

Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica tras fracaso de dos tratamientos previos: estudio prospectivo guiado por cultivo

R. Vicente^a, B. Sicilia^a, S. Gallego^a, M.J. Revillo^b, J. Ducóns^c y F. Gomollón^a

Servicios de ^aAparato Digestivo y ^bMicrobiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ^cUnidad de Aparato Digestivo. Hospital San Jorge. Huesca.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Menos de un 5% de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* precisa un tercer tratamiento erradicador al fracasar dos intentos previos. Existen relativamente pocos datos publicados en la bibliografía sobre la eficacia de estos tratamientos.

OBJETIVO: Analizar la efectividad de un tercer tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*, guiado por cultivo, tras el fracaso de dos tratamientos previos.

PACIENTES Y MÉTODO: Cuarenta y dos pacientes consecutivos con diagnóstico previo de úlcera duodenal fueron incluidos en un estudio abierto, prospectivo y multicéntrico. Todos ellos presentaban fracaso documentado de dos intentos previos de erradicación (mediante test del aliento positivo), a todos se les realizó endoscopia y la infección fue confirmada por test de ureasa, histología y cultivo (Pylori Agar, Bio Mériex, Francia). La sensibilidad a los antibióticos (metronidazol, amoxicilina, tetraciclina y claritromicina) se definió mediante E-test.

Asignamos cuádruple terapia (definida por protocolo) durante 14 días, guiada por cultivo, a 39 pacientes (un cultivo contaminado, un paciente rechazó el tratamiento y otro era alérgico a tetraciclina-amoxicilina y resistente a metronidazol y claritromicina), la cual consideraba los datos de sensibilidad de *H. pylori* a los diferentes antibióticos y la existencia previa de alergia a los mismos. Medimos el nivel de cumplimiento con el recuento de las pastillas y definimos erradicación ante la existencia de un test del aliento con urea ¹³C negativo a las 6 semanas de la finalización del tratamiento.

RESULTADOS: Obtuvimos datos de susceptibilidad antibiótica en 41 pacientes, consiguiendo una erradicación global en el análisis por intención de tratamiento del 60% (24/40). Dieciocho cepas (43,9%) fueron resistentes a metronidazol; 21 (51,2%) a claritromicina, y 8 (19,5%) a ambos antibióticos. Ninguna cepa fue resistente a amoxicilina ni a tetraciclina. Usamos principalmente dos tipos de terapia cuádruple en 39 pacientes. A pesar del buen cumplimiento del tratamiento basado en omeprazol (20 mg/12 h), bismuto (120 mg/6 h), tetraciclinas (500 mg/6 h) y claritromicina (500 mg/12 h) (OBTC), obtuvimos éxito en erradicación en tan sólo 9/19 pacientes (47,4%; intervalo de confianza [IC], 24,4-71,1) (un paciente no acudió a la realización del test del aliento). Usando amoxicilina a dosis de 1.000 mg/12 h en lugar de claritromicina (OBTA) en 19 pacientes resistentes a dicho antibiótico, la efectividad fue de 14/19 (73,7%; IC, 48,8-90,9). Asignamos ciprofloxacino en un paciente alérgico a la amoxicilina y resistente a claritromicina y metronidazol, con lo que se consiguió su erradicación. No encontramos ningún factor clínico asociado a fallo de erradicación.

CONCLUSIONES: A pesar de usar pautas cuádruples, de 14 días de duración y basadas en el cultivo previo, un tercer tratamiento fracasa a menudo en la erradicación de las cepas de *H. pylori*. La peor tasa de erradicación se obtuvo en pacientes con *H. pylori* sensible a todos los antibióticos, por lo que creemos que existen otros factores que influyen en la erradicación. Son necesarios estudios controlados que evalúen nuevas pautas terapéuticas en estos pacientes.

HELICOBACTER PYLORI ERADICATION IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER AFTER TWO TREATMENTS FAILURE: A PROSPECTIVE CULTURE-GUIDED STUDY

BACKGROUND: Less than 5% of patients with *Helicobacter pylori* need a third treatment after two treatment failures. Few data have been reported on the efficacy of these treatments.

Correspondencia: Dra. R. Vicente Lidón.
C/ Rosa Chacel, 8, Esc. 1.ª, 2.º B. 50015 Zaragoza.
Correo electrónico: dosica@hotmail.com

Recibido el 11-01-2002; aceptado para su publicación el 02-03-2002.

