

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualización en el tratamiento de *Helicobacter pylori*: revisión del LATAMGCHMSG*

An update of the *Helicobacter pylori* treatment: a Latin American Gastric Cancer, *Helicobacter* and Microbiota Study Group review

William Otero R.^{1,2} , Arnoldo Riquelme^{3,4} , José María Remes-Troche⁵ , Oscar Laudanno⁶ , Alejandro Piscoya⁷ , Hernando Marulanda^{1,2} , Lina Otero^{1,2} , Diego Reyes-Placencia³ 

¹ Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

³ Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴ Centro para la prevención y el control del cáncer (CECAN), Santiago, Chile.

⁵ Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

⁶ Departamento de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Escuela de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

⁷ Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, Lima, Perú.

* LATAMGCHMSG: Latin American Gastric Cancer, *Helicobacter* and Microbiota Study Group. Miembros del Latin American Registry on the Management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-LATAMReg).

Recibido: 5/9/2024

Aprobado: 10/12/2024

En línea: 30/12/2024

Contribución de los autores

W.O. preparación y revisión crítica del manuscrito. A.R. revisión crítica del manuscrito. J.R. revisión crítica del manuscrito. O. L. revisión crítica del manuscrito. A. P. revisión crítica del manuscrito. H. M. preparación y revisión crítica del manuscrito. L.O. preparación y revisión crítica del manuscrito. D.R. diseño, preparación y revisión crítica del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos de intereses.

Financiamiento

Políticas públicas "Strategies for Gastric Cancer Prevention in Chile" UC (AR); FONIS SA19/0188 (AR) «Cost-effectiveness of new population screening strategies for gastric cancer control in Chile»; FONDECYT 1230504 (AR) «Role of the genomic and microbiome profile in gastric carcinogenesis: prospective endoscopic follow-up»; ANID FONDAP 152220002 (AR) «CECAN: Centro para la prevención y el control del cáncer»; y LEGACY "CeLac and European consortium for a personalized medicine approach to Gastric Cancer"; no 825832 of the Horizon 2020 programme of European Union (AR).

Citar como

Otero R W, Riquelme A, Remes-Troche JM, Laudanno O, Piscoya A, Marulanda H, et al. Actualización en el tratamiento de *Helicobacter pylori*: revisión del Latin American Gastric Cancer, *Helicobacter* and Microbiota Study Group. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):359-73. doi: 10.47892/rp.2024.444.1797

Correspondencia:

Diego Reyes-Placencia
Diagonal Paraguay 362, Santiago,
Chile
Teléfono: +56226767000
E-mail: dmreyes@uc.cl

RESUMEN

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el principal agente etiológico del adenocarcinoma gástrico, el cual afecta a más del 60% de la población mundial y con una prevalencia importante en América latina. Debido a sus consecuencias en la población afectada, es importante conocer las herramientas disponibles para establecer el diagnóstico de esta infección. Si bien, las terapias asociadas a claritromicina aún son ampliamente utilizadas, las importantes tasas de resistencia a este antibiótico en la región obligan a establecer como estándar de tratamiento otras terapias de mejor eficacia, como la cuadriterapia con bismuto o la terapia dual con amoxicilina en altas dosis. En el caso de pacientes con infección refractaria, los registros de datos locales son de utilidad para la toma de decisiones.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; Cáncer Gástrico; Terapéutica; Pruebas Diagnósticas de Rutina (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is the primary etiological agent of gastric adenocarcinoma, which affects over 60% of the global population, with a significant prevalence in Latin America. Given its impact on the affected population, it is crucial to understand the diagnostic tools available for detecting this infection. While clarithromycin-based therapies are still widely used, the high rates of resistance to this antibiotic in the region needs the establishment of alternative, more effective treatments as the standard of care, such as bismuth-based quadruple therapy or high-dose dual therapy with amoxicillin. In cases of refractory infection, local data registries are valuable for informed decision-making.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Gastric Cancer; Therapeutics; Diagnostic Tests, Routine (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En los últimos 40 años, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), es considerado como uno de los principales patógenos de la humanidad⁽¹⁾. Es una bacteria gram negativa, que crece en una atmósfera con bajo contenido de oxígeno (microaerófila), difícil de cultivar, sólo infecta el estómago humano, en virtud de su capacidad para vencer sus altas concentraciones de ácido^(2,3). Se estima que su relación con los humanos tiene más de 58 000 años y al parecer proviene del África, desde donde se diseminó al mundo con las migraciones humanas desde ese continente⁽⁴⁾. Fue cultivado por primera vez en 1982 por Barry Marshall y Robin Warren, científicos del Hospital Royal Perth de Australia⁽⁵⁾. Este fue un hallazgo trascendental para la medicina, al demostrarse que era el principal agente causal de la gastritis crónica y de las úlceras pépticas^(2,3,6,7). En las últimas dos décadas igualmente se ha demostrado que es el principal agente etiológico de los adenocarcinomas gástricos explicando más del 90% de los mismos^(7,8). Por su descubrimiento, Marshall y Warren, recibieron el premio Nobel de Medicina en 2005. En 1994 la

Organización Mundial de la Salud (OMS), lo clasificó como un carcinógeno tipo I (definido) y fue ratificado como tal en 2009 (9). Al eliminarlo, se reduce el riesgo de cáncer gástrico (CG) y actualmente en Asia, especialmente Japón y Corea, su erradicación constituye la principal estrategia para prevención primaria del CG (6,7). En todas las personas infectadas produce gastritis crónica (2), que generalmente es asintomática (1-3), la cual desde el 2015, es considerada una enfermedad infecciosa y por tanto se recomienda que siempre debe ser tratada, independientemente de los síntomas, para prevenir su transmisión y complicaciones posteriores (3). La sintomatología aparece cuando produce enfermedades gastroduodenales o hematológicas (1,3,6). Entre las primeras están la úlcera péptica, CG y el linfoma MALT gástrico (3,6). Las patologías hematológicas causalmente relacionadas son trombocitopenia inmune (PTI), anemia por deficiencia de hierro y de vitamina B12 (6). Las consecuencias finales dependen de las características genéticas y epigenéticas del huésped, de su microbiota gástrica, estilo de vida (alto consumo de sal, bajo consumo de frutas y verduras) y características genéticas de *H. pylori* (10-12). En la Figura 1, se muestran las consecuencias de la infección y la proporción las mismas.

Hasta el momento no es posible identificar los individuos que tendrán enfermedades por *H. pylori*, por lo cual, se recomienda que todos los adultos infectados deben recibir terapia de erradicación (3,6,13). En los niños, se recomienda tratarlos cuando existan entidades clínicas producidas por la infección (14). La gastritis antral aislada se asocia con úlceras duodenales y la corporoantral con úlceras gástricas y CG (11, 12,13,15,16). *H. pylori* es responsable del 90% de los adenocarcinomas de tipo intestinal y algunos casos del tipo difuso (11,14,17). El 10% restante de los CG son secundarios a virus Epstein Barr y a otras causas menos frecuentes que incluyen los cánceres hereditarios (18). A

nivel mundial, *H. pylori* produce más cánceres gástricos que las hepatocarcinomas producidas por el virus hepatitis B y virus hepatitis C juntos (19).

Epidemiología

Es la infección bacteriana más frecuente en el ser humano, afectando por lo menos el 50% de la población mundial (20), con mayor prevalencia en África (79,1%), América Latina (LATAM) y el Caribe (63,4%) y Asia (54,7%) y menos frecuente en Suiza (19%) (20). En las últimas dos décadas, se ha documentado disminución de su prevalencia en Europa (48,8% vs 39,8%) y en Norte América (42,7% vs 26,6%) (19). En América Latina, la prevalencia es 57,7% en niños, 48,3% en adolescentes y 69% en adultos (20). Cuando se compara la prevalencia en las diferentes poblaciones, es mayor cuando las condiciones sanitarias son más deficientes y, al contrario, más baja conforme mejora el estándar de vida (21,22). En naciones industrializadas es más frecuente en los adultos mayores, lo cual probablemente refleja su adquisición en las etapas tempranas de la vida y no una exposición continua, ya que los más jóvenes tienen menor prevalencia (23).

Rutas de transmisión

Pese a haber sido descubierto hace más de 4 décadas (1982), aún no se ha podido establecer con exactitud los mecanismos de su transmisión (24,25). Hay evidencia que el contagio es de persona a persona, fundamentalmente en el ambiente intrafamiliar a través de la ruta fecal-oral, especialmente en los primeros 5 años de vida y en la adolescencia (25). Una mínima cantidad de infección es adquirida en la etapa adulta (25). Durante la infección aguda, *H. pylori* puede ser recuperado en las heces y podría infectar el estómago de un individuo susceptible y más probablemente si tiene hipoclorhidria (25). Las pobres condiciones higiénicas y el nivel socioeconómico bajo son



Figura 1. Consecuencias de la infección por *Helicobacter pylori*.

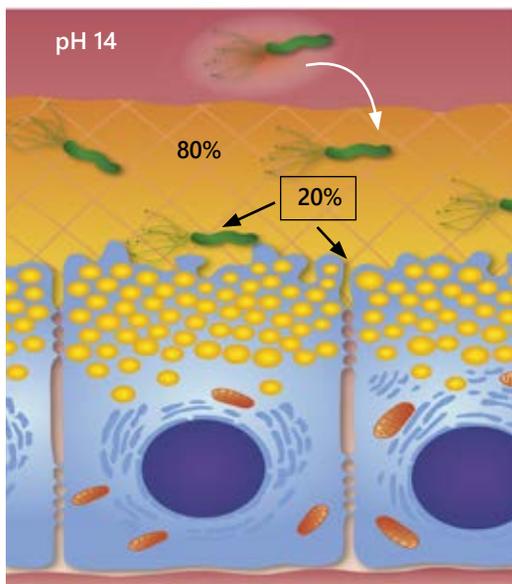


Figura 2. Migración de *H. pylori* hacia el moco gástrico.

