

# TRATAMIENTO ERRADICADOR EN LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

*Eradication treatment on Helicobacter Pylori infection*

**García García MD, Gómez Rodríguez BJ**

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA.

## Resumen

Al considerarse la gastritis crónica asociada a *H. pylori* una enfermedad infecciosa, debe tratarse a todos los pacientes diagnosticados de la infección independientemente de su clínica.

Las terapias triples utilizando un IBP y dos antibióticos obtienen generalmente resultados subóptimos, por esa razón la mayoría de los tratamientos actualmente recomendados incluyen cuatro fármacos, añadiendo un tercer antibiótico o bismuto. Además, se ha comprobado que cuanto más intensa es la inhibición ácida, más efectivo es el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Los dos tratamientos empíricos que se recomiendan de elección en primera línea son la terapia cuádruple concomitante durante 14 días o la terapia cuádruple con bismuto durante 10 días (BMT tres-en-uno).

Como tratamiento de segunda línea se recomienda una pauta cuádruple con levofloxacino, amoxicilina y bismuto durante 14 días.

El tratamiento de rescate debería ser administrado de manera excepcional. Se debe replantear la indicación del tratamiento erradicador y evaluar a fondo la adherencia terapéutica. En caso de dudas, se puede optar por enviar a un centro especializado para valorar estudio de resistencias antibióticas.

En los pacientes alérgicos a la penicilina el tratamiento de elección es la terapia cuádruple con bismuto, que también se puede usar de rescate tras una terapia triple. La alternativa si ha fracasado un primer tratamiento con terapia cuádruple con bismuto sería una terapia cuádruple con IBP, levofloxacino, claritromicina y bismuto.

**Palabras clave:** *Helicobacter Pylori*, erradicación, pauta.



**María Desirée García García**  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.  
mariadesire.garcia@gmail.com

## Abstract

Considering chronic gastritis associated with *H. Pylori* an infectious disease, every patient diagnosed with the infection should be treated regardless of their symptoms.

Triple therapies including a proton pump inhibitor and two antibiotics generally achieve suboptimal results, that is the reason why most of the recommended treatments nowadays combine four different drugs, adding either a third antibiotic or bismuth. Additionally, it has been proved that the more strong acid inhibition is, the more effective *H. Pylori* treatment will be.

The recommended first-line treatments are the concomitant quadruple therapy for 14 days or the bismuth-containing quadruple therapy for 10 days (BMT three-in-one).

Quadruple therapy with amoxicillin, levofloxacin and bismuth for 14 days is recommended as a second-line regimen.

Rescue therapy should be exceptionally used. We must reconsider the indication of the eradication treatment and also exhaustively evaluate therapy adherence. In case there is still any doubt, it can be referred to a specialized centre with the intention to evaluate the need of an antimicrobial resistance analysis.

Patients who are allergic to penicillin may be treated with a quadruple therapy with bismuth, which could be also used as a rescue option after a triple therapy. The alternative treatment in case quadruple therapy with bismuth had failed, it would be a quadruple combination of PPI, levofloxacin, clarithromycin and bismuth.

**Keywords:** Helicobacter Pylori, eradication, therapy.

## Introducción

**Recientemente se han publicado hasta siete consensos o guías de actuación sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* con recomendaciones distintas<sup>1-8</sup>.**

Sin embargo, en general coinciden en determinadas recomendaciones generales como son el uso de cuatro fármacos y el hecho de que, a mayor inhibición del ácido, mayor eficacia del tratamiento. Esta revisión pretende hacer unas recomendaciones razonables y prácticas a partir de los distintos consensos, basándonos principalmente en las desarrolladas en el consenso del 2021.

## Recomendaciones generales de tratamiento

Al considerarse la gastritis crónica asociada a *H. pylori* una enfermedad infecciosa en los últimos consensos a nivel nacional e internacional, se considera que debe tratarse a todos los pacientes diagnosticados de la infección, independientemente de su clínica. Las estrategias actuales óptimas deben alcanzar un éxito erradicador como mínimo del 90% de los casos tratados.

