

## Erradicar *Helicobacter pylori*. ¿Terapia triple o cuádruple?, ¿corta o larga?

X. Calvet y E. Gené

Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell-Institut Universitari Parc Taulí (UAB). Sabadell (Barcelona). España.

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la mayoría de las conferencias de consenso coinciden en recomendar como tratamiento inicial de la infección por *Helicobacter pylori* lo que conocemos como terapia triple: la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), claritromicina y un segundo antibiótico (amoxicilina o metronidazol) administrados a dosis plenas, cada 12 h y durante 7-10 días en Europa y 10-14 días en Estados Unidos<sup>1-3</sup>. Sin embargo, el tratamiento de la infección por *H. pylori* sigue siendo un tema controvertido. Surgen nuevos interrogantes que deberán responderse y probablemente nos obligarán a modificar las recomendaciones actuales en un futuro no muy lejano.

En primer lugar, el aumento progresivo de la resistencia antibiótica de *H. pylori* merma la eficacia de la terapia triple. Así, aunque las resistencias a amoxicilina y tetraciclina siguen siendo infrecuentes, han aumentado considerablemente las resistencias a metronidazol y claritromicina. La presencia de resistencia a este último antibiótico es especialmente relevante, ya que reduce la eficacia terapéutica de las pautas triples a menos del 25%<sup>4</sup>. Algunos estudios recientes en nuestro medio demuestran tasas de curación superiores al 80% con terapia triple<sup>5</sup>. Sin embargo, otros estudios obtienen unas tasas de erradicación mucho más bajas<sup>6-8</sup>.

En segundo lugar, el tratamiento de la infección por *H. pylori* debe plantearse como una «estrategia terapéutica» global. Dado que no hay ningún tratamiento que nos asegure el 100% de curaciones, el tratamiento inicial debe escogerse en función no sólo de su eficacia sino también de que se disponga de un tratamiento de segunda línea

eficaz. Dicha eficacia no ha de verse afectada por la aparición de resistencias a los antibióticos tras el fracaso terapéutico<sup>9</sup>. En otras palabras, no debemos agotar todos los recursos terapéuticos en el tratamiento inicial y debe preverse una segunda opción válida tras un hipotético fracaso.

Finalmente, la mayoría de los estudios se han realizado con un número limitado de fármacos que incluye amoxicilina, metronidazol, tetraciclina, claritromicina, las sales de bismuto y los IBP. Se están utilizando nuevos antibióticos en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Entre ellos destacan las nuevas quinolonas (levofloxacino y moxifloxacino)<sup>10,11</sup>, la furazolidona<sup>12-25</sup> y los derivados de la rifampicina, en especial la rifabutina<sup>26-29</sup>. Cómo y dónde introducir estos nuevos fármacos en las actuales estrategias terapéuticas (pautas triple o cuádruple, en el tratamiento de primera línea, de segunda línea o de rescate en pacientes multitratados, etc.) representa un nuevo interrogante que deberá ser resuelto en un futuro.

### TRATAMIENTO CON PAUTA TRIPLE: SÍ, PERO ¿CUÁL?

La única pauta que dispone de un tratamiento de segunda línea de eficacia comprobada y sigue manteniendo una eficacia razonablemente alta es la combinación de un IBP, claritromicina 500 mg y amoxicilina 1 g/12 h. La reducción de la dosis de cualquiera de los fármacos en esta combinación disminuye su eficacia terapéutica<sup>30,31</sup>.

Las pautas que combinan IBP, claritromicina y metronidazol presentan una eficacia similar y, además, parecen igualmente efectivas cuando se utilizan dosis menores de claritromicina o IBP<sup>30-32</sup>. Sin embargo, su uso implica la frecuente aparición de cepas de *H. pylori* con resistencia combinada a metronidazol y claritromicina cuando el tratamiento fracasa, lo que afecta negativamente la eficacia de los tratamientos de segunda línea<sup>33</sup>. Un razonamiento similar puede aplicarse a las pautas triples que utilizan ranitidina-citrato de bismuto en lugar de un IBP. Aunque su eficacia inicial es similar<sup>34</sup>, en la actualidad hay muy po-

Correspondencia: Dr. Xavier Calvet.  
 Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell.  
 Institut Universitari Parc Taulí (UAB).  
 Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell (Barcelona). España.  
 Correo electrónico: xcalvet@cspt.es

Recibido el 15-10-2002; aceptado para su publicación el 18-10-2002.