AIM: To determine the effectiveness of a third, culture-guided, treatment of *H. pylori* infection after two unsuccessful attempts.

PATIENTS AND METHODS: Forty-two consecutive patients with a diagnosis of peptic ulcer were included in an open prospective and multicenter study. After two unsuccessful attempts at eradication (demonstrated by positive urea breath test), all patients underwent endoscopy and *H. pylori* infection was confirmed by urease test, histology and culture (Pylori-Agar, Bio Merieux, France). Antibiotic susceptibility to metronidazole, amoxicillin, tetracycline and clarithromycin was defined by E-test. Thirty-nine patients received a two-week quadruple culture-guided therapy defined by the protocol, which considered sensitivity data and previous allergies to antibiotics (one culture was contaminated, one patient refused treatment and one was allergic to tetracycline and amoxicillin and was resistant to metronidazole and clarithromycin). Compliance was monitored by pill counting and eradication was defined as a negative urea breath test six weeks after the end of treatment.

RESULTS: Sensitivity data were obtained in 41 patients. Intention-to-treat analysis revealed that overall eradication was achieved in 60% (24/40). Eighteen strains (43.9%) were resistant to metronidazole, 21 (51.2%) were resistant to clarithromycin and 8 (19.5%) were resistant to both drugs. None of the strains were resistant to amoxicillin or tetracycline. We used mainly two kinds of quadruple therapy in the 39 patients. Despite good compliance with treatment based on omeprazole (20 mg/12 h), bismuth subcitrate (120 mg/6 h), tetracycline (500 mg/4 h) and clarithromycin (500 mg/12 h) (OBTC) eradication was achieved in only 9 of 19 patients (47.4%; CI: 24.4-71.1) (one patient failed to attend the urea breath test). Nineteen clarithromycin-resistant patients received amoxicillin (1,000 mg/12 h) instead of clarithromycin (OBTA) and this treatment was effective in 14 (73.7%; CI: 48.8-90.9). Eradication was achieved in one patient who was allergic to amoxicillin and resistant to clarithromycin and metronidazole and who received ciprofloxacin (500 mg/8 h) instead of clarithromycin (OBTCipro). No clinical factors associated with eradication failure were found.

CONCLUSIONS: Despite the use of two-week, high-dose, quadruple and culture-guided combinations of drugs, a third treatment was frequently unsuccessful. The lowest eradication rate was obtained in patients with *H. pylori* strains sensitive to all antibiotics; therefore, we believe that other factors could influence eradication rates. New prospective and randomized studies are needed in this subgroup of patients to find effective treatments.

INTRODUCCIÓN

La erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el tratamiento de elección en pacientes con úlcera péptica (cuando existe la infección), ya que facilita su cicatrización, previene las recurrencias y disminuye sus complica-

ciones¹. Con una primera pauta de tratamiento, la infección se cura en aproximadamente el 80% de los pacientes²⁻⁵, quedando entre un 5-25% que necesitan un segundo tratamiento para evitar complicaciones a largo plazo^{6,7}. Según estudios recientes, una segunda línea de tratamiento es generalmente efectiva^{8,9}. Sin embargo, incluso después de dos tratamientos, en un 2-5% de los pacientes persiste la infección⁸⁻¹⁰.

Se ha planteado que el tratamiento en este grupo de pacientes debería ser guiado por cultivo previo y tests de sensibilidad a antibióticos de la bacteria, considerando que en ellos la resistencia a antibióticos es muy común^{11,20}. En este estudio presentamos nuestra experiencia en una serie de 42 pacientes, con al menos dos fallos de tratamiento previos, en un estudio prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado y guiado por cultivo, que constituye una extensión de un trabajo ya publicado previamente con los primeros 30 pacientes.

