



NUEVAS PAUTAS ERRADICADORAS DE *HELICOBACTER PYLORI*

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ ASPECTOS QUE INFLUYEN EN LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS
- ▶ TRATAMIENTOS ERRADICADORES
- ▶ ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* EN NIÑOS
- ▶ CONCLUSIONES

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) afecta a gran parte de la población, con una prevalencia que varía entre países. En la mayoría de la población la infección se presenta de forma silente, pero en una pequeña minoría se desarrollará una enfermedad gastrointestinal como la gastritis crónica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y/o linfoma MALT¹. La infección por *H.pylori* es, junto con el consumo de AINE, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones de la úlcera péptica y su erradicación mejora las tasas de curación y disminuye las complicaciones, incluyendo el sangrado y la recurrencia².

No existe un tratamiento erradicador ideal. La efectividad de los tratamientos empíricos basados en la utilización de dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones (IBP) ha disminuido en las últimas décadas. La resistencia a antibióticos se ha postulado como uno de los factores que mejor explica esta disminución^{2,3}.

Recientemente se han actualizado varios documentos de consenso nacionales e internacionales sobre el manejo de la infección por *H.pylori* y su tratamiento erradicador, que coinciden en destacar que el aumento de las resistencias a los antibióticos utilizados es uno de los factores que pueden explicar las tasas de erradicación más bajas que se están consiguiendo actualmente. También señalan la importancia de disponer de datos de resistencias locales y de efectividad erradicadora con distintas pautas, para poder seleccionar el tratamiento más adecuado en cada medio. Estos consensos abogan por abandonar la triple terapia (omeprazol, claritromicina, amoxicilina) y utilizar pautas cuádruples con o sin bismuto, buscando mayores porcentajes de éxito³⁻⁷. Sin embargo, la validez de estas recomendaciones en el ámbito local requiere una reflexión, ya que los resultados de los ensayos clínicos en los que se basan no son extrapolables a todos los medios, debido a la alta variabilidad geográfica en las tasas de resistencia a antibióticos y a las diferencias entre individuos en función de la exposición previa a antibióticos.

En el año 2012, el boletín *Infac* revisó el abordaje de la infección por *H.pylori* (indicación y métodos diagnósticos, tratamiento erradicador en adultos y pediatría). Este boletín se centra en revisar las nuevas pautas erradicadoras propuestas.

ASPECTOS QUE INFLUYEN EN LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Según los consensos español y europeo, un tratamiento erradicador se considera efectivo cuando alcanza una tasa erradicadora de al menos el 90%. Anteriormente la tasa objetivo era del 80%. Ambos valores se han elegido por consenso^{4,5}.

Los aspectos que más influyen en el éxito de la erradicación de *H.pylori* son la elección del régimen terapéutico, la sensibilidad de la cepa de *H.pylori* a la combinación de antibióticos utilizada y la adherencia del paciente a un tratamiento que incluye varios fármacos en múltiples tomas y provoca frecuentes efectos adversos^{3,4}.

Elección del régimen terapéutico

A pesar de que se han propuesto diversos tratamientos, ninguno de ellos garantiza tasas de erradicación del 100% y apenas unos pocos consiguen alcanzar el 90%².

Se han publicado numerosos estudios que comparan distintas pautas de tratamiento; sin embargo, los datos son difíciles de interpretar debido a las diferencias en las tasas de resistencias, las dosis, la frecuencia de administración y la duración de los tratamientos que se comparan en los diversos estudios.

Duración del tratamiento

En una revisión sistemática Cochrane⁸ se observó que una duración del tratamiento de 14 días en distintas pautas triples (un IBP y dos antibióticos) se asoció a tasas de erradicación mayores que las observadas con pautas más cortas (7-10 días), no observándose mayores tasas de abandonos:

- 7 días vs 14 días: 45 estudios, tasa de erradicación 72,9% vs 81,9%. NNT=11 (IC 95%: 9-14)
- 10 días vs 14 días: 12 estudios, tasa de erradicación 78,5% vs 84,4%. NNT=17 (IC 95%: 11-46)

“ Las triples terapias de 14 días de duración obtienen mayores tasas de erradicación que pautas más cortas ”

En otro metaanálisis se observó que la terapia cuádruple con bismuto durante 10 días fue más eficaz que la pauta triple con claritromicina durante 7 días; sin embargo, cuando la duración de ambas pautas fue la misma (7 o 10 días, según el ensayo) no se observaron diferencias⁹.