La evidencia acumulada en los últimos años sugiere que las terapias triples utilizando un IBP y dos antibióticos obtienen generalmente resultados subóptimos<sup>9,10</sup>. Por este motivo la mayoría de los tratamientos actualmente recomendados en series amplias en práctica clínica incluyen cuatro fármacos, añadiendo un tercer antibiótico o bismuto<sup>11,12</sup>.

También durante los últimos años se ha acumulado una notable evidencia que demuestra que cuanto más intensa es la inhibición ácida, más efectivo es el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Esomeprazol 40 mg cada 12 horas ofrece la inhibición ácida más potente con un número mínimo de comprimidos<sup>13</sup>. Sin embargo, el coste relativamente elevado frente al omeprazol, hace que no quede claro que esta pauta sea coste-efectiva y que, por tanto, se pueda recomendar de forma generalizada.

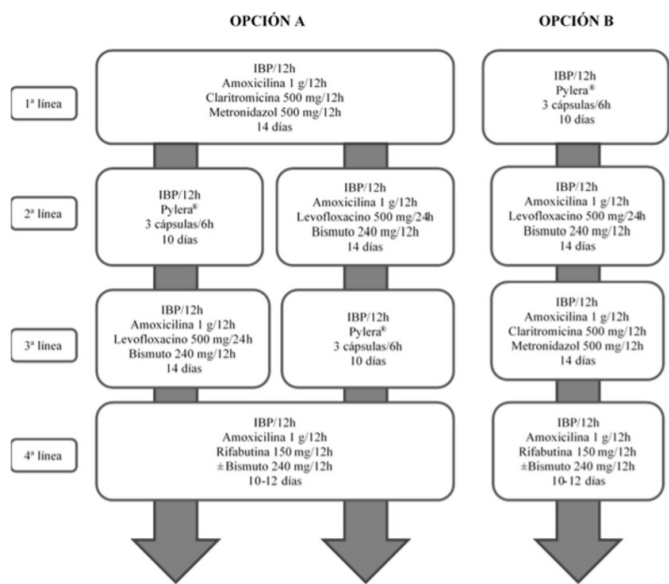
Los tratamientos de rescate no deben incluir aquellos antibióticos que se hayan utilizado en primera línea y a los que *H. pylori* desarrolla resistencia con facilidad<sup>14</sup>. En concreto, no debemos repetir claritromicina ni ciprofloxacino. En cambio, en un tratamiento de rescate podemos utilizar de nuevo amoxicilina o tetraciclinas porque la probabilidad de que *H. pylori* desarrolle resistencia es prácticamente nula. Aunque generalmente aparecen resistencias secundarias tras un primer tratamiento, puede repetirse metronidazol si se usa a dosis altas y durante más de 10 días, ya que en este caso pueden superarse estas resistencias y se obtienen tasas razonables de curación<sup>15</sup>.

En la **tabla 1** y **figura 1** se resumen las terapias erradicadoras, sus posologías y los esquemas de tratamiento actuales.

Terapia cuádruple con bismuto (OBMT)	IBP a dosis altas* / 12h BMT tres-en-un 3 cápsulas / 6h IBP a dosis altas / 12h
Terapia cuádruple concomitante (OCAM)	Amoxicilina 1g/12h Claritromicina 500 mg / 12h Metronidazol 500 mg / 12h
Terapia cuádruple con levofloxacino (OLAB)	IBP a dosis altas / 12h Levofloxacino 500 mg / 24h Amoxicilina 18/12h Subcitrato de Bismuto 120 mg 2 comp / 12h IBP a dosis altas / 12h Rifabutina 150 mg / 12h
Terapia cuádruple con rifabutina	Amoxicilina 1g/12h Subcitrato de Bismuto 120 mg 2 comp / 12h IBP a dosis altas / 12h
Terapia triple sin penicilina (ocl)	Claritromicina 500 mg / 12h Levofloxacino 500 mg / 24h

**Tabla 1**

Terapias erradicadoras y sus posologías.



**Figura 1**

Esquema de tratamiento según el Consenso español de 2021. Algoritmo para el tratamiento inicial y de rescate de la infección por H. Pylori.