PACIENTES Y MÉTODO

Incluimos a 42 pacientes mayores de 18 años con persistencia de la infección por *H. pylori* tras dos intentos de erradicación, y diagnóstico endoscópico previo de úlcera péptica (duodenal en todos los casos). Se trata de un estudio prospectivo, abierto, con la participación de dos hospitales. Como únicos criterios de exclusión se consideraban el embarazo o la alergia a alguno de los fármacos utilizados en el protocolo. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

El diagnóstico de infección activa se establecía por la persistencia de al menos un test del aliento positivo (protocolo europeo) con ¹³C, 30 o más días después del último intento de erradicación. No obstante, en todos los casos se disponía de información endoscópica e histológica previa, en un tiempo variable, habitualmente inferior a dos años. Al entrar en el estudio, todos los pacientes eran sometidos a una endoscopia protocolizada en la cual: a) se definía la presencia o ausencia de lesión péptica; b) se tomaba una muestra de antro para test de ureasa rápida (Jatrox test[®]); c) se tomaban dos muestras de antro y dos de cuerpo para estudio histológico mediante las tinciones de hematoxilina-eosina (HE) y Giemsa, y d) se tomaba una muestra de antro para cultivo. Esta última era en realidad la primera en obtenerse. Esta muestra se trasladaba inmediatamente (siempre en menos de 15 min) al laboratorio de microbiología. En el laboratorio se procesaba mediante los métodos previamente descritos con detalle¹². Se evaluaba la sensibilidad antibiótica mediante E-test (AB-Biodisk, Solna, Suecia). Las concentraciones mínimas inhibitorias (CIM) que definieron resistencias fueron: amoxicilina, CIM > 8 g/ml; metronidazol, CIM > 32 g/ml; claritromicina, CIM > 2 g/ml, y tetraciclina, CIM > 4 g/ml.

Con los resultados de los tests de sensibilidad, se instauró un régimen de tratamiento de dos semanas de duración definido por el protocolo previo establecido (fig. 1). Se decidió una duración del tratamiento de 14 días porque se han observado diferencias en la efectividad de éste prolongándolo en el tiempo^{12,13}. Los fármacos y dosis utilizadas fueron: omeprazol (Losec-Astrazeneca), 20 mg/12 h; subcitrate de bismuto (Gastrodenol-Yamamouch), 120 mg/8 h; tetraciclina (Ambramicina-Marriol-Merrel Dow), 500 mg/6 h; amoxicilina (Clamoxyl-SKB), 1 g/12 h; claritromicina (Klacid-Abbott), 500 mg/12 h; metronidazol (Flagyl-Wellcome), 500 mg/8 h, y ciprofloxacin (Baycip-Bayer), 500 mg/12 h. El esquema de tratamiento se expone en la tabla I.

A cada paciente se le asignó el tratamiento de acuerdo con el protocolo, considerando la sensibilidad a los distintos antibióticos *in vitro* y la presencia de alergia a alguno de los fármacos seleccionados. La combinación de fármacos utilizada fue: OBTC (omeprazol, bismuto, tetraciclina y claritromicina), OBTA (amoxicilina en sustitución de claritromicina), OBTM (metronidazol en lugar de claritromicina) y OBTCipro (ciprofloxacin en sustitución de claritromicina). Los fármacos no se facilitaban, sino que se proporcionaban las prescripciones con las recetas habituales en el Sistema Nacional de Salud.

Los pacientes acudían a una visita clínica al completar el tratamiento, en la cual se evaluaba su situación clínica, se contaban los comprimidos de medicación sobrantes para valorar el cumplimiento y se les citaba para la realización de un test del aliento. Éste se llevaba a cabo entre 45 y 60 días después de la última dosis de fármaco, de acuerdo con el protocolo europeo, en un centro ajeno a los dos centros de estudio y acreditado como Centro de Referencia Nacional.

TABLA I. Terapias erradicadoras según los tests de sensibilidad

	Número	Tratamiento asignado	Erradicación	Erradicación (%)
Sensibles a todos los antibióticos	9	OBTC, 14 días	3/9	33
Resistentes a claritromicina	13	OBTA, 14 días	11/13	84,6
Resistentes a metronidazol	10	OBTC, 14 días	6/10	60
		OBTA, 14 días		
Resistentes a ambos	8	OBTCipro	4/8	50
	40		24/40	60

OBTA: omeprazol (20 mg/12 h), subcitato de bismuto (120 mg/6 h), tetraciclina (500 mg/6 h) y amoxicilina (1 g/12 h); OBTC: omeprazol (20 mg/12 h), subcitato de bismuto (120 mg/12 h), tetraciclina (500 mg/6 h) y claritromicina (500 mg/12 h); OBTCipro: omeprazol (20 mg/12 h), subcitato de bismuto (120 mg/6 h), tetraciclina (500 mg/6 h) y ciprofloxacino (500 mg/12 h).

