 2:439-44.

5. Cartas científicas

-Yuan Y, Thabane L, Hunt RH, et al. Levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure: how strong is the evidence? *Aliment Pharmacol Ther*. 23. England 2006. p. 1283-5; author reply 5-6.

-De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, et al. Furazolidone therapy for *Helicobacter pylori*: is it effective and safe? *World J Gastroenterol*. 2009;15:1914-5.

6. Editoriales o revisiones no sistemáticas:

-Go MF, et al. Treatment and management of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4:471-7.

-Egan BJ, Katicic M, O'Connor HJ, et al. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2007;12 Suppl 1:31-7.

-Ramirez Ramos A, Sanchez Sanchez R, et al. [*Helicobacter pylori* 25 years after (1983 -2008): epidemiology, microbiology, pathogenics, diagnostics and treatment]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2009;29:158-70.

7. Artículos con falta de datos para nuestro estudio.

-Van Zanten SV, Desai S, Best L, et al. Rescue therapy using a rifabutin-based regimen is effective for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2010;24:303-6.

-Beales IL. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies: a single centre observational study. *BMC Gastroenterol*. 2001;1:7.

-Zullo A, Ridola L, Efrati C, et al. First- and second-line *Helicobacter pylori* eradication with modified sequential therapy and modified levofloxacin-amoxicillin-based triple therapy. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:357-61.

-Seppala K, Kosunen TU, Nuutinen H, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection after failed primary treatment: one-center results from 120 patients. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:929-34.

-Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;21:91-6.

-Gasbarrini A, Ojetti V, Armuzzi A, et al. Efficacy of a multistep strategy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:79-83.

-Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, et al. A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:281-7.

-Miehlke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, , et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter*. 2003;8:310-9.

-Miehlke S, Schneider-Brachert W, Kirsch C, et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, moxifloxacin, and rifabutin for eradication of persistent *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter*. 2008;13:69-74.

-Miehlke S, Krasz S, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial on 14 versus 7 days of esomeprazole, moxifloxacin, and amoxicillin for second-line or rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2011;16(6):420-6.

8. Guías, revisions sistemáticas y meta-análisis.

-Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the *Maastricht IV/ Florence Consensus*

-Gisbert JP et al. [Rescue therapy after *Helicobacter pylori* eradication failure]. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:89-99.

-TalebiBezminAbadi, A et al. Therapy of *Helicobacter pylori*: present medleyandfutureprospective. *Biomed Res Int*. 2014:124607

-Merali A, Ostro JA, Gisbert JP, et al. Empirical Rescue Eradication Regimen for *H. pylori* Infection Following Two Treatment Failures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2011;140:S877-S.

-Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM,et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:488-96.

-Gisbert JP, Gisbert J-I, Marcos S, et al. Levofloxacin- vs. ranitidine bismuth citrate-based second-line therapy after *H-pylori* treatment failure. *Gastroenterology*. 2007;132:A615-A.

-Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, et al. [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:340-74.

-Hojo M, Miwa H, Nagahara A, et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:690-700.

-Wu C, Chen X, Liu J, et al. Moxifloxacin-Containing Triple Therapy versus Bismuth-Containing Quadruple Therapy for Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis. *Helicobacter*. 2011;16:131-8.

-Morgner A, Labenz J, Miehlke S, et al. Effective regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15:995-1016.

-Parente F, Cucino C, Bianchi Porro G, et al. Treatment options for patients with *Helicobacter pylori* infection resistant to one or more eradication attempts. *Dig Liver Dis*. 2003;35:523-8.

-Li Y, Huang X, Yao L, et al. Advantages of Moxifloxacin and Levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122:413-22.

-Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato C, et al. 'Rescue' therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis*. 2006;24:113-30.

-Gisbert JP et al. Rescue therapy with levofloxacin after multiple *H. pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther*. 22. England 2005. p. 653-4; author reply 4-5.

-Lv Z, Xie Y, Wang H, et al. The efficacy of regimens with PPI, rifabutin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* rescue therapy: a systemic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29:231-.

-Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP, et al. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:843-61.

-Moshkowitz M, Halpern Z. Re-eradication of *Helicobacter pylori* infection following initial treatment failure: treatment options in clinical practice. *Isr Med Assoc J*. 2003;5:193-4.

9. Artículos sobre el tratamiento de segunda línea para *Hp* sin datos sobre resistencias

-Abbas Z, Yakoob J, Abid S et al. Furazolidone, co-amoxiclav, colloidal bismuth subcitrate, and esomeprazole for patients who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1953-7.

-Altintas E, Ulu O, Sezgin O et al. Comparison of ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole with ranitidine bismuth citrate and azithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients resistant to PPI based triple therapy. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 90-3

-Auriemma L, Signorelli S. [The role of tetracycline in the retreatment after *Helicobacter pylori* eradication failure]. *Minerva Med* 2001; 92: 145-9.

-Baena Diez JM, Lopez Mompou C, Rams Rams F et al. [Efficacy of a multistep strategy for *Helicobacter pylori* eradication: quadruple therapy with omeprazole, metronidazole, tetracycline and bismuth after failure of a combination of omeprazole, clarithromycin and amoxicillin]. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 617-9.

-Bago J, Pevec B, Tomic M et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection based on moxifloxacin triple therapy: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 47-52.

-Boixeda D, Bermejo F, Martin-De-Argila C et al. Efficacy of quadruple therapy with pantoprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2002; 16: 1457-60.

-Calvet X, Montserrat A, Guell M et al. Ranitidine-bismuth citrate, tetracycline and metronidazole followed by triple therapy as alternative strategy for *Helicobacter pylori* treatment: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 987-90.

-Cao Z, Chen Q, Zhang W et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1185-90.

-Chan FK, Sung JJ, Suen R et al. Salvage therapies after failure of *Helicobacter pylori* eradication with ranitidine bismuth citrate-based therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 91-5.

-Cheon JH, Kim SG, Kim JM et al. Combinations containing amoxicillin-clavulanate and tetracycline are inappropriate for *Helicobacter pylori* eradication despite high in vitro susceptibility. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1590-5.

-Chung SJ, Lee DH, Kim N et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with second-line treatment: non-ulcer dyspepsia compared to peptic ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1293-6.