Los metaanálisis en los que se ha estudiado la influencia de la duración del tratamiento en la terapia cuádruple concomitante sin bismuto tampoco han arrojado datos concluyentes; únicamente se observa una tendencia hacia mayores tasas de erradicación al prolongar el tratamiento¹⁰.

En general, se observa una tendencia a conseguir mayores tasas de erradicación con una duración más prolongada de los tratamientos, si bien en muchos de los ensayos y metaanálisis no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Dosis altas de IBP

H.pylori crece en condiciones de acidez, por lo que las pautas de erradicación incluyen un IBP que, al reducir la secreción ácida, potencia la acción de los antibióticos². Las pautas de erradicación habituales contienen: omeprazol/esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg o rabeprazol 20 mg, todos ellos cada 12 horas.

Se ha propuesto que dosis más altas de IBP pueden aumentar la eficacia erradicadora, pero la calidad de la evidencia para justificar esta estrategia es baja. Podría tener cierta utilidad en el caso de la triple terapia⁵.

Resistencia y exposición previa a los antibióticos

La resistencia a antibióticos de una cepa de *H.pylori* viene determinada por la tasa de resistencias locales y por la exposición previa del paciente a tratamientos antibióticos.

El sur de Europa se considera una zona de alta resistencia a claritromicina (15-20%) y baja-moderada resistencia a metronidazol (<40%)⁴. En nuestro entorno más cercano, en adultos, se han descrito tasas de resistencia a claritromicina del 20%, del 30% a metronidazol y del 22% a levofloxacino. No se han observado resistencias a amoxicilina y doxiciclina¹¹. Se plantean dudas sobre la extrapolación de estos datos a la población general ya que, en muchos casos, se han obtenido a partir de población seleccionada al ser muestras provenientes de fracasos previos. Además, las tasas de resistencias pueden variar entre provincias e incluso entre centros próximos¹².

El impacto de la resistencia a claritromicina en la eficacia de la triple terapia con claritromicina está bien documentado. Se considera que la resistencia disminuye el éxito de la triple terapia con claritromicina en un 50%³.

En el caso de metronidazol, el impacto de la resistencia es menos predecible, por lo que la resistencia *in vitro* a metronidazol no se considera un predictor absoluto del fracaso del tratamiento³.

Se estima que la resistencia a levofloxacino disminuye en un 20-40% la tasa de éxito de los tratamientos, aunque los datos son muy limitados³. Por otra parte, levofloxacino es un fármaco ampliamente utilizado en otro tipo de infecciones, por lo que debería considerarse un fármaco de reserva en la erradicación de *H.pylori*⁶.

En cuanto a la exposición previa a antibióticos, ante la ausencia de datos de resistencias locales o regionales, se debería valorar la utilización previa de antibióticos por el paciente, especialmente de macrólidos y fluorquinolonas, ya que esta se asocia a un mayor riesgo de resistencia³.

“

Valorar la exposición previa a antibióticos antes de elegir un tratamiento erradicador

”

Adherencia

La adherencia al tratamiento juega un papel fundamental en la erradicación del *H.pylori*, aunque no ha sido cuantificada. En los ensayos clínicos se ha observado que la tasa de abandonos está relacionada con el número de dosis de medicamentos que toman los pacientes. La frecuencia y gravedad de los efectos adversos también influyen sobre la adherencia, si bien los pacientes tienen un mejor cumplimiento cuando conocen los efectos adversos potenciales y entienden en qué casos estaría justificado abandonar el tratamiento, por lo que es importante discutir con ellos los beneficios y riesgos del tratamiento³.

Las actuales recomendaciones nacionales e internacionales sobre el tratamiento erradicador del *H.pylori*, proponen que, en zonas geográficas en las que la resistencia a claritromicina sea superior al 15%, tal como sucede en el sur de Europa, se abandone la triple terapia clásica con omeprazol, claritromicina y amoxicilina (OCA) y se utilicen pautas cuádruples con o sin bismuto^{2,7}.