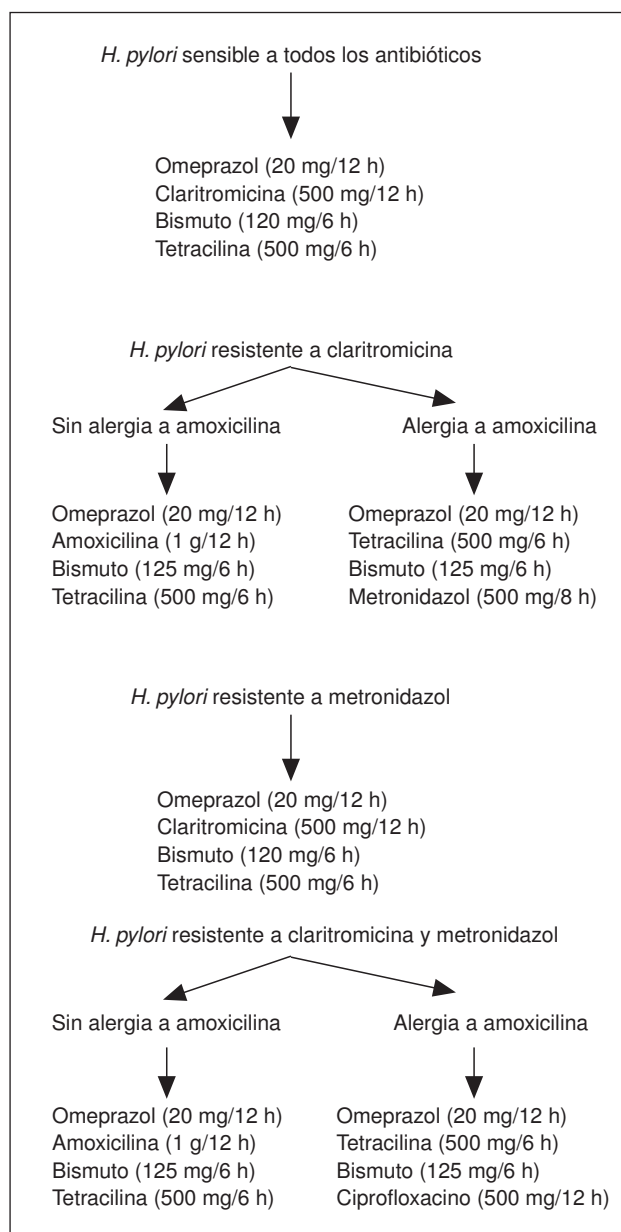


Fig. 1. Protocolo erradicador basado en la resistencia a los diferentes antibióticos.

Los datos se incluyeron en una base de datos anónima, para ser más adelante procesados estadísticamente. En las comparaciones entre proporciones, para el análisis univariante se utilizó el test exacto de Fisher. En el análisis multivariante, con objeto de comprobar posibles asocia-

TABLA II. Datos demográficos y clínicos de los pacientes

Edad	49,3
Alergia a penicilina	4
Fumadores	13
HDA previa	5
Resistencia al metronidazol	18
Resistencia a la claritromicina	21
Resistencia a claritromicina y metronidazol	8

HDA: hemorragia digestiva alta.

TABLA III. Resistencias a los fármacos

	Pacientes (n = 41)	Porcentaje (IC del 95%)
Resistencia a claritromicina	21	51,2 (35,1-67,1)
Resistencia a metronidazol	18	43,9 (28,5-60,2)
Resistencia a ambos	8	19,5 (8,82-34,9)

