

PROGRAMA DE
EDUCACIÓN MÉDICA
CONTINUA EN
Gastroenterología

Módulo 4

Con el Aval:



PLM[®]
www.medicamentosplm.com.pe



Helicobacter pylori: Epidemiología, diagnóstico y tratamiento en 2020

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*), es una bacteria Gram negativa, micro-aerofílica que sólo infecta el epitelio gástrico^(1,2). En todos los infectados produce gastritis crónica, y es considerada la causa más frecuente de la misma⁽¹⁻⁵⁾. Fue cultivado por primera vez por Warren y Marshall en 1983⁽⁶⁾ rompiendo el dogma tradicional, que consideraba al estómago un órgano estéril, protegido por el ácido clorhídrico. Por este hallazgo y la demostración de que *H. pylori* era la causa de gastritis

crónica y de úlcera péptica, estos investigadores australianos recibieron el premio Nobel de Medicina en 2005.

Por ser *H. pylori* la principal causa, la gastritis crónica, esta entidad, actualmente se considera una patología infecciosa^(1,2). La gastritis crónica, usualmente es asintomática, sin embargo, en el 20 % de los infectados puede aparecer alguna enfermedad⁽²⁻⁴⁾, de las que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Enfermedades producidas por *Helicobacter pylori*

Gastritis crónica	100 % de los infectados. Asintomática.
Úlceras pépticas	10-17 % infectados.
Dispepsia	Dolor en el epigastrio recurrente. Menos del 5 % de los infectados. Se llama dispepsia por <i>H. pylori</i> y el criterio para el diagnóstico es que desaparezca el dolor o el malestar a los 6-12 meses después de erradicar <i>H. pylori</i> . El NNT es 13, es decir, de cada 13 pacientes a quienes se erradica <i>H. pylori</i> , mejora uno de ellos.
Cáncer gástrico	1-3 % de los infectados.
Linfoma MALT gástrico	< 1/100.000 infectados.
Anemia por deficiencia de hierro, anemia por deficiencia de B ₁₂	Prevalencia desconocida.
Trombocitopenia inmune	Prevalencia desconocida.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

Hasta el momento, no es posible identificar qué individuos presentarán cualquiera de esas complicaciones, por lo cual, la recomendación actual es que *H. pylori* siempre debe erradicarse independiente de que el paciente tenga síntomas o no^(1,7). El curso final de la gastritis crónica, depende de factores genéticos del huésped, su microbiota, tipo de *H. pylori*, estilos de vida, etc.^(1,2,8,9).

La gastritis que solo compromete el antro, está relacionada con úlceras duodenales, en cambio la corporoantral, con atrofia y metaplasia intestinal, se asocia con úlceras gástricas y cáncer gástrico⁽⁹⁾. *H. pylori* es el principal factor de riesgo para cáncer gástrico y la principal causa

del mismo, con un riesgo atribuible de 90 %, es decir, que 90% de los CG no se producirían si *H. pylori* no estuviera presente⁽¹⁰⁾. El otro 10 % de los CG son secundarios a virus de Epstein Barr⁽¹⁰⁾. En 1994 la Organización Mundial de la salud (OMS), declaró a *H. pylori*, carcinógeno definido o tipo 1, categorización ratificada en 2009⁽¹¹⁾. Se ha encontrado que *H. pylori*, se asocia positivamente con cáncer de colon⁽¹²⁾ y negativamente con la enfermedad por reflujo gastroesofágico⁽¹³⁻¹⁵⁾ y con la enfermedad inflamatoria intestinal⁽¹⁶⁾. Sin embargo, no se ha demostrado que tenga una relación causal, o protectora con esas entidades, y por el momento solo se considera una “asociación”, positiva o negativa.

EPIDEMIOLOGÍA

H. pylori afecta al 60 % de la población mundial, con mayor prevalencia en África (79.1 %), América Latina y el Caribe (63.4 %) y Asia (54.7 %) y menos frecuentemente en Suiza con 19 %⁽¹⁷⁾. Después del año 2000, la prevalencia fue menor que antes del 2000, tanto en Europa (48.8 % vs 39.8 %) como en Norte América (42.7 % vs 26.6 %)⁽¹⁸⁾. Estas cifras probablemente reflejan el progreso de las condiciones sanitarias. Un reciente estudio de América Latina, concluyó que actualmente para todas las edades la prevalencia es 57.7 %, en niños, adolescentes 48.3 % y 69 % en los adultos⁽¹⁹⁾. *H. pylori* se ha documentado en todo el mundo y en todas las edades y su único reservorio es el estómago humano^(20, 21). Aún, no se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales se transmite por las diferentes rutas consideradas para su difusión⁽²⁰⁾. Diversos estudios han demostrado que su transmisión se inicia en la infancia, en el ambiente del hogar a través de contacto interpersonal estrecho y con la exposición a las mismas fuentes de infección, principalmente en los estratos socioeconómicos bajos⁽²⁰⁻²²⁾. En esos países, la prevalencia de la infección alcanza el 50 % en los mayores de 60 años⁽²²⁾. En países con mejores condiciones sanitarias, la transmisión se relaciona fundamentalmente con la madre⁽²³⁾. Los utensi-

lios compartidos en la infancia durante la alimentación, podrían ser una fuente de infección⁽²⁴⁾. Las probables rutas para la transmisión son “gastro-oral”, “oral-oral” y “fecal oral”. La “gastro oral” sería la forma de transmisión a través del vómito durante la infancia en ambientes con bajas condiciones sanitarias o hacinamiento⁽²⁵⁾.

La transmisión “oral-oral” sería fundamentalmente a través de la saliva de la madre al niño⁽²⁶⁾, aunque en los adultos esta forma no se considera importante⁽²⁷⁾. Aunque la ruta “fecal-oral” se considera que puede estar involucrada y el DNA de *H. pylori* ha sido detectado en las mismas, el cultivo a partir de estas no ha sido exitoso, ya que, en ese ambiente, se encuentra fundamentalmente en la forma cocoide que no es cultivable⁽²⁸⁾. Los niños de las comunidades que tienen suministro externo de agua, o que consumen vegetales crudos, irrigados con aguas contaminadas, no tratadas, tienen mayor prevalencia de *H. pylori*^(29,30).

Independientemente de la ruta, cuando *H. pylori*, infecta el estómago, permanecerá ahí, durante toda la vida del individuo, a menos que sea erradicado con antibióticos o induzca atrofia o metaplasia extensas, en las cuales no puede sobrevivir^(1,2).

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

FISIOPATOLOGÍA

Diversos mecanismos participan sucesiva y simultáneamente para que *H. pylori* se establezca en el estómago y progresivamente destruya la mucosa^(31,32). Al ingresar al estómago, para poder sobrevivir, debe alcanzar rápidamente la capa de moco, en el cual, se protege del pH ácido y de los mecanismos de defensa del huésped^(31, 32). 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 los genes flagelares Fli B, Fli D o Fli 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 quimio-receptores, 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 dependen de por lo 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 ligando 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 que facilitadores de la colonización, *H. pylori* posee diversas “proteínas de la membrana externa” (“OMPs”), las cuales similar a otras bacterias Gram negativas, permiten mantener la estructura de la membrana externa y adicionalmente resistir el medio ambiente⁽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 2, se muestran las principales OMPs^(42, 43).

Tabla 2. Proteínas de la membrana externa (OMPs) de *H. pylori*

OipA	Adhesina y proteína inflamatoria exterior. Permite adhesión a células mucosas gástricas, induce inflamación con aumento de IL-8, daño mucoso, ulcera duodenal.
BabA	Adhesina que se une a antígenos Lewus B y H-1, presentes en las células epiteliales del estómago.
SabA	Adhesina. Se une a antígeno Le ^x . Se aumenta después de la colonización inicial mediada por BabA
AlpA y Alp B	Adhesinas y promotoras de inflamación con aumento de IL-8 e IL-6
HopQ	Es una adhesina y además, participa en la activación de la T4SS, que se es el sistema de secreción tipo IV, que facilita la “inyección”, de la proteína Cag A, al interior de la célula epitelial. Esta proteína tiene dos subtipos I y II. Hasta el momento no se sabe si induce alguna enfermedad específica.
Hom	Es una adhesina y una proteína que induce inflamación con aumento de IL-8 y otros factores inflamatorios. Comprende cuatro OMPs: Hom A, Hom B, Hom C y Hom D. 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.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

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 es-

tudian estrategias terapéuticas incluyendo las vacunas^(42,43). En la figura 1, se muestran las principales adhesinas y su interacción con los factores de virulencia del microorganismo.