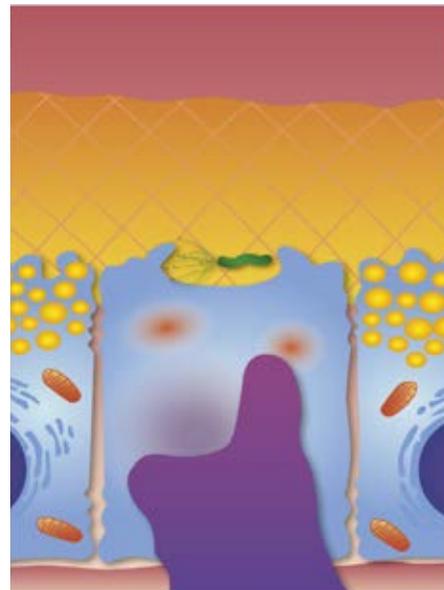


Figura 3. Destrucción progresiva de la mucosa gástrica por *H. pylori*

los los factores más fuertemente asociados con la infección en los menores de edad, así como también su diseminación intrafamiliar ^(24,25). Las madres son muy importantes en la cadena de transmisión a sus hijos pequeños ⁽¹⁾. La transmisión a través de utensilios para comer es muy baja ^(1,25). La cavidad oral y especialmente la placa dental, es un sitio de colonización por *H. pylori*. Sin embargo, su presencia ahí suele ser temporal y no hay evidencia de que pudiera ser albergado de manera permanente ⁽²⁵⁾. Recientemente se ha encontrado que cuando hay caries y la pulpa dental es expuesta, puede permanecer en ella más tiempo ⁽²⁶⁾.

En pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), *H. pylori* puede alcanzar la cavidad oral ^(24,25). Sin embargo, se ha encontrado poca correlación entre presencia de *H. pylori* en el estómago y simultáneamente en la cavidad oral ^(24,25). Aunque la ruta oral-oral teóricamente puede ser la forma más importante de transmisión, probablemente no es la única ^(1,24,25), ya que la ruta gastro-oral también se ha demostrado que transmite esta infección, especialmente en la infancia cuando los infectados presentan vómito ⁽²⁵⁾. Las rutas anal-oral y genital-oral son hipotéticas ^(24,25). Otra forma teórica de transmisión puede ser a través de alimentos contaminados, y especialmente el agua contaminada por las heces, aunque para algunos expertos esta posibilidad es muy remota ya que rara vez es cultivable de esos sitios y la concentración probablemente no tendría la dosis infectante ⁽¹⁾. El agua infectada puede contaminar productos agrícolas y los animales en contacto con agua infectada, al ser consumidos sin las adecuadas medidas de limpieza y desinfección, también podrían transmitir el microorganismo ⁽²⁵⁾. Con la información disponible en la actualidad, se considera que

la principal ruta de transmisión es la fecal-oral junto con la oral-oral, y el factor determinante es el estado socioeconómico en la infancia ^(1,25).

Fisiopatología de la infección

H. pylori ingresa al estómago por vía oral ^(1,24,25). Para poder sobrevivir, debe alcanzar rápidamente la capa de moco, para protegerse del pH ácido del lumen gástrico que oscila entre 1-1.4, así como también de los mecanismos de defensa del huésped ^(25,26). El 80% de los *H.pylori* permanecen en el moco gástrico y el 20% adheridos a sus respectivos receptores epiteliales y uniones intercelulares (Figura 2).

La gastritis producida por *H. pylori* usualmente es asintomática, pero altera la fisiología gástrica y progresivamente produce daño de la mucosa ⁽²⁷⁾. Pese a las altas concentraciones de ácido en el estómago, *H. pylori* lo puede infectar exitosamente, gracias a que posee mecanismos muy especiales que participan sucesiva y simultáneamente para que se establezca en el estómago y progresivamente destruya la mucosa ^(28,29,30) (Figura 3).

Para el proceso de colonización, utiliza tres sistemas básicos muy complejos como son la movilidad, la quimiotaxis y la ureasa ⁽³¹⁻³⁵⁾.

Movilidad. En uno de sus extremos, *H. pylori* tiene 6 flagelos que le permiten movilizarse rápidamente, atravesar el ambiente ácido del estómago y establecerse en la capa de moco ⁽³²⁾. Cuando *H. pylori* sufre mutaciones en los genes que codifican para las proteínas flagelares Fla B, Fli D o Fla A, pierde la capacidad para movilizarse y establecerse en la capa de moco ⁽³³⁾.

Quimiotaxis. Este sistema le permite orientarse para identificar el sitio del epitelio donde están sus receptores y lograr la colonización glandular (33,34). Este proceso se logra por la acción de quimiorreceptores, que son proteínas similares a transductores, que identifican las señales químicas como la mucina, urea, cloruro de sodio, aminoácidos específicos y bicarbonato de sodio, entre otros (35-37). La capacidad para percibir los diferentes estímulos quimiotácticos depende de al menos 10 genes (38).

Ureasa. Esta enzima es fundamental para generar un microambiente alcalino que proteja a *H. pylori* de la acidez luminal (39). La expresión y producción de esta enzima depende de la participación de varios genes (39,40). Por acción de la ureasa, *H. pylori* produce grandes cantidades de amonio a partir de la urea, el cual alcaliniza su microentorno, impidiendo que el ácido lo destruya (39). El amonio generado lo utiliza incorporado a los aminoácidos, como parte del metabolismo del nitrógeno por parte de la bacteria (41). En virtud de los mecanismos previamente mencionados, *H. pylori* logra que sus ligandos se adhieran a sus receptores en la membrana de las células de la mucosa por debajo de la capa de moco (40,41). Además de los factores facilitadores de la colonización, *H. pylori* posee diversas proteínas de la membrana externa (OMPs), las cuales permiten mantener la estructura de la membrana externa y adicionalmente resistir el medio ambiente, similar a otras bacterias gram negativas (42). Cada una de esas proteínas tiene funciones específicas que incluyen el transporte de material a su interior y las que tienen función de adhesinas, interactúan con sus receptores en las células gástricas (41,42). Además, algunas OMPs, son proteínas de expulsión (incluyendo antibióticos) y otras proteínas reguladoras de hierro y lipoproteínas (42). En la Tabla 1, se muestran las principales OMPs (42,43).

Las OMPs también permiten evadir el sistema inmune (42,43) y, adicionalmente, cooperan o interactúan con otros factores de virulencia para la inducción de inflamación o tumores (40-43). Con el conocimiento adquirido sobre estas OMPs, se estudian estrategias terapéuticas incluyendo las vacunas (42,43).

Una vez establecido *H. pylori* en la mucosa gástrica, la patogénesis de la destrucción mucosa involucra factores de virulencia de la bacteria y respuestas inmunológicas del huésped, así como también modificación de la secreción de ácido clorhídrico y cambios profundos en la microbiota gástrica y en el resto del tracto digestivo (8,42,43).

Los factores de virulencia están involucrados en las diferentes patologías (42,43). La proteína Cag A (citotoxina producida por el gen *cag A* o gen asociado a la citotoxina A) y la proteína Vac A (citotoxina vacuolizante) se asocian con el CG y la proteína Dup A está asociada a úlceras duodenales (11). Además de los mecanismos propios de *H. pylori*, el tipo de gastritis también depende de la capacidad de la persona infectada, para producir ácido clorhídrico (11). Los individuos con mayor número de células parietales y por ende productores de mayor cantidad de ácido (hipersecretores), inicialmente tendrán gastritis antral, que se asocia a úlcera duodenal (11). El exceso de ácido de la mucosa oxíntica del cuerpo gástrico impide que sea

colonizada por *H. pylori*, ya que él es inhibido por la acidez extrema (11). En los individuos hiposecretores de ácido, *H. pylori* colonizará tanto el antro como el cuerpo, produciendo gastritis corporo-antral, la cual se asocia a úlcera gástrica y a CG (11,12). A pesar de la intensa reacción inflamatoria inducida por *H. pylori*, así como también la activación del sistema inmune celular y humoral, este microorganismo no puede ser eliminado, ya que está provisto de múltiples y diversos mecanismos y maniobras para evadir el sistema inmune y persistir indefinidamente dentro del estómago (29,30).

Diagnóstico

H. pylori se puede diagnosticar con métodos invasivos (requieren endoscopia y biopsias) y no invasivos (no necesitan endoscopia) (41). La elección de estos depende de las características, los costos, las circunstancias y las necesidades del paciente (41,42). Específicamente, si el paciente necesita una endoscopia digestiva, se deben tomar biopsias, de acuerdo al protocolo de Sidney (dos del cuerpo, dos del antro y una de la incisura) (3,6,8), las cuales se colorean con hematoxilina-eosina (H & E) y si *H. pylori* no es identificado junto con la presencia de polimorfonucleares, se hace tinción de Giemsa o coloraciones de plata (42). Con el protocolo de Sidney, adicionalmente el paciente podrá estratificarse de acuerdo a la severidad de la atrofia con el método de OLGA (*Operative Link Gastritis Assesment*) o de la metaplasia intestinal con el método OLGIM (*Operative Link Intestinal Metaplasia*) (6). En la Tabla 2 se muestran los diferentes métodos actualmente utilizados para el diagnóstico de *H. pylori* junto con su sensibilidad y especificidad reportada (41-44).

Tabla 1. Proteínas de la membrana externa (OMPs) de *H. pylori*.

Proteína	Característica	Función o efecto
OipA	Adhesina, proteína inflamatoria exterior	- Adhesión a células mucosas gástricas - Induce inflamación con aumento de IL-8 - Daño mucoso, - Úlcera duodenal
BabA	Adhesina	- Unión a antígenos Lewus B y H-1, presentes en las células epiteliales del estómago
SabA	Adhesina	- Unión a antígeno LeX . - Aumenta después de la colonización inicial mediada por BabA
AlpA y Alp B		- Inflamación con aumento de IL-8 e IL-6
HopQ	Adhesina, tiene dos subtipos I y II.	- Activa T4SS, sistema de secreción tipo IV, que facilita la inyección de la proteína Cag A, al interior de la célula epitelial. - no se sabe si induce alguna enfermedad específica.
Hom	Adhesina. Comprende de cuatro OMPs: Hom A, Hom B, Hom C y Hom D.	- Induce inflamación con aumento de IL-8 y otros factores inflamatorios. - La Hom B, se asocia con úlceras pépticas en niños y adolescentes, pero no con cáncer gástrico. - La Hom A, está asociada con gastritis y no con úlceras.