Ambos tratamientos han demostrado eficacias iguales o superiores al 90% en estudios bien diseñados y un reciente metaanálisis<sup>20</sup>. Las ventajas de la terapia cuádruple clásica es que requiere sólo dos fármacos, el IBP y BMT tres-en-uno (un fármaco que incluye metronidazol, tetraciclina y bismuto en una sola cápsula) y es por tanto más fácil de prescribir y explicar. Sus inconvenientes son a) que la evidencia de su eficacia en nuestro medio es más limitada que la de la cuádruple sin bismuto, b) el precio es moderadamente más caro que la cuádruple concomitante y c) el hecho de que BMT tres-en-uno debe administrarse cuatro veces al día según ficha técnica.

No obstante, algunos de estos inconvenientes ya no lo son con los datos de estudios publicados recientemente sobre práctica clínica en España. En éstos, la eficacia (alrededor del 95%) y la adherencia al tratamiento (98%) han sido muy satisfactorios<sup>21-24</sup>. Otros estudios recientes administrando BMT tres-en-uno tres veces al día, obtienen unas tasas de efectividad del 95%, con el mismo cumplimiento y tolerancia que el esquema de cuatro veces al día<sup>25,26</sup>.

La terapia cuádruple concomitante, por su parte, se administra dos veces al día. En nuestro entorno la eficacia parece similar a la de la terapia cuádruple clásica con bismuto durante 10 días (BMT tres-en-uno). Además, ha demostrado su eficacia en situación de práctica clínica

en un estudio multicéntrico. La eficacia de la terapia cuádruple concomitante en este estudio fue del 93%<sup>27</sup>. Sus inconvenientes son a) la duración más larga y b) el hecho de que se tenga que prescribir cada uno de sus componentes por separado lo que la hace más difícil de prescribir y explicar. En la **tabla 3** se encuentran los estudios que han demostrado la eficacia de la terapia cuádruple sin bismuto en España<sup>2</sup>.

Los efectos adversos son moderados y parecen similares con ambos tratamientos. Son parecidos a los de la terapia triple y pueden incluir mal sabor de boca, náuseas y vómitos y raramente síndrome diarreico. Además, se debe advertir al paciente específicamente de que cuando se toma bismuto, las heces pueden ser de color oscuro.

## Tratamiento de segunda línea

En la actualidad se recomienda una pauta cuádruple con IBP a dosis altas, levofloxacino, amoxicilina y bismuto como tratamiento de rescate cuando falla el tratamiento inicial, sea una pauta concomitante o BMT tres-en-uno<sup>2,3</sup>.

La terapia triple con un IBP, amoxicilina y levofloxacino durante 10 días obtiene tasas de curación insuficientes, con un 74% de media<sup>1,7</sup>. Por ello, aunque el número de estudios es limitado, es razonable recomendar una pauta cuádruple con IBP a dosis altas, levofloxacino, amoxicilina y bismuto como tratamiento de rescate cuando el tratamiento inicial que ha fallado es una pauta concomitante o la terapia cuádruple clásica con bismuto durante 10 días (BMT tres-

