



REVISIÓN

Prevalencia de las resistencias de *Helicobacter pylori* tras el fracaso de una primera línea de tratamiento. Revisión sistemática

Neus Muñoz^{a,b,*}, Jordi Sánchez-Delgado^{b,c}, Mireia Baylina^{a,b}, Sheila López-Góngora^{a,b} y Xavier Calvet^{b,c}

^a Departamento de Medicina Interna, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 30 de abril de 2018; aceptado el 19 de junio de 2018

Disponible en Internet el 1 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori;
Segunda línea;
Resistencias

Resumen No hay datos sistemáticos sobre cuáles son las tasas de resistencia a antibióticos tras el fracaso de un primer tratamiento erradicador. El objetivo del estudio es determinar la prevalencia de las resistencias secundarias a los antibióticos mediante una revisión sistemática de estudios que evaluaban las resistencias secundarias de *Helicobacter pylori*. Se identificaron 31 estudios (2.787 pacientes). Se determinaron resistencias en 1.764 pacientes. El 99,1% de los pacientes recibieron claritromicina como tratamiento de primera línea, y un 58,7% desarrollaron resistencias. El 24,3% de los pacientes recibieron metronidazol, desarrollando resistencias el 89,7%. La resistencia secundaria a amoxicilina fue excepcional. Las resistencias secundarias tras un primer tratamiento son muy elevadas. Estos hallazgos dan soporte a la recomendación de no repetir claritromicina o metronidazol tras el fracaso de un primer tratamiento erradicador.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Helicobacter pylori;
Second-line;
Resistances

Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance after failure of first-line therapy. A systematic review

Abstract There are no systematic data on the rates of antibiotic resistance after the failure of a first eradication treatment. The objective of this study was to determine the prevalence of secondary resistance to antibiotics by conducting a systematic review of studies evaluating the secondary resistance of *Helicobacter pylori*. We identified 31 studies (2,787 patients).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: neus85@gmail.com (N. Muñoz).

Resistance was determined in 1,764 patients. A percentage of 99.1 of patients received clarithromycin as first-line treatment and 58.7% developed resistance. A percentage of 24.3 received metronidazole and 89.7% developed resistance. Secondary resistance to amoxicillin was extremely rare. Secondary resistance after first-line treatment was very common. These findings support the recommendation not to repeat clarithromycin or metronidazole after the failure of a first eradication treatment.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Helicobacter pylori es una de las infecciones humanas más frecuentes. Se estima que aproximadamente el 50% de la población mundial está infectada de forma crónica por *H. pylori*. La infección se asocia con enfermedades gastrointestinales significativas, como la úlcera péptica, la gastritis crónica, la dispepsia funcional, el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica y el cáncer gástrico^{1,2}. Desde el descubrimiento de la infección por *H. pylori* en 1982³, se han descrito múltiples opciones terapéuticas. Hasta hace poco, el tratamiento estándar ha sido la terapia triple que incluía 2 antibióticos (claritromicina, y amoxicilina o metronidazol) y un inhibidor de la bomba de protones⁴. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento ha disminuido, principalmente debido a la resistencia a claritromicina y metronidazol. En este sentido, la tasa de resistencia a la claritromicina ha aumentado a más del 20% en muchos países⁵. Debido a los malos resultados de la triple terapia, las directrices actuales han cambiado sus recomendaciones a terapias cuádruples más largas y complejas⁶⁻⁹. Aunque los nuevos tratamientos logran mejores tasas de curación que la triple terapia, el tratamiento de primera línea para *H. pylori* todavía fracasa en aproximadamente el 10-20% de los pacientes⁴.

En la mayoría de los consensos se afirma que la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos es muy elevada tras el fracaso de un primer tratamiento erradicador^{4,9}. Sin embargo, este dato se basa en pocos estudios, que combinan la evaluación de resistencias primarias y secundarias^{8,10-12}. En nuestro conocimiento, no se ha realizado ninguna revisión sistemática en la que se analice la tasa de resistencias secundarias tras el fracaso de una primera línea de tratamiento erradicador (inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y claritromicina). Conocer exactamente estas tasas de resistencia puede ser extremadamente útil para diseñar tratamientos de segunda y tercera línea.