Tabla 2. Métodos diagnósticos para *H. pylori*.

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Uso
Prueba rápida de ureasa	80-95	97-99	Requiere biopsia gástrica. Rápido. Puede tener falsos negativos en contexto de uso de IBP, antibióticos, bismuto o hemorragia digestiva. Permite erradicar rápidamente. No se recomienda para evaluar la erradicación
Histología	>95 Uso de IHQ aumentaría sensibilidad	> 95	Biopsias protocolizadas que permiten evaluar la gastritis y presencia de <i>H. pylori</i> . Disminuye con uso de IBP. Múltiples tinciones. Se puede agregar inmunohistoquímica en casos puntuales.
Cultivo	60 (Variable)	98-100	Laborioso, caro y poco disponible en nuestro medio. Permitiría evaluar susceptibilidad antibiótica
PCR	97-100	98	Permite identificar genes específicos de la bacteria y además evaluar susceptibilidad antibiótica. Algunos consideran que podría ser el <i>gold standard</i>
Prueba de aire espirado con urea marcada	96-97	93-96	Muy buena sensibilidad y especificidad. Se deben suspender IBP 2 semanas previo al examen dado que disminuyen la sensibilidad Se usa pre/post tratamiento
Prueba serológica	55,6-100	58,7-96,83	Varía según el kit usado. No detecta solo infección activa. No puede usarse para monitorización de erradicación
Antígeno en deposiciones <i>H. pylori</i>	83	87-94	Existen pruebas que usan inmunoensayos enzimáticos y otros inmunocromatográficos. Fácil de implementar. Se puede usar pre/post tratamiento

IHQ = inmunohistoquímica; IBP = inhibidores de bomba de protones.

Adaptado de: Comparación de los distintos métodos diagnósticos: Javier Chahuán A., Margarita Pizarro R., Luis A. Díaz P., Alejandro Villalón F. y Arnoldo Riquelme P. Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* Gastroenterol. latinoam 2020; Vol 31, N° 2: 98-106

Tratamiento de *H. pylori*

La erradicación de *H. pylori*, a nivel mundial, solo sería posible con una vacuna, la cual aún no está disponible. Teniendo en cuenta que *H. pylori* siempre produce gastritis crónica y consecuencias potenciales, hay acuerdo universal de ofrecer tratamiento a todos los infectados ^(3,6,9) y además porque al curarlo hay diversos beneficios, incluyendo la disminución en la incidencia y mortalidad por CG en 40% ^(45,46). En la Tabla 3 se resume los efectos de la erradicación de *H. pylori* en ciertas condiciones clínicas.

Tabla 3. Impacto de la erradicación de *H. pylori* ^(3,6,8,12,44,51,54).

Condición clínica	Efecto de erradicación
Úlceras pépticas gastroduodenales por <i>H. pylori</i>	Cicatrizada la úlcera y reduce sus recurrencias
Uso de AINEs o aspirina	Reduce el riesgo de úlceras pépticas y el sangrado de estas.
Uso crónico de IBP, por ejemplo en ERGE	Disminuye el riesgo de que la gastritis antral se convierta en gastritis corporo-antral (pan-gastritis) al avanzar proximalmente hacia el cuerpo gástrico.
Linfoma MALT de bajo grado	Curación de la enfermedad confinada a la mucosa (Lugano 1-2) y que no tenga la mutación API2-MALT1, (78 vs 22%)
Gastritis crónica OLGA/OLGIM 0-II	Cura la gastritis crónica, puede regresar la atrofia del cuerpo gástrico. Detiene la progresión de la inflamación y el daño crónico de la mucosa reduciendo el riesgo de CG. En OLGA/OLGIM III y IV, también disminuye el riesgo de CG, aunque en menor proporción que en los estadios menos severos (0-II)
Dispepsia por <i>H. pylori</i>	Desaparición de la dispepsia en 1 de cada 14 pacientes, en el seguimiento de 6-12 meses. Se desconoce si la mejoría se debe a la desaparición de <i>H. pylori</i> o al efecto de los antibióticos sobre la disbiosis ocasionada por <i>H. pylori</i>
Historia familiar de CG	Reduce riesgo de CG
Anemia ferropénica, anemia megaloblástica, trombocitopenia inmune	Mejoría de las anemias y del recuento de plaquetas
Bypass gástrico en Y de Roux	Teniendo en cuenta que el 90% del estómago, permanece lejos del alcance la endoscopia alta de rutina, consideramos pertinente erradicar <i>H. pylori</i> , para disminuir en el futuro, el riesgo de CG y de úlceras pépticas y sus complicaciones
Cáncer gástrico	La erradicación disminuye la incidencia y mortalidad por CG

OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) es la forma de evaluar la extensión de la atrofia del estómago cuando se toman 5 biopsias (dos del cuerpo, dos del antro y una de la incisura angularis) y OLGIM es la forma de determinar la extensión de la metaplasia intestinal (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment). AINEs = antiinflamatorios no esteroideos. ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico. IBP = inhibidores de bomba de protones.

La magnitud de la disminución del riesgo de CG depende de la severidad de la atrofia y de la metaplasia al momento de la curación. En 2024, hay suficiente evidencia sobre la disminución del riesgo del CG al curar *H. pylori*. Un trabajo en las islas Matsu de Taiwan ⁽⁴⁷⁾ demostró que la erradicación masiva *H. pylori*, disminuye la incidencia de CG en 53% y la mortalidad en 23%. Cuando se cura la enfermedad tempranamente, antes de que exista atrofia o metaplasia, el impacto en la prevención del CG es mayor ^(45,48). Eliminar la infección en estados iniciales (gastritis leve, sin atrofia ni metaplasia), previene el CG en 75% versus 35% cuando

Tabla 4. Pilares del tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Tratamiento	Beneficio
<p>Duración del esquema por 14 días Una excepción es el comprimido único (tetraciclina, metronidazol, bismuto) que podría utilizarse por 10 días.</p>	<p>Permite que los antibióticos puedan llegar a todos los sitios de crecimiento de <i>H. pylori</i> (nichos y santuarios) y tengan suficiente tiempo de exposición. De esa manera se evita que las colonias "durmientes" reaparezcan. Además, la inhibición adecuada de ácido con los IBPs convencionales se logra después de 3-4 días.</p>
<p>Utilizar 4 medicamentos, asociando uso de bismuto a las terapias de erradicación Excepto cuando se utiliza terapia dual con altas dosis de amoxicilina y de IBP o terapia triple con rifabutina.</p>	<p>El uso simultáneo de antibióticos permite el sinergismo entre ellos La amoxicilina es un antibiótico al cual rara vez <i>H. pylori</i> desarrolla resistencia (no tiene beta lactamasa) y su actividad es dependiente de un pH no ácido. También rara vez <i>H. pylori</i> hace resistencia a tetraciclina, furazolidona o bismuto.</p>
<p>Utilizar la máxima inhibición de ácido Dosis altas de IBP definida como 54 a 128 mg equivalentes de omeprazol dos veces al día. Uso de PCABs como alternativa.</p>	<p>A mayor pH gástrico, mayor replicación de <i>H. pylori</i> y mejor actividad de amoxicilina, claritromicina y levofloxacina.</p>
<p>No utilizar macrólidos o quinolonas si el paciente los ha utilizado previamente para otras infecciones o para erradicar <i>H. pylori</i></p>	<p>Cuando el paciente ha recibido esos antibióticos en dosis insuficientes y no es erradicado, desarrolla resistencia secundaria a los mismos.</p>
<p>Utilizar los esquemas que en cada país o región hayan tenido éxito</p>	<p>Los metaanálisis y guías internacionales no siempre funcionan en todos los países. Es importante tener datos locales para guiar el tratamiento de la infección por <i>H. pylori</i>.</p>

IBP = inhibidores de bomba de protones.

la gastritis está avanzada ^(45,48). Un reciente metaanálisis de Cochrane encontró que la curación de *H. pylori* disminuye la incidencia de CG en 46% (IC 95% 40-72) y la mortalidad en 39% (IC 95% 40-92) ⁽⁴⁶⁾. Un trabajo americano en el Hospital de Veteranos demostró que la erradicación verificada de *H. pylori* disminuyó la incidencia de CG en 76%, comparado con individuos no tratados (HR 0,24) ⁽⁴⁹⁾. En Japón también se han encontrado resultados similares, cuando se erradica *H. pylori* como estrategia para prevención primaria de CG, disminuyendo la incidencia en 66% (OR 0,34, IC 95%: 0,25-0,46) y para CG metacrónico 58% (OR 0,42; IC 95%: 0,35-0,51) ⁽⁵⁰⁾. El Consenso Global de Taipei, recomienda "fuerte a favor", erradicar *H. pylori* para disminuir el riesgo de CG ⁽⁸⁾.

Recomendaciones para el tratamiento de *H. pylori*

Por la alta resistencia de *H. pylori*, debido al uso indiscriminado de los antibióticos ^(6,51,52,53) y adicionalmente a la utilización de esquemas ineficaces, actualmente se han hecho recomendaciones para erradicar *H. pylori* ^(51,54-57), incluyendo además que los esquemas utilizados tengan

Tabla 5. Antibióticos para erradicar *H. pylori*.