Autores	Tipo de publicación	Año de publicación	Ciudad	N	Eficacia PP	Eficacia IT	IBP y dosis
Artaza Varasa et al. <sup>9</sup>	Artículo	2008	Toledo	27	81%	81% <sup>a</sup>	R 20 mg/12h
Molina Infante et al. <sup>10</sup>	Artículo	2010	Cáceres	115	66%	64% <sup>a</sup>	O 20 mg/12h
Cuadrado Lavín et al. <sup>11</sup>	Artículo	2012	Laredo	128	78%	78% <sup>a</sup>	O 20 mg/12h
Molina Infante et al. <sup>12</sup>	Artículo	2012	Cáceres	33	74%	70% <sup>a</sup>	O 20 mg/12h
Cosme et al. <sup>13</sup>	Artículo	2013	San Sebastián	104		49% <sup>a</sup>	O 20 mg/12h
García Fernández et al. <sup>14</sup>	Resumen	2008	Sevilla	248		63,3% <sup>b</sup> 67,7% <sup>a</sup>	O, ne
Pérez Pastor et al. <sup>15</sup>	Resumen	2008	Sevilla	333		62,9% <sup>b</sup> 69,9% <sup>a</sup>	O, ne
Irisarri Garde et al. <sup>16</sup>	Resumen	2009	Pamplona	521		81,5% <sup>b</sup> 80% <sup>a</sup>	O, ne
Guardiola Arévalo et al. <sup>17</sup>	Resumen	2010	Toledo	46		73,9% <sup>a</sup>	R 20 mg/12h
Irisarri Garde et al. <sup>18</sup>	Resumen	2011	Pamplona	463		72,7% <sup>b</sup> 72,4% <sup>a</sup>	O, ne
Guardiola Arévalo et al. <sup>19</sup>	Resumen	2011	Toledo	50		78% <sup>a</sup>	R 20 mg/12h
Ibáñez et al. <sup>20</sup>	Resumen	2011	Oviedo, Avilés	375		69,1% <sup>a</sup>	O, ne
Campillo Arregui et al. <sup>21</sup>	Resumen	2012	Tudela	353		61,5% <sup>b</sup> 70,7% <sup>a</sup>	O, ne
Romero Ordóñez et al. <sup>22</sup>	Resumen	2012	Marbella	351		71,4% <sup>b</sup> 80,7% <sup>a</sup>	O, ne

Tabla 2

Estudios que han evaluado la eficacia de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina en España desde 2007 a 2012.

Autores y año de publicación	Nº pacientes	Duración (días)	Tipo y dosis de IBP	Erradicación
Molina-Infante (60), 2012	209	10	IBP dosis estándar/12h	86%
Molina-Infante (60), 2013	170	14	Omeprazol 40 mg/12h	92%
McNicholl (62), 2014	168	10	Omeprazol 20 mg/12h	87%
Molina-Infante (60), 2015	375	14	Esomeprazol 40 mg/12h	90%
Cuadrado-Lavin (30), 2015	120	10	Omeprazol 20 mg/12h	90%
McNicholl (64), 2015	630	14	Esomeprazol 40 mg/12h	91%
Cosme (65), 2016	118	10	Omeprazol 20 mg/12h	87%
Campillo (32), 2016	371	10	IBP diversas dosis/12h	86%
Campillo (32), 2016	108	10	Omeprazol 40 mg/12h	91%
Campillo (33), 2016	298	10	IBP diversas dosis/12h	85%
McNicholl (66), 2018	70	10	IBP dosis estándar/12h	96%
Olmedo (67), 2020	112	14	Omeprazol 20 mg/12h	89%

Tabla 3

Estudios españoles que han evaluado la eficacia de la terapia cuádruple sin bismuto concomitante de primera línea en España.

en-uno). Un estudio observacional bien diseñado demostró tasas de curación superiores al 90%. Aunque se trata de un único estudio, los resultados son congruentes con la clara evidencia de que, al añadir bismuto a los tratamientos triples con levofloxacino se mejora su tasa de curación en aproximadamente un 10%. En la [tabla 4 y 5](#) se muestran los estudios que avalan la eficacia de esta pauta erradicadora<sup>3,28</sup>.

Otras alternativas actuales igualmente eficaces tras el fracaso de la terapia concomitante, sería la terapia cuádruple con BMT tres-en-uno<sup>22,24</sup>; y si el fallo fue con este último, terapias triples con IBP a dosis altas, amoxicilina y quinolonas (levofloxacino/moxifloxacino) durante 14 días<sup>12</sup>.