En una revisión sistemática realizada recientemente por nuestro grupo, se evaluó la efectividad de las terapias de segunda línea para la erradicación de *H. pylori*¹³. El estudio mostró que pocos tratamientos logran tasas de curación de más del 90%. Además, ningún tratamiento individual alcanzó resultados excelentes de manera consistente. Una parte de los estudios incluidos en la revisión sistemática

citada reportan las resistencias a los antibióticos tras el fracaso del tratamiento inicial y permiten estimar las tasas de resistencias secundarias para los antibióticos más comúnmente utilizados.

El objetivo de este estudio es, por lo tanto, realizar una evaluación sistemática para determinar la prevalencia de resistencias a los antibióticos tras el fracaso del tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori*.

Material y métodos

El estudio se realizó de acuerdo con las normas de las declaraciones PRISMA¹⁴ y MOOSE¹⁵ para revisiones sistemáticas y metaanálisis. La lista de verificación de MOOSE se muestra en el [anexo 1](#) y el diagrama de flujo de PRISMA en la [figura 1](#).

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura limitada a artículos publicados en texto completo en PubMed y el *ISI Web of Knowledge* de 1996 a junio de 2015. Las referencias en los artículos seleccionados, las revisiones sistemáticas y las bases de datos personales de los autores también se revisaron. Las estrategias de búsqueda fueron ((second line OR rescue OR failure) AND *pylori*) en PubMed, y Title = (*pylori*) y Title = (second line or rescue) en el *ISI Web of Knowledge*.

Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos publicados de texto completo que cumplían los siguientes criterios: a) ensayos clínicos aleatorizados o casi aleatorizados o estudios observacionales; b) que evaluaran el tratamiento de rescate después de un primer fracaso del tratamiento para *H. pylori*, y c) estudios que realizaban determinación de resistencias. Solo se incluyeron artículos publicados en español, italiano, francés e inglés.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron: artículos en idiomas asiáticos, publicaciones duplicadas, cartas al editor, opiniones de expertos y reseñas.

