



06.

## *Helicobacter Pylori.* Cómo abordarlo en el 2022

### **William Otero Regino**

Profesor titular de Medicina; coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

### **Alba Trespalacios Rangel**

Profesora titular de Departamento de Microbiología; directora de Posgrado de la Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

### **Lina Otero Parra**

Gastroenteróloga, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

### **Hernando Marulanda Fernández**

Gastroenterólogo, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Hospital de Kennedy, Bogotá, Colombia.

---

## Introducción

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una infección de gran interés y preocupación mundial (1). Es la infección bacteriana más frecuente en el ser humano, afectando al 60 % de toda la población (2), con mayor prevalencia en África (79,1 %), América Latina y el Caribe (63,4 %), Asia (54,7 %) y, menos frecuente, Suiza (19 %) (2). Después del 2000, se ha documentado disminución de la prevalencia en Europa (48,8 % vs. 39,8 %) y en Norte América (42,7 % vs. 26,6 %) (2). En América Latina, la prevalencia es de 57,7 % en niños, 48,3 % en adolescentes y 69 % en adultos (3). Se adquiere fundamentalmente en la infancia, de manera intrafamiliar, más frecuentemente a partir de la madre, y rara vez en la etapa adulta (4-6). Una vez establecido en el estómago, altera el microambiente y su microbiota, facilitando la proliferación de microorganismos que normalmente no podrían hacerlo (7-9). En todos los infectados, el *H. pylori* produce gastritis crónica; desde el 2015, la gastritis asociada a *H. pylori* se considera una enfermedad infecciosa (1). Las consecuencias finales varían entre los individuos, dependiendo de la ancestría genética del huésped, de *H. pylori*, del medio ambiente, del estilo de vida (sal, no frutas, no verduras) y de la microbiota individual (10-12) (Figura 6.1).

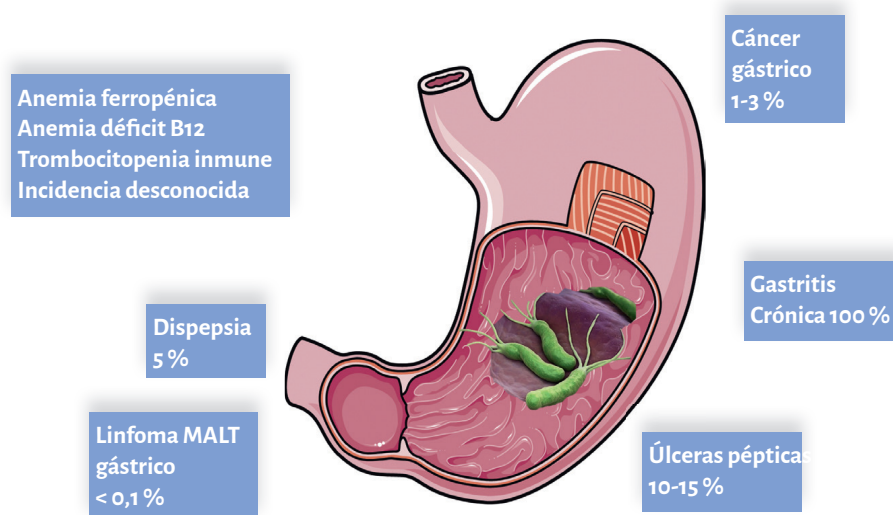
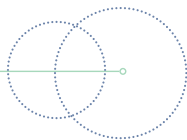


Figura 6.1. Posibles desenlaces de la infección por *Helicobacter pylori*.

Fuente: elaboración propia.



La compleja alteración inmunológica inducida por *H. pylori*, la acción de sus productos metabólicos y la alteración en la secreción de ácido inducen la alteración de la microbiota del resto del tracto intestinal (13-15). Una vez establecida la infección, solo desaparece si se erradica con antibióticos o se produce atrofia o metaplasia extensas, en las que no puede sobrevivir (1, 16).

No es posible identificar los individuos que tendrán enfermedades por *H. pylori*, por lo que se recomienda que todos los adultos infectados reciban terapia de erradicación, independientemente de la presencia o no de síntomas (1, 16, 17). En los niños se recomienda tratarlo en situaciones específicas, cuando existan entidades clínicas producidas por la infección (18). La gastritis antral aislada se asocia con úlceras duodenales y la corporoantral con úlceras gástricas y cáncer gástrico (CG) (11, 12). *H. pylori* es respon-

sable del 90 % de los adenocarcinomas de tipo intestinal y algunos casos del tipo difuso (11, 12, 19). El 10 % restante de los CG son secundarios a virus de Epstein Barr y a otras causas menos frecuentes, que incluyen los cánceres hereditarios (20). En 1994 y 2009, la Organización Mundial de la salud (OMS) declaró el *H. pylori* como un carcinógeno definido o tipo 1 (21). A nivel mundial, *H. pylori* produce más cánceres gástricos que los hepatocarcinomas producidos por el virus B y C juntos (22).

## Impacto de la erradicación de *H. pylori*

La erradicación de *H. pylori* cura diversas entidades (1, 16, 23, 24) y disminuye el riesgo de CG (25-28). Los beneficios derivados de la erradicación de *H. pylori* se muestran en la **Tabla 6.1**.

**Tabla 6.1. Impacto 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 inhibidores de la bomba de protones (IBP) como, por ejemplo, los que tienen enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	Disminuye el riesgo de que la gastritis antral se convierta en gastritis corporoantral (pangastritis) al avanzar proximalmente hacia el cuerpo gástrico. En pacientes con ERGE que tomarán IBP por largos periodos, se recomienda que se erradique <i>H. pylori</i> .
Linfoma MALT de bajo grado	Curación de la enfermedad confinada a la mucosa (según la clasificación de Lugano I-II), y que no tenga la mutación API2-MALT1, (78 % vs. 22 %) (15).