### Tratamiento de rescate tras dos fracasos de tratamiento

Dada la alta eficacia de los tratamientos previos, el tratamiento de rescate debería ser administrado de manera excepcional. Se debe replantear la indicación del tratamiento erradicador y evaluar a fondo la adherencia al tratamiento. Si finalmente se acuerda con el paciente, indicar un tercer tratamiento, hay una serie de normas, ya comentadas previamente, que se deben tener en cuenta:

a) No se pueden utilizar ni levofloxacino ni claritromicina si se han utilizado en tratamientos previos ya que las cepas que sobreviven habrán adquirido resistencia a estos antibióticos y el tratamiento de rescate no sería eficaz. En cambio, se puede utilizar metronidazol dado que se ha observado que un porcentaje alto de pacientes con resistencia in vitro curan la infección siempre que se administren tratamientos de más de 10 días y dosis altas de estos antibióticos o amoxicilina, antibiótico al que *pylori* desarrolla resistencias solo excepcionalmente.

b) En caso de que la terapia inicial fuera la cuádruple concomitante y la segunda la cuádruple con levofloxacino y bismuto, se recomienda utilizar rescate con BMT tres-en-uno 10 días; o cuádruple clásica con bismuto con tetraciclina o doxiciclina 14 días (con una eficacia de erradicación del 81%)<sup>29</sup>.

c) En el caso de que se haya utilizado terapia concomitante de primera línea y BMT tres-en-uno de segunda, se recomienda utilizar una cuádruple con levofloxacino y bismuto (que alcanza una tasa de curación del 80%). Finalmente, tras el fracaso de BMT tres-en-uno y una segunda pauta con levofloxacino se puede utilizar cuádruple concomitante o una combinación de IBP a dosis altas, amoxicilina, metronidazol y bismuto<sup>30</sup>.

Autor y año de publicación	País	Línea de tratamiento	Duración (días)	Erradicación n/N (%)
Bago, 2007	Croacia	Primera	7	57 / 66 (86)
Gao, 2010	China	Primera	10	60 / 72 (83)
Gisbert, 2015	España	Segunda	14	180 / 200 (90)
Hsu, 2008	Taiwán	Tercera	10	31 / 37 (84)
Liao, 2013	China	Primera	14	70 / 80 (87,5)
Yee, 2007	China	> Segunda	7	37 / 51 (73)

IBP: inhibidor de la bomba de protones

Tabla 4

Estudios que evalúan la eficacia de la combinación de IBP, amoxicilina, levofloxacin y bismuto para la erradicación de la infección por *Helicobacter Pylori*.

Eficacia	Número de pacientes	Porcentaje (95% intervalo de confianza)
Intention-to-treat	180/200	90 (86-94)
Pre-protocol	175/192	91.1 (87-95)

Tabla 5

Eficacia de la combinación amoxicilina, levofloxacin y bismuto como segunda línea de tratamiento erradicador para *H. Pylori*.

## Tratamiento de cuarta línea

Tras tres fracasos de tratamiento se recomienda persistir en el tratamiento de la infección sólo en pacientes con indicación muy clara - úlcera, especialmente con hemorragia, o linfoma MALT, por ejemplo- o en pacientes que realmente estén altamente motivados para hacer un cuarto tratamiento después de una información adecuada. Se debe evaluar muy cuidadosamente tanto la adherencia a tratamientos previos como la adherencia esperada a un nuevo tratamiento. Muchos de los pacientes con tres fracasos (y más con las terapias altamente efectivas que se recomiendan actualmente) presentarán problemas de adherencia al tratamiento.

Si finalmente se acuerda con el paciente un cuarto tratamiento y consideramos que la probabilidad de una buena adherencia es alta, la pauta recomendada incluye IBP, amoxicilina, rifabutina y bismuto. Rifabutina es un análogo de la rifampicina, con baja tasa de resistencias y cuyo

principal efecto adverso es la mielotoxicidad, que suele ser autolimitada tras la finalización del tratamiento. En la **tabla 6** se presentan los estudios en los que se ha usado rifabutina como terapia de rescate<sup>31</sup>.

En caso de que el clínico tenga dudas o no se encuentre cómodo con el tratamiento de rescate, debe plantearse enviar estos pacientes para evaluación a un centro especializado.

## Tratamientos en alergia a penicilina

En los pacientes alérgicos a la penicilina, se desaconseja emplear como primera línea una combinación triple con IBP, claritromicina y metronidazol. El tratamiento de elección es cuádruple con bismuto (clásica o BMT tres-en-uno) con efectividad de hasta el 91% (**Tabla 7**).