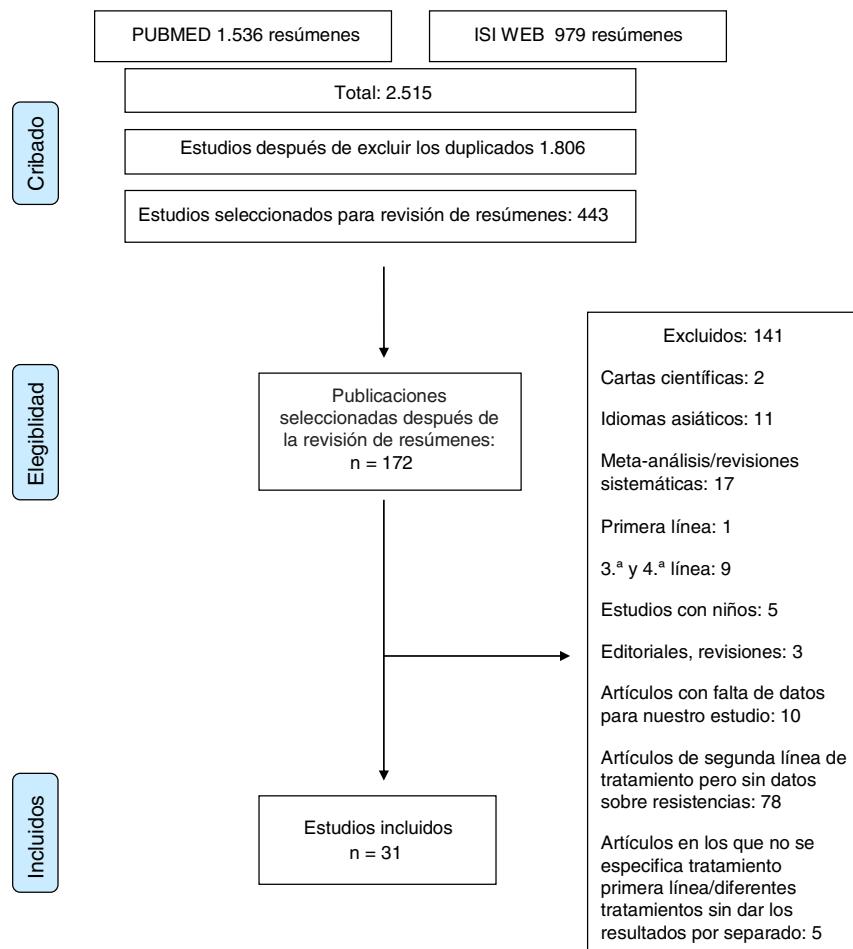


Figura 1 Flujo de información a través de las diferentes fases de la selección de los estudios.

Extracción de datos

Los datos fueron extraídos de forma independiente por 2 de los autores (NM y XC). La decisión de incluir o excluir los estudios la tomaron los 2 autores por separado. Las discrepancias se resolvieron por consenso. El acuerdo entre los 2 autores que seleccionaron los artículos relevantes fue superior al 90%. La extracción de datos se estandarizó utilizando una tabla de extracción de datos y se realizó de forma independiente para cada estudio por los 2 autores. Los datos se revisaron en caso de desacuerdo y, de ser necesario, se consensuaron. Las variables compiladas para el presente estudio fueron: año de publicación, país donde se realizó el estudio, número de pacientes, número de cultivos y método para determinar resistencias y tasas de resistencia según el tratamiento previo administrado y las de resistencia a los antibióticos tras el fracaso de primera línea.

Riesgo de sesgo

Dos revisores (NM y JSD) evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de acuerdo con las recomendaciones actuales de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos

aleatorizados y las sugerencias de la Guía de Métodos para la Efectividad y las Revisiones comparativas de efectividad para estudios observacionales¹⁶. Las discrepancias en la interpretación se resolvieron con un tercer revisor (XC).

Resultados

Se obtuvieron más de 2.000 artículos con la búsqueda original. Después de la revisión de los resúmenes, se evaluaron 172 artículos en texto completo para determinar su elegibilidad. Los estudios duplicados fueron excluidos. Tras una evaluación cuidadosa, se seleccionaron 31 artículos¹⁷⁻⁴⁷ (2.787 pacientes) que realizaban determinaciones de sensibilidad y analizaban tasas de resistencia.

Estudios excluidos

Ciento cuarenta y un estudios fueron finalmente excluidos, por las siguientes razones: 1) estudios que incluyeron pacientes pediátricos; 2) artículos que informaron solo resultados para pacientes en tratamiento de primera, tercera o cuarta línea; 3) artículos en idiomas asiáticos; 4) cartas al editor o editoriales o revisiones del tratamiento

Autor	Tipo de estudio							
		Generación de la secuencia adecuada	Ocultación de la asignación	Cegamiento	Manejo de los datos de resultado incompletos	Notificación selectiva	Validez del test diagnóstico	Prospectivo
Borody et al 2006	NC							
Chao Hung Kuo et al 2009	RCT	■	■	■				
Chao Hung Kuo et al 2013	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							
Furuta et al 2003	NC							
Furuta et al 2011	RCT	■	■	■				
Georgopoulos et al 2001	RCT	■	■	■				
Gomollon et al 1999	NC							
Hori et al 2011	NC							
Isomoto et al 2003	RCT	■	■	■				
Liou et al 2011	NC							
Matsumoto et al 2005	RCT	■	■	■				
Murakami et al 2003	NC							
Murakami et al 2006	RCT	■	■	■				
Murakami et al 2006	RCT	■	■	■				
Murakami et al 2008	RCT	■	■	■				
Nishizawa et al 2007	NC							
Shimoyama et al 2004	NC							
Shirai et al 2007	RCT	■	■	■				
Takahiko et al 2012	RCT	■	■	■				
Togawa et al 2005	NC							
Ueki et al 2009	RCT	■	■	■				
Watanabe et al 2003	NC							
Wei-Chen Tai et al 2014	NC						■	■
Wong et al 2002	NC							
Wong et al 2003	RCT	■	■	■				
Wu et al 2006	RCT	■	■	■				
Wu et al 2011	RCT	■	■	■				