Figura 1. Interacción de adhesinas y factores de virulencia

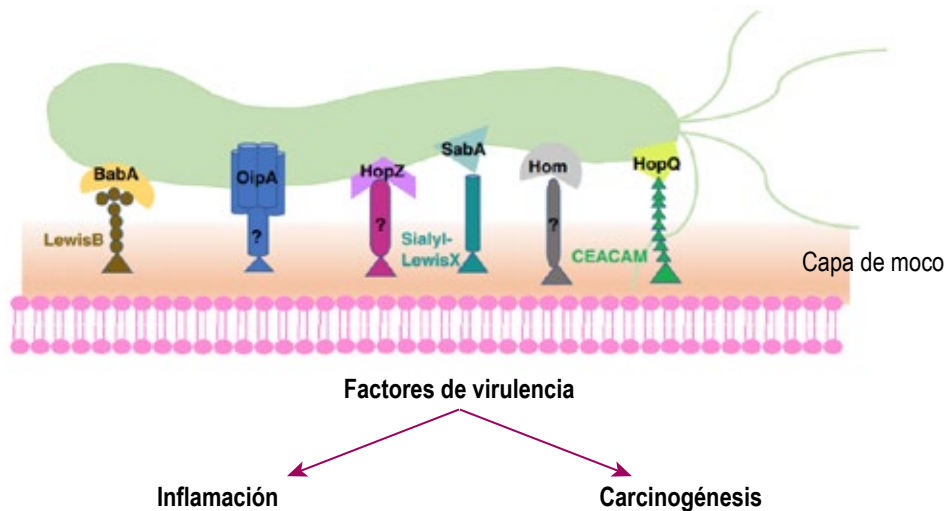


Figura tomada y modificada de referencia 42.

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).

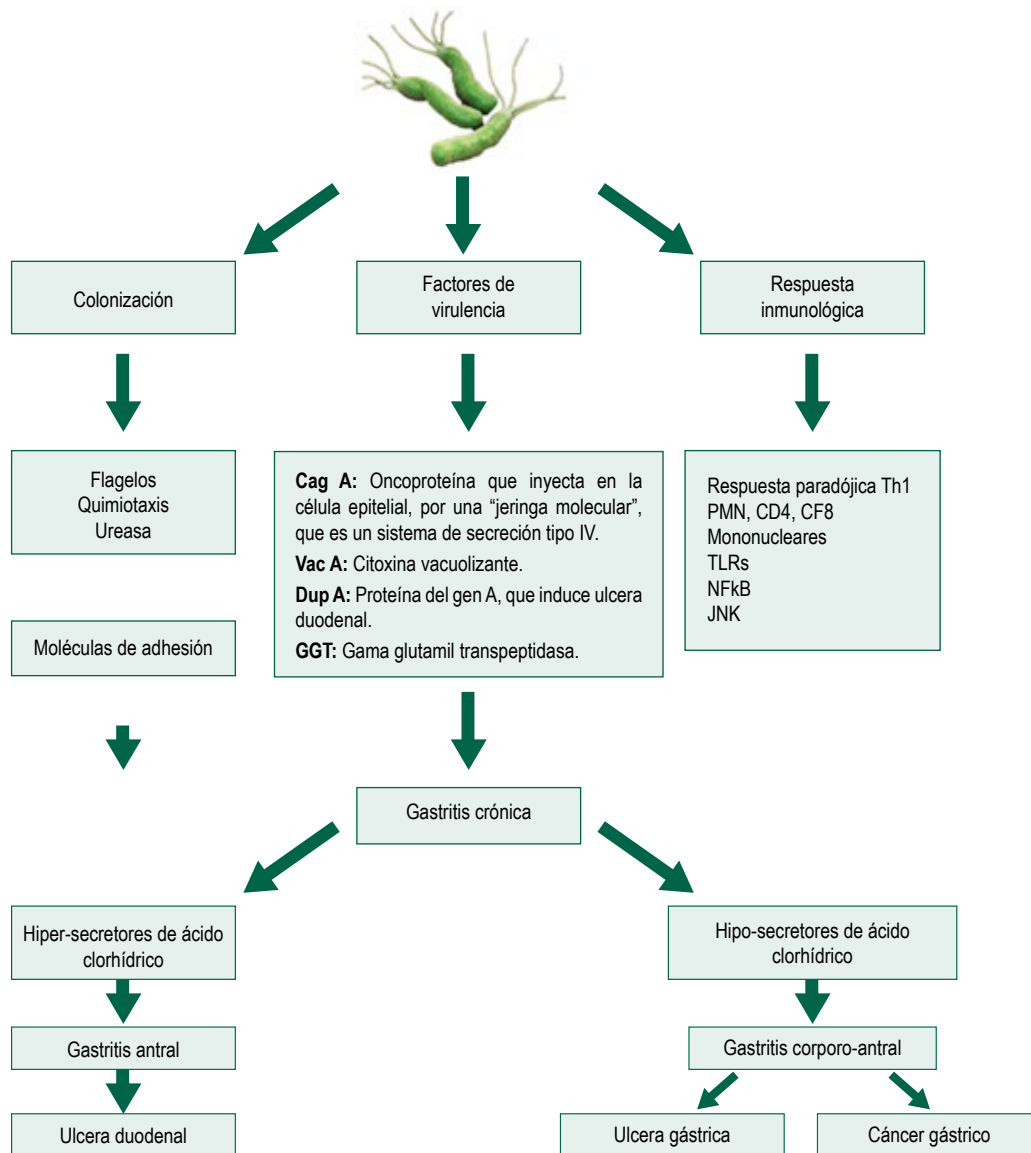
Los factores de virulencia están involucrados en las diferentes patologías^(42, 43). La proteína Cag A (citotoxina producida por el gen *cag A*, o “gene asociado a la citotoxina A”) y la proteína Vac A (citotoxina vacuolizante) se asocian con el cáncer gástrico y la proteína Dup A, está asociada a úlceras duodenales^(42,43). Además de los mecanismos propios de *H. pylori*, el tipo de gastritis, también depende de la capacidad intrínseca inicial (genética) de la persona infectada, para producir ácido clorhídrico⁽⁴⁴⁾. Los individuos con mayor número de células parietales y por ende produc-

tos de mayor cantidad de ácido (hipersecretores, inicialmente tendrán gastritis antral, que se asocia a úlcera duodenal⁽⁴⁴⁾. 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⁽⁴⁴⁾. En los individuos hipo secretores de ácido, *H. pylori*, colonizará tanto el antro como el cuerpo, produciendo gastritis corpo-antral, la cual se asocia a úlcera gástrica y a cáncer gástrico⁽⁴⁴⁾.

No obstante, 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^(44, 45). En la figura 2, se resume la patogénesis de la infección por *H. pylori*.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

Figura 2. Factores involucrados en la patogénesis de la infección por *H.pylori*



Impacto de la erradicación de *H. pylori*.

De manera consistente se ha demostrado que la erradicación cura o previene diversas entida-

des⁽⁴⁶⁾, incluyendo cáncer gástrico^(1, 2, 7-10, 47, 48). En la tabla 2, se muestran los beneficios que se logran cuando se erradica *H. pylori*.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

Tabla 2. Beneficios de la erradicación de *H. pylori*

Úlceras pépticas gastroduodenales por <i>H. pylori</i>	Cicatriz la úlcera y reduce sus recurrencias
Uso de AINEs o aspirina	Reduce el riesgo de úlceras pépticas y el de las mismas
En utilizadores crónicos de IBPs como por ejemplo los que tienen enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	Disminuye el riesgo de que la gastritis antral se convierta en gastritis corporo-antral (pangastritis) al avanzar proximalmente hacia el cuerpo gástrico. En pacientes con ERGE que tomarán IBP por largos períodos, se recomienda que se erradique <i>H. pylori</i>
Cáncer gástrico previo avanzado (tratado por cirugía) o temprano (tratamiento por cirugía o endoscopia)	Disminuye el riesgo de nuevos CG
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%) (14)
Gastritis crónica OLGA/OLGIM 0-II Y cáncer gástrico. 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 gravedad de la metaplasia intestinal (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment).	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 el futuro, especialmente si al momento de la erradicación no hay atrofia generalizada o metaplasia intestinal. La erradicación es la principal estrategia de profilaxis primaria y secundaria para el cáncer gástrico. 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 el microbioma ⁽⁴⁹⁾
Historia familiar de CG	Reduce riesgo de CG
Anemia ferropénica, anemia megaloblástica, trombocitopenia inmune	Mejoría de las anemias y del recuento de plaquetas
“By pass gástrico” en Y de Roux	Como la mayor parte del estómago estará por fuera de la visión de una endoscopia convencional, recomendamos que antes de ser operado, se erradique <i>H. pylori</i> , para evitar que en el futuro, en ese estómago infectado y excluido pueda aparecer una úlcera con o sin complicaciones o un cáncer gástrico secundario a <i>H. pylori</i>

Tomada y modificada de referencia 46.