Continúa en la siguiente página

## Gastritis crónica OLGA/OLGIM O-II \*

Cura la gastritis crónica y 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 (O-II).

Dispepsia por *H. pylori*

Desaparición de la dispepsia en uno de cada catorce pacientes, en el seguimiento de seis a doce meses. Se desconoce si la mejoría se debe a la desaparición de *H. pylori* o al efecto de los antibióticos sobre la disbiosis ocasionada por *H. pylori*.

## 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 *H. pylori*, para disminuir en el futuro el riesgo de CG y de úlceras pépticas y sus complicaciones.

## Cáncer gástrico

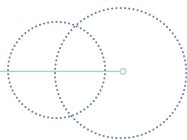
La erradicación disminuye la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico.

**Nota.** \* OLGA (Operative Link for Gastritis Assesment) es la forma de evaluar la extensión de la atrofia del estómago cuando se toman cinco biopsias (dos del cuerpo, dos del antro y una de la incisura angularis) y OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assesment) es la forma de determinar la extensión de la metaplasia intestinal.

Fuente: elaboración propia.

El beneficio de la erradicación sobre la incidencia y mortalidad del CG ha sido consistentemente demostrado y, en el último año, hay nuevos datos al respecto. En un trabajo taiwanés realizado en islas Matsu (25), se demostró que la erradicación masiva *H. pylori* disminuyó en un 53 % la incidencia de CG y en un 23 % la mortalidad. Cuanto más temprano se erradique *H. pylori*, mayor será la disminución del riesgo de CG (26, 27). Cuando no hay atrofia ni metaplasia (gastritis

leve), la erradicación de *H. pylori* previene el CG en el 75 % de los casos, versus el 35 % si hay gastritis avanzada (26, 27). Un reciente metaanálisis de Cochrane, que incluyó seis ensayos clínicos controlados de Asia y uno de Colombia, encontró que la erradicación de *H. pylori* disminuye la incidencia de CG en un 46 % (IC 95 %: 40-72 %) y la mortalidad derivada del CG en 39 % (IC 95 %: 40-92 %) (28). En el Hospital de Veteranos de EE.UU., se encontró que la erradicación de *H. pylori* dis-



minuyó la incidencia de CG en un 76 %, comparado con individuos no tratados (HR 0,24), cuando los individuos fueron correctamente tratados y la erradicación fue verificada (29). Un metaanálisis de Japón demostró la eficacia de la erradicación de *H. pylori* como estrategia para prevención primaria de CG con un OR de 0,34 (IC 95 %: 0,25-0,46) y para CG metacrónico 0,42 (IC 95 %: 0,35-0,51) (30). El Consenso Global de Taipei, sobre tamización y erradicación de *H. pylori* para disminuir el CG, dio una recomendación “fuerte a favor” sobre la estrategia de erradicar *H. pylori* para disminuir el riesgo de CG (31).

## Tratamiento

Muy pocos antibióticos son eficaces contra *H. pylori*; el constante aumento de la resistencia a estos sigue siendo un serio problema a

nivel mundial. En 2017, la OMS incluyó en la lista de microorganismos de alta prioridad a *H. pylori* resistente a claritromicina (32). Expertos mundiales reiteradamente han cuestionado la forma en que los gastroenterólogos han abordado la erradicación de *H. pylori*, que básicamente ha sido un enfoque empírico basado en “ensayo y error” (33), sin adherirse a las recomendaciones universales para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, alejándose del estándar del uso de los antibióticos (34). Globalmente, la eficacia de los tratamientos contra *H. pylori* son pobres comparativamente con otras enfermedades infecciosas (33). Recientemente, Graham y Megraud (34) han propuesto clasificar las terapias de erradicación de *H. pylori* en ocho categorías (Tabla 6.2) y en tres categorías (Tabla 6.3) (35), teniendo en cuenta los principios básicos de administración de antimicrobianos (36, 37).

Tabla 6.2. Clasificación de las terapias de erradicación de *H. pylori*

Tipo A	Terapia basada en susceptibilidad: régimen optimizado para pacientes por ser tratados.
Tipo A2	Terapia basada en susceptibilidad indirecta: basada en resultados de prueba de curación en la población y utilizando un régimen optimizado para los pacientes por tratar.
Tipo B	Terapia basada en susceptibilidad: régimen no optimizado para el paciente por ser tratado.
Tipo B2	Terapia basada en susceptibilidad indirecta, basada en los resultados de prueba de curación en la población: régimen no optimizado para los pacientes por tratar.
Tipo C	Régimen optimizado para otra población prescrita sin referencia a la susceptibilidad local obtenida directa o indirectamente.
Tipo C2	Régimen no optimizado, administrado sin referencia a la susceptibilidad obtenida directa o indirectamente.
Tipo D	Las terapias incluyen al menos un antimicrobiano que no contribuye a la cura de la infección.
Tipo X	Consideraciones especiales en las que se prescribe un antibiótico, a pesar de la resistencia, basados en la evidencia de que la resistencia antimicrobiana puede ser vencida.

Fuente: adaptada de (34)

**Tabla 6.3. Clasificación de las terapias anti *H. pylori* basada en la administración de antimicrobianos.**

A	Terapias optimizadas basadas directa o indirectamente en pruebas de susceptibilidad para la población tratada.
B	Terapias que incluyen antimicrobiano(s) que no contribuye(n) a curar la infección.
X	Regímenes especiales donde un antibiótico es prescrito a pesar de la resistencia, basándose en la evidencia de que la resistencia antimicrobiana puede ser superada (vencida).

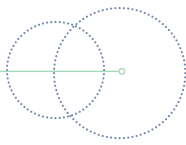
Fuente: adaptada de (35).