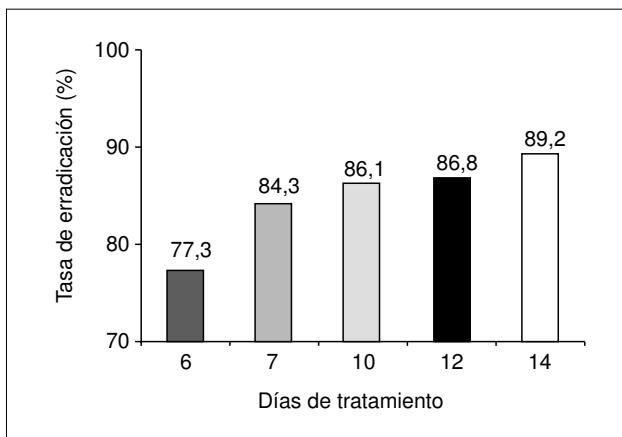


Fig. 1. Tasas acumuladas de curación de la infección por *Helicobacter pylori* en estudios que evalúan distintas duraciones de la terapia triple. Datos hasta el año 2000, en 5.088 pacientes (Calvet X, datos no publicados).

cos datos sobre la eficacia de las posibles pautas de segunda línea en caso de fracaso<sup>35</sup>.

### ¿PAUTA CORTA O PAUTA LARGA?

Las tres duraciones más utilizadas de la pauta triple son 7, 10 y 14 días. Con menos de 7 días de tratamiento la eficacia parece decrecer notablemente<sup>36,37</sup>. Un reciente metaanálisis ha demostrado que el incremento de la duración del tratamiento triple mejora su eficacia. Sin embargo, este incremento es muy limitado, estimándose en un 2-6% al pasar de 7 a 10 días y en un 5-9% al pasar de 7 a 14 días (fig. 1). El incremento de las tasas de curación no fue significativo cuando se compararon 7 frente a 10 días y 10 frente 14 días. La diferencia entre tratamientos solamente alcanzó significación estadística cuando se compararon 7 frente a 14 días<sup>38</sup>.

En España, ni se utilizan ni parecen ser coste-efectivas las pautas de 14 días<sup>39</sup>. Por todo ello, se plantea la duda de si la actitud más razonable es administrar terapia triple durante 7 días y asumir un pequeño porcentaje adicional de fracasos terapéuticos, frente a administrar terapia triple durante 10 días a todos los pacientes, con los costes y posibles efectos secundarios que esto acarrea. No disponemos de una respuesta definitiva a esta pregunta. Nuestro grupo realizó un estudio de coste-efectividad cuyas conclusiones sugerían que, en nuestro medio, la actitud más razonable es administrar tratamiento durante 7 días. Sin embargo, en el caso de que disminuyan los costes del tratamiento farmacológico o aumenten los costes generales de la asistencia (visitas, exploraciones, etc.) podría considerarse prolongar el tratamiento hasta 10 días<sup>39</sup>.

### TERAPIA CUÁDRUPLE. UNA ALTERNATIVA A LA TERAPIA TRIPLE

La combinación de sales de bismuto con uno o dos antibióticos (metronidazol, tetraciclina o amoxicilina) fue una

de las primeras pautas realmente efectivas para la erradicación de la infección por *H. pylori*<sup>40-45</sup>. Sin embargo, tras la aparición de las terapias triples incluyendo un IBP, claritromicina y un tercer antibiótico<sup>46</sup>, las pautas basadas en sales de bismuto, más complejas y teóricamente peor toleradas y con mayor tasa de efectos secundarios, cayeron en desuso<sup>47,48</sup>. La combinación de bismuto, tetraciclina, metronidazol y omeprazol (terapia cuádruple), aunque eficaz y segura<sup>45</sup>, no llegó a utilizarse de manera generalizada.