A nivel mundial, hay consenso que la erradicación de *H. pylori* disminuye el riesgo de CG en el futuro^(1, 2, 5, 7-11, 47, 48). Recientemente se ha publicado un trabajo de Taiwán sobre la erradicación en masa de *H. pylori*, para disminuir el riesgo de cáncer gástrico⁽⁴⁸⁾. En 14 años, de evaluación, la incidencia de CG disminuyó 53 % y la mortalidad 25 %, con respecto a los controles históricos⁽⁴⁷⁾. En este importante trabajo también se documentó que la erradicación no modificó la incidencia o mortalidad por cáncer de esófago o cáncer de

colon. Este último hallazgo respalda el concepto previo de que *H. pylori* no protege contra el cáncer de esófago, o induce cáncer de colon⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Consistentemente se ha encontrado que la magnitud de la disminución del riesgo de CG, depende de la severidad de la gastritis al momento de la erradicación de *H. pylori* (51,52). Cuando no hay atrofia ni metaplasia (gastritis leve), la erradicación de *H. pylori* previene el CG en 75 % versus 35 % si hay gastritis avanzada^(51, 52).

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

TRATAMIENTO

En la actualidad, hay consenso universal sobre la erradicación de *H. pylori* en todos los pacientes^(1, 2, 5, 7, 10). Sin embargo, esta meta, cada día es más difícil debido a la resistencia de *H. pylori* a los diferentes antibióticos^(3-6, 46, 53). El aumento progresivo de la resistencia a los antibióticos, está relacionado a la amplia utilización de los mismos^(2-6, 18, 46, 53). Además, también se considera un factor de riesgo para la aparición de resistencia, el uso frecuente de antibióticos en dosis subterapéuticas en veterinaria para promover el crecimiento y evitar enfermedades (substituyendo la higiene)⁽⁵⁴⁾. Con esta práctica, muchas bacterias, incluyendo *H. pylori* desarrollan resistencia⁽⁵⁴⁾.

Otros importantes factores, involucrados en la falla terapéutica, incluyen el incumplimiento de los tratamientos, la insuficiente inhibición de la secreción de ácido, combinaciones con pocos antibióticos y una duración menor a 14 días. Para superar esos inconvenientes, se han hecho recomendaciones básicas para su erradicación. Con la duración de 14 días, se persigue que los

antimicrobianos lleguen a los diferentes sitios donde se anida *H. pylori*⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾. Los esquemas recomendados en la actualidad deben tener cuatro medicamentos: un inhibidor de bomba de protones (IBP) y tres antibióticos⁽²⁻⁵⁾. Los esquemas elegidos para el tratamiento inicial, deben tener eficacia de 95% por protocolo (PP) o 90 % por intención de tratar (ITT)^(2-5, 46, 57), para evitar re-tratamientos, aparición de cepas con resistencia secundaria y adicionalmente disminuir costos con terapias adicionales^(2-5, 47). Análisis PP es la eficacia que se logra en los pacientes que participaron en el estudio y terminaron completamente el tratamiento asignado⁽⁶⁰⁾. La eficacia por ITT, es determinada en todos los pacientes que iniciaron el tratamiento, independientemente de que lo hayan terminado o no⁽⁶⁰⁾. En este último caso, quienes se pierden del estudio o no lo terminan, se consideran como fracasos del tratamiento⁽⁶⁰⁾. Este último escenario es lo que sucede en el mundo real⁽⁶⁰⁾. Otras recomendaciones básicas en terapias de erradicación se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones básicas para erradicar *H. pylori*

Tratamiento durante 14 días	Para lograr acceder a todos los sitios de crecimiento de <i>H. pylori</i>
Utilizar 4 medicamentos. Excepto cuando se utiliza terapia DUAL con altas dosis de amoxicilina y de IBP o terapia triple con rifabutina.	Aprovechar el sinergismo de los antibióticos que actúan en diferentes sitios y momentos de la replicación del microorganismo. La amoxicilina es un antibiótico al cual rara vez <i>H. pylori</i> desarrolla resistencia (no tiene B lactamasa) y su actividad es dependiente de un pH no ácido.
Utilizar la máxima inhibición de ácido. Omeprazol 40 mg dos veces al día o equivalentes con los diferentes IBPs	A mayor pH, mejor actividad de los antibióticos como amoxicilina, claritromicina y levofloxacina.
No repetir macrólidos o quinolonas si ya fueron utilizados en esquemas previos fallidos.	En el interrogatorio, se debe precisar, si previamente el paciente ha utilizado claritromicina o quinolonas para otras infecciones. Si los ha recibido, estos medicamentos no deben utilizarse porque <i>H. pylori</i> , desarrolla resistencia secundaria a los mismos.
Utilizar los esquemas que en ese país o países similares de la región hayan demostrado eficacia.	Los consensos internacionales y resultados de los meta-análisis no deben ser la guía para todos los países, excepto si suficientes investigaciones locales han sido incluidas en esas publicaciones.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

Antibióticos

En las terapias de erradicación se utilizan relativamente pocos antibióticos. Estos son básicamente, amoxicilina (1 g dos a tres veces al día), tetraciclina (500 mg cuatro veces al día), claritromicina (500 mg dos veces al día), metronidazol (500 mg tres o 4 veces al día), bismuto (subsalicatos 2 tabletas de 262 mg dos veces al día), furazolidona (100 mg tres veces al día)^(2-5, 61-65). Más recientemente se han incluido quinolonas como levofloxacina (500 mg 1v/día), sitafloxacina (100 mg 2v/día), gatifloxacina, moxifloxacina (400 mg 1v/día) y también rifabutina (150 mg 2v/día)^(64, 65). Los esquemas se construyen combinando los antibióticos mencionados en dosis variables, siempre asociados a altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP)^(2-5, 66-68). La resistencia a amoxicilina y a tetraciclina es de 0-2 % y menor a 1% respectivamente, a furazolidona <3 % y a rifabutina de 0.6 a 1.3 %⁽⁶⁹⁾. Por esta baja resistencia, Estos antibióticos, son los más frecuentemente utilizados. La amoxicilina se puede optimizar administrándola tres o cuatro veces al día para mantener niveles terapéuticos durante 24 horas, en vez de la administración tradicional de dos veces al día^(70, 71).

En contraste, la resistencia es mucho mayor a claritromicina, levofloxacina y metronidazol⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

Recientemente en Francia, se ha encontrado que la resistencia primaria a claritromicina, levo-

floxacina y metronidazol es de 22.2, 15.4 y 45.9 % respectivamente⁽⁷²⁾. Cuando se documentó exposición previa a claritromicina y metronidazol, la resistencia aumentó a 73.9 y 78.3 % respectivamente⁽⁷²⁾. Este escenario se repite en la mayoría de las regiones a nivel mundial⁽⁷³⁾, incluyendo Latinoamérica⁽⁷⁴⁾.

Las fluoroquinolonas (levofloxacina), macrólidos (claritromicina) e imidazoles (metronidazol), tienen resistencia cruzada con los de la misma clase^(63, 65). En la actualidad las terapias triples tradicionales tienen éxito en 60-70%^(2, 5, 61, 62, 63) en contraste con 90 % del pasado⁽⁴⁶⁾. Por esta declinación en muchos países incluyendo Latinoamérica⁽⁷⁴⁾, ya no se recomiendan en terapias de primera línea⁽⁷⁴⁾.

Importancia de la Inhibición de la secreción de ácido

La sobrevida y replicación de *H. pylori* dependen profundamente del pH intragástrico⁽⁷⁵⁾. La replicación es activa cuando el pH está entre 6-7 (neutro) y en cambio no se replica a pH ácido⁽²⁻⁵⁾ y adicionalmente se convierte en formas cocoides que son resistentes a antibióticos⁽⁷⁵⁾. Por lo anterior es necesario aumentar el pH gástrico con dosis altas de los inhibidores de bomba de protones^(46, 63, 75). La tabla 4 describe los beneficios logrados con la supresión de ácido clorhídrico.