Consideramos que, aunque legítimo el cuestionamiento de la forma empírica en que se ha enfrentado la infección por *H. pylori*, también es real que este es un microorganismo difícil de cultivar (*fastidious*) y las pruebas de susceptibilidad, basadas en cultivo, son desafiantes, dispendiosas, consumen tiempo, tienen baja sensibilidad (< 80 %) (33, 38, 39), no se ofertan y no están disponibles en la mayoría de los laboratorios de microbiología (36, 39, 40). Además, estas pruebas son costosas, no por los aspectos relacionados con la microbiología, sino por la necesidad de realizar endoscopias y biopsias (39, 40, 41). El advenimiento de las técnicas de biología molecular al permitir identificar los mecanismos moleculares, responsables de la resistencia fenotípica de *H. pylori* a los antibióticos, brindaría en el futuro próximo un enfoque más científico para erradicar esta infección (33). La elección de los esquemas de tratamiento basados en pruebas de susceptibilidad evaluadas por cultivos o métodos mole-

culares podría aumentar la probabilidad de éxito (33, 42). Las pruebas moleculares tienen ventajas comparadas con los métodos basados en cultivo, ya que pueden utilizar muestras de biopsias frescas o ya fijadas en formol y, asimismo, muestras de materia fecal; adicionalmente, pueden proporcionar datos sobre múltiples antibióticos y con resultados más rápidos, en contraste con los cultivos que tomarían varias semanas (42, 43).

## Recomendaciones básicas en la erradicación de *H. pylori*

La alta resistencia de *H. pylori*, debido al uso indiscriminado de antimicrobianos tanto en humanos (16) como en veterinaria (23), así como la utilización de esquemas ineficaces, conlleva a plantear recomendaciones básicas para su erradicación (33, 23, 44-50), las cuales se muestran en la **Tabla 6.4**.



**Tabla 6.4. Recomendaciones básicas en terapias de erradicación de *H. pylori*.**

Recomendación	Justificación
Tratamiento durante 14 días	Para lograr acceder a todos los sitios de crecimiento de <i>H. pylori</i> y, además, lograr que el microorganismo tenga suficiente tiempo de exposición a los antibióticos para evitar que las colonias “durmientes” reaparezcan y contribuya al fracaso terapéutico. Además, la máxima inhibición con los IBP convencionales se logra después de tres o cuatro días.
Utilizar cuatro 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 que 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 60 mg, dos veces por día o dosis equivalentes de los otros IBP (lansoprazol, 60 mg; esomeprazol y rabeprazol 40 mg, dos veces al día)	A mayor pH, mejor actividad de los antibióticos como amoxicilina, claritromicina y levofloxacina; además, mayor replicación de <i>H. pylori</i> .
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 estos.
Utilizar los esquemas que localmente hayan demostrado eficacia	Las recomendaciones de las guías y consensos internacionales no siempre son aplicables a todas las regiones.

Fuente: elaboración propia con base en (33, 23, 44-50).

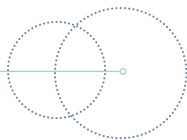
## Antibióticos

Los antibióticos utilizados contra *H. pylori* son muy pocos (23, 42, 45) y se muestran en la Tabla 6.5.

Tabla 6.5. Antibióticos utilizados para erradicar *H. pylori*.

Antibióticos	Comentarios
Amoxicilina	Bactericida, perteneciente a las penicilinas. Se une a las proteínas de unión de las penicilinas e interfiere con la síntesis de la pared bacteriana. Se libera mejor que otras penicilinas en el estómago. La dosis actual es 1 g por tres o cuatro veces al día, para mantener niveles durante las 24 horas. Dosificación cada 12 horas impide niveles permanentes en sangre. Mayor actividad en pH no ácido. Resistencia muy rara (0-2 %).
Tetraciclina	Bacteriostático, que se une al RNA ribosomal, subunidad 16S, inhibiendo la síntesis de proteínas. Dosis 500 mg tres o cuatro veces al día. Al igual que con la amoxicilina, <i>H. pylori</i> rara vez es resistente a Tetraciclina. Resistencia informada de 0-2 %.
Claritromicina	Bacteriostático, perteneciente a los macrólidos. Comparado con otros macrólidos, es mejor absorbida en la capa de moco gástrico. Dosis 500 mg dos veces al día. Actúa mejor en un pH no ácido. Mundialmente hay resistencia creciente y superior al 15 %.
Metronidazol	Bactericida, perteneciente a los nitroimidazoles, prodrogas que necesitan ser activadas dentro de la célula blanco por un proceso de transferencia de uno o dos electrones para formar radicales e imidazoles intermedios que producen daño letal al DNA y estructuras subcelulares. Mínimamente afectado por el pH. Dosis en 500 mg tres o cuatro veces al día. Mundialmente hay altas tasas de resistencia. En Latinoamérica, es superior al 70-80 %, pero con dosis de 1.500 mg o más se vence la resistencia.
Bismuto	Subsalicilatos dos tabletas de 262 mg dos veces al día. <i>H. pylori</i> no hace resistencia a este antibiótico. Durante su consumo, las heces y mucosa oral pueden ser oscuras, color que desaparece al dejar de tomarlo.
Quinolonas	Bactericidas. Levofloxacin (500 mg 1 vez/día), Sifloxacina (100 mg 2 veces/día), Gatifloxacina, moxifloxacina (400 mg 1 vez/día). Mundialmente, hay altas tasas de resistencia (20-25 %). En 2017, la FDA (51) y la agencia Europea de Medicamentos (EMA) (52) han hecho alertas por efectos adversos graves (hipoglicemia severa, lesiones de tendones, músculos y articulaciones, somnolencia y depresión). Asimismo, han desaconsejado su uso a menos que no exista disponibilidad de otros antibióticos. Se podría utilizar como terapia de tercera línea cuando otros esquemas han fracasado.
Furazolidona	100 mg tres veces al día. <i>H. pylori</i> rara vez hace resistencia a este antibiótico (< 3 %). Es un excelente antimicrobiano para las terapias de rescate cuando tres o cuatro esquemas previos han fracasado.
Rifabutina	Pertenece a las rifamicinas (rifampicina, rifaximina). Bactericida 150 mg 2 veces/día (53, 54, 55). Excelente medicamento, con el que rara vez hay resistencia (0,6-1,3 %) (56). Tradicionalmente se ha recomendado como terapia de rescate; sin embargo, en 2019, la FDA la aprobó como terapia de primera vez.