Pauta cuádruple concomitante sin bismuto (OCAM)

El consenso español propone abandonar la terapia triple como tratamiento de primera línea, por las bajas tasas de erradicación alcanzadas y recomienda la pauta OCAM durante 14 días (IBP, claritromicina, amoxicilina, metronidazol). Las tasas de erradicación alcanzadas con esta pauta cuádruple durante 10-14 días en estudios españoles han sido del 86-92%⁵.

Hay que destacar que los resultados subóptimos obtenidos con las pautas triples en nuestro medio corresponden a tratamientos de 10 días de duración y que las pautas de 14 días han alcanzado mejores tasas de erradicación que pautas más cortas⁸, por lo que otros autores¹² abogan por seguir utilizando la triple terapia, prolongando la duración del tratamiento a 14 días.

Ante la dificultad de disponer de datos locales y actualizados de resistencia a claritromicina, la triple terapia clásica (OCA) ampliada hasta 14 días, puede considerarse una opción en zonas en las que se tenga evidencia de estar alcanzando tasas de erradicación del orden del 85%⁶.

No se dispone de ensayos que comparen las pautas cuádruples con o sin bismuto.

Concomitante vs híbrida y secuencial

Las terapias híbrida y secuencial, no se recomiendan actualmente por alcanzar menores tasas de erradicación que las pautas concomitantes y por su complejidad³⁻⁵.

Terapia cuádruple con bismuto (OBMT)

Esta pauta consiste en la administración de un IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclina, durante 10-14 días⁴⁻⁶. Se considera el tratamiento de elección en pacientes alérgicos a penicilina, en zonas con alta resistencia a claritromicina y metronidazol y cuando el paciente ha tenido exposición previa a macrólidos^{3,4,6}. En nuestro medio, al no alcanzar tasas de resistencias tan altas como en otros países, podría ser una alternativa a los tratamientos de 1ª línea, durante 10-14 días⁴⁻⁶, una vez sea validada⁵.

Los resultados de un metaanálisis concluyeron que esta pauta, administrada durante 10-14 días, alcanza tasas de erradicación superiores al 85%⁴. Sin embargo, no ha demostrado ser superior a la terapia triple cuando se comparan ambas pautas con la misma duración de tratamiento de 10 y 14 días, aunque con la pauta OBMT se observa una tendencia a alcanzar mayores tasas de erradicación^{3,6,7}.

La duración del tratamiento de esta pauta cuádruple con bismuto no está del todo establecida. Los resultados de un metaanálisis y una revisión Cochrane son discordantes. La revisión Cochrane no ha podido demostrar una ventaja significativa de ninguna de las duraciones comparadas (7,10 y 14 días), a diferencia del metaanálisis, que concluyó que las pautas de 10 o 14 días son superiores en eficacia a las de 7 días de duración⁵. Parece prudente alargar la pauta a 14 días, salvo que se disponga de datos de eficacia con pautas de 10 días⁴.

Respecto a la tolerabilidad y la adherencia, en dos metaanálisis no se observaron diferencias entre las pautas OCA y OBMT. Sin embargo, en otros estudios la complejidad de la pauta (el nº de fármacos, las múltiples dosis administradas con distintas frecuencias horarias), ha influido negativamente en la adherencia⁶.

En un metaanálisis de 35 ensayos que incluyó 4.763 pacientes se comparó el perfil de efectos adversos de las distintas terapias con sales de bismuto frente a otras terapias erradicadoras sin bismuto. Las terapias con sales de bismuto fueron bien toleradas⁴, siendo el efecto adverso más frecuentemente observado el ennegrecimiento de las heces, y no observándose diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de aparición de otros efectos como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea o mareo, ni casos de neurotoxicidad^{2,4}. El uso de dosis elevadas de bismuto a largo plazo se ha asociado con neurotoxicidad (encefalopatía)^{13,14}.

La actual falta de disponibilidad de tetraciclina en nuestro medio puede subsanarse con la utilización de doxiciclina 100 mg/12 h^{2,7}.