Antibiótico	Mecanismo y comentarios
Amoxicilina	Antimicrobiano bactericida, derivado de la penicilina. Interfiere con la síntesis de la pared bacteriana. Tiene excelente liberación en el estómago. La periodicidad recomendada es 3-4 veces al día con lo cual se mantienen los niveles sanguíneos durante 24 horas. Administrada cada 12 horas, produce picos altos post administración, pero ausencia del medicamento durante muchas horas. Actúa mejor en pH no ácido. Resistencia muy rara (0-2%).
Tetraciclina	Se une al RNA ribosomal, subunidad 16S, inhibiendo la síntesis de proteínas. Dosis 500 mg 3-4 veces al día. Al igual que la amoxicilina, <i>H. pylori</i> rara vez es resistente a Tetraciclina. Resistencia informada 0-2%.
Claritromicina	Macrólido bacteriostático. Tiene mejor biodisponibilidad que otros macrólidos en la capa de moco gástrico. Dosis 500 mg dos veces al día. Actúa mejor en un pH no ácido. A nivel mundial se ha reportado resistencia superior al 15%
Metronidazol	Antimicrobiano nitroimidazol, bactericida. Es una prodroga que necesita activarse dentro de la célula blanco mediante la transferencia de 1-2 electrones formando radicales e imidazoles que causan daño letal al DNA y estructuras subcelulares. No es afectado por el pH gástrico. Dosis 500 mg tres o 4 veces al día. A nivel mundial, altas tasas de resistencia. En LATAM, resistencia superior al 70-80%. Con dosis de 1 500 mg o más, se vence la resistencia.
Bismuto	Subsalicilato de bismuto: tabletas de 262 mg tres veces al día. <i>H. pylori</i> no hace resistencia al Bismuto. Puede producir oscurecimiento de las heces y de la mucosa oral, que desaparece al dejar de tomarlo.
Quinolonas	Bactericidas. Levofloxacina (500 mg 1 vez al día), Sitafoxacina (100 mg 2 veces al día), Gatifloxacina, Moxifloxacina (400 mg 1 vez al día). Mundialmente se ha reportado altas tasas de resistencia (20-25%). En 2017, la FDA ⁽⁵⁸⁾ y la agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁽⁵⁹⁾ , realizaron alertas por efectos adversos graves (hipoglucemia severa, lesiones de tendones, músculos y articulaciones, somnolencia y depresión). No se recomiendan en primera línea excepto si no hay otras alternativas.
Furazolidona	Es excelente para las terapias de rescate cuando tres o cuatro esquemas previos han fracasado. Dosis 100 mg tres veces al día. Resistencia menor a 3%.
Rifabutina	Es una rifampicina. Bactericida; dosis 150mg 2 veces al día ⁽⁶⁰⁾ . Rara vez hay resistencia asociada (0,6-1,3%) ⁽⁶⁰⁾ . Tradicionalmente, se ha recomendado como terapia de rescate. Sin embargo, en 2019, la FDA la aprobó como terapia de primera línea ^(61,62) .

eficacia de 95% por protocolo (PP) y de 90% por intención de tratar (ITT) ⁽⁶⁾. Los pilares del tratamiento de *H. pylori* se muestran en la Tabla 4.

Antibióticos

Los antibióticos utilizados contra *H. pylori* se muestran en la Tabla 5.

Impacto de la profunda inhibición de la secreción de ácido

H. pylori tiene máxima replicación con pH entre de 6-7 y no se replica en un pH ácido ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. Por el contrario, en un

Tabla 6. Efectos de variaciones del pH sobre *H. pylori*.

Niveles de pH	Efectos
pH ácido	Disminuye actividad de amoxicilina, claritromicina y levofloxacina ^(70,71) .
Supresión de HCl	Mayor concentración de los antibióticos al disminuir el volumen de distribución de los mismos ^(63,64) .
pH de 3-6	No replicación de <i>H. pylori</i> , surgimiento de formas cocoides resistentes a los antibióticos.
pH de 6-7	Replicación <i>H. pylori</i> , mejor actividad antibiótica.

pH ácido, pasa a formas cocoides que son resistentes a antibióticos ⁽⁶⁵⁾. Los beneficios de elevar el pH gástrico se muestran en la Tabla 6 ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

Las dosis mínimas de inhibidores de bomba de protones (IBP) son 60 mg de omeprazol dos veces al día o equivalentes de otros IBP (lansoprazol 60 mg, esomeprazol o rabeprazol 40 mg, vonoprazan 20 mg) ⁽⁶⁶⁾. En un metaanálisis ⁽⁶⁷⁾ se encontró que, en terapias triples, las dosis altas son más eficaces que las dosis usuales (82% vs 74% p=0,03). En Italia, se ha demostrado que terapias triples con 40 mg de esomeprazol son más eficaces que las mismas terapias con 20 mg ⁽⁶⁸⁾ (81,9% vs 73,9%). Los IBP son metabolizados a nivel hepático por el sistema enzimático CYP2C19 ⁽⁶⁹⁾ y, de acuerdo con la velocidad del metabolismo hay "metabolizadores lentos", "intermedios" "rápidos" y "ultrarápidos" ⁽⁶⁹⁾. En los metabolizadores lentos hay profunda inhibición de ácido, y en los rápidos y ultra rápidos, los IBP son rápidamente metabolizados y por lo tanto poca inhibición de ácido ⁽⁶⁹⁾. Los IBP de primera generación (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol) son metabolizados por este sistema enzimático en contraste con los de segunda generación (rabeprazol, esomeprazol) ^(70,71). Esto explica la ineficacia con IBP de primera generación en muchos pacientes, aunque *H. pylori* fuera sensible a los antibióticos ⁽⁷⁰⁾. Para evitar tales fracasos, se recomienda doblar las dosis de los de primera generación o utilizar los IBP de segunda generación o los bloqueadores competitivos del sitio de unión del potasio de la ATPasa o P-CABs (*Potassium-Competitive Acid Blocker*) que son los medicamentos mas potentes y eficaces para bloquear la secreción de ácido ^(6,72-75). En Latinoamérica se desconoce la prevalencia de los diferentes tipos de metabolizadores de los IBP. Sin embargo, en Colombia más del 80% de la población son metabolizadores rápidos y ultra-rápidos ⁽⁷¹⁾. La actividad antisecretoria de los P-CABs es independientes de sistema CYP2C19, ya que son metabolizados por un sistema enzimático diferente (CYP3A4) ^(72,73). Diversos estudios han demostrado que vonoprazan, un P-CAB, es superior a los IBP de primera generación en la erradicación de *H. pylori* ^(73,74) y al respecto se han realizado estudios en Europa y Estados Unidos ^(72,75). En agosto de 2022, la FDA aprobó vonoprazan como parte del tratamiento de *H. pylori*. Tegoprazan ha sido aprobado en México, Chile y Perú y está pendiente su

aprobación en Colombia, a dosis de 50 mg dos veces al día durante 14 días con combinación con terapia cuádruple o terapia dual. También en algunos países de Latinoamérica se ha aprobado Fexuprazan 40 mg cada 12 horas para esquemas de erradicación de *H. pylori*.

Sales de bismuto

Las sales de bismuto actúan **sinérgicamente** con los otros antibióticos ^(76,77) y actúa de diferentes maneras, incluyendo bloquear el ingreso de protones al citoplasma de *H. pylori*, aumetando su pH interior y con ello su replicación. Además, tiene efecto antibiótico contra *H. pylori* por diferentes mecanismos ⁽⁷⁸⁾. Esto podría ayudar a explicar que la adición de bismuto a las terapias triples convencionales de 14 días con claritromicina o levofloxacina aumenta la eficacia en 30 a 40% ^(76,79,80). En España ⁽⁸⁰⁾, se encontró que, con adicionar bismuto dos veces al día, a la terapia triple con levofloxacina se obtuvo éxito de 91% (IC 95% 87-95%), así como también con terapia triple con claritromicina logrando efectividad del 90% ⁽⁸¹⁾.

Esquemas de erradicación

Los diferentes esquemas se construyen combinando varios medicamentos y se clasifican como terapias duales, triples, cuádruples, secuenciales, concomitantes, híbridas y, dependiendo del momento en que se utilicen, como primera, segunda, y tercera línea y terapias de rescate o salvamento (Tabla 7).

Terapias de primera (iniciales), segunda y tercera línea

El arsenal de antibióticos es limitado para tratar *H. pylori* y el panorama se dificulta por el aumento constante de su resistencia a los mismos. Desde los comienzos del descubrimiento de *H. pylori*, el tratamiento de esta infección ha sido empírico y no basado en pruebas de susceptibilidad, como se hace en las demás infecciones, y eso explica que el éxito sea menor que en las otras ⁽⁵⁵⁾.

Las terapias se clasifican como de primera línea (inicial), de segunda línea y de tercera línea, según el momento de su administración. Terapias de salvamento o de recate

Tabla 7. Esquemas de erradicación ^(1,6,44,80-82).