Al extenderse el uso de la terapia triple se evidenció que de un 10 a un 30% de los pacientes seguían infectados tras un primer tratamiento. Además, la adquisición de resistencias a los antibióticos era frecuente y las tasas de curación con un segundo tratamiento relativamente bajas. Las pautas cuádruples han demostrado su utilidad en estos casos, con tasas de curación que a menudo superan el 85%<sup>1,49</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la pauta cuádruple es efectiva tanto en pacientes infectados por cepas sensibles a metronidazol como en aquellos con infecciones resistentes, siempre que la duración de la pauta cuádruple sea igual o superior a 7 días<sup>50,51</sup>.

Dados los buenos resultados y la excelente tolerancia como tratamiento de segunda línea, se planteó la posible utilidad de la pauta cuádruple como tratamiento inicial. En este contexto, incluso cuando se simplifica su dosificación, la eficacia de la pauta cuádruple sigue siendo excelente<sup>52</sup>. Cuatro estudios aleatorizados, dos de ellos realizados en nuestro medio, han comparado los resultados de la pauta cuádruple con el tratamiento triple. Dos de ellos han sido publicados como artículos y otros dos únicamente están disponibles en forma de resúmenes (tabla I). Gomollón et al<sup>53</sup> aleatorizaron 97 pacientes a recibir tratamiento triple con omeprazol amoxicilina y claritromicina o tratamiento cuádruple con omeprazol, tetraciclina, metronidazol y bismuto. Las tasas de erradicación por intención de tratamiento fueron del 69% con la terapia cuádruple y del 82% con la terapia triple, sin que se alcanzaran diferencias significativas. Cabe destacar que en este estudio se utilizaron dosis inusualmente bajas de metronidazol (750 mg/día en lugar de 1.000-1.500 mg/día). Esto podría explicar la baja tasa de curación con terapia cuádruple, que contrasta con lo reflejado en estudios posteriores.

En un estudio multicéntrico<sup>5</sup> realizado en 339 pacientes observamos tasas de curación por intención de tratar del 83% con terapia cuádruple y del 77% con terapia triple, ambas administradas durante una semana. Laine et al<sup>54</sup> obtuvieron resultados similares con tasas de curación del 83 y el 80%, respectivamente, administrando los tratamientos durante 10 días y utilizando una única cápsula que combinaba metronidazol, tetraciclina y bismuto (*Helicide*<sup>®</sup>, Axcan Pharma) para simplificar el tratamiento cuádruple. Finalmente, Katelaris et al<sup>55</sup> compararon 268 pacientes y las tasas de erradicación fueron del 82 y el 78%, respectivamente, para la cuádruple y la triple terapia administradas durante 7 días. Considerando todos los estudios, en general se observan unas tasas de curación inferiores con tratamiento triple respecto a la pauta

TABLA I. Características de los estudios que comparan la terapia triple y la cuádruple

	N.º	Enfermedad	Días	Terapia triple	Terapia cuádruple
Gomollón et al	97	Úlcera péptica	7	Omeprazol 20 mg/12 h Amoxicilina 1 g/12 h Claritromicina 500 mg/12 h	Omeprazol 20 mg/12 h Metronidazol 250 mg/8 h Tetraciclina 500 mg/6 h Bismuto, subcitratado 120 mg/6 h
Calvet et al	339	Úlcera péptica	7	Omeprazol 20 mg/12 h Amoxicilina 1 g/12 h Claritromicina 500 mg/12 h	Omeprazol 20 mg/12 h Metronidazol 500 mg/8 h Tetraciclina 500 mg/8 h Bismuto, subcitratado 120 mg/8 h
Katelaris et al	268	Dispepsia	7	Pantoprazol 40 mg/12 h Amoxicilina 1 g/12 h Claritromicina 500 mg/12 h	Pantoprazol 40 mg/12 h Metronidazol 200 mg/8 h y 400 mg por la noche Tetraciclina 500 mg/6 h Bismuto, subcitratado 108 mg/6 h
Laine et al	277	Úlcera duodenal	10	Pantoprazol 40 mg/12 h Amoxicilina 1 g/12 h Claritromicina 500 mg/12 h	Omeprazol 20 mg/12 h Metronidazol 375 mg/6 h Tetraciclina 375 mg/6 h Bismuto, subcitratado 120 mg/6 h