Tabla 4. Beneficios derivados de la supresión de ácido clorhídrico

Niveles de pH	Consecuencias
pH ácido	Disminución de la actividad de amoxicilina, claritromicina y levofloxacina ^(70, 71)
Supresión de HCl	Disminución del volumen de distribución de los antibióticos, con mayor concentración de ellos ^(63, 64)
pH de 3-6	Disminución o no replicación de <i>H. pylori</i> , aparición de formas cocoides resistentes a los antibióticos.
pH de 6-7	Favorece replicación de <i>H. pylori</i> , haciéndolo más susceptible a la acción de los antibióticos, mejor actividad de antibióticos sensibles a ácido.

Tomado y modificado referencia 46 y 75.

La importancia de una profunda supresión de ácido en la erradicación de *H. pylori*, fue demostrada hace más de 20 años por Bayerdorffer en Alemania⁽⁷⁶⁾. Estos autores demostraron que la combinación de omeprazol 40 mg tres veces al

día con amoxicilina 1 g tres veces al día, durante 14 días, erradicaba *H. pylori* en 90 % de los pacientes⁽⁷⁶⁾. Actualmente este esquema ha despertado el interés y consistentemente ha demostrado su eficacia^(77, 78).

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

No hay acuerdo entre los investigadores que son dosis altas de un IBP. Una dosis muy alta sería doblar la dosis usual (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg). Las dosis bajas son ineficaces para erradicar *H. pylori*⁽⁷⁹⁾. En un meta-análisis se encontró que, en terapias triples, las dosis altas son más eficaces que dosis usuales (82 % vs 74 % p=0.03)⁽⁸⁰⁾. Investigadores italianos⁽⁸¹⁾, demostraron que, en terapias triples por 14 días, 40 mg de esomeprazol dos veces al día, fue más eficaz que 20 mg dos veces al día, (81.9 % vs 73.9 %). En la actualidad, hay acuerdo en que una adecuada inhibición de ácido mejora la eficacia de los tratamientos de erradicación^(57, 63, 64, 66).

Adicionalmente es importante tener en cuenta, que hay IBPs que se metabolizan en grado variable por el sistema enzimático hepático CYP2C19⁽⁷⁰⁾. Con base en la velocidad de inactivación, hay “metabolizadores lentos” y “metabolizadores rápidos” del IBP⁽⁷⁰⁾. Los primeros inactivan lentamente el IBP, con lo cual se logra una profunda inhibición de ácido, en contraste los “metabolizadores rápidos” que inactivan rápidamente los IBPs, tienen limitada inhibición del ácido^(70, 71). Los metabolizadores rápidos y ultrarápidos son una causa de fracaso en la erradicación de *H. pylori*⁽⁸²⁾. Los IBPs dependientes del metabolismo de CYP2C19, son omeprazol, pantoprazol y lansoprazol y los independientes son rabeprazol y esomeprazol⁽⁸³⁾. En Colombia más del 75 % de la población son metabolizadores rápidos y ultrarápidos⁽⁸³⁾.

El más reciente y más potente IBP es el vonoprazan, un IBP de segunda generación que bloquea la unión del potasio (K) a la ATPasa H-K (bomba de protones), por lo cual se le denomina P-CAB (Potassium-Competitive Acid Blocker)⁽⁸⁴⁾. Los de primera generación se unen a residuos de cisteína de la subunidad alfa de la bomba de protones. El Vonoprazan no es influido por el tipo de metabolizador y, además, tiene una acción inhibitoria más rápida, más intensa y más sostenida⁽⁸⁴⁾. Diversos estudios han demostrado la superioridad de vonoprazan a los IBPs de primera generación en diferentes terapias de erradicación de *H. pylori*⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Este medicamento está disponible en Japón desde el 2014, pero todavía no se ha comer-

cializado en occidente. Se esperaba que este año (2020), se iniciaran los primeros ensayos clínicos en USA y Europa, pero al parecer fueron suspendidos por la pandemia COVID19 hasta el momento de escribir este trabajo (agosto 22, 2020).

Estrategias para mejorar la eficacia de los tratamientos

La adición de bismuto a las diferentes terapias aumenta la tasa de erradicación^(88, 89). Se desconoce el mecanismo sinérgico con los otros antibióticos, aunque se ha encontrado que el subcitrato de bismuto coloidal bloquea el ingreso de protones al citoplasma de *H. pylori*, aumentándose su pH interior, estimulando una mayor replicación^(88, 89). Con la replicación del microorganismo hay más eficacia de los antibióticos⁽⁹⁰⁾. El bismuto indirectamente ayuda a los efectos de los IBPs, además de su actividad antimicrobiana que sería sinérgica con los otros antibióticos⁽⁹⁰⁾.

La resistencia *in vitro* a metronidazol, puede “vencerse” utilizando una dosis mínima de 1500 mg o adicionando bismuto^(57, 63-65). En las terapias con claritromicina o levofloxacina, la adición de bismuto aumenta la eficacia en 30 a 40 %, cuando el tratamiento se da por 14⁽⁹⁰⁻⁹⁴⁾. El aumento de eficacia con estos últimos antibióticos es evidente, aunque *H. pylori* tenga resistencia pretratamiento, según estudios de China y de Europa⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾. Investigadores españoles⁽⁹⁵⁾ encontraron que cuando se adiciona bismuto dos veces al día, a la terapia triple con levofloxacina, en terapias de segunda línea, se tuvo eficacia de 91.1 % (IC95% 87-95%).

En Colombia hemos realizado dos estudios pilotos de 14 días con 50 pacientes cada uno utilizando claritromicina o levofloxacina combinadas con amoxicilina, IBP y bismuto dos veces al día, logrando erradicación en 91.5 % y 92 % respectivamente (Manuscrito en preparación).

En la tabla 5 se describen algunas estrategias para aumentar la eficacia de los tratamientos anti *H. pylori*,^(55, 63, 64, 70).

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

Tabla 5. Estrategias para aumentar la eficacia.

VARIABLE	OPTIMIZACIÓN	OBJETIVO
Amoxicilina	Dosificación 3-4 veces al día 500 mg cada seis horas u 850 mg tres veces al día	Mantener niveles del antibiótico durante 24 horas
IBP	Esomeprazol 40 mg dos o tres veces al día Vonoprazan	Elevar el pH por encima de 6-7 para que se aumente la replicación de <i>H. pylori</i>
Bismuto	Adicionarlo a terapias triples	Aumentar eficacia 30-40% cuando hay resistencia a Claritromicina y levofloxacina y también en terapias de rescate con rifabutina.
Metronidazol	Dosificación mínima de 1500 mg/día	Con esa dosis mínima, se “Vence” la resistencia” encontrada <i>in vitro</i> . También se aumenta la eficacia, adicionando bismuto.
Duración	14 días	Atacar las diferentes poblaciones de <i>H.pylori</i> , en sus diferentes sitios o nichos de crecimiento.

Esquemas de erradicación

Existen diferentes terapias de erradicación, dependiendo del número de medicamentos y la forma en que se administran y se combi-

nan. Con base en lo anterior, hay cuádruples, híbridas, triples con rifabutina y terapia dual, tabla 6.

Tabla 6. Esquemas de erradicación.

TIPOS DE TERAPIA 14 DÍAS	COMENTARIOS
Cuádruple clásica 14 días ^(2-5, 64, 46, 96)	IBP (omeprazol 40 mg u otro IBP en dosis equivalentes) 30 minutos antes del desayuno y de cena + metronidazol (500 mg 3v/día + Tetraciclina HCl (500 4v/día) + Bismuto subsalicilato (550 mg 4v/día). Eficacia 90-95 %. En Asia se demostró que el bismuto dos veces al día, es tan eficaz como cuatro veces al día ^(46, 48, 49) . La tetraciclina se puede cambiar por amoxicilina 1 g tres veces al día y es igualmente eficaz ⁽⁹⁷⁾ .
Cuádruples nuevas. ^(98, 99)	IBP 2 v/día + Amoxicilina 1 g 3v/día + Tetraciclina 500 mg 4v/día + Subsalicilato de Bismuto 2 tabl 2v/día. IBP 2 v/día + Amoxicilina 1 g 3v/día + Metronidazol 500 mg 4v/día + Subsalicilato de Bismuto 2 tabl 2v/día. Con ambas se ha encontrado eficacia superior a 90 %.
Híbrida	Estas terapias consisten en administrar durante 14 días una terapia dual con amoxicilina mas IBP y en la última semana adicionar 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 ⁽⁷⁸⁾ . 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 ⁽¹⁰⁰⁾ . Este esquema logró eficacia 86 % (como 2 ^{da} o 3 ^a tercera línea) y 91 % como rerapia de primera línea.
Cuádruples con claritromicina o levofloxacina	IBP dos veces al día + Amoxicilina 1 g tres veces al día + Claritromicina 500 mg dos veces al día (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 g tres veces al día + omeprazol 40 mg, todo tres veces al día ⁽¹⁰¹⁾ . La eficacia como tratamiento de primera vez fue 83.8 % (IC95%78.4 % a 88 %). Recientemente este esquema fue aprobado en USA (TALICIA®), como terapia empírica de primera línea. La presentación comercial es cápsulas con rifabutina 12.5 mg, amoxicilina 250 mg, omeprazol 10 mg. La posología son cuatro cápsulas juntas tres veces al día (cada 8h)
Terapia Dual amoxicilina más IBP	Amoxicilina 1 g 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.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