Terapias disponibles	Comentarios
Cuádruple clásica (14 días)	IBP (esomeprazol 40 mg u otro IBP en dosis equivalentes) 30 minutos antes del desayuno y cena + metronidazol (500 mg cada 8 horas) + Tetraciclina (500 mg cada 6 horas) + Bismuto subsalicilato (550 mg cada 6 horas). Eficacia 90-95%. En Asia se demostró que el bismuto dos veces al día, es tan eficaz como cuatro veces al día. La tetraciclina se puede cambiar por amoxicilina 1 gramo tres veces al día y es igualmente eficaz. Recientemente se ha demostrado que terapias cuádruples administradas dos veces al día, tienen eficacia similar a 4 veces al día (93,9% vs 92,9%) ⁽⁷⁵⁾ .
Cuádruples nuevas (38)	<p>a) IBP cada 8 horas + Amoxicilina 1 gramo cada 8 horas + Tetraciclina 500 mg cada 8 horas + Subsalicilato de Bismuto 262 mg cada 8 horas.</p> <p>b) IBP cada 8 horas + Amoxicilina 1 gramo cada 8 horas + Metronidazol 500 mg cada 8 horas + Subsalicilato de Bismuto 262 mg cada 8 horas. Con ambas se ha encontrado eficacia superior a 90%.</p>
Híbrida	Se administra durante 14 días una terapia dual con amoxicilina más IBP y en la última semana se adicionan dos antibióticos. La híbrida reversa consiste en cambiar los antibióticos adicionales para la primera semana. Los dos antibióticos adicionales no deber ser claritromicina o metronidazol por la alta tasa resistencia a ambos. En Colombia hemos investigado una híbrida que en la última semana adiciona Subsalicilato de Bismuto 2 tabletas dos veces al día y doxiciclina 100 mg dos veces al día ⁽⁷⁶⁾ . Este esquema logró eficacia 86% (como 2da o 3ra tercera línea) y 91% como terapia de primera línea.
Cuádruples con claritromicina o levofloxacina	IBP cada 12 horas + Amoxicilina 1 gramo cada 8 horas + Claritromicina 500 mg cada 12 horas (o levofloxacina 500 mg/1 vez al día) + Subsalicilato de bismuto 2 tabletas con desayuno y comida. A pesar de la resistencia a claritromicina o levofloxacina, la adición de bismuto, incrementa la eficacia 20-30%, alcanzando un éxito satisfactorio.
Terapia triple con rifabutina durante 14 días	Rifabutina 50 mg tres veces al día + amoxicilina 1 gramo tres veces al día + esomeprazol 40 mg tres veces al día por 14 días ⁽⁶²⁾ . La eficacia como tratamiento de primera vez fue 83,8% (IC 95% 78,4% a 88%). Recientemente este esquema fue aprobado en USA (Talicia®), como terapia empírica de primera línea. La presentación comercial son cápsulas con rifabutina 12.5 mg, amoxicilina 250 mg, omeprazol 10 mg. La posología son cuatro cápsulas juntas tres veces al día (cada 8 horas).
Terapia Dual amoxicilina o tetraciclina más IBP	<p>Amoxicilina 1 gramo tres veces al día más IBP tres veces al día (media hora antes de cada comida). En primera línea y como rescate ha tenido eficacia superior a 90%. El interés en esta terapia se debe a que <i>H. pylori</i> rara vez es resistente a amoxicilina y el pH no ácido permite una mejor actividad de este antibiótico.</p> <p>Otra terapia dual recientemente publicada es Vonoprazan 20 mg dos veces al día más tetraciclina 500 mg tres veces al día, si el peso es menor a 70 Kg, o 500 mg cada seis si el peso es de \geq 70 kg. Fue eficaz en 93,5% de los pacientes. Útil como primera línea o como rescate ⁽⁸³⁾. En nuestros países no hay vonoprazán y podría reemplazarse por Esomeprazol 40 mg media hora antes de cada comida por 14 días. Esta terapia sería una de las elecciones en pacientes alérgicos a la penicilina.</p>
Concomitantes	Consiste en la utilización de IBP más amoxicilina, claritromicina y metronidazol. Cuando hay alta tasa de resistencia simultánea a claritromicina y a metronidazol (resistencia dual), no es recomendable porque uno estos antibióticos, se estaría suministrando de manera innecesaria ⁽¹²⁾ .

son las terapias utilizadas después de tres tratamientos fallidos. Idealmente el primer tratamiento debería elegirse con base en pruebas de susceptibilidad y de esa manera se tendría más eficacia y se evitaría utilizar terapias empíricas sucesivas ⁽⁸⁴⁾. Si una prueba de susceptibilidad demuestra que *H. pylori* es sensible a claritromicina, el tratamiento sería una terapia triple con IBP (dos veces al día) mas claritromicina 500 mg dos veces al día mas amoxicilina (1 gramo tres veces al día por 14 días). Si fuera resistente a claritromicina y sensible a metronidazol, este reemplazaría a la claritromicina y se daría 500 mg tres veces al día por 14 días y si tuviera resistencia dual a claritromicina y a metronidazol y sensible a levofloxacina, entonces sería terapia triple de 14 días con levofloxacina 500 mg una vez al día mas amoxicilina 1 gramo tres veces al día mas IBP antes de desayuno y de cena (idem previo). Si existe resistencia a todos esos antibióticos, la elección sería una terapia cuádruple clásica con bismuto ⁽⁸⁴⁾.

Pese a las ventajas que tendría tratar *H. pylori* con base en pruebas de susceptibilidad, estas no están ampliamente disponibles, ni las basadas en cultivo como tampoco las pruebas moleculares. Por lo tanto, en el mundo real, los esquemas todavía se siguen eligiendo sin estar basadas en pruebas de susceptibilidad, también llamados empíricos. Diversos estudios han encontrado que esos esquemas tienen eficacia similar a los elegidos con base en pruebas de susceptibilidad (90% con ambas terapias) ⁽⁸⁵⁾. Un estudio reciente encontró que la terapia cuádruple durante 14 días, con amoxicilina 1 gramo tres veces al día más bismuto 220 mg dos veces al día, más metronidazol tres veces al día más IBP dos veces al día tuvo eficacia de 95%, estadísticamente similar a 93% de terapias basadas en cultivo ⁽⁸⁶⁾.

Las guías internacionales recomiendan que cuando hay fracasos de terapias previas, las terapias posteriores deberían guiarse por pruebas de susceptibilidad, aunque

la evidencia de esta recomendación no está disponible. Un reciente metaanálisis, el más grande publicado hasta fecha, no pudo demostrar que las terapias guiadas por pruebas de susceptibilidad, son más eficaces que las elegidas empíricamente⁽⁸⁷⁾. Un reciente metaanálisis que incluyó 34 estudios⁽⁸⁸⁾ encontró que el éxito con las terapias basadas en pruebas de susceptibilidad fue inferior al 90% en el 54% de los estudios, mayor al 90% en el 44% de los estudios y superior al 95% sólo en el 14% de los estudios. Con las terapias empíricas la eficacia fue la siguiente: menor al 90% (85% de los estudios), mayor al 90% (15% de los estudios) y superior al 95% (ningún estudio). Este importante estudio deja muchas enseñanzas. En primer lugar, la susceptibilidad de *H. pylori in vitro* no predice eficacia en todos ellos pacientes y, en segundo lugar, las terapias tanto empíricas como guiadas por susceptibilidad deben ser optimizadas.

Con base en lo anterior, mientras se dispone de pruebas de susceptibilidad, las terapias empíricas deben elegirse teniendo en cuenta los patrones de resistencia local a los diferentes antibióticos así como también al uso de antibióticos previos⁽⁶⁾.

Si se tiene en cuenta que *H. pylori* rara vez hace resistencia a bismuto, amoxicilina, furazolidona, rifabutina y tetraciclina, teóricamente las pruebas de susceptibilidad para estos antibióticos no serían necesarias. En cambio, claritromicina, levofloxacina y metronidazol no deberían utilizarse en terapias de primera línea, a menos que se disponga de pruebas de susceptibilidad⁽⁷²⁾. Las diferentes guías coinciden en que cuando la resistencia a claritromicina es menor a 15% y a metronidazol menor a 40%, estos dos antibióticos, podrían utilizarse en terapias empíricas triples durante 14 días, pero adicionándoles bismuto; en caso contrario, no se recomienda utilizarlas en terapias de primera línea.

En LATAM, la resistencia de *H. pylori* a claritromicina y metronidazol está por encima de esos niveles y no sería recomendable utilizar esos antibióticos en terapias de primera línea de manera empírica⁽⁴⁸⁾. Así mismo, cuando el paciente ha recibido tratamiento previo para cualquier infección, incluyendo *H. pylori*, con claritromicina, levofloxacina o metronidazol, estos no deben ser utilizados en terapias posteriores porque *H. pylori* hace resistencia secundaria a los mismos. En cambio, la utilización previa de tetraciclina, amoxicilina, furazolidona o bismuto no impide volverlos a utilizar, ya que *H. pylori* no hace resistencia secundaria^(16,17,50,51,80).

Para LATAM, los esquemas recomendados de primera línea son las terapias cuádruples^(1,6) o la terapia dual con amoxicilina en altas dosis⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. La terapia dual con amoxicilina, como primera línea, tiene eficacia similar a las terapias cuádruples, y con menos efectos adversos^(89,91). Esta terapia dual con amoxicilina también es eficaz como terapia de rescate⁽⁸³⁾, al igual que la terapia dual con tetraciclina⁽⁸³⁾. Recientemente se ha encontrado que, en los pacientes obesos, la terapia dual con vonoprazan, como terapia inicial, tiene eficacia inferior en comparación a los pacientes no obesos⁽⁹²⁾. En los primeros, con un área de

superficie corporal (ASC) >1,723, la tasa de erradicación fue 79,6% versus 90,5% en aquellos con ASC < 1,723 ($p=0,045$). El índice de masa corporal tuvo un comportamiento similar⁽⁹²⁾. Se considera que la menor eficacia puede explicarse por una menor concentración de la amoxicilina, ya que el tejido adiposo tiene 30% de agua y esto hace que en la obesidad haya un volumen de distribución aumentado^(92,93).

Estudios realizados en Argentina han mostrado que en los pacientes obesos la terapia cuádruple concomitante de 14 días es significativamente menos eficaz en los pacientes obesos (88% efectividad en pacientes con normopeso vs 69% en obesos, valor $p < 0,01$, OR 3,1)⁽⁹⁴⁾. Cuando las dosis de antibióticos se ajustaban de acuerdo al peso del paciente (peso ajustado) se lograba aumentar las tasas de erradicación en un 86% de los pacientes tratados con peso ajustado vs 66 % en dosis fijas (valor $p < 0,05$, RR 1,31)⁽⁹⁵⁾, datos similares cuando solo se ajustó las dosis de amoxicilina a 50 mg/kg de peso⁽⁹⁶⁾. Se recomienda suministrarla en dosis divididas cada seis horas, en vez de dos veces al día⁽⁹⁷⁾. Un estudio chileno demostró que administrada dos veces al día, la concentración inhibitoria mínima (1 µg/mL) se logra durante el 45.8% de 24 horas, en contraste con 83,3% si se da en cada seis horas⁽⁹⁸⁾. Si se formula cada 8 horas debe indicársele al paciente que las horas serían 7 am, 3 pm y 11 pm. Si es cada seis horas, correspondería 6 am, 12 am, 6 pm y 12 pm. Recientemente en Tailandia, se encontró que amoxicilina 4 veces al día tenía mayor tasa de éxito que dos veces al día (OR 3,05, IC 95% 1,10-8,41, $p=0,032$)⁽⁹⁹⁾.