Fuente: elaboración propia con en las fuentes citada.



Los diferentes esquemas son combinaciones con dosis variables de los antibióticos mencionados, asociados a altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (23, 44-50).

## Importancia de la máxima inhibición de la secreción de ácido

El nivel del pH intragástrico es determinante para la replicación de *H. pylori*. En pH de 6-7, tiene replicación activa y no hace a pH ácido (23, 48, 57), en el que pasa a formas cocoides, resistentes a antibióticos (48). Este hallazgo es una de las razones para utilizar dosis altas de IBP (23, 48, 57). La influencia del pH intragástrico en la

erradicación de *H. pylori* se muestra en la **Tabla 6.6**.

Las dosis mínimas de IBP son 60 mg de omeprazol dos veces al día o equivalentes de otros IBP (lansoprazol, 60 mg; esomeprazol o rabeprazol, 40 mg; vonoprazán, 20 mg) (33). En un metaanálisis (61) 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 de esomeprazol (62), (81,9 % vs. 73,9 %). Diversas publicaciones respaldan que, a mayor inhibición de la secreción de ácido, hay mejores resultados con todas las terapias (57, 63, 64).

**Tabla 6.6. Efectos del pH intragástrico sobre *H. pylori***

Niveles de pH	Consecuencias
pH ácido	Disminución de la actividad de amoxicilina, claritromicina y levofloxacina (58, 59).
Supresión de HCl	Disminución del volumen de distribución de los antibióticos, con mayor concentración de ellos (53, 60).
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.

Fuente: elaboración propia con base en las fuentes citadas.

Los IBP se metabolizan en grado variable por el sistema enzimático hepático CYP2C19 (64). Con base en la velocidad de inactivación, hay “metabolizadores lentos” y “metabolizadores rápidos” del IBP (64).

Los primeros inactivan lentamente el IBP, con lo cual se logra una profunda inhibición de ácido; en contraste, los “metabolizadores rápidos” inactivan rápidamente los IBP y tienen limitada inhibición del

ácido (64, 65). El metabolismo rápido y ultrarrápido de los IBP puede influir en falla terapéutica y, para obviar esa dificultad, se puede aumentar la dosis de los IBP que se metabolizan en ese sistema enzimático, como son los IBP de primera generación (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) (66). Los de segunda generación (rabeprazol, esomeprazol) no son influidos por ese sistema enzimático (65, 66). En Colombia, más del 80 % de la población son metabolizadores **rápidos y ultrarrápidos** (67). El más reciente y potente IBP es el vonoprazán, un IBP de tercera 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), los cuales inhiben más rápida y consistentemente la secreción de ácido comparados con los IBP convencionales (60). Vonoprazán es superior a los IBP de primera generación en diferentes terapias de erradicación de *H. pylori* (53, 54). Este medicamento está disponible en Asia desde el 2014; además, pronto estará en Sudamérica, pero no así en Europa y EE.UU., aunque en estos últimos ya se han iniciado los ensayos clínicos

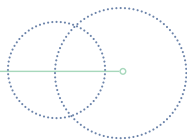
de fase tres con terapia triple y terapia dual (60).

## Beneficio de las sales de bismuto

El bismuto complementa la acción de los demás antibióticos (68, 69). Entre sus diferentes efectos, bloquea el ingreso de protones al citoplasma de *H. pylori*, con lo cual aumenta el pH interior y estimula su replicación (68, 70), permitiendo mayor efecto de los antibióticos (58). La adición de bismuto a las terapias triples de 14 días con claritromicina o levofloxacina aumenta la eficacia en 30 a 40 % (58, 59, 68). Un estudio español (59) encontró que la adición de bismuto dos veces al día a la terapia triple con levofloxacina tuvo eficacia de 91 % (IC95 % 87-95 %).

## Terapias de erradicación

Las terapias de erradicación se construyen combinando varios medicamentos y, dependiendo del número y forma de administración, se clasifican como terapias cuádruples, híbridas, triples con rifabutina y terapia dual (Tabla 6.7).



**Tabla 6.7. Esquemas de erradicación**

Terapias disponibles	Comentarios
Cuádruple clásica 14 días	IBP (omeprazol 40 mg u otro IBP en dosis equivalentes) 30 minutos antes del desayuno y de cena + metronidazol (500 mg, 3 veces/día) + tetraciclina HCl (500 mg, 4 veces/día) + bismuto subsalicilato (550 mg, 4 veces/día). Eficacia del 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 g, por tres veces al día, y es igualmente eficaz. Recientemente, se ha demostrado que terapias cuádruples, administradas dos veces al día, tienen eficacia similar a cuatro veces al día (93,9 % vs. 92,9 % (71).
Cuádruples nuevas (72)	IBP (2 veces/día) + amoxicilina (1 g, 3 veces/día) + tetraciclina (500 mg, 4 veces/día) + subsalicilato de bismuto (2 tabl., 2 veces/día). IBP (2 veces/día) + amoxicilina (1 g, 3 veces/día) + metronidazol (500 mg, 4 veces/día) + subsalicilato de bismuto (2 tabl., 2 veces/día). Con ambas se ha encontrado eficacia superior al 90 %.
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 deben ser claritromicina o metronidazol por la alta tasa de 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) (73). Este esquema logró eficacia del 86 % (como segunda o tercera línea) y 91 % como terapia 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, una 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 del 20-30 %, alcanzando un éxito satisfactorio.
Terapia triple con rifabutina durante 14 días	Rifabutina (150 mg, tres veces al día) + amoxicilina (1 g, tres veces al día) + omeprazol (40 mg, tres veces al día) por 14 días (74). La eficacia como tratamiento de primera vez fue del 83,8 % (IC 95: % 78,4 % a 88 %). Recientemente, este esquema fue aprobado en USA (Talicia <sup>®</sup> ), 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 8 h).
Terapia Dual amoxicilina más IBP	Amoxicilina (1 g, tres veces al día) + IBP (tres veces al día), media hora antes de cada comida. En primera línea y como rescate ha tenido eficacia superior al 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.
Concomitantes	Consiste en la utilización de IBP + amoxicilina + claritromicina + 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 (17).