Autor	Año	País	Fármaco y dosis	Duración de tratamiento (días)	Número de pacientes	Número de tratamientos previos fallidos	Tipos de tratamientos previos	% de erradicación
Bock et al <sup>a</sup>	2000	Alemania	Rifabutin 150 mg/12 h	7	2	3		100
			Amoxiclin 12/12 h					
			Lansoprazole 30 mg/12 h					
Canducci et al <sup>b</sup>	2001	Italia	Rifabutin 300 mg/24 h	10	10	≥3	-	70
			Amoniclin 18/12 h					
Gisbert et al	2008	España	Rifabutin 150 mg/12 h	10-14	7	3	① PPI + C + A	71
			Amoxiclin 12/12 h				② Q, RBC + T + M	
			Omeprazole 20 mg/12 h				③ O + A + L	
Miehile et al <sup>c</sup>	2008	Alemania	Rifabutin 300 mg/24 h	7	17	3	PPI + A, PPI + C	69
			Movifloxacin 400 mg/24 h				PPI + C + A, PPI + C + M, Q,	
			Esomeprazole 40 mg/24 h				PPI + A + L	
Miehike et al <sup>c</sup>	2008	Alemania	Rifabutin 300 mg/24 h	7	10	≥4	PPI + A, PPI + C	89
			Monifloxacin 400 mg/24 h				PPI + C + A, PPI + C + M, Q,	
			Esomeprazole 40 mg/24 h				PPI + A + L	
Peri et al	2000	Italia	Rifabutin 200 mg/24 h	7	16	≥3	① PPI + C + A	56
			Amoxiclin 18/12 h				② PPI + C + A, PPI + C + M, PPI + C + T	
			Pantoprazole 40 mg/12 h				(3/4) PPI + A, PPI + C + M, PPI + A + T, PPI + C + T. RBC + A + T, RBC + C, Q	
Van der Poorten et al <sup>d</sup>	2007	Australia	Rifabutin 150 mg/12 h	10	31	≥3	① C -containing tx	62
			Amoniclin 18/12 h				② Q (42% of the cases)	
			PP h				③ Others	
Van Zanten et al <sup>e*</sup>	2010	Canada	Rifabutin 200 mg/24 h	7	2	3	① PPI + C + A, Q	50
			Amoxiclin 12/12 h				② PPI + A, PPI + C + M	
			PAZ h				③ PPI + C + A	

Tabla 6

Terapias erradicadoras para *H. Pylori* que contienen rifabutina en pacientes en los que se han realizado al menos tres tratamientos erradicadores fallidos.

Como tratamiento de rescate, se podrían usar dos terapias que muestran una eficacia similar: tras el fracaso de una terapia triple se puede usar la terapia cuádruple con bismuto (78%); mientras que si ha fracasado un primer tratamiento con terapia cuádruple con bismuto la alternativa de rescate sería una terapia cuádruple con IBP, levofloxacino, claritromicina y bismuto<sup>2</sup>.

### Otros aspectos del tratamiento

a) En este momento el cultivo no tiene un papel relevante en el manejo de la infección en la práctica clínica. No se ha demostrado que sea superior a la asociación de terapias empíricas altamente eficaces como las actualmente recomendadas. Además, recientemente se ha comunicado que las resistencias en adultos naïve mantiene una tendencia lineal estable para todos los antibióticos usados habitualmente<sup>32</sup>.

b) Existen pocos estudios controlados que hayan evaluado la utilidad de los probióticos como coadyuvantes a los efectos secundarios de las terapias cuádruples, por tanto, en la actualidad no se recomienda su utilización sistemática en la práctica clínica<sup>33</sup>.

c) Se debe advertir al paciente de los posibles efectos secundarios del tratamiento, ya que son frecuentes con todos los regímenes erradicadores, oscilando entre el 15% y el 35% en series amplias. Habitualmente son leves y de duración limitada, por lo que no suelen ser relevantes en el cumplimiento<sup>34</sup>.