Recientemente se investigó la terapia dual en 108 pacientes (esomeprazol 40 mg antes de cada comida + amoxicilina 1 gr cada 8 horas: 7 am, 3pm y 11pm)⁽¹⁰⁰⁾. Por intención de tratar (ITT) se obtuvo una tasa de erradicación de 86,2% (IC 95% 79,9-94,4) en pacientes sin tratamiento previo y de 85,7% (IC 95% 71,8-99,5)⁽¹⁰⁰⁾. En un estudio de análisis de eficacia de terapias realizado en Chile⁽¹⁰¹⁾, se observó que la triple terapia estándar (IBP, amoxicilina y claritromicina) obtuvo una tasa de erradicación de 81,9% (IC 95%, 74,4-87,63) en comparación a terapia dual con 88,5% (IC 95% 73,13-95,67), concomitante 93,7% (IC 95% 78,07-98,44) y cuadriterapia con bismuto 97,6% (IC 95% 84,81-99,67). Además, se observó que la tasa de efectos adversos de la triple terapia estándar fue mayor (58,5%; IC 95% 50,66-65,92) en comparación a la terapia dual (35,4%; IC 95% 24,6-48,11) y similar a la cuadriterapia con bismuto (63,4%; IC 95% 47,8-76,64).

Terapias de segunda y tercera línea

Después de uno o dos tratamientos fallidos, los tratamientos de segunda y tercera línea respectivamente podrán elegirse entre las diferentes opciones de la Tabla 7, que no hayan sido utilizados previamente. Las terapias de salvamento (rescate) incluyen cuádruples con furazolidona, cuádruples o triples con rifabutina y terapias duales⁽⁶⁾ (Tabla 8).

En la Figura 4, se propone un algoritmo de tratamiento propuesto. Es importante mencionar que en Argentina se encuentra disponible cápsula única de subcitrate de bismuto

Tabla 8. Terapias de rescate o salvamento.

Terapia	Comentario
Cuádruple con furazolidona (FZLD) 14 días	IBP cada 12 horas + FZLD 100 mg cada 8 horas + Amoxicilina 1 gramo cada 8 horas (o Tetraciclina 500 mg cada 6 horas) + subsalicilato de bismuto dos tabletas con el desayuno y con la comida. Eficacia >90%.
Triple y cuádruple con rifabutina 10-14 días	Rifabutina 150 mg + amoxicilina 1 gramo + IBP todos dos veces al día. Después de cuatro tratamientos fallidos 73% eficacia en Italia. Con la adición de bismuto se logra 96% de eficacia en tratamiento de 10 días ⁽¹¹¹⁾ .
Terapia Dual	Amoxicilina 1 gramo tres veces al día más IBP tres veces al día. Eficacia entre 85-91% ⁽⁷⁸⁾ . Tetraciclina 500 mg 3-4 veces al día más IBP tres veces al día.

140 mg, metronidazol 125 mg y tetraciclina 125 mg, la cual puede ser una alternativa (3 cápsulas cada 6 horas) en conjunto con uso de IBP por 10 días en total, lo que ha mostrado tasas de erradicación de *H. pylori* mayor al 90% en algunos estudios de la vida real ⁽¹⁰²⁾. Luego de una segunda falla de tratamiento, en guías internacionales se recomienda, si se posee la disponibilidad, de realizar test para estudio de resistencia antimicrobiana y orientar la elección del esquema en aquellos casos ⁽¹⁰³⁾.

Pacientes alérgicos a penicilina

En pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda terapia cuádruple con bismuto (IBP, metronidazol, tetraciclina, bismuto) ⁽⁶⁾ o terapia dual con tetraciclina asociado a un P-CAB ⁽⁸³⁾. Si la resistencia a claritromicina es baja (<15%), se podría utilizar una triple terapia con este macrólido más metronidazol e IBP por 14 días ⁽¹⁰⁴⁾. En la Figura 5, se propone un algoritmo de tratamiento para pacientes alérgicos a la penicilina.

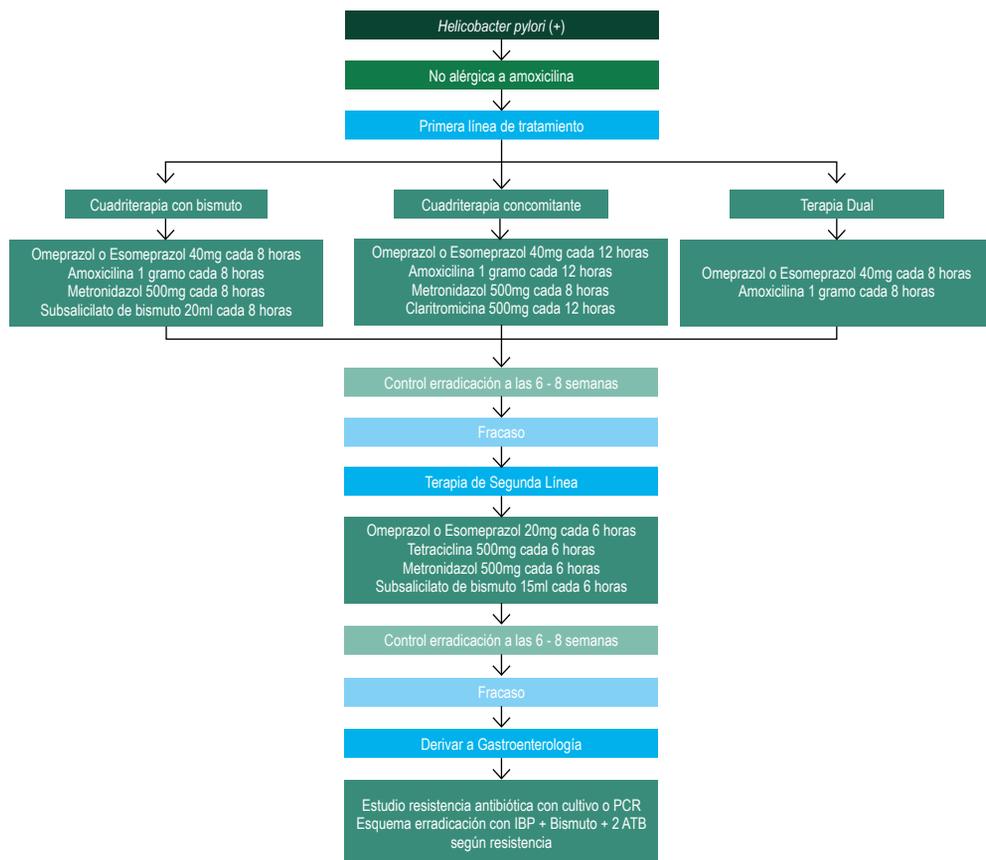


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes no alérgicos a la penicilina. En el caso del subsalicilato de bismuto, 15 mL son equivalentes a 262 mg y 20 mL a 349,3 mg, completando una dosis diaria total de 1,048 mg. Adaptado de Villalon et al. (106).



Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes alérgicos a la penicilina. En el caso del subsalicilato de bismuto, 20 mL son equivalentes a 349,3 mg, completando una dosis diaria total de 1.048 mg. Adaptado de Villalón et al (106).

Efectos adversos

Un reciente estudio europeo que examinó el perfil de eventos adversos (EA) en más de 22 000 pacientes tratados para *H. pylori* (105) hubo EA en el 23% de los pacientes y la terapia peor tolerada fue la cuádruple con bismuto, con 37% de EA. Los EA más frecuentes fueron alteración del gusto (7%), diarrea (7%), náuseas (6%) y dolor abdominal (3%). Sin embargo, la mayoría de los efectos adversos fueron leves (57%), severos (6%) y serios sólo en el 0,08%. En la mayoría de los casos, los EA ocurrieron mientras el paciente tomaba los medicamentos. El 97% de los pacientes cumplió con los diferentes esquemas y solo 1,3% suspendieron el tratamiento asignado. Junto con la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos, los EA contribuyen al fracaso terapéutico (106-108).

Probióticos

Hasta el momento no se ha demostrado que el uso de probióticos aumente significativamente la eficacia de los tratamientos (6). El probiótico más utilizado es *Lactobacillus*, y en terapias triples aumenta la eficacia en hasta un 10% (80% vs 70%) (106) y 78% vs 68% (109). En ninguno de esos estudios se logró la eficacia exigida de 90-95%. En las terapias cuádruples, la eficacia de las terapias con probióticos es similares al placebo (97% vs 95%, p=0,4). Pese a que consistentemente se ha demostrado que los probióticos disminuyen los efectos adversos, hasta el momento no se ha demostrado que ese beneficio pueda mejorar el cumplimiento de la terapia (110,111). Tampoco se sabe cuál es la dosis, qué tipo de probiótico, cómo tampoco la temporalidad con el tratamiento con antibióticos (antes o después). Otro aspecto no estudiado es si con los probióticos existe diferencia cuando *H. pylori* es sensible o resistente a

los antibióticos utilizados. Se necesitan mejores diseños de los estudios sobre probióticos y *H. pylori* (111).

Verificación de la erradicación de *H. pylori*

La erradicación debe verificarse después de al menos cuatro semanas de terminar el tratamiento en todos los casos. Es importante verificar siempre la erradicación, ya que en general los diferentes tratamientos no son 100% eficaces (13) y si la infección persiste, continúa el daño progresivo de la mucosa, con el riesgo de que aparezcan las patologías graves y así mismo posibilidad de propagación de la infección (13).

Los métodos recomendados para verificar la curación son los que identifican infección activa como prueba respiratoria de urea (UBT) o antígenos fecales con anticuerpos monoclonales (1,6,22,23,35,44,50). Para ambos es necesario que el paciente suspenda el IBP dos semanas antes y los antibióticos, cuatro semanas antes de realizarlos (6,23,44,50). En países con alta prevalencia de gastritis atrófica, el UBT puede ser falsamente positivo por la existencia de microorganismos ureasa positivos en el estómago. Aunque actualmente en desuso, los antiácidos y anti H2, no es necesario suspenderlos (13). Como se mencionó previamente, las pruebas serológicas no se utilizan para verificar curación porque no identifican infección activa y pueden permanecer positivas muchos meses e incluso años, después de la erradicación de *H. pylori* (6). La endoscopia digestiva alta es el método recomendado cuando está indicada para el seguimiento de la patología inicial (cáncer gástrico temprano tratado endoscópicamente, linfoma MALT gástrico o úlcera gástrica) (51). En la segunda endoscopia, *H. pylori* debe investigarse por histología y no con test de ureasa rápida. Teniendo en cuenta que la

infección es en parches se recomiendan biopsias del cuerpo y del antro⁽¹¹²⁾. En la histología, inicialmente se investiga con hematoxilina y eosina (HE)⁽¹¹²⁾ y si no se detecta, se recomienda utilizar coloración de Giemsa o coloraciones de plata⁽¹¹²⁾. La inmuno-histoquímica es de mucho valor cuando hay inflamación con presencia de polimorfonucleares y la HE o Giemsa son negativas⁽¹¹²⁾. Al igual que para las pruebas no invasivas, antes de la endoscopia digestiva alta también deben suspenderse los IBP y antibióticos para evitar falsos negativos⁽¹¹²⁾.