Fuente: adaptada de (72).

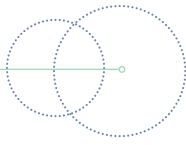
## Terapias de primera (iniciales), segunda y tercera línea

Las terapias se clasifican como de primera (inicial), de segunda y de tercera línea, de acuerdo con el momento de su administración (16, 17, 23, 49, 50, 71). Terapias de salvamento son las terapias utilizadas después de tres tratamientos fallidos. Idealmente, el primer tratamiento debería elegirse con base en pruebas de susceptibilidad. Sin embargo, mundialmente no están disponibles, ni las basadas en cultivo ni tampoco las pruebas moleculares; por lo tanto, en el mundo real, los esquemas se eligen empíricamente. No obstante, se ha encontrado que esquemas empíricos tienen eficacia similar a los elegidos con base en pruebas de susceptibilidad (90 %, con ambas terapias) (75). 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. Se ha encontrado que una terapia cuádruple durante 14 días, con amoxicilina (1 g, tres veces al día) más bismuto (220 mg, dos veces al día), metronidazol (400 mg, cuatro veces al día) más IBP (dos veces al día) tuvo una eficacia del 95 %; fue estadísticamente similar a 93 % de otras terapias basadas en cultivo (76).

Si se tiene en cuenta que *H. pylori* rara vez hace resistencia a bismuto, amoxicilina, furazolidona, rifabutina y tetraciclina, teó-

ricamente las pruebas de susceptibilidad para estos antibióticos no serían imprescindibles, en contraste con claritromicina, levofloxacina y metronidazol, los cuales no deberían utilizarse en terapias de primera línea, a menos que se disponga de pruebas de susceptibilidad (60). 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, combinándolos con amoxicilina e IBP (2-5, 7, 45); en caso contrario, no se recomienda utilizarlas en terapias de primera línea. No es claro de dónde surgió el concepto de “15 %” para claritromicina, como el límite para utilizar o no este medicamento (33).

En Latinoamérica hay resistencias superiores a esos umbrales y, por lo tanto, no es un continente para utilizar esos antibióticos en terapias de primera línea. Lo mismo sucede con levofloxacina (45). El antecedente de consumo de tetraciclina o amoxicilina no impide volverlas a utilizar, ya que *H. pylori* no hace resistencia secundaria a esos antibióticos (16, 17, 49, 50, 77), como sí sucede con claritromicina y con levofloxacina. Para Latinoamérica, consideramos que los esquemas de primera línea serían las terapias cuádruples o híbridas (23, 78, 79) o terapia dual (78-80) mencionadas. La terapia dual, como primera línea, tiene eficacia similar a las terapias cuádruples, y con menos efectos adversos (78, 80). Esta terapia dual también es eficaz como terapia de rescate (80). Recientemente, se ha en-



contrado que, en los pacientes obesos, la terapia dual con vonoprazán, como terapia inicial, tiene eficacia inferior que en los no obesos (81). En los primeros, con un área de superficie corporal (ASC) > 1,723, la tasa de erradicación fue 79,6 %, versus 90,8 % en aquellos con ASC < 1,723 ( $p = 0,045$ ). El índice de masa corporal tuvo un comportamiento similar (81). Se presume que la causa de 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 se aumente el volumen de distribución (81, 82). En nuestro grupo recientemente investigamos la terapia dual en 108 pacientes (esomeprazol, 40 mg antes de cada comida + amoxicilina, 1 g cada ocho

horas: 7 a. m., 3 p. m. y 11 p. m.) (83). Por intención de tratar (ITT), se obtuvo una tasa de erradicación de 86,2 % (IC 95: % 79,9-94,4) pacientes sin tratamiento previo y de 85,7 % (IC 95 %: 71,8-99,5 %) (83).

## Terapias de segunda y tercera línea

Después de uno o dos tratamientos fallidos previos, los tratamientos de segunda y tercera línea, respectivamente, podrán elegirse entre las diferentes opciones expuestas en la **Tabla 6.7**, que no se hayan utilizado previamente. Las terapias de salvamento (rescate) son limitadas e incluyen cuádruples con furazolidona, cuádruples o triples con rifabutina (44) y terapia dual (23, 77, 80), como se expone en la **Tabla 6.8**.

**Tabla 6.8. Terapias de rescate o salvamento**

Terapias de salvamento	Comentario
Cuádruple, con furazolidona (FZLD) 14 días	IBP (2 veces/día) + FZLD (100 mg, 3 veces/día) + amoxicilina (1 g, 3 veces/día (o Tetraciclina 500 mg cada 6 h)) + 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, hubo un 73 % eficacia en Italia. Con la adición de bismuto, se logra 96 % de eficacia en tratamiento de 10 días (84).
Terapia dual	Amoxicilina (1 g, tres veces al día) + IBP (tres veces al día). Eficacia superior a 90 % (77).