- Chung JW, Lee JH, Jung HY et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011; 16: 289-94.
- Chung JW, Lee GH, Han JH et al. The trends of one-week first-line and second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 246-50.
- Chung KH, Lee DH, Jin E et al. The Efficacy of Moxifloxacin-Containing Triple Therapy after Standard Triple, Sequential, or Concomitant Therapy Failure for *Helicobacter pylori* Eradication in Korea. *Gut and Liver* 2014; 8: 605-11.
- Di Caro S, Franceschi F, Mariani A et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 480-5.
- Eisig JN, Silva FM, Barbuti RC et al. Efficacy of a 7-day course of furazolidone, levofloxacin, and lansoprazole after failed *Helicobacter pylori* eradication. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 38.
- 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.
- Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Naghipour MR et al. Seven-day quintuple regimen as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 661-6.
- Farup PG, Lange OJ, Tholfsen J et al. The effect of *Helicobacter pylori* retreatment with ranitidine bismuth citrate, clarithromycin, and metronidazole depends on the first-line therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 379-82.
- 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.
- Gisbert JP, Fuentes J, Carpio D et al. 7-day rescue therapy with ranitidine bismuth citrate after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005; 21: 1249-53.
- 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.

-Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M et al. *H. pylori* First-Line Treatment and Levofloxacin-Based Rescue Option in Patients Allergic to Penicillin. *Helicobacter* 2009; 14: 400.

-Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S et al. Seven-day 'rescue' therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1999; 13: 1311-6.

-Gisbert JP, Romano M, Gravina AG et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 768-75.

-Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J et al. SECOND-LINE *HELICOBACTER PYLORI* RESCUE THERAPY WITH MOXIFLOXACIN AFTER FAILURE OF STANDARD TRIPLE OR NON-BISMUTH QUADRUPLE TREATMENTS. *Helicobacter* 2014; 19: 136-7.

-Gisbert JP, Gisbert J-I, Marcos S et al. Levofloxacin- vs. ranitidine bismuth citrate-based second-line therapy after *H-pylori* treatment failure. *Gastroenterology* 2007; 132: A615-A.

-Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernandez 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.

-Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S et al. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008; 27: 346-54.

-Goh KL, Manikam J, Qua CS. High-dose rabeprazole-amoxicillin dual therapy and rabeprazole triple therapy with amoxicillin and levofloxacin for 2 weeks as first and second line rescue therapies for *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012.

-Jheng GH, Wu IC, Shih HY et al. Comparison of Second-Line Quadruple Therapies with or without Bismuth for *Helicobacter pylori* Infection. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 163960.

-Hwang JJ, Lee DH, Lee A-R et al. Efficacy of 14-d vs 7-d moxifloxacin-based triple regimens for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21: 5568-74.

-Hwang JJ, Lee DH, Lee A-R et al. Fourteen- vs seven-day bismuth-based quadruple therapy for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21: 8132-9.

-Moon JY, Kim GH, You HS et al. Levofloxacin, Metronidazole, and Lansoprazole Triple Therapy Compared to Quadruple Therapy as a Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea. *Gut Liver* 2013; 7: 406-10.

-Kang JM, Kim N, Lee DH et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: 10-day moxifloxacin-based triple therapy versus 2-week quadruple therapy. *Helicobacter* 2007; 12: 623-8.

-Kang KK, Lee DH, Oh DH et al. *Helicobacter pylori* eradication with moxifloxacin-containing therapy following failed first-line therapies in South Korea. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6932-8.

-Koizumi W, Tanabe S, Nakatani K et al. Quadruple therapy with ecabet sodium, omeprazole, amoxicillin and metronidazole is effective for eradication of *Helicobacter pylori* after failure of first-line therapy (KDOG0201 Study). *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 303-7.

-Koksal AS, Parlak E, Filik L et al. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies as a second-line therapy for *Helicobacter pylori* in Turkish patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20: 637-42.

-Krystallis C, Kamberoglou D, Pistiolas D et al. A new second-line sequential regimen for *Helicobacter pylori* eradication based on levofloxacin: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3630-1.

-Labenz J, Ruhl GH, Bertrams J et al. Effective treatment after failure of omeprazole plus amoxicillin to eradicate *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 323-7.

-Lee YC, Wu HM, Chen TH et al. A community-based study of *Helicobacter pylori* therapy using the strategy of test, treat, retest, and re-treat initial treatment failures. *Helicobacter* 2006; 11: 418-24.

-Gu L-Y, Lin W-W, Lu H et al. Quadruple Therapy with Medications Containing Either Rifaximin or Furazolidone as a Rescue regimen in the Treatment of - *Helicobacter pylori*-Infected Dyspepsia Patients: A Randomized Pilot Study. *Helicobacter* 2011; 16: 284-8.

-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.

-Lee ST, Lee DH, Lim JH et al. Efficacy of 7-Day and 14-Day Bismuth-Containing Quadruple Therapy and 7-Day and 14-Day Moxifloxacin-Based Triple Therapy as Second-Line Eradication for *Helicobacter pylori* Infection. *Gut and Liver* 2015; 9: 478-85.

-Lin CK, Hsu PI, Lai KH et al. One-week quadruple therapy is an effective salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection in patients after failure of standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 547-51.

-Liou JM, Lin JT, Chang CY et al. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for *Helicobacter pylori* infection: a randomised comparative trial with crossover design. *Gut* 2010; 59: 572-8.

-Mokhtare M, Agah S, Fakheri H et al. Efficacy of Clarithromycin Containing Bismuth-Based Regimen as a Second-Line Therapy in *Helicobacter Pylori* Eradication. *Middle East J Dig Dis* 2015; 7: 75-81.

-Marko D, Calvet X, Ducons J et al. Comparison of two management strategies for *Helicobacter pylori* treatment: clinical study and cost-effectiveness analysis. *Helicobacter* 2005; 10: 22-32.

-Mantzaris, Constantina Petraki et al. Prospective, randomized study of seven versus fourteen days omeprazole quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer after failure of omeprazole triple therapy. *ANNALS OF GASTROENTEROLOGY* 2005;18:330-335

-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; 11: 152-8.

-Michopoulos S, Tsibouris P, Bouzakis H et al. Randomized study comparing omeprazole with ranitidine as anti-secretory agents combined in quadruple second-line *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2000; 14: 737-44.

-Minakari M, Davarpanah Jazi AH, Shavakhi A et al. A randomized controlled trial: efficacy and safety of azithromycin, ofloxacin, bismuth, and omeprazole compared with amoxicillin, clarithromycin, bismuth, and omeprazole as second-line therapy in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010; 15: 154-9.

-Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y et al. One week triple therapy with omeprazole, clarithromycin and tinidazole for *Helicobacter pylori*: differing efficacy in previously treated and untreated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 1015-9.

-Nagahara A, Miwa H, Ohkura R et al. Strategy for retreatment of therapeutic failure of eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 613-8.

-Nagahara A, Miwa H, Kawabe M et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Japan: proton pump inhibitor-based amoxicillin and metronidazole regimen. *Journal of Gastroenterology* 2004; 39: 1051-5.

-Navarro-Jarabo JM, Fernandez N, Sousa FL et al. Efficacy of rifabutin-based triple therapy as second-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 31.

-Nista EC, Cazzato IA, Di Caro S et al. 10 days levofloxacin-based triple therapy in second-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology* 2003; 124: A359-A.