Recurrencia de la infección

Globalmente la tasa de recrudescencia o reinfección varía entre 0-12%⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾. En estudio realizado en Latinoamérica⁽¹¹³⁾, se encontró que la tasa de recurrencia en el primer año después de la erradicación fue 11,2 (IC 95% 6,1-16,4) por 100 pacientes año y en los años posteriores fue solamente 6,2 (IC 95% 3,8-8,7). Esta recurrencia temprana probablemente sería recrudescencia⁽¹¹³⁾. Un estudio colombiano encontró que el porcentaje de reinfección fue de 5,8% (5/86) y la tasa anual de reinfección fue de 1,59% (5/313,4 pacientes año x 100)⁽¹¹⁴⁾. El primer caso de reinfección se presentó a los 32 meses y los demás ocurrieron a los 37, 42, 44 y 56 meses de seguimiento. La tasa de reinfección calculada fue 1,8% al año después de 2 años de seguimiento⁽¹¹⁴⁾. En un reciente metaanálisis se encontró que el tratamiento a todo el grupo familiar reduce la tasa de recurrencia probablemente al eliminar la fuente de transmisión dentro del hogar⁽¹¹⁷⁾. En los niños, el tratamiento de todo el grupo familiar tuvo mayor tasa de erradicación que tratar solo al infectado, en cambio no tuvo efecto entre los esposos. Los autores consideran que la discrepancia se debe a que *H. pylori* se adquiere fundamentalmente en la infancia y rara vez en la etapa adulta⁽¹¹⁵⁾.

Adultos mayores

Con frecuencia existe la duda de si los adultos mayores (≥ 65 años) deberían recibir tratamiento. Diversos estudios han demostrado el beneficio de curar la infección en ese grupo etario, con respecto a disminuir el riesgo y mortalidad por CG⁽¹¹⁶⁾. Recientemente en Japón se encontró que los mayores de 80 años, representan el 9% de la población, sin embargo, contribuyeron con el 50% de las muertes por CG en 2020⁽¹¹⁷⁾. Teniendo en cuenta lo anterior, la edad no es impedimento para el tratamiento y los adultos mayores también deben recibir terapia de erradicación y en esto coincidimos con otros expertos⁽¹⁵⁾.

Conclusión

Las consecuencias de la infección por *H. pylori* en Latinoamérica son relevantes, lo que se refleja en las altas tasas de prevalencia⁽²⁰⁾ dentro de la región y también en la persistencia del CG en algunos países⁽¹¹⁸⁾. Por lo anterior, es importante utilizar las herramientas de mejor rendimiento para establecer el diagnóstico de la infección y, por sobre todo, adoptar políticas públicas adecuadas para asegurar el acceso oportuno a una terapia que tenga una tasa de

erradicación acorde a las recomendaciones internacionales en relación a las tasas de resistencia a claritromicina que pueda existir en cada uno de los países que constituyen esta región⁽⁶⁾.

La resistencia antimicrobiana ha establecido dificultades respecto a la elección de los esquemas. Optimizar la conducta en pacientes que fallan a terapias de erradicación previas es un desafío. Por otro lado, se ha demostrado que la conducta clínica en relación a la elección de los tests diagnósticos, esquema de erradicación y confirmación de erradicación es heterogénea. En estos casos, la presencia de datos y registros locales respecto al diagnóstico y manejo de la infección por *H. pylori* facilita la optimización de estas conductas y otorga soluciones a estos problemas, tal como el registro europeo de *H. pylori* lo ha logrado en aquel continente⁽¹¹⁰⁾.

Agradecimientos

A Valentina Riquelme por el diseño de las figuras y tablas adaptadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Katellaris P, Hunt R, Bazzoli F, Cohen H, Fock KM, Gemilyan M, et al. *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Guideline. *J Clin Gastroenterol*. 2023;57(2):111-126. doi: 10.1097/MCG.0000000000001719.
- Cardos AI, Maghiar A, Zaha DC, Pop O, Fritea L, Miere Groza F, et al. Evolution of Diagnostic Methods for *Helicobacter pylori* Infections: From Traditional Tests to High Technology, Advanced Sensitivity and Discrimination Tools. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):508.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64:1353-67.
- Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007;445(7130):915-918.
- Warren RJ, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli in gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1:1273-5.
- Malfetheriner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- Bessède E, Mégraud F. Microbiota and gastric cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022; 86:11-7.
- Liou JM, Malfetheriner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*. 2020;69(12):2093-2112.
- IARC *Helicobacter pylori* Working Group 2014. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8) [Internet]. Ginebra: WHO; 2014 [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>
- Engstrand L, Graham DY. Microbiome and Gastric Cancer. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):865-873.
- Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18): 5191-5204.

12. Jaroenlapnopparat A, Bhatia K, Coban S. Inflammation and Gastric Cancer. *Diseases*. 2022;10:35.
13. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF, et al. Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:992-1002.
14. Aguilera Matos I, Diaz Oliva SE, Escobedo AA, Villa Jiménez OM, Velazco Villaurrutia YDC. *Helicobacter pylori* infection in children. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000679.
15. Gong H, Xu HM, Zhang DK. Front Cell Focusing on *Helicobacter pylori* infection in the elderly. *Infect Microbiol*. 2023;13:1121947.
16. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter*-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:123-144.
17. Assumpção PP, Barra WF, Ishak G, Coelho LGV, Coimbra FJF, Freitas HC, et al. The diffuse-type gastric cancer epidemiology enigma. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):223
18. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1833-1843.
19. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e180-90.
20. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-analysis *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429.
21. Curado MP, Moura de Oliveira M, de Araújo Fagundes M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2019;60:141-8.
22. Cho J, Prashar A, Jones NL, Moss SF. *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):261-282.
23. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Review: epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl 1):e12635.
24. Pérez G. Infección por *Helicobacter pylori*: mecanismos de contagio y prevención. *Gastroenterol Latinoam*. 2018;29(Supl 1):135-205.
25. Duan M, Li Y, Liu J, Zhang W, Dong Y, Han Z, et al. Transmission routes and patterns of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2023 Feb;28(1):e12945. doi: 10.1111/hel.12945.
26. Iwai K, Watanabe I, Yamamoto T, Kuriyama N, Matsui D, Nomura R, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and dental pulp reservoirs in Japanese adults. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):267. doi: 10.1186/s12903-019-0967-2.
27. Dore MP, Graham DY. Modern approach to the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55 Suppl 1:S14-S21.
28. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biom J*. 2016;39:14-23.
29. Wizenty J, Tacke F, Sigal M. Responses of gastric epithelial stem cells and their niche to *Helicobacter pylori* infection. *Ann Transl Med*. 2020;8(8):568.
30. Backert S, Neddermann M, Maubach G, Naumann M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016;21(Suppl. 1):19-25.
31. Chmiela M, Kupcinkas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl. 1):e12638.
32. Gu H. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol*. 2017;74(7):863-869.
33. Waskito LA, Salama NR, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl. 1):e12516.
34. Roshrosh H, Rohana H, Azrad M, Leshem T, Masaphy S, Peretz A. Impact of *Helicobacter pylori* virulence markers on clinical outcomes in adult populations. *World J Gastroenterol*. 2023;29(1):190-199.
35. Prada CF, Casadiego MA, Freire CC. Evolution of *Helicobacter* spp: variability of virulence factors and their relationship to pathogenicity. *PeerJ*. 2022;10:e13120. doi: 10.7717/peerj.13120.
36. Sharndama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol*. 2022;53(1):33-50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
37. Becker KW, Skaar EP. Metal limitation and toxicity at the interface between host and pathogen. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38(6):1235-1249.
38. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017;22:e12405.
39. Ha NC, Oh ST, Sung JY, Cha KA, Lee MH, Oh BH. Supramolecular assembly and acid resistance of *Helicobacter pylori* urease. *Nat Struct Biol*. 2001;8(6):505-509.
40. Javed S, Skoog EC, Solnick JV. Impact of *Helicobacter pylori* Virulence Factors on the Host Immune Response and Gastric Pathology. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;421:21-52. doi: 10.1007/978-3-030-15138-6_2.
41. Dore MP, Pes GM. What Is New in *Helicobacter pylori* Diagnosis. An Overview. *J Clin Med*. 2021;10(10):2091.
42. Yan H, Hu B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection and Recent Advances. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1305. doi: 10.3390/diagnostics11081305.
43. Dore MP, Graham DY. Modern approach to the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55 Suppl 1: S14-S21.
44. Lee YC, Dore MP, Graham DY. Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Annu Rev Med*. 2022;73:183-195.
45. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med*. 2009;151:121-8.
46. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD005583. doi: 10.1002/14651858.CD005583.pub3.
47. Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, Yen AM, Fann JC, Chiu SY, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2021;70(2):243-250.
48. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150:1113-24.
49. Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: A large cohort study. *Gastroenterology*. 2020;158:527-36.
50. Lin Y, Kawai S, Sasakabe T, Nagata C, Naito M, Tanaka K, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer incidence in the Japanese population: a systematic evidence review. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51(7):1158-1170. doi: 10.1093/jjco/hyab055.
51. Otero W, Buitrago J, Otero L. *Helicobacter pylori*: ¿Cómo tratarla en América Latina en el 2019? *Revista GEN*. 2019;73(3):90-98.
52. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4). doi: 10.1111/hel.12392.
53. Morcillo JA, Otero W, Gómez M. *Helicobacter pylori*: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación. *Rev Col Gastroenterol*. 2018;33(4):437-47.