Tabla: **Tratamientos erradicadores**³⁻⁶

NO ALÉRGICOS A PENICILINA					
	Pauta	Esquema terapéutico	Duración	Coste (€)	Nº pastillas
1ª línea	Cuádruple concomitante sin bismuto - OCAM	Omeprazol 20 mg/12 h Claritromicina 500 mg/12 h Amoxicilina 1 g/12 h Metronidazol 500 mg/12 h	14 días	38,90	5-0-0-5
	Triple - OCA Pauta adecuada en poblaciones con tasas de resistencia a claritromicina < 15%, y sin exposición previa a claritromicina	Omeprazol 20-40 mg /12 h* Claritromicina 500 mg/12 h Amoxicilina 1 g/12 h	14 días	33,83-36,25	3-0-0-3
2ª línea	Cuádruple con bismuto OBMT	Omeprazol 20 mg/12 h Bismuto subcitrato 240 mg/12 h ó 120 mg/6 h Metronidazol 500 mg/8 h Doxiciclina 100 mg/12 h [§]	10 días 14 días	19 31,67	6-2-0-6
	Pylera® + omeprazol	Omeprazol 20 mg/12 h Bismuto subcitrato potasio 420 mg/6 h Metronidazol 375 mg/6 h Tetraciclina 375 mg/6 h	10 días 14 días	64,86 127,30	4-3-3-4
3ª línea	Triple con levofloxacino (OLA) con o sin bismuto	Omeprazol 20 mg/12 h Levofloxacino 500 mg/24 h Amoxicilina 1 g/12 h +/- Bismuto subcitrato 240 mg/12 h	14 días	61,81	3-0-0-2
				80,99	5-0-0-4
ALÉRGICOS A PENICILINA					
	Pauta	Esquema terapéutico	Duración	Coste (€)	Nº pastillas
1ª línea	Cuádruple con bismuto OBMT	Omeprazol 20 mg/12 h Bismuto subcitrato 240 mg/12 h ó 120 mg/6 h Metronidazol 500 mg/8 h Doxiciclina 100 mg/12 h [§]	10 días 14 días	19 31,67	6-2-0-6
	Pylera® + omeprazol	Omeprazol 20 mg/12 h Bismuto subcitrato potasio 420 mg/6 h Tetraciclina 375 mg/6 h Metronidazol 375 mg/6 h	10 días 14 días	64,86 127,30	4-3-3-4
2ª línea	Triple con levofloxacino y claritromicina	Omeprazol 20 mg/12h Claritromicina 500 mg/12 h Levofloxacino 500 mg/24 h	10 días	79,36	3-0-0-2

* En esta pauta, algunos autores recomiendan dosis altas de IBP.

§ Doxiciclina: usada actualmente por problemas de suministro de tetraciclina.

Pylera®, combinación a dosis fijas de bismuto, tetraciclina y metronidazol

Desde el año 2016 está comercializada la combinación a dosis fijas de subcitrato de bismuto potasio, tetraciclina y metronidazol (140 mg/125 mg/125 mg) en una única cápsula (Pylera®). Cada dosis consta de 3 cápsulas idénticas que deben tomarse 4 veces al día (3x4), después de las comidas y a la hora de acostarse (tras un tenempié). La pauta se completa con 20 mg de omeprazol dos veces al día, administrado al mismo tiempo que las dosis de Pylera® del desayuno y de la cena¹³. La duración de tratamiento autorizada con esta presentación comercial es de 10 días.

Esta combinación se ha comparado frente a la pauta OCA durante 10 y 7 días en dos ensayos clínicos abiertos de 275 y 440 pacientes, respectivamente, resultando ser no inferior en términos de erradicación de *H. pylori* en ambos estudios, así como superior a la pauta de 7 días de OCA^{15,16}.

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia durante el tratamiento con esta combinación son gastrointestinales (heces negras/anormales, diarrea, náuseas y disgeusia, incluido sabor metálico) y neurológicas (cefalea, mareo, somnolencia)^{13,15}.

El programa de desarrollo clínico y los datos de vigilancia postcomercialización de los Estados Unidos no proporcionaron ninguna evidencia de un riesgo de neurotoxicidad relacionada con el bismuto en esta asociación¹⁷.

Esta combinación presenta algunas limitaciones e incertidumbres^{5,14,18}:

- No hay datos sobre la adherencia al tratamiento en la vida real. El gran número de cápsulas que hay que tomar al día y las tomas cada 6 horas, pueden disminuir la adherencia.
- La duración óptima de la terapia cuádruple con bismuto no está clara. Es probable que la duración de 14 días incremente su eficacia frente a cepas resistentes a metronidazol.
- Coste: actualmente es la terapia erradicadora más cara en tratamientos de 10 días (64,86 euros, sumando el coste de Pylera® más el de omeprazol), más aún si se alarga el tratamiento a 14 días, ya que requeriría la prescripción de un segundo envase.