-Perri F, Villani MR, Annese V et al. Ranitidine bismuth citrate (RBC) plus amoxicillin and tinidazole as second-line therapy for *H. pylori* infection after failure of the standard "Maastricht triple therapy". *Gastroenterology* 2001; 120: A581-A.

-Perri F, Festa V, Merla A et al. Randomized study of different 'second-line' therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standard 'Maastricht triple therapy'. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 18: 815-20.

-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.

-Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 163-8.

-Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I et al. 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.

- 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.
- Sezikli M, Cetinkaya ZA, Guzelbulut F et al. Efficacy of the Combination of Tetracycline, Amoxicillin, and Lansoprazole in the Eradication of *Helicobacter pylori* in Treatment-Naive Patients and in Patients Who Are Not Responsive to Clarithromycin-Based Regimens: A Pilot Study. *Gut Liver* 2012; 6: 41-4.
- Sharara AI, Chaar HF, Aoun E et al. Efficacy and safety of rabeprazole, amoxicillin, and gatifloxacin after treatment failure of initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2006; 11: 231-6.
- Sicilia B, Sierra E, Lago A et al. [High eradication rates in *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer who failed previous eradication therapy]. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 641-3.
- Sotoudehmanesh R, Malekzadeh R, Vahedi H et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication with a furazolidone-based regimen in patients who have failed a metronidazole-based regimen. *Digestion* 2001; 64: 222-5.
- Hu T-H, Chuah S-K, Hsu P-I et al. Randomized Comparison of Two Nonbismuth-Containing Rescue Therapies for *Helicobacter pylori*. *American Journal of the Medical Sciences* 2011; 342: 177-81.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G et al. Efficacy and tolerability of ranitidine bismuth citrate plus amoxicillin and clarithromycin as first- or second-line therapy to cure *Helicobacter pylori* infection. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 1006-9.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM et al. Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Medical Science Monitor* 2004; 10: CR662-CR6.
- Uygun A, Ozel AM, Yildiz O et al. Comparison of three different second-line quadruple therapies including bismuth subcitrate in Turkish patients with non-ulcer dyspepsia who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with a 14-day standard first-line therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 42-5.
- Tai W-C, Chiu C-H, Liang C-M et al. Ten-Day versus 14-Day Levofloxacin-Containing Triple Therapy for Second-Line Anti-*Helicobacter pylori* Eradication in Taiwan. *Gastroenterology research and practice* 2013; 2013: 932478-.

-Yoon H, Kim N, Lee BH et al. Moxifloxacin-Containing Triple Therapy as Second-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: Effect of Treatment Duration and Antibiotic Resistance on the Eradication Rate. *Helicobacter* 2009; 14: 77-85

-Yoon H, Kim N, Kim JY et al. Effects of multistrain probiotic-containing yogurt on second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011; 26: 44-8.

-Yoon JH, Baik GH, Kim YS et al. Comparison of the Eradication Rate between 1- and 2-Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication. *Gut Liver* 2012; 6: 434-9.

-Zhang Y, Gao W, Cheng H et al. Tetracycline- and Furazolidone-containing Quadruple Regimen as Rescue Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: A Single Center Retrospective Study. *Helicobacter* 2014; 19: 382-6.

-Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of *Helicobacter pylori*: an open-label control study in Chinese patients. *Singapore Med J* 2012; 53: 273-6.

-Zullo A, De Francesco V, Manes G et al. Second-line and Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication in Clinical Practice. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2010; 19: 131-4.

10. Artículos que no dan información sobre el tratamiento de primera línea recibido/ reciben diferentes tratamientos de segunda línea pero no se dan resultados por separado sobre resistencias

-Dore MP, Tadeu V, Are B et al. Efficacy of a "Rescue" Ciprofloxacin-Based Regimen for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection after Treatment Failures. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 484591.

-Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L et al. 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.

-Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 791-7.

-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.

-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.

RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS

En el primer artículo, se observa que sólo el 30% de los tratamientos de segunda línea analizados obtuvieron tasas de curación óptimas (superiores al 90%) de curación. Entre ellas se encontraron la terapia triple con IBP, metronidazol y amoxicilina (31.1%) en pacientes orientales y la terapia cuádruple con IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclina (22.9%). Los metaanálisis mostraron que:

- a) no hubo diferencias claras entre las terapias triples y cuádruples, y
- b) hay evidencia limitada que favorece las terapias de 14 días como tratamiento de segunda línea.

Finalmente, la meta-regresión no encontró una asociación entre una característica particular de los estudios y una mejor tasa de curación. Los resultados de nuestro análisis demuestran que, hasta ahora, la investigación sobre la terapia de segunda línea de *H. pylori* no ha conseguido de forma sistemática tasas de curación superiores al 90%. Se sugiere que cualquier nuevo tratamiento debe diseñarse teniendo en cuenta los datos de resistencia a los antibióticos y los principios básicos del tratamiento con *H. pylori*.

El segundo artículo describe que las resistencias secundarias tras un tratamiento inicial a metronidazol y claritromicina son muy elevadas. Por el contrario, las resistencias a amoxicilina son extremadamente infrecuentes incluso después de un fracaso del tratamiento.

DISCUSIÓN

La revisión sistemática evaluando la terapia de segunda línea para *H. pylori* muestra que los resultados obtenidos son extremadamente heterogéneos. Solamente una pequeña proporción (30%) de las terapias de segunda línea analizadas alcanzó tasas de curación superiores al 90%. Además los resultados para las distintas terapias son inconsistentes y la evidencia actual no nos permitió identificar un esquema de tratamiento que obtenga sistemáticamente tasas excelentes de curación. La meta-regresión que evaluó las características del tratamiento tampoco logró identificar variables que predijeran de forma fiable tasas de curación excelentes. Esto sugiere que otras variables como los patrones de resistencia locales, que no se pudieron analizar en esta revisión sistemática debido a los bajos niveles de notificación de estos datos, podrían desempeñar un papel muy importante. Otro aspecto importante podría ser el nivel sanguíneo de antibiótico y de IBP, que no se midieron en ninguno de los estudios. La mayoría de estudios que obtuvieron tasas elevadas de curación se realizaron en individuos de etnia asiática, que tienen un índice de masa corporal inferior y una proporción mucho mayor de metabolizadores lentos que los caucásicos, lo que se asocia a que los fármacos alcancen una concentración plasmática más elevada. (209) De hecho, pocos tratamientos han obtenido tasas de curación superiores al 90% en las poblaciones occidentales y el único artículo en el que destaca una tasa por encima del 90% desde 2010, utilizó una terapia cuádruple que contenía levofloxacino y bismuto durante 14 días. (191) Sin embargo, incluso las terapias cuádruples muestran un rendimiento irregular. Un segundo estudio similar se ha publicado recientemente en pacientes chinos, con tasas de curación por debajo del 80%. (210)