54. Rugge M, Sugano K, Scarpignato C, Sacchi D, Oblitas WJ, Naccarato AG. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12571.
55. Graham DY. Transitioning of *Helicobacter pylori* therapy from trial and error to antimicrobial stewardship. *Antibiotics* (Basel). 2020;9(10):671. doi: 10.3390/antibiotics9100671.
56. Graham DY, Megraud F. Classification system for *Helicobacter pylori* therapies: Compared and contrasted to traditional infectious disease therapy. *Helicobacter*. 2021;26(1):e12773.
57. Graham DY, Liou JM. Primer for Development of Guidelines for *Helicobacter pylori* Therapy Using Antibiotic Stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):973-983.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.026.
58. Food and Drug Administration. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes [Internet]. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2018 [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>
59. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. *European Medicines Agency*; 2018 [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-and-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-and-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-or-restrictions-quinolone-and-fluoroquinolone-antibiotics_en.pdf
60. Gisbert JP. Rifabutin for the Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection: A Review. *Pathogens*. 2020;10(1):15.
61. Food and Drug Administration. FDA Approves Talicia (omeprazole magnesium, amoxicillin and rifabutin) for the Treatment of *H. pylori* Infection in Adults. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2019 [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-talicia-omeprazole-magnesium-amoxicillin-rifabutin-h-pylori-infection-adults-5098.html>
62. Graham DY, Canaan Y, Maher J, Wiener G, Hulten KG, Kalfus I. Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* Eradication: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(12):795-802.
63. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4). doi: 10.1111/hel.12392.
64. Morcillo JA, Otero W, Gómez M. *Helicobacter pylori*: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación. *Rev Col Gastroenterol*. 2018;33(4):437-47.
65. Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF, Principi M, Barone M, Leo AD. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol*. 2019;25(34):5097-5104.
66. Graham DY, Lu H, Dore MP. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter*. 2019;24:e12554.
67. Villoria A, García P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara. Meta-analysis: High-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:868-877.
68. De Francesco V, Ridola L, Hassan C, Bellesia A, Alvaro D, Vaira D, *et al.* Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line *H. pylori* Eradication. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2016;25:147-150.
69. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:465-80.
70. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1417-1423.
71. Arévalo-Galvis A, Otero-Regino WA, Ovalle-Celis GN, Rodríguez-Gómez ER, Trespalacios-Rangel AA. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: The first report of allele *17. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245401.
72. Howden CW, Graham DY. Recent Developments Pertaining to *H. pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):1-3
73. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, *et al.* Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion*. 2021;102(3):319-325.
74. Miftahussurur M, Pratama Putra B, Yamaoka Y. The Potential Benefits of Vonoprazan as *Helicobacter pylori* Infection Therapy. *Pharmaceuticals* (Basel). 2020;13(10):276.
75. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology*. 2022;163(3):608-619.
76. Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:922-33.
77. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65:870-8.
78. Han Z, Li Y, Kong Q, Liu J, Wang J, Wan M, *et al.* Efficacy of bismuth for antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains eradication: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2022;27(6):e12930.
79. Cao Z, Chen Q, Zhang W, Liang X, Liao J, Liu W, *et al.* Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:1185-90.
80. 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;41:768-75.
81. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Fernandez MC, 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(1):89-98
82. Cho J, Prashar A, Jones NL, Moss SF. *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin N Am*. 2021;50:261-282.
83. Gao W, Xu Y, Liu J, Wang X, Dong X, Teng G, *et al.* A real-world exploratory study on the feasibility of vonoprazan and tetracycline dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in special populations with penicillin allergy or failed in previous amoxicillin-containing therapies. *Helicobacter*. 2023;28(2):e12947. doi: 10.1111/hel.12947.
84. Graham DY, Moss SF. Antimicrobial Susceptibility Testing for *Helicobacter pylori* Is Now Widely Available: When, How, Why. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):524-528.
85. Chen Q, Long X, Ji Y, Liang X, Li D, Gao H, Xu B, *et al.* Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(11):1385-1394.

86. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Chen Q, *et al.* Susceptibility-guided therapy for *Helicobacter pylori* infection treatment failures. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819874922. doi: 10.1177/1756284819874922.
87. Nyssen OP, Espada M, Gisbert JP. Empirical vs. Susceptibility-Guided Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol.* 2022;13:913436. doi: 10.3389/fmicb.2022.913436.
88. Rokkas T, Ekmektzoglou K, Graham DY. Current role of tailored therapy in treating *Helicobacter pylori* infections. A systematic review, meta-analysis and critical analysis. *Helicobacter.* 2023;28(1):e12936.
89. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, *et al.* High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial. *Helicobacter.* 2019;24(4):e12596.
90. O'Connor A, Liou JM, Gisbert JP, O'Morain C. Review: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2019. *Helicobacter.* 2019;24 Suppl 1:e12640.
91. Gao CP, Zhang D, Zhang T, Wang JX, Han SX, Graham DY, *et al.* PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2020;25(4): e12692.
92. Eto H, Suzuki S, Kusano C, Ikehara H, Ichijima R, Ito H, *et al.* Impact of body size on first-line *Helicobacter pylori* eradication success using vonoprazan and amoxicillin dual therapy. *Helicobacter.* 2021;26(2):e12788.
93. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet.* 2010;375:248-251.
94. Laudanno O, Ahumarán G, Thomé M, Gollo P, Khoury M. Erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes obesos pre-cirugía bariátrica. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2020;50(1):40-4.
95. Laudanno O, Gollo P, Ahumarán G, Khoury M, Thomé M, González P. Tratamiento individualizado de erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes obesos precirugía bariátrica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(5):345-7.
96. Laudanno O, Riquelme A, Ahumaran G, Thome M. 268 Efficacy and safety of a tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on high-dose amoxicillin in obese patients. a post-hoc analysis of two multicenter prospective cohort studies. *Gastroenterology.* 2023;164(6):S-47.
97. Moss SF, Shah SC, Tan MC, El-Serag HB. Evolving Concepts in *Helicobacter pylori* Management. *Gastroenterology.* 2024;166(2):267-283
98. Arancibia A, Guttmann J, González G, González C. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980;17:199-202,
99. Aumpan N, Issariyakulkarn N, Mahachai V, Graham D, Yamaoka Y, Vilaichone R. Management of *Helicobacter pylori* treatment failures: A large population-based study (HP treatment failures trial). *PLoS One.* 2023;18(11):e0294403.
100. Buitrago Laguado J, Ruiz Linares C, Otero Regino W. Eficacia de la terapia dual, para erradicar *Helicobacter pylori* en una población colombiana. *Acta Med Col.* 2021;46(4):1-7 doi: 10.36104/amc.2021.2091.
101. Reyes D, Ortiz J, Fuentes-López E, Budnik S, Gándara V, Gallardo A, *et al.* Quadruple therapies are superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* first-line eradication in Chile. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(7):515-23.
102. Tursi A, Franceschi M, Allegretta L, Savarino E, De Bastiani R, Elisei W, *et al.* Effectiveness and safety of Pylera® in patients infected by *Helicobacter pylori*: a multicenter, retrospective, real life study. *Dig Dis.* 2018;36(4):264-8.
103. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: expert review. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1831-41.
104. Viialalón A, Reyes D, Ortiz J, Gándara V, Díaz LA, Chahuán J, *et al.* Tratamiento y manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Latinoam.* 2020;31(3):136-146.
105. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, Castro-Fernandez M, Kupcinskas J, Jonaitis L, *et al.* Adverse Event Profile During the Treatment of *Helicobacter pylori*: A Real-World Experience of 22,000 Patients from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1220-1229. doi: 10.14309/ajg.000000000001246.
106. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, *et al.* Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology.* 1992;102:493-6.
107. Kotilea K, Mekhael J, Salame A, Mahler T, Miendje-Deyi VY, Cadranel S, *et al.* Eradication rate of *Helicobacter pylori* infection is directly influenced by adherence to therapy in children. *Helicobacter.* 2017;22:e12383.
108. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, Kupcinskas L, Bordin D, Pérez-Aisa Á, *et al.* Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: Lessons from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol.* 2022;56(2):e98-e108. doi: 10.1097/MCG.0000000000001482.
109. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Calleja JL, Pérez-Aisa Á, Modolell I, *et al.* Probiotic supplementation with *Lactobacillus plantarum* and *Pediococcus acidilactici* for *Helicobacter pylori* therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter.* 2018;23(5):e12529.
110. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, Gravina AG, Panarese A, Grande G, *et al.* The "three-in-one" Formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter.* 2018;23(4):e12502.
111. Graham DY. Editorial--Avoiding Unethical *Helicobacter pylori* Clinical Trials: Susceptibility-Based Studies and Probiotics as Adjuvants. *Helicobacter.* 2015;20(5):321-325.
112. Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo MT, Torres Amaya M, Pardo R, *et al.* Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30(Suppl. 1):17-33.
113. Corral JE, Mera R, Dye CW, Morgan DR. *Helicobacter pylori* recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9(4):184-193.
114. Otero W, Trespalacios AA, Mercado M. Tasa de reinfección por *Helicobacter pylori* en una cohorte de pacientes colombianos tratados exitosamente con seguimiento superior a 2 años. *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30:53-59.
115. Zhao JB, Yuan L, Yu XC, Shao QQ, Ma J, Yu M, *et al.* Whole family-based *Helicobacter pylori* eradication is a superior strategy to single-infected patient treatment approach: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2021;26(3):e12793. doi: 10.1111/hel.12793.
116. Leung WK, Wong IOL, Cheung KS, Yeung KF, Chan EW, Wong AYS, *et al.* Effects of *Helicobacter pylori* Treatment on Incidence of Gastric Cancer in Older Individuals. *Gastroenterology.* 2018;155(1):67-75
117. Matsushima R, Matsushima S, Kobayashi M, Fujimori K, Sakamoto N, Asaka M. An increasing trend of gastric cancer deaths and inadequate preventive measures in elderly adults. *Helicobacter.* 2023;28(4):e12988
118. Ferreccio C, Rollán A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, *et al.* Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:662-667.