Figura 2 Tabla de riesgo de sesgos. NC: estudios no controlados; RCT: ensayos clínicos aleatorizados controlados.

de *H. pylori*; 5) artículos en los que los datos proporcionados no permitieron la evaluación de la elegibilidad del estudio o la extracción de datos, y 6) artículos sobre tratamientos de segunda línea sin datos sobre resistencias o sin datos sobre el tratamiento de primera línea (anexo 2).

Estudios incluidos

Treinta y un artículos que describían la tasa de resistencia tras el fracaso de un primer tratamiento erradicador (2.787 pacientes) se incluyeron en la revisión sistemática.

Calidad de los estudios

La evaluación del riesgo de sesgo se proporciona en la figura 2. De los 31 artículos, 18 fueron ensayos controlados aleatorizados, 12 fueron observacionales y uno fue retrospectivo.

Tasas de resistencia a antibióticos utilizados en primera línea

En total, se analizaron en nuestra revisión 2.787 pacientes; de estos, se determinaron las resistencias antes del segundo tratamiento en 1.764 (63,3%). Se muestran detalles adicionales en el método para determinar las resistencias y MIC evaluadas en la tabla 1.

Se analizó la prevalencia de las resistencias secundarias a los diferentes antibióticos:

a) Amoxicilina: se analizaron 1.729 pacientes. Solo 10 (0,36%) desarrollaron resistencia secundaria.

- b) Claritromicina: se obtuvieron 1.747 cultivos para resistencias, de los cuales 1.026 (58,72%) presentaron resistencias a esta.
- c) Metronidazol: de 68 pacientes evaluados, 61 (89,7%) presentaron resistencia secundaria al fármaco.
- d) Finalmente, de 35 pacientes que recibieron conjuntamente claritromicina y metronidazol como primera línea de tratamiento, 18 (40,9%) fueron resistentes a ambos antibióticos (tabla 2).

Tasas de resistencia a antibióticos que no se utilizaron en primera línea

En nuestra revisión se analizaron también la prevalencia de otros antibióticos no utilizados en el tratamiento de primera línea. Se obtuvo un 4,9% de resistencias a quinolonas y un 0,05% a tetraciclinas. De los pacientes que no recibieron metronidazol (2.719), 405 (14,9%) eran resistentes.