TIPOS DE TERAPIA 14 DÍAS	COMENTARIOS
Concomitantes	Consiste en la utilización de IBP más amoxicilina más claritromicina más metronidazol. Por la alta tasa de resistencia simultánea a claritromicina y a metronidazol (resistencia dual), en la actualidad no es recomendada, porque uno de estos antibióticos, se estaría suministrando de manera innecesaria ⁽⁷⁾ .

En Colombia recomendamos esomeprazol 40 mg dos veces al día, por la alta prevalencia de metabolizadores rápidos (>75%)

TERAPIAS DE PRIMERA, SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA

Según el momento del tratamiento, estos pueden ser de primera línea (inicial), de segunda línea y de tercera línea, de acuerdo a los fracasos previos⁽²⁻⁵⁾. Después de tres tratamientos fallidos, se utilizan las terapias de “rescate o de salvamento”.

Idealmente el primer tratamiento, debería ser elegido con base en los resultados de las pruebas de susceptibilidad^(2-5, 46). En la mayoría de países del mundo, no se dispone de pruebas de susceptibilidad basadas en cultivos o en pruebas moleculares, por lo cual, usualmente los tratamientos se eligen empíricamente⁽¹⁰²⁾. En un reciente estudio se encontró que terapias empíricas, tienen eficacia similar a las elegidas con base en pruebas de susceptibilidad, logrando éxito superior al 90 % con ambas terapias⁽¹⁰³⁾.

Las diferentes guías también recomiendan que, con terapias fallidas previas, las terapias posteriores, deberían basarse en pruebas de susceptibilidad. Un estudio reciente encontró que una terapia cuádruple durante 14 días, con amoxicilina 1 g tres veces al día más bismuto 220 mg dos veces al día más IBP dos veces al día tuvo eficacia de 95%, que fue estadísticamente similar a 93% de otras terapias basadas en cultivo (104).

En los sitios donde la resistencia a claritromicina es inferior a 15 % y metronidazol inferior a 40 %, estos antibióticos, podrían utilizarse en terapias triples durante 14 días, combinándolos con amoxicilina e IBP^(2-5, 7, 46). En Latinoamérica, ese escenario, es infrecuente. En los países donde la tasa de resistencia sea baja, (Japón y otros países desarrollados), es necesario interrogar a los pacientes sobre la utilización previa de cla-

ritromicina, en cuyo caso no debería utilizarse por la aparición de resistencia secundaria⁽²⁻⁵⁾. El antecedente de consumo de tetraciclina o amoxicilina, no impide volverlas a utilizar ya que *H. pylori*, no hace resistencia secundaria a esos antibióticos^(2-5, 78).

En Latinoamérica, la alta resistencia a claritromicina, levofloxacina y metronidazol impide utilizarlos en terapias triples de primera línea⁽⁴⁶⁾. Por lo anterior, consideramos que los esquemas de primera línea para nuestro continente, serían las terapias cuádruples, híbridas⁽⁴⁶⁾ o terapia dual^(105, 106) ya mencionadas. La terapia dual, como primera línea, tiene eficacia similar a las terapias cuádruples, y con menos efectos adversos⁽⁷⁸⁾. Así mismo, esta terapia dual, también es eficaz en terapias de rescate⁽⁷⁸⁾.

Con respecto a las quinolonas, recientemente la FDA⁽¹⁰⁷⁾ y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁽¹⁰⁸⁾, han emitido sendas alertas sobre la seguridad de levofloxacina y sus efectos adversos sobre los sistemas nervioso central (depresión, pérdida de la memoria, somnolencia), músculos, tendones y articulaciones. Así mismo riesgo de hipoglicemia en pacientes que toman medicamentos para diabetes. Al respecto, desaconsejaron utilizar las quinolonas en las infecciones leves o moderadas o en cualquier infección en las que existan otros antibióticos^(107, 108). En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁽¹⁰⁹⁾, recientemente ha concluido que no se deben prescribir quinolonas ni fluroquinolonas para tratar enfermedades leves o autolimitadas y reservarlas solo para las infecciones en las cuales no existan otras alterna-

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

tivas terapéuticas o para infecciones graves como neumonías, ántrax o peste, en las que el beneficio supere los riesgos. Expertos españoles⁽¹¹⁰⁾, consideran que las alertas emitidas por FDA, EMA, son muy importantes, sin embargo, teniendo en cuenta que la infección por *H. pylori*, puede tener consecuencias serias (ulceras pépticas con o sin complicaciones, cáncer gástrico, etc), su utilización en esta infección, debería reservarse exclusivamente como rescate ante fracasos terapéuticos previos. En nuestra opinión, en la actualidad serían muy pocos los escenarios, que justificarían utilizar quinolonas, teniendo en cuenta las diferentes opciones terapéuticas para erradicar *H. pylori*. Nuestro grupo ha suspendido las investigaciones con estos medicamentos.

Terapias de segunda y tercera línea

Estas podrían ser cualquiera de las mencionadas, que no se haya utilizado en la terapia de primera vez y la de tercera línea, pueden elegirse de manera similar.

Terapias de rescate o salvamento

Estas son muy pocas e incluyen cuádruples con furazolidona, cuádruples o triples con rifabutina⁽⁶⁹⁾ y terapia dual⁽⁶⁹⁾.

Cuando tres tratamientos previos han fracasado, se debe recurrir a las terapias cuarta línea llamadas de “salvamento” o de “rescate”^(5, 46, 63). Estos esquemas utilizan furazolidona o rifabutina^(2-5, 63). La furazolidona es medicamento inhibidor de la monoamino oxidasa, se utiliza en terapias cuádruples con bismuto 2 a cuatro veces al día con amoxicilina o tetraciclina más IBP⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾, la dosis recomendada es 100 mg tres veces al día y los esquemas de 14 días son más eficaces⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾.

Su eficacia superior a 95 % se ha verificado en China, con esquemas asociados a bismuto, amoxicilina y lansoprazol^(115,116). Igualmente, en Colombia, hace dos décadas también se utilizó furazolidona en terapia cuádruple por 14 días y se obtuvieron tasas de erradicación de 86 % (IC95 % 65-94 %) con amoxicilina⁽¹¹⁷⁾ y 91 % con tetraciclina⁽¹¹⁸⁾. En la tabla 7 se muestran las terapias de salvamento.

Tabla 7. Terapias de rescate o salvamento

TERAPIAS DE SALVAMENTO	COMENTARIO
Cuádruple con furazolidona (FZLD) 14 días.	IBP 2v/d +FZLD 100 mg 3v/día + Amoxicilina 1 g 3v/día (o Tetraciclina 500 mg cada 6h) + subsalicilato de bismuto dos tabletas con el desayuno y con la comida Eficacia >95 %
Triple y cuádruple con rifabutina 10-14 días	Rifabutina 150 mg + amoxicilina 1 g + 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 g tres veces al día más IBP tres veces al día. Eficacia superior a 90 % ⁽⁷⁸⁾ .

Pacientes alérgicos a penicilina

En pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda terapia cuádruple con bismuto (IBP, Metronidazol, Tetraciclina, bismuto)⁽²⁻⁵⁾. Si la resistencia a claritromicina es baja (<15 %), se podría utilizar triple terapia, asociado a metronidazol e IBP por 14 días^(2, 112). En Japón, un esquema de siete días con claritromicina 200 mg 2v/día más

vonoprazan 20 mg 2v/día más metronidazol 200 mg 2v/día tuvo eficacia por 92.9 % (ITT) y 92.9 % (PP) versus 46.2 % y 54.6 % respectivamente, cuando se utilizó un IBP convencional⁽¹¹⁹⁾.