ciones clínicas con la variable principal o dependiente (erradicación o no de la infección), se utilizó un modelo de regresión logística que incluía aquellas variables potencialmente asociadas (edad, sexo, resistencia a claritromicina, resistencia a metronidazol, historia de hemorragia digestiva y hábito tabáquico). Dicho análisis multivariante, al incluir tantas variables con tan pocos datos, es de difícil interpretación; no obstante, facilitamos los resultados al lector para que juzgue por sí mismo. Se indican los datos medios, con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Se admite una $p < 0,05$ como límite de la significación estadística, y en todas las comparaciones se utilizan contrastes bilaterales.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a un total de 42 pacientes, cuyos datos clínicos se indican en la tabla II. Tanto el cultivo como el test de ureasa rápido y la histología fueron positivos en todos los casos, confirmando la infección por *H. pylori*. En un caso no se pudieron determinar las sensibilidades antibióticas, porque el cultivo (positivo para la infección) resultó contaminado en el proceso del laboratorio. Como era previsible, la tasa de resistencia a antibióticos fue muy alta en esta población¹¹ (tabla III). Dieciocho de los 41 eran resistentes a metronidazol (43,9%; IC del 95%, 28,5-60,2) y 21 de los 41 (51,2%; IC del 95%, 35,1-67,1) lo eran a claritromicina. Ocho pacientes (19,5%; IC del 95%, 8,82-34,9) presentaban resistencia combinada a ambos antibióticos. No encontramos ningún caso de resistencia a amoxicilina ni a tetraciclina en esta serie. La alta tasa de resistencia a claritromicina se explica probablemente por el frecuente uso del fármaco en las primeras y segundas pautas que habían recibido los pacientes; siendo los porcentajes similares a los publicados en las revisiones que existen hasta el momento^{15,16}.

Además del caso con cultivo contaminado, un paciente rechazó finalmente la posibilidad del tratamiento, y en otro fue imposible aplicar el protocolo al ser alérgico (confirmado con pruebas cutáneas) a penicilina y tetraciclina, siendo la cepa resistente a claritromicina y metronidazol. Por tanto, 39 pacientes recibieron el tratamiento. De ellos, 38 acudieron finalmente a la realización del test del aliento, completando el seguimiento previsto. El cumplimiento fue superior al 90% de las dosis prescritas en todos los pacientes. No hubo efectos adversos graves en ningún caso y, de hecho, el tratamiento no tuvo que suspenderse en ningún paciente.

De acuerdo con el protocolo, 19 pacientes fueron tratados con la pauta OBTC (uno de ellos se perdió en el seguimiento), 19 se trataron con el esquema OBTA y uno fue tratado con OBTCipro. Con la pauta OBTC se erradicó la infección en 9 pacientes (47,4%; IC del 95%, 24,4-71,1); con OBTA 14 pacientes curaron la infección (73,7%; IC del 95%, 48,8-90,9), siendo la diferencia no significativa. El único paciente tratado con OBTCipro también fue curado (100%).

En total la erradicación se llevó a cabo en 24 de 40 pacientes (intención de tratamiento) (60%; IC del 95%, 43,3-75,1) o 24 de 38 por protocolo (63,2%; IC del 95%, 46-78,2). En el análisis de regresión logística los factores clínicos o microbiológicos no estaban asociados significativamente con la erradicación.

DISCUSIÓN

La erradicación de *H. pylori* es el tratamiento de elección de la úlcera péptica asociada a la infección, puesto que la úlcera cicatriza, no recidiva, se evitan las complicaciones futuras y es el tratamiento más eficiente también en términos económicos^{17-19,21}. Las pautas de primera elección están bien establecidas por diversas conferencias de consenso, de acuerdo con la evidencia publicada en la bibliografía²⁻⁵. De hecho, con un sencillo tratamiento de una semana de duración se consigue el objetivo en alrededor del 80% de los casos. Menos clara es la situación cuando fracasa el primer tratamiento, puesto que los estudios controlados disponibles son más bien escasos^{27,28}, aunque se dispone de un número importante de estudios observacionales bien diseñados^{23,24,29-33}. En una segunda pauta, la elección de los antibióticos a combinar depende fundamentalmente del grado de resistencias primarias en las distintas áreas geográficas y de la pauta utilizada en primer lugar (no parece prudente repetir la administración de un antibiótico generador de resistencias en dos ocasiones). Si bien no existe evidencia definitiva, se admite en prácticamente todas las conferencias de consenso un tratamiento de segunda línea empírico, sin obtención previa de cultivo para realizar antibiograma. En la práctica, al menos según los datos de las series publicadas, el éxito de este segundo intento suele ser también de aproximadamente un 80%^{9,22,32}.

Por tanto, y a pesar de dos tratamientos consecutivos, de cualquier forma quedará un pequeño porcentaje de pa-

cientes (entre un 2 y un 5%) en los que se produce un fracaso del intento de erradicación. Se admite, asimismo, que los beneficios de la erradicación son tan importantes en este grupo de pacientes que está plenamente justificado intentar de nuevo la erradicación. Sin que existan evidencias definitivas tampoco, el sentido común indica que la probabilidad de encontrar gérmenes resistentes sea ya tan alta que esté justificado un estudio de la sensibilidad a los antibióticos previamente al tratamiento en un tercer intento^{11,25,26}.

El objetivo de nuestro estudio, observacional y prospectivo, es precisamente comprobar la efectividad de una pauta de erradicación guiada por cultivo en un tercer intento. Al tratarse de un tercer intento el protocolo se diseñó: a) guiado por cultivo; b) con una duración larga (14 días) del tratamiento; c) con una combinación de 4 fármacos; d) entre ellos el bismuto en todos los casos, puesto que no se han descrito resistencias y potenciaría teóricamente el efecto de los otros fármacos, y finalmente e) haciendo un especial hincapié en el cumplimiento mediante información oral y escrita detallada a los pacientes. A pesar de ello, obtuvimos sólo un 60% de tasa de erradicación global. Existen varias explicaciones teóricas para este fracaso. No parece que la duración del tratamiento (deliberadamente larga), una dosificación insuficiente (como mínimo se utilizan las dosis descritas en otros estudios) ni un fallo en el cumplimiento (siempre superior al 90%) puedan explicar los fracasos. También podríamos no haber escogido los antibióticos más adecuados. Sin embargo, parece poco probable porque todas las pautas escogidas han sido muy experimentadas en nuestro medio, y cuando se utilizan como primera o segunda opción (y con sólo una semana de duración) alcanzan resultados mucho mejores que los descritos. Por otra parte, aunque estos análisis hay que hacerlos con precaución dado el número de pacientes estudiados, analizando por separado los resultados podemos observar que la peor tasa de erradicación se obtuvo en pacientes con *H. pylori* sensible a todos los antibióticos (tabla I). Es posible, o al menos es una conjetura muy interesante, que la dificultad en la erradicación no resida tanto en la resistencia a antibióticos como en características intrínsecas de estas infecciones. Podría tratarse de un subgrupo de pacientes en los que o bien las cepas presentaban una mayor adherencia a la mucosa, o bien la reacción inmunológica del huésped era menos importante y contribuyó menos a la eliminación del germen. De hecho, se han acumulado datos que demuestran que la erradicación es más difícil en los pacientes con dispepsia funcional que en los pacientes con úlcera duodenal^{33,34}. Así un recentísimo estudio de Gisbert et al³⁵ demuestra que los *Helicobacter* de la dispepsia funcional son más difíciles de erradicar que los de la úlcera, siendo teóricamente los menos agresivos; algo ya descrito en muchos estudios de la bibliografía, si bien no es un hallazgo uniforme, como resalta DeBoer en un editorial que acompaña al estudio de Gisbert.

Otros fármacos como la rifabutina y la furazolina podrían ser útiles en los tratamientos de tercera línea³⁶. *H. pylori* ha demostrado ser susceptible *in vitro* a las rifampicinas,