Tabla 1 Artículos de la revisión. Métodos de determinación de resistencias

Año	Autor	Método	MIC AMO	MIC CLAR	MIC MET	MIC LEV	MIC TET	MIC RIFAB
2006	Borody et al. ¹⁷	E-test	> 4	≥ 1	> 8		≥ 1	≥ 0,002
2003	Chi et al. ²⁰	E-test	> 2	> 1	> 8		> 2	
2012	Chuah et al. ²²	E-test	> 4			> 1	> 8	
2012	Chuah et al. ²³	E-test		> 1	> 8	> 1	> 4	
2003	Furuta et al. ²⁵	Agar	> 0,5	> 1				
2011	Furuta et al. ²⁴	Molecular		> 1	≥ 16			
2002	Georgopoulos et al. ²⁶	Agar		> 2	> 8		> 4	
1999	Gomollon et al. ²⁷	E-test	> 8	> 2	> 32			
2011	Hori et al. ²⁸	Agar		≥ 1	≥ 8			
2003	Isomoto et al. ²⁹	E-test		> 2	> 8			
2009	Kuo et al. ¹⁸	E-test	> 0,5		> 8	> 1	> 4	
2012	Kudo et al. ³⁹	Agar	≥ 0,5	≥ 1	≥ 8			
2013	Kuo et al. ¹⁹	E-test	> 0,5		> 8	> 1	> 4	
2014	Liang et al. ²¹	E-test		> 1	> 8		> 4	
2011	Liou et al. ³⁰	E-test	≥ 0,5	≥ 1	≥ 8	> 1		
2005	Matsumoto et al. ³¹	E-test	> 8	> 1	> 8	> 1		
2003	Murakami et al. ³³	E-test	> 0,5	> 1	> 16			
2006	Murakami et al. ³⁴	E-test	> 0,5	> 1	> 16			
2006	Murakami et al. ³⁵	E-test		> 1	> 16			
2008	Murakami et al. ³²	E-test	> 0,5	> 1	> 16			
2007	Nishizawa et al. ³⁶	Agar	> 0,5	> 1	> 8			
2004	Shimoyama et al. ³⁷	Agar	> 0,5	> 1	> 16			
2007	Shirai et al. ³⁸	Agar	≥ 0,5	> 1	≥ 8			
2014	Tai et al. ⁴³	E-test	> 0,5			> 1	> 4	
2005	Togawa et al. ⁴⁰	Agar						
2009	Ueki et al. ⁴¹	Agar	≥ 0,5	≥ 1	≥ 8			
2003	Watanabe et al. ⁴²	E-test		≥ 1				
2002	Wong et al. ⁴⁴	E-test						
2003	Wong et al. ⁴⁵	E-test	> 2	> 2	> 8			
2006	Wu et al. ⁴⁷	E-test		> 1	> 8		> 4	
2011	Wu et al. ⁴⁶	E-test	> 0,5		> 8		> 4	

AMO:amoxicilina; CLAR: claritromicina; LEV: levofloxacino; MET: metronidazol; MIC: concentración mínima inhibitoria; RIFAB: rifabutina.

Tabla 2 Artículos incluidos en la revisión. Tratamientos de primera línea recibidos y prevalencia de resistencias secundarias