Probióticos

Existe controversia sobre el beneficio con la adición de probióticos, a las terapias triples. El pro-

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Ex presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Ex presidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

pósito de esos es mejorar la eficacia y al mismo tiempo, disminuir los efectos adversos de los antibióticos⁽¹²⁰⁾. *Lactobacillus reuteri*, es el probiótico más ampliamente estudiado y en un reciente estudio, se encontró que al combinarlo con IBP versus IBP mas placebo, erradicó *H. pylori* en el 12.5 % versus 4.1 %⁽¹²¹⁾. Este nivel de erradicación, fue ratificado en dos recientes meta-análisis, en los cuales, los “probióticos” aumentaron la eficacia de las terapias triples versus los controles en 10 % (80 % vs 70 %)⁽¹²²⁾ y 78 % vs 68 %⁽¹²³⁾. En ninguno de esos estudios se logró la eficacia exigida de 90-95 %. En terapias cuádruples, los probióticos no han demostrado que aumenten la eficacia (97 % vs 95 %, p=0.4), ni aumentaron el cumplimiento^(124,125). Aún se discute si en las terapias cuádruples, los probióticos pueden disminuir los efectos adversos⁽¹²⁴⁾.

Algunos expertos consideran que los probióticos aumentan los costos del tratamiento, sin aumentar sustancialmente la eficacia de esquemas con excelentes tasas de erradicación⁽¹²⁶⁾. Hasta el momento su beneficio se ha encontrado con terapias triples, que tienen bajas tasas de erradicación (<80 %). Hasta el momento no hay evidencia definitiva para su uso y además ninguna guía los recomienda en la actualidad^(3-6, 45).

Comprobación de la erradicación de *H. pylori*

La erradicación debe comprobarse después de cuatro semanas de terminar el tratamiento^(2-5,46). La verificación de la erradicación debe hacerse con exámenes no invasivos, que identifiquen infección activa, como el test respiratorio de urea (Urea Breath test o UBT) o los antígenos fecales con anticuerpos monoclonales^(2-5, 7, 46, 78). Estos exámenes son altamente sensibles y específicos para detectar solamente infección actual y sirven tanto para el diagnóstico inicial como para verificar el éxito de los tratamientos⁽⁷⁾. Para cualquiera de oos dos, es necesario que el paciente suspenda el IBP dos semanas antes y los antibióticos, cuatro semanas antes de hacerlos⁽²⁻⁵⁾. Los antiácidos

y anti H2, no es necesario suspenderlos^(7, 78). Las pruebas serológicas no se recomiendan porque no son específicos para infección activa y pueden permanecer positivas muchos meses después de la erradicación de *H. pylori*⁽²⁾. La endoscopia no se utiliza para verificar la erradicación, excepto cuando la patología inicial, necesita una endoscopia de control, tal como el cáncer gástrico temprano tratado endoscópicamente, linfoma MALT gástrico o úlcera gástrica^(46, 78, 127). Cuando se hace esa segunda endoscopia, *H. pylori* debe investigarse con histología y no con test de ureasa rápida. Teniendo en cuenta que la infección es en parches se recomiendan biopsias tanto del cuerpo como del antro^(127,128). En la histología, inicialmente se investiga con hematoxilina y eosina (HE) y si no detecta, se recomienda utilizar coloración de Giemsa o coloraciones de plata^(45,128). La inmuno-histoquímica es de mucho valor cuando hay inflamación con presencia de polimorfonucleares y la HE o Giemsa son negativas^(45,128). Al igual que para las pruebas, no invasivas, antes de endoscopia también deben suspenderse los IBP y antibióticos para evitar falsos negativos^(2-5,127).

Recurrencia de la infección

En un estudio de varias comunidades de Latinoamérica, se encontró recurrencia en el 11.5 %, después de un año de haber erradicado *H. pylori*⁽¹²⁹⁾. En Colombia se siguieron prospectivamente 86 pacientes y 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)⁽¹³⁰⁾. 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 %/año después de 2 años de seguimiento⁽¹³⁰⁾. En nuestra experiencia es muy rara la re-infección en personas de clase media o alta. Lo que más frecuentemente hemos observado es que *H. pylori* no fue erradicado con el tratamiento y cuando se detecta al año o dos años, se presume que hubo reinfección. En esos casos, no es posible establecer si en verdad hubo recurrencia. En la tabla 7, se muestra lo que a nuestro juicio, no debería hacerse con respecto al tratamiento de *H. pylori*.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

Tabla 7. Lo que no se debe hacer al tratar *H. pylori*.

- Repetir un esquema que ya fracasó.
- Utilizar quinolonas o claritromicina más de una vez.
- Formular terapias triples tradicionales durante 7-10 días.
- Combinar antibióticos intuitivamente sin evidencia de su eficacia.
- Considerar que la epigastralgia siempre es secundaria a *H. pylori*.
- Solicitar endoscopias solo para verificar erradicación de *H. pylori*.
- Verificar la erradicación con serología.
- No verificar la erradicación en pacientes con patologías previas como cáncer gástrico, linfoma MALT, ulcera péptica con o sin complicaciones, trombocitopenia inmune, anemia ferropénica.
- Decirle al paciente que *H. pylori* “no hace daño porque es de la flora normal”.
- Considerar que *H. pylori* evita enfermedades del esófago.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

Referencias

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. *Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis*. Gut 2015; 64:1353-67.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. *Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht V/Florence Consensus Report*. Gut 2017; 66:6-30.
3. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. *ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection*. Am J Gastroenterol 2017; 112:212-39.
4. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV. *The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults*. Gastroenterology 2016; 151:51-59.
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; 39:697-721.
6. Warren JR, Marshall B. *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*. Lancet 1983; 1: 1273-1275
7. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. *Houston Consensus Conference on Testing for Helicobacter pylori Infection in the United States*. ClinGastroenterolHepatol.2018;16:992-1002.
8. Engstrand L, Graham DY. *Microbiome and Gastric Cancer*. Dig Dis Sci. 2020;65(3):865-873.
9. Graham DY. *History of Helicobacter pylori , duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer*World J Gastroenterol 2014; 20(18): 5191-5204.
10. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, Hunt RH, Kuipers EJ, Malfertheiner P, Sugano K, Graham DY *Gastric Cancer as Preventable Disease.. Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1833-1843.
11. 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

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

Working Group Reports, N° 8). Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.

12. Nam JH, Hong CW, Kim BC, Shin A, Ryu KH, Park BJ, et al. *Helicobacter pylori* infection is an independent risk factor for colonic adenomatous neoplasms. *Causes Control*. 2017;28(2):107-115.
13. Rokkas, T., Pistiolas, D., Sechopoulos, P., Robotis I, Margantinis, G. *Relationship between Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta- analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 1413–1417.
14. Moayyedi, P. et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120–1126.
15. Saad, A. M., Choudhary, A. & Bechtold, M. L. *Effect of Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47:129–135.
16. Rokkas T, Gisbert JP, Niv Y, O'Morain C. *The association between Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(6):539-50.
17. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, et al. *Global Prevalence of Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-analysis *Gastroenterology* 2017, DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022> on line april 27.
18. Curado MP, Moura de Oliveira M, de Araújo Fagundes M. *Revalence of Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2019; 60:141-8.
19. Schwarz S, Morelli G, Kusecek B, Manica A, Balloux, F, Owen RJ, Graham DY, van der MS, Achtman M, Suerbaum S. *Horizontal versus familial transmission of H. Pylori*. *PLoS Pathogens* 2008; 4: e000180.
20. Parente F, Maconi G, Sangaletti O et al. *Prevalence of H. pylori* infection and gastroduodenal lesions in spouses of *H. Pylori* positive patients with duodenal ulcer. *Gut* 1996; 39:634–38.
21. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. *Acquisition of H. Pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *A. J. Gastroenterol* 2009; 104:182-9.
22. Pounder RE, Ng D. *The prevalence of Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(Suppl 2):33-9.
23. Axon AT. *Review article: ¿is H. Pylori* transmitted by the gastro–oral route? *Aliment. Pharmacol. Ther* 1995; 9:585-8.
24. Urita Y, Watanabe T, Kawagoe N, Takemoto I, Tanaka H, Kijima S, Kido H, Maeda T, Sugasawa Y, Miyazaki T, Honda Y, Nakanishi K, Shimada N, Nakajima H, Sugimoto M, Urita C. *Role of infected grandmothers in transmission of Helicobacter pylori* to children in a Japanese rural town. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 394-39
25. Burgers R, Schneider-Brachert W, Reischl U, Behr A, Hiller KA, Lehn N, Schmalz G, Ruhl S, (2008). *H. pylori* in human oral cavity and stomach. *Eur. J. Oral. Sci* 2008; 116:297-304.
26. Kivi M, Tindberg Y, Sorberg M, Casswall TH, Befrits R, Hellstrom PM, Bengtsson C, Engstrand L, Granstrom M. *Concordance of H. Pylori* strains within families. *J. Clin. Microbiol* 2003; 41:5604-8.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

27. Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizarri B, Leandro G, di Mario F, *et al.* *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed* 2018; 89(Supplement 8): 72-76.
28. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, *et al.* *Detection of Helicobacter pylori in stool specimens by non-invasive anti gen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study.* *BMJ.* 2000;320(7231):347-8.
29. Bizri AR, Nuwayhid IA, Hamadeh GN, Steitieh SW, Choukair AM, Musharrafieh UM. *Association between hepatitis A virus and H. Pylori in a developing country: the saga continues.* *J. Gastroenterol. Hepatol* 2006; 21:1615-1621.
30. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C *et al.* (1993). *Seroprevalence of H. Pylori in Chile: vegetables es may serve as one route of transmission.* *J. Infect Dis* 1993; 168:222-6.
31. Chmiela M, Kupcinskas J. *Review: Pathogenesis of Helicobacter pylori infection.* *Helicobacter.* 2019 Sep;24 Suppl 1(Suppl 1):e12638.
32. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. *Motility as a factor in the colonisation of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori.* *J Med Microbiol* 1992; 37: 123-127.
33. Eaton KA, Suerbaum S, Josenhans C, Krakowka S. *Colonization of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori deficient in two flagellin genes.* *Infect Immun* 1996; 64: 2445-2448.
34. Kim JS, Chang JH, Chung SI, Yum JS. *Molecular cloning and characterization of the Helicobacter pylori flhD gene, an essential factor in flagellar structure and motility.* *J Bacteriol* 1999; 181: 6969-6976.
35. 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.
36. Mizote T, Yoshiyama H, Nakazawa T. *Urease-independent chemotactic responses of Helicobacter pylori to urea, urease inhibitors, and sodium bicarbonate.* *Infect Immun* 1997; 65: 1519-1521.
37. Worku ML, Karim QN, Spencer J, Sidebotham RL. *Chemotactic response of Helicobacter pylori to human plasma and bile.* *J Med Microbiol* 2004
38. Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, Smith DR, Noonan B, Guild BC, deJonge BL, Carmel G, Tummino PJ, Caruso A, Uria-Nickelsen M, Mills DM, Ives C, Gibson R, Merberg D, *et al* *Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen Helicobacter pylori.* *Nature* 1999; 397: 176-180.
39. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. *A Hp-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization.* *Science* 2000; 287:482-5.
40. Scott DR, Marcus EA, Wen Y, Singh S, Feng J, Sachs G. *Cytoplasmic histidine kinase (HP0244)-regulated assembly of urease with UreI, a channel for urea and its metabolites, CO₂, NH₃, and NH₄(b), is necessary for acid survival of Helicobacter pylori.* *J Bacteriol* 2010; 192:94-103.
41. Miller EF, Maier RJ. *Ammonium metabolism enzymes aid Helicobacter pylori acid resistance.* *J Bacteriol* 2014; 196:3074-81.
42. Xu C, Soyfoo DM, Wu Y, Xu S. *Virulence of Helicobacter pylori outer membrane proteins: an updated review.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Jun 17:1-10.
43. Bittencourt de Brito B, França da Silva FA, Soares AS, Pereira VA, Cordeiro Santos ML, Sampaio MM, Moreira Neves PH, Freire de Melo F. *Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection.* *World J Gastroenterol.* 2019;25(37):5578-5589.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

44. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997; 113:1983–1991.
45. Reyes VE, Peniche. *Helicobacter pylori* Dereglates T and B Cell Signaling to Trigger Immune Evasion. *AG. Curr Top Microbiol Immunol.* 2019; 421:229-265.
46. Otero W, Buitrago J, Otero L. *Helicobacter pylori*: ¿Cómo tratarla en América Latina en el 2019? *Revista GEN* 2019; 73(3): 90-98.
47. 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.
48. Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, Yen AM, Fann JC, Chiu SY, Chen YR, Chuang SL, Shieh CF, Liu CY, Chiu HM, Chiang H, Shun CT, Lin MW, Wu MS, Lin JT, Chan CC, Graham DY, Chen HH, Lee YC *Mass eradication of Helicobacter pylori to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands.* *Gut.* 2020 Aug 13: gutjnl-2020-322200. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322200. Online ahead of print.
49. Lúquez Mindiola A, Otero Regino W, Schmulson M. *Diagnostic and therapeutic approach to dyspepsia and functional dyspepsia: ¿what's new in 2019?* *Rev Gastroenterol Peru.* 2019;39(2):141-52.
50. Otero W, Otero L, Trespalacios AA. *Prevalencia de Helicobacter pylori y alteraciones endoscópicas en pacientes con obesidad severa sin síntomas gastrointestinales programados para cirugía bariátrica.* *Rev Col Gastroenterol* 2015;30(2):165-70.
51. Lee YC, Chiang TH, Chou CK et al. *Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis.* *Gastroenterology* 2016; 150: 1113–24.
52. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al. *Meta-analysis: ¿can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer?* *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 121–8.
53. Zou Y, Qian X, Liu X, Song Y, Song C, Wu S, An Y, Yuan R, Wang Y, Xie Y. *The effect of antibiotic resistance on Helicobacter pylori eradication efficacy: A systematic review and meta-analysis.* *Helicobacter.* 2020;25:e12714.
54. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, et al. *Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge.* *Lancet* 2016; 387:168-175.
55. Neumeister P, Troppan K, Raderer M. *Management of Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma.* *Dig Dis* 2015;33:11–18
56. Scott D, Weeks D, Melchers K. *The life and death of Helicobacter pylori.* *Gut* 1998;43 (Suppl 1):S56-S60.
57. Graham DY, Shiotani A. *New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections.* *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:321-331.
58. Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. *Biofilm Formation by Helicobacter pylori and its involvement for antibiotic resistance.* *Biomed Res Int* 2015; 2015:914791.
59. Wang YH, LV ZF, Zhong Y, Liu DS, Chen SP. *The internalization of Helicobacter pylori plays a role in the failure of H. pylori eradication.* *Helicobacter* 2017; 22: e12324; DOI: 10.1111/hel.12324.
60. Fletcher R, Fletcher SW, Fletcher GS. *Epidemiología Clínica 5ª edición, Woters Kluwer* 2016, Ed Español, pp 144-145.
61. Graham DY, Shiotani A. *New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections.* *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:321-331.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

62. Malfertheiner P, Selgrad M. *Helicobacter pylori*. Curr Opin Gastroenterol 2014; 30:589-95.
63. Gisbert JP, McNicholl AG. *Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H.pylori eradication therapies*. Helicobacter 2017; e12392, DOI:10.1111/hel.12392.
64. Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift*. Expert Rev Anti Infect Ther 2016; 14:577-85.
65. Shiotani A, Lu H, Dore MP, Graham DY. *Treating Helicobacter pylori effectively while minimizing misuse of antibiotics*. Clev Clin J Med 2017; 84:30-8.
66. Villoria A, García P, Calvet X, Gisbert J, Vergara M. *Meta-analysis: high dose proton pump inhibitor vs standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication*. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28:868-77.
67. Ducoumau A, Bénéjat L, Sifré LE, Lehours P, Mégraud F. *Helicobacter pylori resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods*. Clin Microbiol Infect 2016; 22:715-8.
68. Thung I, Aramin RH, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. *Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance*. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 514–533.
69. Gisbert JP, Calvet X. *Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection*. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:209–221.
70. Furuta T, Graham DY. *Pharmacologic aspects of eradication therapy for Helicobacter pylori infection*. Gastroenterol Clin North Am 2010; 39:465-80.
71. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichilkawa H, et al. *Effect of dosing schemes of amoxicillin on eradication rates of Helicobacter pylori with amoxicillin-based triple therapy*. J Clin Pharmacol 2013; 54:258-66.
72. Ducoumau A, Bénéjat L, Sifré LE, Lehours P, Mégraud F. *Helicobacter pylori resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods*. Clin Microbiol Infect 2016; 22:715-8.
73. Thung I, Aramin RH, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. *Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance*. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 514–533.
74. Camargo MC, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernández -García T, et al. *The problema of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America*. Am J Gastroenterol 2014; 109:485-495.
75. 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.
76. Bayerdorffer E, Miehlke S, Mannes GA. *Double bind trial of omeprazole and amoxicillin to cure Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcers*. Gastroenterology 1995; 108:1412-7.
77. Zullo A, Ridola L, Francesco VD, et al. *High-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a proof of concept study*. Ann Gastroenterol. 2015; 28:448–451.
78. Nasir Saleem N, Howden CW. *Update on the Management of Helicobacter pylori Infection*. Curr Treat Options Gastro 2020 agosto 10, DOI 10.1007/s11938-020-00300-3. early rel
79. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, Farinati F, Ierardi E, Macioni G, Rugge M, Calabrese C, Di Mario F, Luzza F, Pretolani S, Savio A, Gasbarrini G, Caselli M.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. Dig Liver Dis 2015; 47: 903-912.

80. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. *Meta-analysis: High-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication.* Aliment Pharmacol Ther 2008; 28:868-877.
81. De Francesco V, Ridola L, Hassan C, Bellesia A, Alvaro D, Vaira D, Zullo A. *Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line H. pylori Eradication.* J Gastrointest Liver Dis 2016; 25: 147-150.
82. Tang HL, Yan Li, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. *Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of H. pylori infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials.* PLoS One. 2013;8(4): e62162.
83. Arevalo A, Trespalacios AA, Otero W. *Personalized therapy for Helicobacter pylori: CYP2C19 genotype effect on first line triple therapy.* Helicobacter 2019; Helicobacter. 2019;24: e12574.
84. Graham DY, Dore MP. *Update on the use of vonoprazan: a competitive acid blocker.* Gastroenterology 2018; 154:462-466.
85. Murakami M, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nisimura A, Asaka M. *Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study.* Gut 2016; 65:1439-1446.
86. Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, Miyajima M, Kimura T, Tokutake K, Imai R. *More Useful than PPI-Based One as a First-Line Helicobacter pylori Eradication: A Randomized Controlled Trial.* Can J Gastroenterol Hepatol 2017, Article ID 4385161, doi.org/10.1155/2017/4385161
87. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, Yamamoto H. *Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line Helicobacter pylori Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis.* Digestion 2020 Epub ahead Jan 8.
88. 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.
89. Dore MP, Lu H, Graham DY. *Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy.* Gut 2016; 65:870-8.
90. Park CS, Lee SM, Park CH, Koh HR, Jun CH, Park SY, et al. *Pretreatment Antimicrobial Susceptibility-Guided Vs. Clarithromycin-Based Triple Therapy for Helicobacter pylori Eradication in a Region with High Rates of Multiple Drug Resistance.* Am J Gastroenterol 2014;109(10):1595-602.
91. 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.
92. Dore MP, Lu H, Graham DY. *Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy.* Gut 2016; 65:870-8.
93. Sun Q, Liang X, Zheng Q. *High efficacy of 14 -day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication.* Helicobacter 2010; 15:233-8.
94. Cao Z, Chen Q, Zhang 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.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

95. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solis-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.
96. Graham DY, Lee YC, Wu MS. *Rational Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:177-86.
97. Bang CS, Lim H, Jeong HM, Shin WG, Choi JH, Soh JS, Kang HS, Yang YJ, Hong JT, Shin SP, Suk KT, Lee JJ, Baik GH, Kim DJ. Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes*. 2020 ;11(5):1314-1323.
98. Atsumoto H, Shiotani A, *Graham DY* Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1149:211-225.
99. Bang CS, Lim H, Jeong HM, Shin WG, Choi JH, Soh JS, Kang HS, Yang YJ, Hong JT, Shin SP, Suk KT, Lee JJ, Baik GH, Kim DJ. Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1314-1323.
100. Otero W, Gutierrez O, Saabagh LC. *Efectiveness of a hybrid therapy in eradicating Helicobacter pylori* in a Colombian population. *Gastroenterology* 2016;150: S246.
101. Graham DY, Canaan Y, Maher J, *et al.* Rifabutin-based triple therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* eradication: A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2020; 172:795-802.
102. Dang BN, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance: ¿a WHO high priority? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:383-384.
103. Chen Q, Long X, Ji Y, Liang X, Li D, Gao H, Xu B, Liu M, Chen Y, Sun Y, Zhao Y, Xu G, Song Y, Yu L, Zhang W, Liu W, Graham DY, Lu H. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Jun;49(11):1385-1394.
104. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Chen Q, Song Y, Li X, Graham DY, Lu H. Susceptibility-guided therapy for *Helicobacter pylori* infection treatment failures. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819874922.
105. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, Lu H. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial. *Helicobacter*. 2019 Aug;24(4): e12596.
106. Gao CP, Zhang D, Zhang T, Wang JX, Han SX, Graham DY, Lu H. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020 Aug;25(4): e12692.
107. FDA. *FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes.* Safety Announcement: Food and Drug Administration; 2018 07-10-2018.2.
108. EMA. *Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics: European Medicines Agency;* 2018 16/11/2018.
109. AEMPS, 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

110. McNicholl AG, Gisbert JP. *Alertas sobre la seguridad de las quinolonas: ¿debemos modificar su prescripción en el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol. 2019;42(7):461-63.
111. Ciccaglione AF, Tavani R, Grossi L, Cellini L, Manzoli L, Marzio L. *Rifabutin Containing Triple Therapy and Rifabutin with Bismuth Containing Quadruple Therapy for Third-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection: Two Pilot Studies*. Helicobacter. 2016;21(5):375-81.
112. Graham DY, Laine L. *The Toronto Helicobacter pylori consensus*. Gastroenterology 2016; 151:9-12.
113. Graham DY, Lu H. *Furazolidone in Helicobacter pylori therapy: misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread*. Saudi J Gastroenterol. 2012; 18:1-2.
114. Lu H, Zhang W, Graham DY. *Bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori: lessons from China*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25:1134-1140.
115. Cheng H, HU FL. *Furazolidone, amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol 2009; 15:860-64.
116. Graham DY, Lu H. *Furazolidone in Helicobacter pylori therapy: misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread*. Saudi J Gastroenterol. 2012; 18:1-2.
117. Otero W, Gutierrez O, Sierra F. *Erradicación de H pylori con Terapia Triple: Bismuto, Furazolidona, Tetraciclina*. Acta Med Col. 1996; 21:218, (Res).
118. Segura AM, Gutiérrez O, Otero W, Angel LA, Genta R, Graham DY. *Furazolidone, amoxycillin, bismuth triple therapy for Helicobacter pylori infection*. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11:529-32.
119. Ono S, Kato M, Nakagaewa S, Mabe K, Sakamoto N. *Vonoprazan improves the efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin*. Helicobacter 2017; e12374.
120. Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, et al. *The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study*. Helicobacter 2013; 18:280-284.
121. Dore MP, Bibbò S, Pes GM, Francavilla R, Graham DY. *Role of Probiotics in Helicobacter pylori Eradication: Lessons from a Study of Lactobacillus reuteri Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a Proton-Pump Inhibitor*. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2019 Article ID 3409820.
122. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. *Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for H. pylori eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials*. PLoS One. 2019;14(10): e0223309.
123. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. *Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of Helicobacter pylori: a meta-analysis*. Infect Drug Resist. 2016; 9:275-289.
124. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, 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.
125. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, 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.
126. Graham DY. *Editorial--Avoiding Unethical Helicobacter pylori Clinical Trials: Susceptibility-Based Studies and Probiotics as Adjuvants*. Helicobacter. 2015;20(5):321-325.

Material desarrollado por: William Otero R MD FAGA, FACP, Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna

127. Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo M, Torres M, Pardo R, Sabbagh LC. *Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en adultos*. Rev Col Gastroenterol 2015; 30(Suppl. 1):17-33.
128. Lee JY, Kim N. *Diagnosis of Helicobacter pylori by invasive test: histology*. Ann Transl Med 2015;3(1):10.
129. Morgan DR, Torres J, Sexton R, Herrero R, Salazar-Martínez E, Greenberg ER, Bravo LE, Dominguez RL, Ferreccio C, Lazcano-Ponce EC, Meza-Montenegro MM, Peña EM, Peña R, Correa P, Martínez ME, Chey WD, Valdivieso M, Anderson GL, Goodman GE, Crowley JJ, Baker LH. *Risk of recurrent Helicobacter pylori infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities*. JAMA. 2013;309(6):578-86.
130. 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.



Abbott