Primer tratamiento	Uso, n (%)	mITT, n/N (%)	95% CI	PP, n/N (%)	95% CI	Cumplimiento, n/N (%)	Eventos adversos, n/N (%)
PPI + C + M <sup>o</sup>	285 (48)	158/228 (69)	63-75	157/227 (98)	63-75	231/236 (98)	55/243 (23)
PPI + C + L	54 (9.2)	40/50 (80)	68-92	40/49 (82)	70-93	51/52 (98)	10/52 (19)
PPI + B + T + M <sup>o</sup>	250 (42)	207/228 (91)	87-95	203/221 (92)	88-96	224/234 (96)	68/233 (29)

Abreviaturas: B, bismuto; C, claritromicina; IC: intervalo de confianza; L, levofloxacina; M, metronidazol; protocolo; mITT, intención de tratar modificada; PP, por protocolo; PPI, inhibidor de la bomba de protones; T, tetraciclina.

PPI+B+T+M: cuádruple de bismuto clásico o *Pylera*<sup>\*</sup>.

\*Las comparaciones estadísticas de la prueba de chi-cuadrado se realizaron con los tratamientos de primera línea prescritos con mayor frecuencia, y las diferencias entre los tratamientos fueron estadísticamente significativas. (P < 001).

Tabla 7

Primera línea de tratamiento para la erradicación de *H. Pylori* en pacientes alérgicos a la penicilina en el "Registro europeo de manejo de *H. Pylori*".



## Bibliografía

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64:1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
2. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2021; Oct 7:S0210-5705(21)00229-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.07.011. Epub ahead of print. PMID: 34629204.
3. 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. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.05.003
4. 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
5. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151:51-69.e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006
6. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212-239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
7. Sánchez-Delgado J, García-Iglesias P, Titó L, Puig I, Planella M, Gené E, et al. Update on the management of *Helicobacter pylori* infection. Position paper from the Catalan Society of Digestology. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41:272-280. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.009
8. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. Guía de práctica clínica. V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2021; 113:740-764. DOI: 10.17235/reed.2021.8358/2021. DOI: 10.17235/reed.2021.8358/202
9. Molina-Infante J, Gisbert JP. Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:375-381. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.02.006
10. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter Pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59:1143-1153. DOI: 1136/gut.2009.192757
11. Nyssen OP, Bordin DS, Tepes B, Pérez-Aisa A, Vaira D, Caldas M, et al. Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg): Análisis intermedio de los tratamientos de primera línea (21.500 pacientes). *Gastroenterol Hepatol* 2020;43 Especial:195
12. Nyssen OP, Vaira D, Pérez Aisa A, Tepes B, Stanislavovich D, Lerang F, et al. Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg): Análisis intermedio de los tratamientos de segunda línea (5.000 pacientes). *Gastroenterol Hepatol* 2020;43 Especial:185
13. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:19-31. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5
14. Bujanda L, Nyssen OP, Cosme D, Bordin DS, Tepes B, Pérez-Aisa A, et al. Influencia de la Resistencia de *H. pylori* a Claritromicina sobre la eficacia del tratamiento erradicador en el Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg). *Gastroenterol Hepatol* 2020;43 Especial:186
15. Bujanda L, Nyssen OP, Cosme D, Bordin DS, Tepes B, Pérez-Aisa A, et al. Resistencias antibióticas de *H. Pylori*: Datos del Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg). *Gastroenterol Hepatol* 2020;43 Especial:179
16. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodríguez-Téllez M, Pérez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:581-589. DOI: 10.1111/apt.13069
17. Molina-Infante, Javier; Gisbert, Javier P. Actualización de la eficacia de la terapia triple para la infección por *Helicobacter pylori* y de la resistencia a claritromicina en España (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:375-381. Doi: 10.1016/j.gastrohep.2013.02.006
18. Caldas M, Fernández N, Castro M, Bujanda L, Lucendo AJ, Huguet JM, et al. Eficacia en primera línea de erradicación de *Helicobacter pylori*: Subanálisis de los datos españoles del Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg). *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 Especial:193
19. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Castro-Fernández M, Voynovan I, et al. Combination of bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:89-98. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.048.

20. Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Metaanálisis de la eficacia de terapia cuádruple con Pylera® para la erradicación de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41 Especial:23.
21. Castro M, Romero T, Keco A, Pabón M, Lamas E, Llorca R, et al. Compliance, adverse and effectiveness of first line bismuth-containing quadruple treatment (Pylera®) to eradicate *Helicobacter pylori* infection in 200 patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111:467-470. DOI: 10.17235/reed.2019.5950/2018
22. Gómez BJ, Castro L, Argüelles F, Castro C, Caunedo A, Romero M. A real life study of *Helicobacter Pylori* eradication with bismuth quadruple therapy in naïve and previously treated patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109:552-558. DOI: 10.17235/reed.2017.4809/2016
23. Pérez-Arellano E, Rodríguez-García MI, Galera AB, De la Morena-Madrigal E. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with a new bismuth-based quadruple therapy in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41:145-152. DOI: 10.1016/j-gastrohep.2017.08.005
24. Nyssen OP, Pérez-Aisa A, Vaira D, Tepes B, Caldas M, Bujanda L, et al. Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg). Eficacia del tratamiento con Pylera® en 2.326 pacientes. *Gastroenterol Hepatol* 2020;43 Especial:165
25. Santos-Fernández J, Torres-Yuste R, Cimavilla-Román M, De Benito-Sanz M, Busto-Bea V, Herrero-Quirós C, et al. Eradicación de *Helicobacter pylori* mediante la terapia cuádruple con administración de Pylera® en pauta cada 8 horas y esomeprazol. Estudio piloto. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40:231.
26. Nyssen OP, Gómez-Rodríguez BJ, Barrio J, Castro-Fernández M, Mego M, Pérez-Aisa A, et al. Terapia cuádruple con bismuto en cápsula única (Pylera®): ¿3 o 4 veces al día? Subanálisis de los datos españoles del Registro europeo (Hp-EuReg). *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 Especial:190
27. Olmedo L, Azagra R, Aguye A, Pascual M, Calvet X, Gené M. High Effectiveness of a 14-Day Concomitant Therapy for *Helicobacter pylori* Treatment in Primary Care. An Observational Multicenter Study. *J Clin Med* 2020; 9:2410-2417 doi: 10.3390/jcm9082410
28. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:768-775. DOI: 10.1111/apt.13128
29. Nyssen OP, Pérez-Aisa A, Rodrigo L, Castro M, Mata P, Ortuño J, et al. Bismuth quadruple regimen with tetracycline or doxycycline versus three-in-one single capsule as third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection: Spanish data of the European *Helicobacter pylori* Registry (Hp-EuReg). *Helicobacter* 2020;00:e12722. DOI: 10.1111/hel.12722
30. Burgos-Santamaría D, Nyssen OP, Vaira D, Niv Y, Tepes B, Fiorini G, et al. Registro europeo sobre el tratamiento de *H. pylori* (Hp-EuReg). Análisis de 1.782 tratamientos de rescate empíricos de tercera, cuarta, quinta y sexta línea. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 Especial:180
31. Gisbert JP, Castro-Fernández M, Pérez-Aisa A, Cosme A, Molina-Infante J, Rodrigo L, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:941-947. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05053.x
32. Bujanda L, Nyssen OP, Cosme A, Stanislavovich D, Tepes B, Pérez-Aisa A, et al. Tendencia de las resistencias de *Helicobacter pylori* en pacientes naïve en los últimos 6 años en el Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg). *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 Especial:3
33. Fernández P, Moreno C, Valdés T, Gómez BJ. "Protocolo Bismugas": estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre la utilidad del probiótico *Lactobacillus reuteri* en la terapia de erradicación cuádruple con bismuto de la infección por *Helicobacter pylori* en la práctica clínica habitual. *Rev Esp Enferm Dig* 2020; 112 (Supl.1):61-81
34. Nyssen OP, Kupcinskas L, Tepes B, Shvets O, Bordin D, Leja M, et al. Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuRrg): Análisis de la seguridad de los tratamientos en más de 20.000 pacientes. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 Especial:3