Autor	Año	País	Primera línea	n	n R	n RAMO (%)	n RCLAR(%)	n RMET(%)	n RMET y CLAR(%)	n RQUIN(%)	n RTET(%)
Borody et al. ¹⁷	2006	Australia	IBPCA	52	52	0	11 (21,1)	8 (15,3)	28 (53,8)		
Chi et al. ²⁰	2003	Taiwán	IBPCA	100	74		35 (47,2)	44 (59,4)	13 (17,5)		
Chuah et al. ²³	2012	Taiwán	IBPCA	128	32	0				9 (28,1)	0
Chuah et al. ²²	2012	Taiwán	IBPCA	101	34	0				11 (32,3)	0
Furuta et al. ²⁵	2003	Japón	IBPCA	17	17	0	12 (70,5)				
Furuta et al. ²⁴	2011	Japón	IBPCA	74	59		49 (83)	12 (20,3)			
Georgopoulos et al. ²⁶	2002	Grecia	IBPCA	95	67		18 (26,8)	19 (28,3)	10 (14,9)		
Gomollon et al. ²⁷	1999	España	IBPCA	21	19	0	3 (15,7)	3 (15,7)	3 (15,7)		
Hori et al. ²⁸	2011	Japón	IBPCA	82	12		11 (91,6)	0			
Isomoto et al. ²⁹	2003	Japón	IBPCA	123	72		45 (62,5)	20 (27,7)			
Kudo et al. ³⁹	2012	Japón	IBPCA	52	47	0	45 (95,7)	2 (4,2)			
Kuo et al. ¹⁸	2009	Taiwán	IBPCA	166	99	6 (6)		56 (56,5)		21 (21)	0
Kuo et al. ¹⁹	2013	Taiwán	IBPCA	150	46	2 (4,3)	21 (45,6)	27 (58,6)		13 (28,2)	0
Liang et al. ²¹	2014	Taiwán	IBPCA	61	17	0	6 (35,2)	3 (17,6)		4 (23,5)	0
Liou et al. ³⁰	2011	Taiwán	IBPCA	142	52	1 (1,9)	33 (63,4)	8 (15,3)		8 (15,3)	
Matsumoto et al. ³¹	2005	Japón	IBPCA	60	35	0	21 (60)	3 (8,5)		5 (14,28)	
Murakami et al. ³³	2003	Japón	IBPCA	92	90	0	56 (62,2)	22 (24,4)			
Murakami et al. ³⁴	2006	Japón	IBPCA	61	57	0	48 (84,21)	3 (5,2)			
Murakami et al. ³⁵	2006	Japón	IBPCA	88	88			21 (23,8)			
Murakami et al. ³²	2008	Japón	IBPCA	169	162	0	128 (79)	14 (8,6)			
Nishizawa et al. ³⁶	2007	Japón	IBPCA	107	107	0	96 (89,7)	4 (3,7)			
Shimoyama et al. ³⁷	2004	Japón	IBPCA	70	62	0	52 (83,8)	0			
Shirai et al. ³⁸	2007	Japón	IBPCA	132	86	0	74 (86)	5 (5,8)			
Tai et al. ⁴³	2014	Taiwán	IBPCA	158	44	1 (2,2)				14 (31,8)	
Togawa et al. ⁴⁰	2005	Japón	IBPCA	23	23		12 (52,1)				
Ueki et al. ⁴¹	2009	Japón	IBPCA	104	95	0	85 (89,4)	5 (5,2)			
Watanabe et al. ⁴²	2003	Taiwán	IBPCA	33	27		12 (44,4)			1 (3,7)	
Wong et al. ⁴⁴	2002	China	IPBCM	26	22		15 (91,6)	5 (22,7)	9 (40,9)		
Wong et al. ⁴⁴	2002	China	IBPCA	11	10		6 (60)	4 (40)	4 (40)		
Wong et al. ⁴⁴	2002	China	RANCM	7	4		3 (75)	2 (50)	2 (50)		
Wong et al. ⁴⁴	2002	China	IBPAM	1	1		0	0	0		
Wong et al. ⁴⁵	2003	China	IBPCA	34	28	0	21 (75)	9 (32,1)	8 (28,5)		
Wong et al. ⁴⁵	2003	China	IBPAM	23	16		3 (18,7)	16 (100)	3 (18,7)		
Wong et al. ⁴⁵	2003	China	IBPCM	11	9		7 (77,7)	8 (88,8)	7 (77,7)		
Wu et al. ⁴⁷	2006	Taiwán	IBPCA	93	44		30 (68,1)	22 (50)			0
Wu et al. ⁴⁶	2011	Taiwán	IBPCA	120	55	0		29 (52,7)			1 (1,8)

AMO:amoxicilina; CLAR: claritromicina; IBPAM: inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y metronidazol; IBPCA: inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina; IPBCM: inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y metronidazol; MET: metronidazol; QUIN: quinolonas; R: resistentes; RANCM: ranitidina, claritromicina y metronidazol; TET: tetraciclinas.

Discusión

La OMS ha catalogado *H. pylori* como una de las infecciones donde la resistencia a los antibióticos es alta y puede representar un problema de salud pública⁴⁸. Los resultados de nuestra revisión muestran una elevada prevalencia de resistencias secundarias a claritromicina (> 50%), valores que coinciden con otros estudios publicados^{49–52}. Las tasas de resistencia secundaria al metronidazol son incluso más elevadas (89,7%). Por el contrario, 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 el 16,7 y 50% para quinolonas⁵³.

Se analizaron también la prevalencia de resistencias a otros antibióticos que no fueron administrados como primera línea. Es interesante resaltar que se obtuvieron tasas de resistencia bajas (4,9%) a quinolonas y excepcionales a tetraciclinas (0,05%). En el caso de las quinolonas, esta baja tasa de resistencia podría reflejar tanto una selección de cepas sensibles al antibiótico como una baja prevalencia de base. En el caso de metronidazol la tasa «basal» de resistencia fue del 14,9%, mucho menor que el 89% observado tras el fracaso del tratamiento.