Fuente: elaboración propia con base en las fuentes citadas.

## Pacientes alérgicos a penicilina

En pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda terapia cuádruple con bismuto

(IBP, metronidazol, tetraciclina, bismuto) (16, 45, 49). Si la resistencia a claritromicina es baja (< 15 %), se podría utilizar

una triple terapia con este macrólido más metronidazol e IBP por 14 días (16, 85).

## Efectos adversos

En el reciente estudio europeo que evaluó el perfil de eventos adversos (EA) en más de 22.000 pacientes que recibieron terapias de erradicación de *H. pylori* (86), globalmente se encontró que hubo EA en el 23 % de los pacientes tratados 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 %). La mayoría de los efectos adversos fueron leves (57 %); los severos solo representaron el 6 %, mientras que serios, solo en el 0,08 %. En la mayoría de los casos, los síntomas solo estuvieron presentes mientras el paciente tomaba los medicamentos. La tasa de cumplimiento de los diferentes esquemas fue del 97 % y solo el 1,3 % de los pacientes suspendieron el tratamiento. Mundialmente entre el 1-5 % de los pacientes suspenden el tratamiento por EA (86-89). Los efectos adversos son muy importantes en el tratamiento de *H. pylori*, ya que junto con la resistencia antibiótica son las principales causas de fracaso terapéutico (91-93).

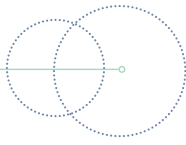
## Probióticos

Hasta el momento, no se ha demostrado que los probióticos tengan algún impacto en el tratamiento de *H. pylori*. El probiótico

más utilizado es *Lactobacillus reuteri* que, combinado con IBP, erradicó *H. pylori* en el 12,5 % de los pacientes, versus 4,1 % en el grupo control (IBP más placebo) (94). En terapias triples, este probiótico aumenta la eficacia 10 %: 80 % vs. 70 % (94), y 78 % vs. 68 % (96). En ninguno de esos estudios se logró la eficacia exigida del 90-95 %. En las terapias cuádruples, la eficacia de las terapias con probióticos es similar al placebo (97 % vs. 95 %,  $p = 0,4$ ); su uso tampoco mejora el cumplimiento de la terapia (97, 98). Hasta el momento, no hay claridad sobre cuál es la dosis o qué tipo de probiótico, ni 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* (98).

## Verificación de la erradicación de *H. pylori*

La erradicación debe comprobarse después de cuatro semanas de terminar el tratamiento (en todos los pacientes). Es importante verificar siempre la erradicación, porque las terapias fracasan hasta en el 20 % de los pacientes (17) y, si la infección persiste, continúa el daño progresivo de la mucosa, con el riesgo de que aparezcan las patologías producidas por *H. pylori* (17), como se expone en la **Figura 6.1**. Es



muy importante hacer pedagogía entre los médicos sobre la necesidad de comprobar que la infección ha sido eliminada (60).

Los métodos recomendados son aquellos que identifican infección activa como prueba respiratoria de urea (Urea Breath test o UBT) o los antígenos fecales con anticuerpos monoclonales. Para ambos es necesario que el paciente suspenda el IBP dos semanas antes y los antibióticos, cuatro semanas antes de realizarlos). En países con alta prevalencia de gastritis atrófica, el UBT puede ser falsamente positiva por la existencia de microorganismos ureasa positivos en el estómago. Aunque actualmente están en desuso, no es necesario suspender los antiácidos y anti H<sub>2</sub> (17). Las pruebas serológicas no se recomiendan porque no identifican infección activa y pueden permanecer positivas muchos meses e, incluso, años después de la erradicación de *H. pylori* (16). La endoscopia 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) (23). 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 (99). En la histología, inicialmente se investiga con hematoxilina y eosina (99) y, si no se detecta, se recomienda utilizar coloración de Giemsa o coloraciones de plata (99). La inmunohistoquímica es de mucho valor cuando hay inflamación

con presencia de polimorfonucleares y la HE o Giemsa son negativas (99). Al igual que para las pruebas no invasivas, antes de endoscopia también deben suspenderse los IBP y antibióticos para evitar falsos negativos (99).

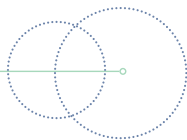
## Recurrencia de la infección

Globalmente, la tasa de recrudescencia o reinfección varía entre 0-10 % (100-102). En un estudio sobre Latinoamérica, que no incluyó a Colombia (103), se encontró que la tasa de recurrencia en el primer año después de la erradicación fue 11,2 (IC del 95 %: 6,1-16,4), por cada 100 pacientes al año, y en los años posteriores fue solamente 6,2 (IC del 95 %: 3,8-8,7). Esta recurrencia temprana probablemente sería recrudescencia (103). En Colombia, un estudio de nuestro grupo 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 por cada 100) (104). 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 del 1,8 %/año después de dos años de seguimiento (104). 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 (105). 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 en-

tre 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 (105).