Tratamientos de segunda línea

Si los tratamientos de elección, cuádruple concomitante sin bismuto (OCAM) o triple clásica (OCA) durante 14 días con dosis estándar o altas de IBP, fracasan, no debe utilizarse una pauta posterior que contenga claritromicina, por lo que se propone utilizar de segunda línea la terapia cuádruple con bismuto (OBMT) durante 10-14 días o la terapia triple con levofloxacino (omeprazol, levofloxacino, amoxicilina -OLA-) durante 14 días^{4,7}. No se han observado diferencias en la tasa global de erradicaciones entre estas dos opciones⁶, por lo que se propone utilizar la OBMT, por el problema de resistencias de levofloxacino.

Debido al incremento en las resistencias a levofloxacino y con el objetivo de incrementar las tasas de erradicación, se ha propuesto la adición de bismuto a la triple terapia con levofloxacino (OLAB). Aunque esta pauta administrada durante 14 días no ha mostrado mayores tasas de erradicación globales, sí lo ha hecho en las cepas resistentes a levofloxacino⁶. En un estudio de cohortes la adición de bismuto y la administración del tratamiento durante 14 días alcanzaron tasas de erradicación cercanas al 90% tras el fracaso de cualquier tratamiento triple o cuádruple con claritromicina⁶.

Pacientes alérgicos a penicilinas

En estas situaciones es preferible utilizar como primera línea la terapia cuádruple con bismuto (OBMT)^{3,4,6}. La triple terapia IBP, claritromicina y metronidazol debe restringirse a zonas en las que se evidencien tasas de erradicación superiores al 85%^{4,6}. La terapia OBMT alcanza mejores resultados que la terapia triple de IBP, claritromicina y metronidazol, con valores similares en la adherencia al tratamiento y en la incidencia de efectos adversos^{3,6}. Tras el fracaso de un tratamiento cuádruple con bismuto, se propone la terapia triple de levofloxacino con claritromicina⁵.

Tras dos fracasos terapéuticos, se recomienda remitir a otro nivel asistencial para realizar cultivo y antibiograma y establecer un tratamiento guiado.

ERRADICACIÓN DE *H. PYLORI* EN NIÑOS

La infección por *H. pylori* en niños difiere de la de los adultos en cuanto a la prevalencia, las complicaciones, la casi ausencia de malignización, la dificultad en la realización de las pruebas diagnósticas y la tasa de resistencia a antibióticos¹⁹. La clínica típica es inespecífica, exceptuando los raros casos de úlcera gástrica²⁰, lo cual dificulta el diagnóstico.

La erradicación de *H. pylori* se recomienda en presencia de úlcera péptica o anemia ferropénica inexplicada que no responde al tratamiento²⁰. También se puede considerar en niños con síntomas dispépticos cuando la infección por *H. pylori* se detecta a partir de una biopsia y en niños infectados con algún familiar de primer grado con cáncer gástrico¹⁹.

En la población pediátrica de nuestro entorno más cercano, en 2016 se describieron tasas de resistencia a claritromicina del 35% y del 21% a metronidazol. No se observaron resistencias a amoxicilina, levofloxacino, ni doxiciclina¹¹.

No hay mucha información sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos erradicadores en pediatría, si bien se utilizan adecuando las dosis y con ciertas restricciones, como la de evitar las tetraciclinas en los niños menores de 8 años por la decoloración de la dentición que pueden provocar. En poblaciones con tasas de resistencia a claritromicina >20%, como la nuestra, se recomienda el tratamiento guiado por antibiograma con una duración de 10-14 días¹⁹. Si no hay resistencia a claritromicina, se puede utilizar la pauta triple clásica (OCA). En caso de resistencia a claritromicina, se han propuesto las siguientes pautas²¹:

- IBP+amoxicilina+metronidazol durante 10-14 días.
- Sales de bismuto+amoxicilina+metronidazol durante 10-14 días.

La terapia cuádruple concomitante (OCAM) con IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol durante 14 días no está validada en pediatría por el momento²⁰.