cuádruple, sin que esta diferencia alcance significación estadística (81 frente al 78%; *Odds ratio* [OR] 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,61-1,14; *p* = NS) (Gené, Calvet et al, datos no publicados). Por otro lado, las tasas de cumplimiento y los efectos secundarios son muy similares para las terapias triples y cuádruples.

## SITUACIÓN ACTUAL

Como hemos comentado, es evidente que la pauta triple –tanto administrada durante 7 como durante 10 o 14 días– no puede ser considerada la pauta definitiva para el tratamiento de la infección por *H. pylori*. En la bibliografía proliferan estudios que informan de tasas de curación subóptimas, a menudo por debajo del 70%<sup>7,8,56-59</sup>. Sin embargo, en el momento actual no disponemos de pautas alternativas claramente más eficientes. Como hemos comentado, prolongar la pauta triple induce únicamente aumentos muy discretos de la eficacia terapéutica<sup>38</sup> y no parece una opción coste-efectiva<sup>39</sup>. La terapia cuádruple presenta una tolerancia y un cumplimiento similares a la pauta triple y es ligeramente más eficaz, pero también es, sin duda, más compleja. No queda claro que pueda ser recomendada como pauta de primera línea fuera de estudios controlados.

Estudios muy recientes sugieren que la pauta cuádruple administrada cada 12 h durante 14 días obtiene tasas de curación que se acercan al 100%<sup>60</sup>. Asimismo, Zullo et al, en un estudio aleatorizado que incluía más de 1.000 pacientes, han demostrado que una terapia secuencial, que combinara rabeprazol y amoxicilina durante 5 días, seguido de rabeprazol, claritromicina y amoxicilina durante 5 días adicionales, obtiene tasas de curación por protocolo del 95%<sup>61</sup>. Estas nuevas pautas pueden representar en un futuro una alternativa real a la terapia triple y merecen un estudio más detallado.

De todos modos, la prioridad actual en nuestro país sigue siendo más básica que seleccionar la pauta más eficaz. El objetivo fundamental sigue siendo que el tratamiento erradicador llegue a todos los pacientes que puedan beneficiarse de él. Carecemos de datos sobre el uso de este tratamiento en extensas áreas de nuestro país, pero es más

que probable que esté siendo claramente infrutilizado. Es necesario hacer llegar a todos los ámbitos asistenciales –en especial a la asistencia primaria– que una buena praxis exige realizar tratamiento erradicador a todos los pacientes con úlcera péptica e infección por *H. pylori*.

Para desarrollar este objetivo es necesario hacer hincapié en la formación continuada, y transmitir un mensaje claro y fácil de recordar. Por ello, lo más prudente en la actualidad sigue siendo recomendar a todos los pacientes con úlcera péptica el tratamiento con la pauta triple durante 7 días, que es sencilla y ampliamente conocida. Según los datos de que disponemos, no parece que ninguna de las pautas evaluadas (terapias largas, terapias cuádruples, etc.) presente unas ventajas tan claras como para justificar la modificación de las recomendaciones actuales.

Además de la formación, es preciso disponer de unos mínimos recursos que permitan aplicar el tratamiento de erradicación de manera efectiva. En este sentido, las políticas de reducción indiscriminada del gasto sanitario limitan el acceso a las pruebas diagnósticas fiables (endoscopia o test del aliento) para el diagnóstico y el control evolutivo de la infección por *H. pylori*. No se tiene en cuenta que la erradicación de *H. pylori* resulta altamente coste-efectiva, reduciendo los costes de atención al paciente ulceroso ya durante el primer año tras el tratamiento, a pesar del mayor coste inicial<sup>62-64</sup>.

También es necesario facilitar al máximo todos los aspectos más prácticos del tratamiento. En este sentido, deberían existir presentaciones específicas que combinen en un solo envase todos los fármacos para el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Estas presentaciones facilitan la prescripción y el cumplimiento del tratamiento, tal como se ha demostrado en otras enfermedades, como la tuberculosis o la hipertensión arterial. En Estados Unidos y en otros países europeos existen desde hace años pautas que combinan un IBP, claritromicina y amoxicilina (Prevpac, TAP pharmaceutics) o incluso presentaciones en las que una única cápsula combina bismuto, tetraciclina y amoxicilina (Helidac, Procter & Gamble).

En conclusión, la triple terapia que combina un IBP, claritromicina y amoxicilina durante 7 días sigue siendo el tratamiento inicial de elección para la infección por *H.*

*pylori*, a pesar de que existe una creciente evidencia de que a menudo obtiene resultados subóptimos. Prolongar el tratamiento triple o la terapia cuádruple no parecen mejorar lo suficiente los resultados como para que puedan ser recomendados como alternativa, al menos de manera generalizada. La pauta cuádruple presenta unos excelentes resultados como tratamiento de segunda línea, donde constituye la pauta de elección. Asimismo, puede ser una alternativa en áreas con resultados especialmente limitados del tratamiento triple.

Mientras esperamos la aparición de nuevos tratamientos que mejoren sustancialmente la pauta actual queda, sin embargo, mucho trabajo que hacer. Popularizar y facilitar el tratamiento de erradicación puede reducir la recidiva de la úlcera y sus complicaciones, aumentar la calidad de vida de nuestra población y reducir, en último término, los costes que la enfermedad ulcerosa comporta a nuestro sistema sanitario.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Valentí Puig sus valiosos comentarios al manuscrito, que nos han sido de gran utilidad para la redacción del texto final.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Sainz R. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2000;114:185-95.
- Hunt RH, Fallone CA, Thomson AB. Canadian *Helicobacter pylori* Consensus Conference update: infections in adults. Canadian Helicobacter Study Group. *Can J Gastroenterol* 1999; 13:213-7.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollon F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:775-80.
- Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Tito L, Andreu V, Bory F, et al. One-week triple vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection – a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1261-7.
- Palmas F, Pellicano R, Massimetti E, Berruti M, Fagoonee S, Rizzetto M. Eradicación de *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor-based triple therapy. A randomised study. *Panminerva Med* 2002;44: 145-7.
- Janssen MJ, Van Oijen AH, Verbeek AL, Jansen JB, De Boer WA. A systematic comparison of triple therapies for treatment of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor/ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxicillin or a nitroimidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:613-24.
- Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, Buckley MJ, O'Morain CA. Treatment options for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:489-96.
- De Boer WA, Tytgat GN. Regular review: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000;320:31-4.
- Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, Cuoco L, Pirozzi G, Gasbarrini A, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1339-43.
- Di Caro S, Ojetto V, Zocco MA, Cremonini F, Bartolozzi F, Candelli M, et al. Mono, dual and triple moxifloxacin-based therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:527-32.
- Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L, Maev I, Ganskaya Z. Furazolidone-based triple «rescue therapy» vs. quadruple «rescue therapy» for the eradication of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1277-82.
- Mansour-Ghanaei F, Fallah M, Shafaghi A. Eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease tetracycline & furazolidone vs. metronidazole & amoxicillin in omeprazole based triple therapy. *Med Sci Monit* 2002;8:27I-30I.
- Treibler G, Ammon S, Malfertheiner P, Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002; 7:225-31.
- Wong WM, Wong BC, Lu H, Gu Q, Yin Y, Wang WH, et al. One-week omeprazole, furazolidone and amoxicillin rescue therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:793-8.
- Fakhri H, Malekzadeh R, Merat S, Khatibian M, Fazel A, Alizadeh BZ, et al. Clarithromycin vs. furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:411-6.
- Kwon DH, Lee M, Kim JJ, Kim JG, El Zaatar FA, Osato MS, et al. Furazolidone – and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:306-8.
- Lu H, Zhang DZ, Hu PJ, Li ZS, Lu XH, Fang XC, et al. One-week regimens containing ranitidine bismuth citrate, furazolidone and either amoxicillin or tetracycline effectively eradicate *Helicobacter pylori*: a multicentre, randomized, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1975-9.
- Sotoudehmanesh R, Malekzadeh R, Vahedi H, Dariani NE, Asgari AA, Massarrat S, 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.
- Graham DY, Osato MS, Hoffman J, Opekun AR, Anderson SY, El Zimaity HM. Furazolidone combination therapies for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:211-5.
- Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, Siavoshi F, Alizadeh BZ, Eshraghian MR, et al. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:299-303.
- Dani R, Queiroz DM, Dias MG, Franco JM, Magalhaes LC, Mendes GS, et al. Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1647-52.
- Liu WZ, Xiao SD, Shi Y, Wu SM, Zhang DZ, Xu WW, et al. Furazolidone-containing short-term triple therapies are effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:317-22.
- Xiao SD, Liu WZ, Hu PJ, Xia DH, Tytgat GN. High cure rate of *Helicobacter pylori* infection using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone and clarithromycin triple therapy for 1 week. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:311-5.
- Segura AM, Gutierrez O, Otero W, Angel A, Genta RM, Graham DY. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:529-32.
- Canducci F, Ojetto V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication «rescue therapy». *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:143.
- Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:222-5.
- Perri F, Festa V, Clemente R, Quitadamo M, Andriulli A. Rifabutin-based «rescue therapy» for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:311-6.
- Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, Pajares J. Rescue therapy with rifabutin after multiple *H. pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2002;
- Huang J, Hunt RH. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analy-