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa de manera sistemática la tasas de resistencias secundarias a antibióticos. Llaman 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 confirma que es recomendable evitar la readministración de claritromicina tras un primer fracaso de tratamiento erradicador. Por otro lado, los datos sobre metronidazol son más discutibles. Aunque distintos estudios y revisiones evidencian que el tratamiento con metronidazol a dosis altas y durante 10 días o más podría revertir las resistencias *in vitro*⁵⁴, un reciente estudio observacional multicéntrico muestra que la repetición del antibiótico se asocia a tasas de curación muy bajas en el contexto del fracaso de un tratamiento con metronidazol previo⁵⁵.

De los artículos incluidos en nuestra revisión sistemática, un tercio no presentan una adecuada ocultación de la asignación y cegamiento de los investigadores (fig. 2), por lo tanto, el riesgo de sesgo es mayor y los resultados 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 solo 3 en población mediterránea, por lo que la aplicabilidad en la práctica clínica en nuestro medio es menor.

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

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.gastrohep.2018.06.014.

Bibliografía

- McColl KE. Clinical practice Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1597–604.
- Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-Helicobacter pylori therapy. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3971–5.
- Warren JR. Gastric pathology associated with Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29:705–51.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection—The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–64.
- Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirsch AM, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62:34–42.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection—The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6–30.
- Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt H, et al. The Toronto Consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151, 51.e14–69.e14.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: Treatment of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:212–39.
- Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:697–721.
- Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, de Lorenzo A, et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication in second-line. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5669–78.
- Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: Prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004;53:1374–84.
- Selgrad M, Meissle J, Bornschein J, Kandulski A, Langner C, Varbanova M, et al. Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:1257–60.
- Muñoz N, Sánchez-Delgado J, Baylina M, Puig I, López-Góngora S, Suárez D, et al. Systematic review, meta-analysis, and meta-regression: Successful second-line treatment for Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2018;23:e12488, <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12488>.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:e1–34.

15. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group*. *JAMA*. 2000;283:2008–12.
16. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011 [consultado Sep 2017]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook>.
17. Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, Clancy R, Herdman KR, Surace R, et al. Efficacy and safety of rifabutin-containing 'rescue therapy' for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:481–8.
18. Kuo CH, Hu HM, Kuo FC, Hsu PI, Chen A, Yu FJ, et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after standard triple therapy: A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:1017–24.
19. Kuo CH, Hsu PI, Kuo FC, Sophie S, Wang W, Hu HM, 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. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:222–8.
20. Chi CH, Lin CY, Sheu BS, Yang HB, Huang AH, Wu JJ. Quadruple therapy containing amoxicillin and tetracycline is an effective regimen to rescue failed triple therapy by overcoming the antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:347–53.
21. Liang CM, Cheng JW, Kuo CM, Chang KC, Wu KL, Tai WC, et al. Levofloxacin-containing second-line anti-*Helicobacter pylori* eradication in Taiwanese real-world practice. *Biomed J*. 2014;37:326–30.
22. Chuah SK, Hsu PI, Chang KC, Wu DC, Wu KL, Kuo CM, et al. Randomized comparison of two non-bismuth-containing second-line rescue therapies for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2012;17:216–23.
23. Chuah SK, Hsu PI, Chang KC, Chiu YC, Wu KL, Chou YP, 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.
24. Furuta T, Kato M, Sugimoto M, Sasaki M, Kamoshida T, Furukawa K, 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.
25. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashita M, Sugimoto M, Kajimura M, 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. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:2274–8.
26. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, Triantafyllou K, Spiliadi C, Mentis A, et al. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:569–75.
27. Gomollon F, Ducons JA, Ferrero M, García Cabezudo 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;4:422–5.
28. 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.
29. Isomoto H, Inoue K, Furusu H, Enjoji A, Fujimotos C, Yamakawa M, 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:101–7.
30. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chang CY, Fang YJ, Lee JY, et al. Empirical modified sequential therapy containing levofloxacin and high-dose esomeprazole in second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection: A multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1847–52.
31. Matsumoto Y, Miki I, Aoyama N, Shirasaka D, Watanabe Y, Morita Y, et al. Levofloxacin- versus metronidazole-based rescue therapy for *H. pylori* infection in Japan. *Dig Liver Dis*. 2005;37:821–5.
32. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Sato R, Watanabe K, Fujioka T. Evaluation of three different proton pump inhibitors with amoxicillin and metronidazole in retreatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:139–42.
33. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Nasu M, Fujioka T, Kodama M, et al. Efficacy of triple therapy comprising rabeprazole, amoxicillin and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication in Japan, and the influence of metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:119–23.
34. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Sato R, Miyajima H, Ono M, et al. Comparison of amoxicillin-metronidazole plus famotidine or lansoprazole for amoxicillin-clarithromycin-proton pump inhibitor treatment failures for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2006;11:436–40.
35. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Watanabe K, Nasu M, Fujioka T, et al. Effectiveness of minocycline-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:262–7.
36. Nishizawa T, Suzuki H, Masaoka T, Iwasaki E. A new eradication resistance index as a predictor of metronidazole-containing second-line treatment of *Helicobacter pylori*. *Digestion*. 2007;76:215–20.
37. Shimoyama T, Fukuda S, Mikami T, Fukushi M, Munakata A. Efficacy of metronidazole for the treatment of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol*. 2004;39:927–30.
38. Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C. 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. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:743–9.
39. Kudo T, Fujinami H, Ando T, Nishizawa J, Ogawa K, Hosokawa A, et al. Comparison of laftudine and rabeprazole in 7-day second-line amoxicillin- and metronidazole-containing triple therapy for *Helicobacter pylori*: A pilot study. *Helicobacter*. 2012;17:277–81.
40. Togawa J, Inamori M, Fujisawa N, Takahashi H, Yoneda M, Kawamura H, et al. Efficacy of a triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and faropenem as second-line treatment after failure of initial *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:645–8.
41. Ueki N, Miyake K, Kusunoki M, Shindo T, Kawagoe T, Futagami S, 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.
42. Watanabe H, Aoyama N, Shirasaka D, Maekawa S, Kuroda K, Miki I, et al. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy. *Dig Liver Dis*. 2003;35:711–5.
43. Tai WC, Lee CH, Chiou SS, Kuo CM, Kuo CH, Liang CH, et al. The clinical and bacteriological factors for optimal levofloxacin-containing triple therapy in second-line *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One*. 2014;9:e105822.
44. Wong WM, Wong BC, Lu H, Gu Q, Yin Y, Wang H, 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.
45. Wong WM, Gu Q, Lam SK, Fung Y, Lai C, Hu WH, 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.
46. Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, Tsay FW, Lai KH, Kuo CH, et al. *Helicobacter pylori* infection: A randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:180–5.
47. Wu DC, Hsu PI, Chen A, Lai H, Tsay FW, Wu CJ, et al. Randomized comparison of two rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:803–9.
48. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:318–27.
49. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park Y, Crowe E, et al. Review article: The global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43: 514–33.
50. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:843–61.
51. Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asi YM. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol.* 2015;5:164–74.
52. Pilotto A, Franceschi M, Rassu 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. *Dig Liver Dis.* 2000;32:667–72.
53. 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. *Helicobacter.* 2013;18:206–14.
54. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, Opekun AR, Anderson SY, Kwon DH, et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: A prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:745–50.
55. Puig I, González-Santiago JM, Molina-Infante J, Barrio J, Herranz MT, Algaba A, et al. Fourteen-day high-dose esomeprazole, amoxicillin and metronidazole as third-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Int J Clin Pract.* 2017;71, <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13004>.