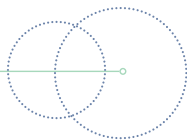
## Referencias

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
2. 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):420-9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
3. 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. doi: 10.1016/j.canep.2019.04.003
4. Okuda M, Lin Y, Kikuchi S. Helicobacter pylori infection in children and adolescents. Adv Exp Med Biol. 2019;1149:107-20. doi: 10.1007/5584\_2019\_361
5. Yokota S, Konno M, Fujiwara S, et al. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, Helicobacter pylori infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. Helicobacter. 2015;20(5):334-42. doi: 10.1111/hel.12217
6. Osaki T, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Zaman C, Takahashi M, et al. Analysis of intra-familial transmission of Helicobacter pylori in Japanese families. J Med Microbiol. 2015;64(Pt 1):67-73. doi: 10.1099/jmm.0.080507-0
7. Yao X, Smolka AJ. Gastric parietal cell physiology and Helicobacter pylori-induced disease. Gastroenterology. 2019;156(8):2158-73. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.036
8. Tao ZH, Han JX, Fang JY. Helicobacter pylori infection and eradication: Exploring their impacts on the gastrointestinal microbiota. Helicobacter. 2020;25(6): e12754. doi: 10.1111/hel.12754
9. Barra WF, Sarquis DP, Khayat AS, Khayat BCM, Demachki S, Anaissi AKM, et al. Gastric Cancer Microbiome. Pathobiology. 2021;88(2):156-69. doi: 10.1159/000512833
10. Engstrand L, Graham DY. Microbiome and Gastric Cancer. Dig Dis Sci. 2020;65(3):865-73. doi: 10.1007/s10620-020-06101-z



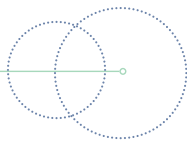
11. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5191-204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191
12. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter*-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:123-44. doi: 10.1146/annu-rev-pathol-032520-024949
13. Dash NR, Khoder G, Nada AM, Al Bataineh MT. Exploring the impact of *Helicobacter pylori* on gut microbiome composition. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218274. doi: 10.1371/journal.pone.0218274
14. Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M, Bang C, Franke A, Zimmermann K, et al. *Helicobacter pylori* infection associates with fecal microbiota composition and diversity. *Sci Rep*. 2019;9(1):20100. doi: 10.1038/s41598-019-56631-4
15. Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, Hansen R, Kupcinskas J, Rokkas T, et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(6):582-602. doi: 10.1111/apt.15650
16. 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(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
17. 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(7):992-1002.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.013
18. 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. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000679
19. 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. doi: 10.1186/s12876-020-01354-4
20. 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):1833-43. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.023
21. International Agency for Research on Cancer. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. *Helicobacter pylori* Working Group. Lyon, France: IARC; 2014. Working Group Reports, No. 8.

22. 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(2): e180-90. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
23. Otero W, Buitrago J, Otero L. Helicobacter pylori: ¿Cómo tratarla en América Latina en el 2019? *Revista GEN*. 2019;73(3):90-98. Disponible en: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_gen/article/view/17214](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gen/article/view/17214)
24. 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. doi: 10.1111/hel.12571
25. 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):243-50. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322200
26. 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(5):1113-24.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
27. 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(2):121-8. doi: 10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00009
28. 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
29. 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(3):527-36.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.019
30. 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):1158-70. doi: 10.1093/jjco/hyab055
31. Liou JM, Malfertheiner 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):2093-112. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322368



32. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO Newsletter. 17 de febrero de 2017:1-7. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)
33. Graham DY. Transitioning of Helicobacter pylori therapy from trial and error to antimicrobial stewardship. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(10):671. doi: 10.3390/antibiotics9100671
34. Graham DY, Megraud F. Classification system for Helicobacter pylori therapies: Compared and contrasted to traditional infectious disease therapy. *Helicobacter*. 2021;26(1):e12773. doi: 10.1111/hel.12773
35. Graham DY, Liou JM. Primer for Development of Guidelines for Helicobacter pylori Therapy Using Antibiotic Stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021:S1542-3565(21)00336-0. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.026
36. Dyr OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardshipP). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-8. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.026
37. Hulscher MEJL, Prins JM. Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):799-805. doi: 10.1016/j.cmi.2017.07.017
38. Gisbert JP. Empirical or susceptibility-guided treatment for Helicobacter pylori infection? A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1-16. doi: 10.1177/1756284820968736
39. Graham DY. Molecular-based Helicobacter pylori Susceptibility Testing Is Almost Ready for Prime Time. *Gastroenterology*. 2021;160(6):1936-7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.057
40. Zullo A, Hassan C, Lorenzetti R, Winn S, Morini S. A clinical practice viewpoint: To culture or not to culture Helicobacter pylori? *Dig Liver Dis*. 2003;35(5):357-61. doi: 10.1016/s1590-8658(03)00081-1
41. Shao Y, Lu R, Yang Y, Xu Q, Wang B, Ye G. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori to 16 antibiotics in clinical patients. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(4):e22339. doi: 10.1002/jcla.22339
42. Saracino IM, Pavoni M, Zullo A, Fiorini G, Lazzarotto T, Borghi C, et al. Next Generation Sequencing for the Prediction of the Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Literature Review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(4):437. doi: 10.3390/antibiotics10040437

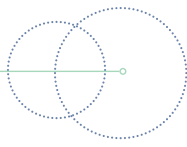
43. Brennan DE, Omorogbe J, Hussey M, Tighe D, Holleran G, O'Morain C, et al. Molecular detection of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in stool vs biopsy samples. *World J Gastroenterol*. 2016;22(41):9214-21. doi: 10.3748/wjg.v22.i41.9214
44. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo 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(10):697-721. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.05.003
45. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(6):321-31. doi: 10.1038/ncpgasthep1138
46. Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(6):577-85. doi: 10.1080/14787210.2016.1178065
47. Shiotani A, Lu H, Dore MP, Graham DY. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(4):310-8. doi: 10.3949/ccjm.84a.14110
48. 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):5097-104. doi: 10.3748/wjg.v25.i34.5097
49. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563
50. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-9.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006
51. U.S. Food & Drug Administration. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. 7 de octubre de 2018; Safety Announcement. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-refuerza-la-informacion-de-seguridad-sobre-hipoglucemia-grave-y-efectos-secundarios-en-la>
52. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. EMA. 16 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/>



disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone

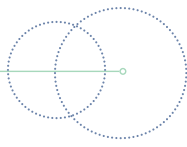
- 53.** Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, Yamamoto H. Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion* 2020 Epub ahead Jan 8.
- 54.** Miftahussurur M, Pratama Putra B, Yamaoka Y. The Potential Benefits of Vonoprazan as *Helicobacter pylori* Infection Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(10):276. doi: 10.3390/ph13100276
- 55.** 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.
- 56.** Gisbert JP Rifabutin for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Review. *Pathogens*. 2020;10(1):15. doi: 10.3390/pathogens10010015
- 57.** Morcillo-Muñoz JA, Regino-Otero W, Gómez M. *Helicobacter pylori*: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación? *Rev Colomb Gastroenterol*. 2018;33(4):437-47. doi: 10.22516/25007440.314
- 58.** 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.
- 59.** 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.
- 60.** Howden CW, Graham DY Recent Developments Pertaining to *H. pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jan 1;116(1):1-3
- 61.** 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(7):868-77. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x
- 62.** 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 Gastrointest Liver Dis* 2016;25(2):147-50. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.2W3

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. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):465-80. doi: 10.1016/j.gtc.2010.08.007
65. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa 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(3):258-66. doi: 10.1002/jcph.195
66. 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.
67. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0245401
68. 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(7):922-33. doi: 10.1111/apt.13346
69. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311019
70. 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. doi: 10.1038/ajg.2014.222
71. Kim JY, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS. Efficacy and safety of twice a day, bismuth-containing quadruple therapy using high-dose tetracycline and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2020;25(2):e12683. doi: 10.1111/hel.12683
72. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1149:211-225. doi: 10.1007/5584\_2019\_367
73. Otero-Regino W, Gutierrez O, Saabagh LC. Effectiveness of a hybrid ther-



- apy in eradicating *Helicobacter pylori* (HP) in a Colombian population. *Gastroenterology*. 2016;150(4):S246. doi: 10.1016/S0016-5085(16)30889-7
- 74.** Graham DY, Canaan Y, Maher J, Wiener G, Hulten KG, Kalfus IN. Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* Eradication: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(12):795-802. doi: 10.7326/M19-3734
- 75.** Chen Q, Long X, Ji Y, Liang X, Li D, Gao H, 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):1385-94. doi: 10.1111/apt.15273
- 76.** 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.
- 77.** Saleem N, Howden CW. Update on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020:1-12. doi: 10.1007/s11938-020-00300-3
- 78.** 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. doi: 10.1111/hel.12596
- 79.** O'Connor A, Liou JM, Gisbert JP, O'Morain C. Review: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2019. *Helicobacter*. 2019;24(Supl 1):e12640. doi: 10.1111/hel.12640
- 80.** 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. doi: 10.1111/hel.12692
- 81.** 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. doi: 10.1111/hel.12788
- 82.** Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*. 2010;375(9710):248-51. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60743-1
- 83.** Buitrago EJ, Ruiz CE, Otero W. Eficacia de la terapia dual para la erradicación de *H. pylori* en una población colombiana. *Acta Med Col*, 2021, en prensa.

84. Sung J, Kim N, Park YH, Hwang YJ, Kwon S, Na G, Choi JY, Kang JB, Kim HR, Kim JW, Lee DH. Rifabutin-based Fourth and Fifth-line Rescue Therapy in Patients with for *Helicobacter pylori* Eradication Failure. Korean J Gastroenterol. 2017 Feb 25;69(2):109-118. doi: 10.4166/kjg.2017.69.2.109
85. Ono S, Kato M, Nakagaewa S, Mabe K, Sakamoto N. Vonoprazan improves the efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy with a régime consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin. Helicobacter. 2017;22(3):e12374. doi: 10.1111/hel.12374
86. 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):1220-9. doi: 10.14309/ajg.0000000000001246
87. de Boer WA, Tytgat GN. The best therapy for Helicobacter pylori infection: Should efficacy or side-effect profile determine our choice? Scand J Gastroenterol. 1995;30(5):401-7. doi: 10.3109/00365529509093298
88. Yeo YH, Hsu CC, Lee CC, Ho HJ, Lin JT, Wu MS, et al. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line Helicobacter pylori eradication. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(1):59-67. doi:10.1111/jgh.14462
89. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, et al. Meta-analysis of first-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication in Korea: Is it time to change?. J Korean Med Sci. 2014;29(5):704-13. doi: 10.3346/jkms.2014.29.5.704
90. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H. pylori eradication therapies. Helicobacter. 2017;22(4):e12392. doi: 10.1111/hel.12392
91. 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(2):493-6. doi: 10.1016/0016-5085(92)90095-g
92. 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(4):e12383. doi: 10.1111/hel.12383
93. NyssenOP, 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*. 2021. doi: 10.1097/MCG.0000000000001482
94. 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;2019:3409820. doi: 10.1155/2019/3409820.
95. 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;9:275-89. doi: 10.2147/IDR.S117886
96. 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. doi: 10.1111/hel.12529
97. 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. doi: 10.1111/hel.12502
98. Graham DY. Editorial. Avoiding Unethical *Helicobacter pylori* Clinical Trials: Susceptibility-Based Studies and Probiotics as Adjuvants. *Helicobacter*. 2015;20(5):321-5. doi: 10.1111/hel.12244
99. Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo MT, Torres M, Pardo R, et al. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2015;30(Supl 1):17-33. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v30s1/v30s1a04.pdf>
100. Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):773-9. doi: 10.1111/apt.14319
101. Mahachai V, Vilaichone RK, Pittayanon R, Rojborwonwitaya J, Leelakusolvong S, Maneerattanaporn M, et al. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: the Bangkok consensus report. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):37-56. doi: 10.1111/jgh.13911
102. Xue Y, Zhou LY, Lu HP, Liu JZ. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and influential factors. *Chin Med J*. 2019;132(7):765-71. doi: 10.1097/CM9.000000000000146