- sis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:719-29.
31. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1149-56.
  32. Gisbert JP, González L, Calvet X, García N, López T, Roque M, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1319-28.
  33. Peitz U, Sulliga M, Wolle K, Leodolter A, Von Arnim U, Kahl S, 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.
  34. Gisbert JP, González L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM, et al. *Helicobacter pylori* eradication: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1 week-a meta-analysis of efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1141-50.
  35. Chan FK, Sung JJ, Suen R, Wu JC, Ling TK, Chung SC. Salvage therapies after failure of *Helicobacter pylori* eradication with ranitidine bismuth citrate-based therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:91-5.
  36. Martín Mir ML, Val J, Fuentes J, García S, Yus C, Simon MA, et al. Effectiveness of the eradication of *Helicobacter pylori* by treatment with omeprazol, amoxicillin, and clarithromycin according to dosage and administration schedule. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:432-6.
  37. García-Romero E, Del Val A, Garrigues V, Cuquerella J, Higón MD, Barrachina M, et al. Tratamiento con omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante 6 días en pacientes con úlcera duodenal infectados por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:1-6.
  38. Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603-9.
  39. Calvet X, Gene E, López T, Gisbert JP. What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for *H. pylori*? A cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1067-76.
  40. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;2:1437-42.
  41. Logan RP, Gummert PA, Misiewicz JJ, Karim QN, Walker MM, Baron JH. One week eradication regimen for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1991;338:1249-52.
  42. Valle J, Seppala K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1057-65.
  43. Borody TJ, George LL, Brandl S, Andrews P, Lenne J, Moore Jones D, et al. *Helicobacter pylori* eradication with doxycycline-metronidazole-bismuth subcitrate triple therapy. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:281-4.
  44. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Jr., Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-6.
  45. Hosking SW, Ling TK, Yung MY, Cheng A, Chung SC, Leung JW, et al. Randomised controlled trial of short term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *BMJ* 1992;305:502-4.
  46. Bazzoli F. Italian omeprazole triple therapy —a 1-week regimen. *Scand J Gastroenterol* 1996;215(Suppl):118.
  47. Bell GD, Powell K, Burridge SM, Pallecinos A, Jones PH, Gant PW, et al. Experience with «triple» anti-*Helicobacter pylori* eradication therapy: side effects and the importance of testing the pre-treatment bacterial isolate for metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:427-35.
  48. Labenz J, Gyenes E, Ruhl GH, Borsch G. Amoxicillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a prospective, randomized, and controlled study. *Gut* 1993;34:1167-70.
  49. Gomollon F, Ducons JA, Ferrero M, García CJ, Guirao R, Simon 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.
  50. Van der Wouden EJ, Thijss JC, Kusters JG, van Zwet AA, Kleibeuker JH. Mechanism and clinical significance of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2001;10-4.
  51. Van der Wouden EJ, Thijss JC, Van Zwet AA, Sluiter WJ, Kleibeuker JH. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1751-9.
  52. Calvet X, García N, Gene E, Campo R, Brullet E, Sanfelix I. Modified seven-day, quadruple therapy as a first line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1061-5.
  53. Gomollon F, Valdeperez J, Garuz R, Fuentes J, Barrera F, Malo J, et al. Análisis coste-efectividad de dos estrategias de erradicación de *Helicobacter pylori* resultados de un estudio prospectivo y aleatorizado en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2000;115:1-6.
  54. Laine L, Hunt RH, El Zimaity HMT, Osato MS, Spennard J. North American randomized trial of single-triple capsule (bismuth subcitrate, metronidazole, tetracycline) plus omeprazole vs. omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2000;120:508A.
  55. Katelaris PH, Crotty B, Reiner R, Radford-Smith G, Bolin T, Korman M, et al. A randomised multicenter comparison of pantoprazole quadruple and triple therapies versus bismuth triple therapy in *H. pylori* positive, endoscopy negative dyspepsia. *Gastroenterology* 1999;118:4870A.
  56. Perri F, Villani MR, Festa V, Quittadamo M, Andriulli A. Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard «Maastricht triple therapy». *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1023-9.
  57. Bigard MA, Delchier JC, Riachi G, Thibault P, Barthelemy P. One-week triple therapy using omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: influence of dosage of omeprazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:383-8.
  58. Kashimura H, Suzuki K, Hassan M, Ikezawa K, Sawahata T, Watanabe T, et al. Polaprezinc, a mucosal protective agent, in combination with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin increases the cure rate of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:483-7.
  59. Wong BC, Chang FY, Abid S, Abbas Z, Lin BR, Van Rensburg C, et al. Triple therapy with clarithromycin, omeprazole, and amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients in Asia and Africa. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1529-35.
  60. Dore MP, Graham DY, Mele R, Marras L, Nieddu S, Manca A, et al. Colloidal bismuth subcitrate-based twice-a-day quadruple therapy as primary or salvage therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:857-60.
  61. Zullo A, Vaira D, Ricci C, Rinaldi V, Hassan C, de Francesco V, et al. A novel first-line 10-day regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a large multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:66A.
  62. Azagra LR, Gene TE, Bonet Simó JM, Sole SF, Calvet C. Benefits of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection in patients with ulcer at a primary care center. *Aten Primaria* 2000;25:377-82.
  63. Sonnenberg A, Townsend WF. Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics. *Arch Intern Med* 1995;155:922-8.
  64. Sonnenberg A, Schwartz JS, Cutler AF, Vakil N, Bloom BS. Cost savings in duodenal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies: results of a randomized, double-blind, multicenter trial. *Gastrointestinal Utilization Trial Study Group. Arch Intern Med* 1998;158:852-60.