Además, debido a la heterogeneidad de los estudios, en el presente estudio sólo pudimos realizar un metaanálisis de algunas comparaciones directas de ECA (ensayos clínicos aleatorizados). Aunque 58 estudios fueron ECA comparativos, las pautas de tratamiento comparadas eran extremadamente heterogéneas. Se realizaron tres metaanálisis formales que compararon la terapia cuádruple con bismuto versus la terapia triple, la terapia triple incluyendo quinolonas versus las terapias cuádruples y 7 contra 14 días de terapias cuádruples (Figura 2 y archivo suplementario 8 del artículo 1). Con respecto a la comparación de las terapias triples versus cuádruples y las terapias triples que contienen quinolonas versus las terapias cuádruples, no se observaron diferencias entre las dos terapias. Estos hallazgos corroboran los de Li et al (188) y Buzas et al (189), pero no los de otros metaanálisis previos. (211,212) La inclusión de estudios que mezclan terapias de segunda, tercera y cuarta línea en análisis previos y la inclusión de ensayos recientes en nuestro metaanálisis puede explicar algunas de las diferencias observadas. Además, algunos de los metaanálisis previos evaluaron sólo estudios que incluían moxifloxacino (211) o levofloxacino (213). En cuanto a la comparación de la terapia cuádruple de 7 días versus 14 días, encontramos diferencias significativas a favor de los tratamientos de 14 días en el análisis por protocolo y una clara tendencia en el análisis por intención de tratar. Estos resultados están de acuerdo con los metaanálisis de Hwang et al. (192,193) que encontraron una ventaja significativa para los tratamientos de dos semanas de duración en la terapia de segunda línea.

El estudio tiene varias limitaciones. Probablemente, algunos estudios asiáticos no se han incluido debido a las dificultades para acceder a bases

de datos específicas y obtener una traducción precisa. Otra limitación es que el tratamiento orientado a la susceptibilidad no puede ser evaluado adecuadamente debido al escaso número de estudios. En este sentido, un estudio reciente de nuestro grupo no encontró diferencias significativas a favor del tratamiento guiado por susceptibilidad antibiótica (SGT) sobre el tratamiento empírico en la terapia de segunda línea, aunque el número de estudios fue escaso. (206) Además, el papel de la resistencia a los antibióticos no se ha podido analizar adecuadamente porque muy pocos estudios proporcionan los datos necesarios. Globalmente el análisis muestra que existe una necesidad urgente de investigar sobre la efectividad y aceptabilidad de la SGT en la práctica clínica y la evidencia es demasiado limitada para apoyar el uso generalizado de SGT para el tratamiento de *H. pylori* como tratamiento de rescate. (134,206,207,208)

Los resultados de nuestro análisis sugieren también que se analizan tratamientos muy heterogéneos sin que se observe una justificación clara para el diseño de muchas de las terapias evaluadas. Probablemente el diseño de una terapia empírica de segunda línea debería seguir unas reglas básicas. En primer lugar, dado que las resistencias secundarias son muy altas, no deberían repetirse algunos antibióticos como claritromicina y levofloxacino. En segundo lugar, en la medida de lo posible, los tratamientos deberían basarse en datos sólidos sobre las pruebas de susceptibilidad de las poblaciones. En tercer lugar, se tendría que seleccionar dosis y duraciones que logren altas tasas de curación. Esto significa, en la actualidad, administrar terapias cuádruples durante 14 días y dosis elevadas de IBP (192). La OMS (Organización Mundial de la Salud) ha

considerado recientemente, a *H. pylori* como una de las infecciones con resistencias más elevadas del mundo, considera que las terapias actuales contribuyen a un aumento global de las resistencias a los antibióticos. (158).

En conclusión, la revisión sistemática muestra que el 30% de las terapias evaluadas obtuvieron tasas de curación superiores al 90%. La terapia triple incluyendo un IBP, metronidazol y amoxicilina (31.1%) y la terapia cuádruple con IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclina (22.9%) son los esquemas de tratamiento que conseguían tasas de curación del 90% de manera más frecuente. Los metaanálisis observaron que a) no había diferencias claras entre las terapias triples y cuádruples, y b) las terapias de 14 días son superiores en el tratamiento de segunda línea. Finalmente, la meta-regresión no encontró una asociación entre una característica particular de los estudios y las tasas de curación. Los resultados de nuestro análisis demuestran que, hasta la actualidad, la investigación sobre la terapia de segunda línea de *H. pylori* no ha conseguido sistemáticamente tasas de curación superiores al 90%. Se sugiere que cualquier nuevo tratamiento debe diseñarse teniendo en cuenta los datos de resistencia a los antibióticos y los principios básicos del tratamiento con *H. pylori*.

Los resultados del segundo artículo muestran una elevada prevalencia de resistencias secundarias a claritromicina (> 50%), éstos valores coinciden con otros estudios publicados. (212,214-216) Las tasas de resistencias secundarias al metronidazol son incluso más elevadas (89.7%). Por contra, las resistencias secundarias a amoxicilina son excepcionales. Es interesante

destacar que hasta el 40.9% presentan resistencia doble a metronidazol y claritromicina tras el fracaso del tratamiento. Estas cifras coinciden con los datos de estudios previos donde las resistencias secundarias oscilaron entre el 46.9% y 83.3% para claritromicina, el 16.7% y 43.8% para metronidazol y 16.7% y 50% para quinolonas. (217)

Se analizaron también la prevalencia de resistencias a otros antibióticos que no fueron administrados como primera línea. Es interesante remarcar que se obtuvieron tasas de resistencias bajas (4.9%) a quinolonas y excepcionales a tetraciclinas (0.05%). En el caso de las quinolonas, esta baja tasa de resistencias podría tanto reflejar una selección de cepas sensibles al antibiótico o una baja prevalencia de base. En el caso de metronidazol la tasa "basal" de resistencias fue del 14.9% mucho menor que el 89% observado tras el fracaso del tratamiento.

En nuestro conocimiento este es el primer estudio que evalúa de manera sistemática la prevalencia de resistencias secundarias a antibióticos. Llama la atención los escasos datos disponibles en países occidentales, una de las limitaciones del estudio. Por otro lado, el reducido número de estudios detectados no permite realizar ningún análisis de subgrupos.

Nuestro estudio da soporte a recomendaciones previas que sugieren evitar la repetir la administración de claritromicina tras un primer fracaso de tratamiento erradicador. Por otro lado, los datos sobre metronidazol son más discutibles. Aunque distintos estudios y revisiones sugieren que el tratamiento con metronidazol a dosis altas y durante 10 días o más podría revertir las resistencias in vitro, (152) un reciente estudio observacional

multicéntrico sugiere que la repetición del antibiótico se asocia a tasas de curación bajas en el contexto del fracaso de un tratamiento con metronidazol previo. (197)

De los artículos incluidos en nuestra revisión sistemática, un tercio no presentan una adecuada ocultación de la asignación y cegamiento de los investigadores, (Figura 2) por lo tanto, el riesgo de sesgo es mayor y los resultados de la de la revisión sistemática, así como la calidad de los mismos, podrían verse afectados. También hay que destacar que la mayoría de los estudios incluidos se han desarrollado con población asiática, y tan sólo 3 en población mediterránea, por lo que la aplicabilidad en la práctica clínica en nuestro medio es menor.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que las resistencias secundarias tras un tratamiento inicial a metronidazol y claritromicina son muy elevadas. Por el contrario, las resistencias a amoxicilina son extremadamente poco frecuentes incluso después de un fracaso del tratamiento.

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. Solamente el 30% de las terapias evaluadas obtuvieron tasas de curación superiores al 90%. La terapia triple incluyendo un IBP, metronidazol y amoxicilina en pacientes asiáticos y la terapia cuádruple con IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclina son los esquemas de tratamiento que conseguían tasas de curación del 90% de manera más consistente.
2. No hay hubo diferencias claras entre las terapias triples y cuádruples, pero sí que se encontraron mejores tasas de curación en las terapias de 14 días respecto las de 7 días.
3. La meta-regresión no encontró una asociación entre ninguna característica particular de los estudios y mejores tasas de curación.
4. Las resistencias secundarias tras un tratamiento inicial a metronidazol y claritromicina son muy elevadas. En cambio, las resistencias a amoxicilina son extremadamente poco frecuentes, incluso después de un fracaso del tratamiento. Por lo tanto, no se recomienda repetir el mismo tratamiento antibiótico en la segunda línea.

LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Líneas futuras de investigación

La OMS (Organización Mundial de la Salud) ha considerado *H. pylori* como una de las infecciones con resistencias más elevadas que existe actualmente.

(158) El tratamiento empírico actual puede contribuir al aumento de resistencias tanto primarias como secundarias, por lo tanto son necesarios desarrollos en las siguientes líneas de trabajo:

1. Evaluar la eficacia de tratamientos cuádruples de 14 días de duración con dosis altas de IBP.
2. Monitorizar tanto resistencias primarias como secundarias utilizando cultivo o nuevos métodos no invasivos.
3. Realizar estudios específicos para analizar la eficacia de tratamiento de segunda línea con metronidazol, amoxicilina, bismuto y dosis elevadas IBP.
4. Evaluar la eficacia de esquemas de tratamiento de segunda línea con IBP potentes como vonoprazan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bizzozero G. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastroenterico e sui rapporti del loro epitelio coll'epitelio di rivestimento della mucosa. *Atti della Reale Accademia delle Scienze di Torino* 1892; 28: 233- 251.
2. Freedberg ABL. The presence of spirochetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1940; 28:639-46.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
4. Goodwin CS AJ, Chilvers T, Peters M et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. Nov as *Helicobacter pylori* comb. Nov and *Helicobacter mustelae* com. Nov, respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989;39:397.
5. Geis G, Suerbaum S, Forsthoff B et al. Ultrastructure and biochemical studies of the flagellar sheath of *Helicobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* 1993; 38: 371-377.
6. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010;362:1597-604.
7. Cole, SP, Cirillo, D, Kagnoff, MF et al. Coccoid and spiral *Helicobacter pylori* differ in their abilities to adhere to gastric epithelial cells and induce interleukin-8 secretion. *Infect Immun* 1997; 65:843-6.
8. Andersen LP, Rasmussen L. *Helicobacter pylori*-coccoid forms and biofilm formation. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009; 56: 112-5.
9. Percival SL, Suleman L. Biofilms and *Helicobacter pylori*: Dissemination and persistence within the environment and host. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5:122-32.
10. Cellini L. *Helicobacter pylori*: Chameleon-like approach to life. *World J Gastroenterol.* 2014;20:5575-82.
11. Sato F. *Helicobacter pylori* in culture: An ultrastructural study. *Hokkaido Igaku Zasshi.* 2000;75:187-96.
12. Sato F, Saito N, Konishi K et al. Ultrastructural observation of *Helicobacter pylori* in glucose-supplemented culture media. *J Med Microbiol* 2003;52:675-9.
13. Mizoguchi H, Fujioka T, Nasu M. Evidence for viability of coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol.* 1999;34:32-6.
14. Noach LA, Rolf TM, Tytgat GN. Electron microscopic study of association between *Helicobacter pylori* and gastric and duodenal mucosa. *J Clin Pathol.* 1994;47:699-704.

15. Bode G, Malfertheiner P, Ditschuneit H. Pathogenetic implications of ultrastructural findings in *Campylobacter pylori* relate gastroduodenal disease. *Scand J Gastroenterol*. 1988;142:25-38.
16. Saito N, Konishi K, Kato M et al. Coccoid formation as a mechanism of species-preservation in *Helicobacter pylori*: An structural study. *Hokkaido Igaku Zasshi* 2008;83:291-5.
17. Sheri, P. Effect of nitric oxide on *Helicobacter pylori* morphology. *J Infect Dis* 1999;180:1713-7.
18. Sarem M, Corti R. Rol de las formas cocoides de *Helicobacter pylori* en la infección y la recrudescencia. *Gastroenterol y hepatol*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.009>.
19. Van der Ende A, van der Hulst RW, Dankert J et al. Reinfection versus recrudescence in *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 111:55-61.
20. Chu YT, Wang YH, Wu JJ et al. Invasion and multiplication of *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells and implications for antibiotic resistance. *Infect immune*. 2010; 78:4157-65.
21. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016; 39:14-23.
22. Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol*. 2006; 1: 63-96.
23. Josenhans C, Labigne A, Suerbaum S. Comparative ultrastructural and functional studies of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter* submits FlaA and FlaB are necessary for full motility in *Helicobacter* species. *J Bacteriol*. 1995; 177: 310-320.
24. Watnick P, Kolter R. Biofilm, city of microbes. *J. Bacteriol*. 2000;182: 2675-9.
25. Parsonnet J. What is the *Helicobacter pylori* global reinfection rate? *Can J Gastroenterol*. 2003;17: Suppl B:46B-8B.
26. Yamaoka Y. Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4265-72.
27. Hage N, Howard T, Phillips C et al. Structural basis of Lewis(b) antigen binding by the *Helicobacter pylori* adhesin BabA. *Sci Adv* 2015; 1:e1500315
28. Carlsohn E, Nystrom J, Bolin I et al. HpaA is essential for *Helicobacter pylori* colonization in mice. *Infect Immun* 2006; 74: 920-6.

29. Mahdavi J, Sondén B, Hurting M et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science*. 2002;297:573-8.
30. Pang SS, Nguyen ST, Perry AJ et al. The three-dimensional structure of the extracellular adhesion domain of the sialic acid-binding adhesin SabA from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 2014; 289:6332-40.
31. Dossumbekova A, Prinz C, Mages J et al. *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of hopH gene polymorphisms. *J Infect Dis* 2006; 194:1346-55.
32. Murakami M, Yoo JK, Teramura S, et al. Generation of ammonia and mucosal lesion formation following hydrolysis of urea by urease in the rat stomach. *J Clin Gastroenterol*. 1990; 12 Suppl 1:S104-S109.
33. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, et al. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000; 287:482-485
34. Marshall BJ, Barrett LJ, Prakash C et al. Urea protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1990; 99:697-702.
35. Rektorschek M, Buhmann A, Weeks D et al. Acid resistance of *Helicobacter pylori* depends on the Urel membrane protein and an inner membrane proton barrier. *Mol Microbiol* 2000; 36:141-52.
36. Appelmelk BJ, Vandenbroucke-Grauls C. Lipopolysaccharide Lewis Antigens *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC)ASM Press; 2001. Chapter 35.
37. Li H, Liao T, Debowski AW et al. Lipopolysaccharide Structure and Biosynthesis in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2016;21:445-461.
38. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39:14-23.
39. Kountouras J, Zavos C, Deretzi G et al. Potential implications of *Helicobacter pylori*-related neutrophil-activating protein. *World J Gastroenterol*. 2012;18:489-90.
40. Basu M, Czinn SJ, Blanchard TG. Absence of catalase reduces long-term survival of *Helicobacter pylori* in macrophage phagosomes. *Helicobacter* 2004; 9:211-6.
41. Do Carmo, Ap and S.H Rabenhorst. Importance of vacAs1 gene in gastric cancer patients infected with cagA-negative *Helicobacter pylori*. *APMIS* 2011; 119:485-6.

42. Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2:92.doi: 10.3389/fcimb.2012.00092.
43. Miehlik S, Kirsch S, Agha-Amiri K, et al. The *Helicobacter pylori* vacA s1m1 genotype and CagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer*. 2000;87:322-327.
44. Isomoto H, Moss J, Hirayama T. Pleiotropic actions of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin, VacA. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220:3-14.
45. Frick-Cheng AE, Pyburn TM, Voss BJ et al. Molecular and structural analysis of the *Helicobacter pylori* cag Type IV secretion system core complex. *Mbio*. 2016;7:e02001-15.
46. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:688-94.
47. Shiota S, Watada M, Osamu M, et al. *Helicobacter pylori* iceA, clinical outcomes, and cagA: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012; 7:e30354.
48. Backert S, Neddermann M, Maubach G et al. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016;21:19-25.
49. Roesler B, Elizabeth MA, Rabel-Gonçalves et al. Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: A review. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology* 2014; 7:9-17.
50. McNamara, D. El-Omar EM. *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of gastric cancer: A paradigm for host–bacterial interactions *Dig Liver Dis* 2008; 40:504-509.
51. J. M Pajares García. Infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Clin Esp* 2002; 202:99-110.
52. Derakhshan MH, El-Omar E, Oien K et al. Gastric histology, serological markers and age as predictors of gastric acid secretion in patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 2006; 59:1293-1299.
53. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008; 134:1842-1860.
54. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, research anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: old question new insights. *World J Gastroenterology* 2014; 20:1939-9450.

55. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* infection and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment. *Helicobacter* 2003;8:159-67.
56. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforations associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 1994;343:769-772.
57. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66:6-30.
58. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12(Suppl 2):32–8.
59. Wang J, Xu L, Shi R et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83: 253-60.
60. Chen HN, Wang Z, Li X et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016;19:166–75.
61. M. Zamani, F. Ebrahimitabar, V. Zamani et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:868-876.
62. Hooi JK, Lai WY, Ng WK et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420-429.
63. Sánchez Ceballos F, Taxonera Samsó C, García Alonso M. et al. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en población sana en la Comunidad de Madrid. *Rev. esp. enferm. Dig.* 2007; 99:497-501.
64. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*.2001;323:920-2.
65. Krueger WS, Hilborn ED, Converse RR et al. Environmental risk factors associated with *Helicobacter pylori* seroprevalence in the United States: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Epidemiol Infect* 2015;143:2520-3.
66. Megraud F. *Helicobacter pylori*, l'inflammation gastrique et ses conséquences. *Ann Pharm Fr.* 2003; 61:282-87.

67. Javier P. Gisbert, Xavier Calvet, Juan Ferrándiz et al. Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012. *Aten Primaria* 2012; 44: 727.e1-727.e38.
68. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:2661-6.
69. Ford AC, Marwaha A, Lim A et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:830-7.
70. Ford AC, Marwaha A, Sood R et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated research: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1049-1075.
71. Talley NJ, Vakil N, the practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2324-37.
72. Stanghellini V, Talley NJ, Chan F et al. Rome IV – Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1257-61.
73. J. Sebastián Domingo. Los nuevos criterios de Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. *Med Clin* 2017; 148:464-468.
74. Manes G, Menchise A, de Nucci C et al. Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003;326:1118. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7399.1118>
75. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006: CD002096.
76. Leodolter A, Kulig M, Brasch H et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949-4958.
77. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis* 2011; 29:459-64.
78. Ford AC, Delaney BC, Forman D et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003840.

79. Gisbert JO, Khorrami S, Carballo F et al. *H. pylori* eradications therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD004062.
80. Gisbert JP and Pajares J. *Helicobacter pylori* infection and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment. *Helicobacter* 2003; 8:159-167.
81. Hermansson M, Ekedahl A, Ranstam J et al. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:25.
82. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411-1418.
83. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994; 343:769-772.
84. Sanchez-Delgado J, Gene E, Suarez D et al. Has *H. pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 398-405.
85. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 2-9.
86. Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 10:723-33.
87. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017; 3: 524-48.

88. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61:1-241.
89. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-40.
90. Ford AC, Forman D, Hunt R et al. *Helicobacter pylori* eradication for the preventions of gastric neoplasia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2015: CD005583.
91. M. Puculek, J. Machlowska, R. Wierzbicki et al. *Helicobacter pylori* associated factors in the development of gastric cancer with special reference to the early-onset subtype. *Oncotarget*, 2018; 9:31146-31162.
92. Atherton JC. The clinical relevance of strain types of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997;40:701-3.
93. Weoblewski LE, Peek RM Jr. Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:713-39.
94. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125:1636-44.
95. Basso D, Zambon CF, Letley DP et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and VacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008;135:91-9
96. Hu Q, Zhang Y, Zhang X et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori* infection: a review of current diagnosis and management. *Biomarker Research* 2016; 4:1-9.
97. Pereira MI, Medeiros JA. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastroenterol* 2014; 20:684-698.
98. Park JB Koo JS. *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid lymphoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:2751-9.
99. Ruskone-Foumestroux A, Fischbach W, Aleman BM et al. EGILS consensus report Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011; 60:747-58.

100. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2014; 20:12818-1238.
101. Gravina AG, Zagarj RM, De Musis C et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World Journal of Gastroenterol* 2018; 24:3204-3221.
102. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne M et al. Extraintestinal Manifestations of *Helicobacter pylori*: A Concise Review. *World J Gastroenterol* 2014; 20:11950-11961.
103. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323-340.
104. Zhang ZF, Yang N, Zhao G et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron deficiency. *Chin Med J* 2010;45:665-676.
105. Huang X, Qu X, Yan W et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 2010; 86:272-278.
106. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE et al. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem* 2011; 57:1650-1669.
107. Stopeck A. Links between *Helicobacter pylori* infections, cobalamin deficiency, and pernicious anemia. *Arch Intern Med* 2000;160:1229-30.
108. Kaptan K, Beyan C, Ural AU et al. *Helicobacter pylori*-is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency?. *Arch Intern Med* 2000; 160:1349-53.
109. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:12818-12838.
110. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2012; 17:1-15.
111. Andrès E, Loukili NH, Noel E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004; 171:251-259.
112. Marino MC, de Oliveira CA, Rocha AM et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut* 2007; 56:469-474.

113. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368:2041-2.
114. Sato R, Murakami K, Okimoto T et al. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with *Helicobacter pylori*-related idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol* 2011;46:991-7.
115. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
116. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86.
117. Russo G, Miraglia V, Branciforte F et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:273-8.
118. Suvajdzic N, Stankovic B, Artiko HD. *Helicobacter pylori* eradications can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2006;17:227-230.
119. Cutler AR, Havstad S, Ma CK et al. Accuracy of invasive and noninvasive test to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109:136-41.
120. Graham D.Y, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. A mini review. *Journal of advanced Research* 2018; 13:51-57. .
121. Dominguez-Muñoz JE, Leodolter A, Sauerbruch et al. A citric acid solution is an optimal test drink in the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:459-462.
122. Tepes B, Malfertheiner P, Labenz J et al. Modified *Helicobacter* test using a new test meal and a (¹³C) urea breath test in *Helicobacter pylori* positive and negative dyspepsia patients on proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2017;23: 5954-5961.
123. Abadi A. T. B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using Invasive and Noninvasive Approaches. *Hindawi Journal of Pathogens* 2018; <https://doi.org/10.1155/2018/9064952>.

124. Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol y Hepatol* 2000; 23:135-145.
125. Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter* 2013;18:169-79.
126. Pozuelo MJ, Martín de Argila C, Cantón R, et al. Detección de IgG sérica (ELISA) frente a *Helicobacter pylori*: relación con la edad y patología gastroduodenal. *Rev Esp Enferm Dig* 1993; 83:415-420.
127. Skrebinska S, Mégraud F and Bessède E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2018; 23(Suppl.1): e12515.
128. Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ et al. Comparative accuracy of 3 monoclonal stool tests for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection among patients with dyspepsia. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 323-328.
129. Vaira D, Vakil N, Menegatti M et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002;136:280-7.
130. Beckam E, Saracino I, Fiorini G et al. A novel stool PCR Test for *Helicobacter pylori* may predict clarithromycin Resistance and Eradication of infection at a High rate. *Journal of Clinical Microbiology* 2017; 55:2400-2405.
131. Khadangi K, Yassi . and Kerachian MA. "Review: Diagnostic accuracy of PCR-based detection tests for *Helicobacter pylori* in stool samples". *Helicobacter* 2017; 22:e1244.
132. Talarico S, Safaeian M, P. Gonzalez et al. Quantitative Detection and Genotyping of *Helicobacter pylori* stool using Droplet Digital PCR Reveals variation in Bacterial Loads that Correlates with CagA virulence gene carriage. *Helicobacter* 2016; 21:325-333.
133. Mishra KK, Srivastava S, Garg A et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* clinical isolates: comparative evaluation of disk-diffusion and E-test methods. *Curr Microbiol* 2006; 53: 329-34.
134. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39: 697-721.

135. Fallone CA, Chiba N, Veldhuyzen van Zanten S et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151:51-69.
136. Chey WD, MD, FACG, Leontiadis GI et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1102. doi: 10.1038/s41395-018-0132-6.
137. Sánchez Delgado J, García-Iglesias P, Llúcia T et al. Actualización en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. Documento posicionamiento de la *Societat Catalana de Digestologia*. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:272-28.
138. Horai Y, Kimura M, Furuie H et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 793-803.
139. Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ et al. Effect of CYP2C19*and*17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:752-760.
140. Borody TJ, Andrews P, Fracchia G et al. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37:477-481.
141. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U et al. Relative potency of proton-pump inhibitors- comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:19-31.
142. McNicholl AG, Linares PM, Nysees Op et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. First-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:414-425.
143. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65:1439-1446.
144. Matsumoto H, Shiotani A, Katsumata R et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitors or potassium-competitive acid blockers: the effect of clarithromycin resistance. *Dig Dis Sci* 2016; 61:3215-3220.

145. Alkim H, Koksai AR, Boga Set al. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017;24:e751-e757.
146. Zhang Mei. High antibiotic resistance rate: A difficult issue for *Helicobacter pylori* eradication treatment. *World J Gastroenterol* 2015; 21:13432-37.
147. Gong Y and Yuan Y. Resistance mechanisms of *Helicobacter pylori* and its dual target precise therapy. *Crit Rev Microbiol* 2018; 44:371-392.
148. Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P. et al. *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12:819-827.
149. Pajares García JM, Pajares-Villarroya R and Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: Resistencia a los antibióticos. *Rev Esp Enferm DIG* 2007;99:63-70.
150. Gerrits MM, van Vliet AHM, Kuipers EJ et al. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:699-709.
151. Alba C, Blanco A and Alarcon T. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30:489-497.
152. Graham DY, Osato MS, Hoffman J et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infections with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:745-750.
153. Hulst RV, van Der EA, Homan A et al. Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradications. *Gut* 1998; 42:166-69.
154. Praitano MM, Iacono S, Francavilla R. Probiotics and *Helicobacter pylori* infections. *Medicina Universitaria*. 2012;14:217-23.
155. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradications rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:155-68.
156. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradications rates and side effects during eradications therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e111030.

157. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E et al. The “three-in-one” formulations of bismuth quadruple therapy eradication with or without probiotics supplementation: efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter* 2018;e12502.
158. Dang BN, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance: a WHO high priority? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:383-384.
159. Savoldi A, Carrara E, Graham DY et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in world health organization regions. *Gastroenterology* 2018; 155:1372-1382.e17.
160. 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.
161. Gisbert JP, Calvet X. Review article: The effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1255-68.
162. . Molina Infante J, Gisbert JP. Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:375-81.
163. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication *Cochrane Database Syst Rev.* 2013: CD008337.
164. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 581-9.
165. Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2376-81.
166. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter* 2012; 17: 269- 76.

167. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M et al. Optimized non-bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013; 145: 121-128 e1.
168. Chen MJ, Chen CC, Chen YN et al. Systematic Review with meta-analysis: concomitant therapy vs. triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterology*. 2018; 113:1444-1457.
169. McNicholl AG, Gisbert JP. Ensuring the highest eradication rates in *H. pylori*: the case of non-bismuth quadruple concomitant therapy. *Eur J Intern Med* 2016;33:1-2. doi: 10.1016/j.ejim.2016.06.002.
170. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J et al. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2017; 47:75-85.
171. Calvet X. Dealing with uncertainty in the treatment of *Helicobacter pylori*. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9:93-102.
172. Gisbert JP and McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter* 2017; <https://doi.org/10.1111/hel.12392>.
173. Feng L, Wen MY, Zhu YJ et al. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther* 2016; 23: e880-93.
174. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzales B et al. Randomized clinical trial comparing ten day concomitant and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area. *Eur J Intern Med* 2016; 32: 84-90.
175. Nyssen Op, McNicholl AG, Megraud F et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD009034.
176. De Francesco V, Hassan C, Ridola L et al. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014; 63: 748-52.
177. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Martinez-Gonzalez B et al. Hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in a high

clarithromycin resistance area: a prospective open-label trial. *Ann Gastroenterol* 2018;31:205-210.

178. Hsu PI, Tsay FW, Graham DY et al. Equivalent Efficacies of Reverse Hybrid and Bismuth Quadruple Therapies in Eradication of *Helicobacter pylori* Infection in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16:1427-1433.

179. Tsay FW, Wu DC, Yu HC, et al. A Randomized Controlled Trial Shows that both 14-Day Hybrid and Bismuth Quadruple Therapies Cure Most Patients with *Helicobacter pylori* Infection in Populations with Moderate Antibiotic Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2017 24;61: e00140-17.

180. Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5:103-9.

181. Macías-García F, Bastón-Rey I, de la Iglesia-García D et al. Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in an area of high resistance to clarithromycin: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial. *Helicobacter* 2019; 24(1):e12546. doi: 10.1111/hel.12546.

182. Tursi A, Franceschi M, Allegretta L et al. Effectiveness and Safety of Pylera® in Patients Infected by *Helicobacter Pylori*: A Multicenter, Retrospective, Real Life Study. *Dig Dis*. 2018; 36:264-268

183. Miehke S, Frederking D, Günther T et al. Efficacy of three-in-one capsule bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice in a multinational patient population. *Helicobacter* 2017. doi: 10.1111/hel.12429.

184. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK et al. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti-*Helicobacter pylori* therapy: A pilot study in US Hispanics. *Helicobacter* 2012;17:382-90.

185. Zhang W, Chen Q, Liang X et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*. 2015;64:1715-20.

186. Vilaichone RK, Parpitapiboon H, Gamnarai P et al. Seven-day bismuth based quadruple therapy as an initial treatment for *Helicobacter pylori* infection in a high metronidazole resistant area. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:6089-92.

187. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcis S et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1041-6.
188. Li Y, Huang X, Yao L et al. Advantages of Moxifloxacin and Levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122:413-422.
189. Buzas GM, Józán J. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in Europe: a meta-analysis based on congress abstracts, 1997-2002. *Orv Hetil.* 2004; 145:2035-2041.
190. Marin AC, Nyssen OP and McNicholl AG. Efficacy and safety of quinolone-containing rescue therapies after the failure of Non-bismuth quadruple treatments for *Helicobacter pylori* eradications: systematic review and meta-analysis. *Drugs.* 2017; 77:765-776.
191. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 768-775.
192. Hwang JJ, Lee DH, Lee AR et al. Fourteen-vs seven-day bismuth-based quadruple therapy for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *World Gastroenterol* 2015; 21:8132-8139.
193. Hwang JJ, Lee DH, Lee AR et al. Efficacy of 14-days vs 7-days moxifloxacin-based triple regimens for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2015; 21:5568-5574.
194. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez 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.
195. Gisbert JP, Barrio J, Modolell I. et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy. *Dig Dis Sci* 2015; 20: 458-464.
196. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Rodrigo L et al. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regime after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for *H. pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2014; 59:383-9.

197. Puig I, González-Santiago JM, Molina-Infante J et al. Fourteen-day high-dose esomeprazole, amoxicillin and metronidazole as third-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Int J Clin Pract* 2017;e13004.
198. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:45-49.
199. Gisbert JP, Castro-Fernandez JM, Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 243-247.
200. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S et al. 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.
201. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I et al. 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; 104:21-25.
202. Liang X, Xu X, Zheng Q et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 802-7.
203. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Asia A et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:941-947.
204. Ciccaglione AF, Tavani R, Grossi L et al. Rifabutin containing triple therapy and rifabutin with bismuth containing quadruple therapy for third-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: two pilot studies. *Helicobacter* 2016;21:375-381.
205. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:209-221.
206. S. Lopez-Gongora, I. Puig, X. Calvet et al. Systematic review and meta-analysis: Susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:2447-2455.

207. I. Puig, S. López-Góngora, X. Calvet et al. Systematic review: Third-line susceptibility guided treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 437-48.
208. Liou JM, Chen PY, Luo JC et al. Efficacies of Genotypic Resistance-Guided vs Empirical Therapy for Refractory *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology* 2018; 155:1109-1119.
209. Furuta T, Shirai N, Takashima M et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:158-168.
210. Song Z, Zhou L, Zhang J, et al. Levofloxacin, bismuth, amoxicillin and esomeprazole as second-line *Helicobacter pylori* therapy after failure of non-bismuth quadruple therapy. *Dig Liver Dis* 2016; 48:506-511.
211. Wu C, Chen X, Liu J et al. Moxifloxacin-containing triple therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter* 2011; 16:131-138.
212. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacol Ther* 2013; 14:843-61.
213. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:35-44.
214. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514-533.
215. Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asi YM. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World Journal of Methodology* 2015; 265:164-174.
216. Pilotto A, Franceschi M, Rasmussen M, Leandro G, Bozzola L, Furian F et al. Incidence of secondary *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in treatment failures after 1 week proton inhibitor-based triple therapies: a prospective study. *Digest Liver Dis* 2000; 32:667-72.

217. Lee JW, Kim N, Kim JM, Nam Rh, Chang H, Kim JY et al. Prevalence of primary and secondary Antimicrobial Resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helibocacter* 2013; 18:206-14.