incluso en casos resistentes a claritromicina y metronidazol³⁷. Se precisan nuevos estudios en esta área, que idealmente deben ser controlados para permitir un análisis más riguroso metodológicamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Maastricht Consensus Report. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori*. Gut 1997;41:8-13.
2. Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollón F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:775-80.
3. De Boer SY, Siem TH. Four-day quadruple therapy as a routine treatment for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:1119-21.
4. Gomollón F, Ducons JA, Gimeno L, Fuentes J, García S, Vera J, et al. The ideal therapy must be defined in each geographical area: experience with a quadruple therapy in Spain. Helicobacter 1998;3:110-14.
5. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, Redondo C, Moreno L, Abraira V. Nuevas terapias triples de una semana de duración con metronidazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*: claritromicina o amoxicilina como segundo antibiótico. Med Clin (Barc) 1998;110:1-5.
6. Van der Hulst RWM, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1996;31(Suppl 220):10-8.
7. Gisbert JP, Boixeda D, Aller R, De la Serna C, Sanz E, Martín de Argila C, et al. *Helicobacter pylori* y hemorragia digestiva por úlcera duodenal: prevalencia de la infección, eficacia de tres terapias triples y papel de la erradicación en la prevención de la recidiva hemorrágica. Med Clin (Barc) 1999;112:161-5.
8. Danesh J, Pounder R. Eradication of *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. Lancet 2000;355:766-7.
9. Elizalde IR, Borda F, Jara C, Martínez A, Rodríguez C, Jiménez J. Eficacia de dos tratamientos consecutivos en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Anales Sis San Navarra 1998; 21 (Suppl 2):83-8.
10. De Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat GNJ. Effect of acid suppression on efficacy of treatment of *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995;345:817-20.
11. De Boer W, Tytgat GN. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2000;320:31-4.
12. Sicilia B, Sierra E, Lago A, Villar M, García S, Gomollón F. Alto índice de erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal tras fracaso de un tratamiento previo. Med Clin (Barc) 2000;115:641-3.
13. Chiba N, Lahaie R, Fedorak RN, Bailey R, Van Veldhuyzen Zanten SJ, Bernucci B. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. Current evidence for management strategies. Can Fam Physician 1998;44:1481-8.
14. Chiba N, Hunt RH. Ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection: aetiology and treatment. En: McDonald J, Burroughs A, Feagan B, editors. Evidence based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Books, 1999; p. 66-90.
15. Glupczynski Y. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview. Acta Gastroenterol Belg 1998;61: 357-66.
16. López-Brea M, Domingo D, Sánchez I, Alarcón T. Evolution of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* clinical isolates from Spain. J Antimicrob Chemother 1997;40:279-81.
17. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Saeed ZA. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomised, controlled study. Ann Intern Med 1992;116:705-8.
18. Hosking SW, Ling TKW, Chung SCS, Yung MY, Cheng AF, Sung JJ, et al. Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without anti-acid treatment: randomised controlled trial. Lancet 1994;343:508-10.
19. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, Álvarez Baleriola I, Abraira V, García Plaza A. Unhealed duodenal ulcers despite *Helicobacter pylori* eradication. Scand J Gastroenterol 1997;32: 643-50.
20. DeBoer W, Tytgat GN. How to treat *Helicobacter pylori* infection. Should treatment strategies be based on testing bacterial susceptibility? A personal viewpoint. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:709-16.
21. Wink A de Boer, Guido NJ Tytgat. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2000;320:31-3.
22. Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection, or who are re-infected after standard therapy. Drugs 1999;57: 905-20.
23. Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Winn S, Stoppino 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.
24. Mera R, Realpe JL, Bravo LE, DeLany JP, Correa P. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with proton pump-based triple therapy in patients in whom bismuth-based triple therapy failed. J Clin Gastroenterol 1999;29:51-5.
25. Gomollón F, Sicilia B, Ducons JA, Sierra E, Revillo MJ, Ferrero M. Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1335-8.
26. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fourth Information Supplement. Villanova, PA: NCCLS Document M100-S4, 1992.
27. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Gravalos RG, Carpio D, Pajares JM. Seven-day rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1311-16.
28. Perri F, Festa V, Clementer R, Villani MR, Quitadamo M, Caruso N, et al. Randomized study of two «rescue» therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. Am J Gastroenterol 2001;96:58-62.
29. Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection, or who are re-infected after standard therapy. Drugs 1999;57:905-20.
30. Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Winn S, Stoppino 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.
31. Mera R, Realpe JL, Bravo LE, DeLany JP, Correa P. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with proton pump-based triple therapy in patients in whom bismuth-based triple therapy failed. J Clin Gastroenterol 1999;29:51-5.
32. Gomollón F, Ducons JA, Ferrero M, García Cabezedo J, Guirao R, Simón MA, 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.
33. Megraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdorffer E, O'Morain C, Spiller R, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicentre trial: the MACH 2 study. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2747-52.
34. Brouet N, Guillon F, Sauty E, Lethuere D, Megraud F. Survey of the *in vitro* susceptibility of *Helicobacter pylori* to antibiotics in France. Preliminary results [abstract]. Gastroenterology 1998;114:A81.
35. Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares M. *Helicobacter pylori* eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13: 1303-7.
36. Gomollón F, Sicilia B. *Helicobacter pylori*: strategies for treatment. Expert Opin Investig Drugs 2001;10:1231-41.
37. Pilotto A, Franceschi M, Rassa M, Furlan F, Scagnelli M. *In vitro* activity of rifabutin against strains of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole and clarithromycin. Am J Gastroenterol 2000;95:833-4.