En los casos de fracaso terapéutico, las alternativas son modificar los antibióticos, realizar antibiograma si no se ha hecho previamente, intensificar las dosis o usar bismuto si no se ha usado previamente²⁰.

CONCLUSIONES

- La elección del tratamiento erradicador debe realizarse considerando las tasas de resistencias locales a antibióticos y las tasas de erradicación alcanzadas en ese medio. Es necesario valorar en cada paciente la exposición previa a antibióticos.
- Se observa una tendencia a conseguir mayores tasas de erradicación con tratamientos de duración más prolongada.
- No hay un tratamiento erradicador ideal. En nuestro medio, se propone abandonar la terapia triple clásica (OCA), optando por una terapia cuádruple sin bismuto (OCAM), aunque la OCA durante 14 días con dosis altas de IBP podría ser otra opción.
- La ausencia de estudios comparativos con la terapia concomitante no permiten recomendar Pylera® como tratamiento de 1ª línea en pacientes no alérgicos a penicilina, si bien su uso puede ser contemplado.

Agradecemos a Fidencio Bao Pérez, médico del servicio de digestivo de la OSI Uribe y a Josu Ibarra Amarica, médico de familia de la OSI Araba, la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of Helicobacter pylori infection. *MJA*. 2016; 204(10): 376-380.
2. Helicobacter pylori and gastric or duodenal ulcer. *Prescrire International*. 2016;25(167):18-23.
3. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112:212-238.
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*. 2016;0:1-25.
5. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, *et al*. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. *Gastroenterol Hepatol*. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.05.003>

- Fallone CA, Chiba N, Veldhuyzen van Zanten S, Fischbach L, Gisber JP, Hunt RH, *et al.* The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.
- Crowe SE. Treatment regimens for Helicobacter pylori. UpToDate, 2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori> [acceso 30 de mayo de 2017]
- Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, *et al.* Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 12. Art. No.: CD008337. DOI:10.1002/14651858.CD008337.pub2.
- Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-Analysis of Bismuth Quadruple Therapy versus Clarithromycin Triple Therapy for Empiric Primary Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Digestion*. 2013;88:33-45.
- Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H. pylori eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;e12392.:1-13.
- Comunicación/Informe de 2016 del S^o de Microbiología de la OSI Donostialdea.
- Daza P, Matía A, Fluixá C. Guía Terapéutica de la semFYC: Erradicación del Helicobacter pylori. *AMF*. 2017;13(6). Disponible en: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2058
- Ficha técnica de Pylera[®]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75095/Ficha-Tecnica_75095.html.pdf
- Bismuth+metronidazole+tetracycline. New combination. Why risk adding bismuth?. *Prescrire International*. 2013; 22(137):89-92.
- Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-Based Quadruple Therapy Using a Single Capsule of Bismuth Biscalcitrate, Metronidazole, and Tetracycline Given With Omeprazole Versus Omeprazole, Amoxicillin, and Clarithromycin for Eradication of Helicobacter pylori in Duodenal Ulcer Patients: A Prospective, Randomized, Multicenter, North American Trial. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(3):562-7.
- Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F, for the Pylera Study Group. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet*. 2011; 377(march 12): 905-13.
- PYLERA[®] Transparency Committee Opinion, october 2012. Haute Autorité de la Santé. Medical Economic and Public Health Assessment Division, France. Disponible en: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/pylera_ct_12234.pdf
- Calabozo B, Miranda MR. Tratamiento erradicador de H. pylori. Limitaciones y sobrecoste para el paciente de Pylera[®]. *Ojo de Markov* n° 60. Abril 2017.
- Koletzko S, Jones NL, Goodman K, Gold B, Rowland M, Cadranel S, *et al*; on behalf of the H. pylori working groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *JPGN*. 2011;53:230-243.
- Ros Arnal I. Patología relacionada con el gluten. Actualización en Helicobacter pylori. En: *AEPap*(e.d.). *Curso Actualización Pediátrica 2017*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0;2017.p.67-77.
- Suárez Rodríguez MA. Grupo de patología infecciosa de la AEPap. Helicobacter pylori: una bacteria a considerar en pediatría de atención primaria. Disponible en: <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos>

Fecha de revisión bibliográfica: mayo 2017

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>

Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

 Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales