

Programa de Educación Médica Continua en “Gastroenterología Adultos”



Módulo 4



AUTOR

Dr. William Otero Regino, MD FAGA, FACP

Profesor Titular de Medicina

Coordinador de Gastroenterología

Universidad Nacional de Colombia

Hospital Universitario Nacional de Colombia

Ex presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología

Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Ex presidente Asociación Colombiana de Medicina Interna Capítulo Central

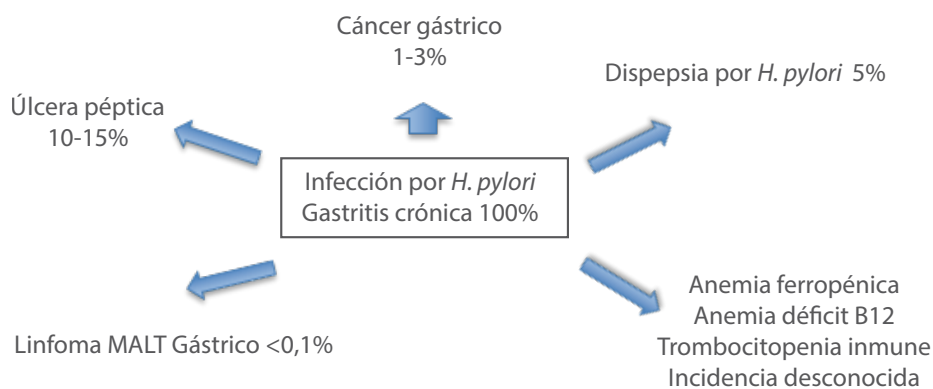
Helicobacter pylori: tratamiento en el 2022

1. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*), afecta el 60% de la población mundial y es la infección bacteriana más frecuente en los humanos ⁽¹⁾. Es un patógeno que se adquiere en el ambiente intrafamiliar en la infancia y muy ocasionalmente en el adulto ⁽²⁻⁴⁾. Al infectar el estómago, produce gastritis crónica en todos los infectados ⁽⁵⁾ y en la mayoría de los individuos persiste a menos que sea eliminado con antibióticos o induzca atrofia severa o metaplasia intestinal, en las cuales no puede sobrevivir ^(6,7).

Una vez establecido en el organismo, altera el microbiota gastrointestinal, permitiendo además, la aparición y proliferación de nuevos microorganismos ^(7,8). A pesar de que todos los infectados presentan gastritis crónica, solo el 20% tendrán una enfermedad clínicamente sintomática, como úlceras pépticas (10-15%), dispepsia (5%), linfoma MALT gástrico (<0,%) y enfermedades hematológicas como anemia por deficiencia de hierro o B12, y trombocitopenia inmune ^(9,10). Figura 1.

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



El curso de la infección depende de múltiples factores ⁽¹¹⁻¹³⁾, que incluyen el tipo de *H. pylori*, factores genéticos y epigenéticos del huésped, así como también estilos de vida, como exceso de sal, obesidad y bajo consumo de frutas y verduras. Por lo anterior, no es posible predecir qué

individuos presentarán una enfermedad clínica, y por ello se recomienda que todos los adultos infectados deben recibir tratamiento ^(5,11,12), el cual trae beneficios demostrados a nivel mundial de manera consistente ⁽¹³⁻¹⁷⁾. Tabla 1.

Tabla 1. Beneficios de la erradicación de <i>H. pylori</i>	
Úlceras pépticas por <i>H. pylori</i> .	Cicatrizada la úlcera y reduce sus recurrencias.
Uso de AINEs o aspirina.	Reduce el riesgo de úlceras pépticas y el de las mismas.
Tratamiento crónico con IBPs (Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE), profilaxis cuando se toman AINES o aspirina).	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> .
Linfoma MALT de bajo grado.	Curación de la enfermedad confinada a la mucosa (Lugano 1-2) y que no tenga la mutación API2-MALT1, (78 vs 22%).
Gastritis crónica OLGA/OLGIM 0-II. OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) es la forma de evaluar la extensión de la atrofia del estómago cuando se toman 5 biopsias (dos del cuerpo, dos del antro y una de la incisura angularis) y OLGIM, es la forma de determinar la extensión de la metaplasia intestinal (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment).	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 a la mejoría de la disbiosis ocasionada por <i>H. pylori</i> .
Historia familiar de CG.	Reduce riesgo de CG.
Anemia ferropénica, anemia megaloblástica, trombocitopenia inmune.	Mejoría de las anemias y del recuento de plaquetas.
“By pass gástrico” en Y de Roux.	En esta cirugía, el 90% del estómago permanece lejos del alcance de la endoscopia alta de rutina y si ese estómago estuviera infectado con <i>H. pylori</i> , existe el riesgo de que se complique con úlceras o cáncer gástrico. Por lo anterior, consideramos indicado erradicar en esos pacientes esta infección, preferencialmente antes de la cirugía.
Cáncer gástrico.	Con la erradicación se disminuye la incidencia del cáncer en 47% y la mortalidad en casi 40% ⁽¹⁶⁾ .
<i>Tomado y modificado referencia 13.</i>	

2. TRATAMIENTO

Los antibióticos utilizados para erradicar *H.pylori* y sus características, se muestran en la tabla 2⁽¹³⁾.

Tabla 2. Antibióticos utilizados para erradicar <i>H. pylori</i> .	
Antibióticos	Comentarios
Tetraciclina	Bacteriostático, se une a la subunidad 16S del RNA ribosomal inhibiendo la síntesis de proteínas. Dosis 500 mg 3-4 veces al día. <i>H. pylori</i> rara vez es resistente a Tetraciclina. Prevalencia de la resistencia 0-2%.
Claritromicina	Es un macrólido, bacteriostático. 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%.
Amoxicilina	Es una penicilina, bactericida. Interfiere con la síntesis de la pared bacteriana. Se libera mejor que otras penicilinas en el estómago. La dosis actual es 1 gramo tres o cuatro veces al día, para mantener niveles durante las 24 horas. La dosificación cada 12 horas, impide niveles permanentes en sangre. Mayor actividad en pH no ácido. Resistencia muy rara (0-2%).
Metronidazol	Nitroimidazol, bactericida. Es una prodroga que necesita activarse en la célula blanco por un proceso de transferencia de uno o dos electrones, formando radicales e imidazoles intermedios que producen daño letal al DNA y estructuras subcelulares. Poco afectado por el pH gástrico. Dosis 500 mg tres o 4 veces al día. Mundialmente hay altas tasas de resistencia. En Latinoamérica, la resistencia es superior al 70-80%. Con dosis de 1.500 mg o más, se vence la resistencia.
Bismuto	Hay varias sales de este producto. Subcitrato, Subsalicilato, etc. Con Subsalicilato la dosis es 2 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 1v/día), Sifloxacina (100 mg 2v/día), Gatifloxacina, Moxifloxacina (400 mg 1v/día). Mundialmente altas tasas de resistencia (20-25%). En 2017 la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁽¹³⁾ han hecho alertas por efectos adversos graves (hipoglicemia severa, lesiones de tendones, músculos y articulaciones, somnolencia y depresión). Han desaconsejado su uso a menos que no haya otros antibióticos. Se podría utilizar como terapia de segunda o 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 150mg 2v/día ^(64,65,69) . Excelente medicamento, rara vez hay resistencia a la misma (0,6-1,3%) ⁽¹³⁾ . Tradicionalmente, se ha recomendado como terapia de rescate, sin embargo, en 2019, la FDA la aprobó como terapia de primera línea.
Tomado y modificado de referencia 13.	

Teniendo en cuenta la alta tasa de resistencia de *H.pylori* a los diferentes antibióticos, en los últimos cinco años se han hecho recomendaciones básicas, que se muestran en la tabla 3⁽¹³⁾.

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

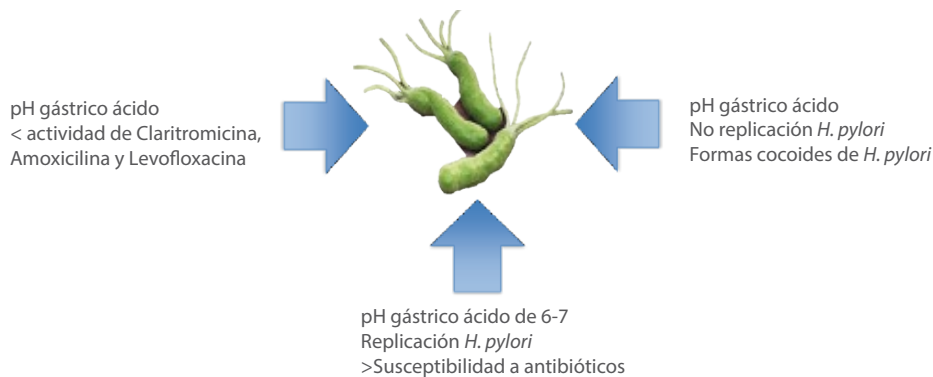
Tratamiento durante 14 días.	El propósito de esta duración es lograr que los antibióticos lleguen a los diferentes sitios donde “anida” el microorganismo y además, impedir el resurgimiento de los microorganismos que inicialmente no se están replicando (“durmientes”).
Utilizar 4 medicamentos. Excepto 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.
Utilizar la máxima inhibición de ácido. Omeprazol 60 mg dos veces al día o dosis equivalentes de los otros IBPs (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, y mayor replicación de <i>H. pylori</i> , haciéndole más vulnerable a los antibióticos.
No utilizar macrólidos o quinolonas si ya fueron utilizados en esquemas previos fallidos o en otras infecciones, ya que <i>H. pylori</i> hace resistencia a los mismos cuando esos no logran eliminarlo.	En la anamnesis, debe precisarse si el paciente ha utilizado claritromicina o quinolonas para cualquier infección. Si ha sucedido, estos medicamentos no deben utilizarse.
Utilizar los esquemas que localmente hayan demostrado eficacia.	La aplicabilidad de las guías y consensos internacionales no siempre es universal y solamente recomendaciones generales. En cada país pueden investigarse nuevos esquemas y si son eficaces, serían los de elección independientemente de las guías o consensos internacionales.
<i>Tomado y modificado de referencia 13.</i>	

3. BENEFICIOS DE LA INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN DE ÁCIDO

Cuando el pH intragástrico llega a 6-7, se aumenta la replicación de *H. pylori* haciéndolo más vulnerable a los antibióticos⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. En contraste, en un pH ácido, *H. pylori* no se replica y por el contrario adquiere la forma cocoide que es resistente a los antibióticos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. En pH ácido algunos antibióti-

cos son menos eficaces^(20,21). Además, con la disminución del volumen del HCl, los antibióticos se concentran más en el estómago⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Por lo anterior, se recomienda utilizar dosis altas de IBP⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. En la figura 2, se muestran los efectos de un pH elevado.

Figura 2. Niveles de pH gástrico, antibióticos y comportamiento de *H. pylori*.



3.1 DOSIS DE IBP

Para lograr elevar el pH intragástrico, se recomiendan altas dosis de IBPs dos veces al día, tales como lansoprazol 60 mg, esomeprazol o rabeprazol 40 mg, vonoprazan 20 mg o equivalente de omeprazol (60 mg)⁽²²⁾. En un metaanálisis⁽⁵⁶⁾ se encontró que en terapias triples, las dosis altas son más eficaces que las dosis usuales en la erradicación (82% vs 74% $p=0,03$)⁽²³⁾. Investigadores italianos demostraron que terapias triples con 40 mg de esomeprazol, son más eficaces que con 20 mg (81,9% vs 73,9%)⁽²⁴⁾. Diversos estudios consistentemente demuestran que con todas las terapias, la eficacia es mayor conforme se aumenta el pH gástrico^(25,26). Dependiendo de la velocidad de inactivación de los IBP en el sistema enzimático CYP2C19 en el hígado, las personas pueden ser “metabolizadores lentos”, “intermedios” (norma-

les) y “metabolizadores rápidos o ultrarápidos” del IBP^(27,28). Los lentos inactivan “lentamente” el IBP y por lo tanto, hay más cantidad del mismo disponible para inhibir la secreción de HCl; en contraste, los “metabolizadores rápidos” inactivan rápidamente los IBPs y habrá menos inhibición del ácido⁽²⁷⁻²⁹⁾. Se ha demostrado que cuando los individuos son “rápidos y ultra-rápidos” metabolizadores, puede fracasar el tratamiento⁽³⁰⁾ y para obviar esa dificultad, se puede aumentar la dosis de los IBPs que se metabolizan en ese sistema enzimático, como son los IBPs de primera generación (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) o utilizar IBPs de segunda generación (rabeprazol o esomeprazol), los cuales no son afectados por el tipo de metabolizador^(28-30,31). Otra opción, utilizar los más recientes IBPs bloqueadores de los cana-

les de potasio (P-CABS: Potassium–Competitive Acid Blocker)) que tampoco son influidos por ese sistema enzimático⁽³²⁾.

En Colombia, más del 80% de la población son metabolizadores rápidos y ultra-rápidos⁽²⁸⁾ y por ello nuestro grupo solo utiliza esomeprazol 40 mg dos veces al día. Vonoprazan es superior a los IBPs de primera generación en diferentes terapias de erradicación de *H. pylori*^(33,34). Este medicamento está disponible en Asia desde el 2014 y pronto estará en América del Sur, Europa y USA, en los cuales ya se han iniciado los ensayos clínicos de fase 3 con terapia triple y terapia dual⁽³¹⁾.

3.2 IMPORTANCIA DE LAS SALES DE BISMUTO

El bismuto complementa la acción de los otros antibióticos^(35,36). Inhibe el ingreso de protones al citoplasma de *H. pylori*, aumentando el pH en su interior, con lo cual estimula su replicación^(35,36), facilitando mayor efecto de los antibióticos⁽³⁷⁾. La adición de bismuto a las terapias triples de 14 días con claritromicina o levofloxacin aumenta la eficacia en 30 a 40%⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Un estudio español⁽³⁹⁾ encontró que la adición de bismuto dos veces al día, a la terapia triple con levofloxacin tuvo eficacia del 91%(IC95%87-95%).

4. ESQUEMAS DE ERRADICACIÓN

Los diferentes esquemas se clasifican en terapias cuádruples, híbridas, triples con rifabutina y terapia dual, dependiendo de la combinación de los diferentes antibióticos con el IBP^(13, 41). Tabla 4.

Tabla 4. Esquemas de erradicación ⁽¹³⁾	
Terapias disponibles	Comentarios
Cuádruple con bismuto clásica 14 días.	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. La tetraciclina se puede cambiar por amoxicilina 1gr tres veces al día y es igualmente eficaz. Recientemente, se ha demostrado que terapias cuádruples administradas dos veces al día, tienen eficacia similar a 4 veces al día (93,9% vs 92,9%).
Cuádruples nuevas	IBP 2 v/día + Amoxicilina 1gr 3v/día + Tetraciclina 500 mg 4v/día + Subsalicilato de Bismuto 2 tabl 2v/día. IBP 2 v/día + Amoxicilina 1gr 3v/día + Metronidazol 500 mg 4v/día + Subsalicilato de Bismuto 2 tabl 2v/día. Con ambas se ha encontrado eficacia superior a 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 deber ser claritromicina o metronidazol por la alta tasa resistencia a ambos. En Colombia, hemos investigado una híbrida que en la última semana adiciona Subsalicilato de Bismuto 2 tabletas dos veces al día y doxiciclina 100 mg dos veces al día ⁽¹³⁾ . Este esquema logró eficacia 86% (como 2da o 3ra tercera línea) y 91% como terapia de primera línea.
Cuádruples con claritromicina o levofloxacina.	IBP dos veces al día + Amoxicilina 1gr 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 1gr tres veces al día + omeprazol 40 mg, todo tres veces al día 14 días ⁽⁷⁵⁾ . La eficacia como tratamiento de primera vez fue 83,8% (IC95%78,4% a 88%). Recientemente, este esquema fue aprobado en USA (Talia©), 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 1gr 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.
Concomitantes	Consiste en la utilización de IBP con 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. Si la resistencia a los mismos no es tan alta, se podrían combinar.

Tomada de referencia 13.

Dependiendo del momento en que se administre el respectivo esquema, este puede ser de primera línea (inicial), de segunda línea y de tercera línea^(13, 42,43). Las terapias de salvamento o rescate, son las que se utilizan después de tres o más tratamientos previos que han fracasado⁽¹³⁾. Se ha recomendado que el primer tratamiento, idealmente debería elegirse con base en pruebas de susceptibilidad. No obstante, pruebas de susceptibilidad bien sea basadas en cultivo o en métodos moleculares, no están disponibles a nivel mundial, por lo cual, el tratamiento todavía se elige empíricamente. La eficacia de los tratamientos empíricos es similar a los elegidos con base en pruebas de susceptibilidad (90% con ambas terapias)⁽⁴⁴⁾. Las guías internacionales, recomiendan que cuando hay fracasos de terapias previas, las terapias posteriores, deberían guiarse por pruebas de susceptibilidad, aunque la evidencia que demuestre que ese enfoque es superior a otra terapia empírica no está disponible todavía. Se ha encontrado que una terapia cuádruple durante 14 días, con amoxicilina 1 gr tres veces al día más bismuto 220 mg dos veces al día más IBP dos veces al día tuvo eficacia de 95%, fue estadísticamente similar a 93% de otras terapias basadas en cultivo⁽⁴⁵⁾.

Teniendo en cuenta que *H. pylori* rara vez hace resistencia a bismuto, amoxicilina, furazolidona, rifabutina y tetraciclina, teóricamente las pruebas de susceptibilidad para estos antibióticos no serían necesarias, como sí serían de utilidad para claritromicina, levofloxacina y metronidazol, los cuales no deberían utilizarse en terapias de primera línea, a menos que se disponga de pruebas de susceptibilidad⁽³¹⁾, o se optimicen adicionado bismuto ya que este puede “vencer” las resistencias como se mencionó previamente.

Las guías internacionales recomiendan que cuando la resistencia a claritromicina es menor a 15% y a metronidazol menor a 40%, estos dos antibióticos podrían utilizarse en terapias triples de 14 días como terapias empíricas de primera línea, combinando cada uno de esos antibióticos con amoxicilina e IBP^(11,12,42,42). No está claro de dónde surgió el concepto de “15%” para claritromicina como el límite para utilizar o no este medicamento⁽²²⁾. No obstante, las decisiones basadas en ese umbral han mostrado beneficios.

En Latinoamérica, la tasa de resistencia de *H. pylori* a los diferentes antibióticos es alta y por lo tanto, esos dos antibióticos no se recomiendan en terapias triples de primera línea. Sin embargo, si se les adiciona sales de bismuto para formar terapias cuádruples, puede recuperarse la eficacia⁽¹³⁾. Tabla 4. Lo mismo sucede con levofloxacina⁽⁴⁶⁾. El antecedente de consumo de tetraciclina o amoxicilina no impide volverlas a utilizar, ya que *H. pylori* no hace resistencia secundaria a esos antibióticos^(11,42,43), como sí sucede con claritromicina y con levofloxacina. Para Latinoamérica, consideramos que los esquemas de primera línea serían las terapias cuádruples o híbridas o terapia dual⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾ mencionadas^(13, 47-49).

La terapia dual, como primera línea, tiene eficacia similar a las terapias cuádruples y con menos efectos adversos^(47,48). Esta terapia dual, también es eficaz como terapia de rescate⁽⁴⁹⁾. La obesidad puede disminuir la eficacia de los esquemas que continen amoxicilina⁽⁵⁰⁾. En un estudio que utilizó terapia dual con amoxicilina y vonoprazan, la eficacia fue de 94,6% cuando el Índice de Masa Corporal (IMC) era < 22,4 en contraste con 83,9% cuando el IMC era mayor a 22,4⁽⁵⁰⁾. Esa diferencia podría deberse a una menor concentración de la amoxicilina en los pacientes con un mayor IMC, ya que el tejido adiposo tiene 30% de agua y esto hace que en ellos se aumente el volumen de distribución y por tanto, disminuya la concentración de amoxicilina^(50,51). En Colombia, recientemente investigamos la terapia dual en 108 pacientes (esomeprazol 40 mg antes de cada comida + amoxicilina 1 gr cada 8 horas: 7 am, 3 pm y 11 pm)⁽⁵²⁾. La tasa de erradicación fue 86% (IC95% 79,9-94,4) en pacientes sin tratamiento previo fallido y 85,7% (IC95%71,8-99,5%) en quienes habían tenido un tratamiento previo fallido⁽⁵²⁾.

4.1 TRATAMIENTOS DE SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA

Cuando uno o dos tratamientos anteriores han fracasado, los esquemas siguientes (segunda y tercera línea, respectivamente), podrían ser cualquiera de los explicados en la tabla 4, que se hubieran utilizado inicialmente⁽¹³⁾. Las terapias de

rescate son limitadas e incluyen cuádruples con furazolidona, cuádruples o triples con rifabutina⁽⁴⁵⁾ y terapia dual^(49,53,54), así como también terapia cuádruple con levofloxacina. Tabla 4.

Tabla 5. Terapias de rescate o salvamento	
Terapias de salvamento	Comentario
Cuádruple con furazolidona (FZLD) 14 días.	IBP 2v/d +FZLD 100 mg 3v/día + Amoxicilina 1gr 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 1gr + 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 1gr tres veces al día más IBP tres veces al día. Eficacia superior a 90% ⁽⁷⁸⁾ .

Conceptos y recomendaciones para la práctica diaria se muestran en las figuras 3 y 4. En cada país o región podrían investigarse protocolos sobre secuencia de las diferentes terapias. En este capítulo hemos mostrando diversas opciones te-

niendo en cuentan que no en todos los sitios hay disponibilidad de todos los medicamentos. Por ejemplo, en muchos países de Latinoamérica no hay tetraciclina y en otros tampoco amoxicilina o furazolidona, etc.

Figura 3. Flujograma del tratamiento

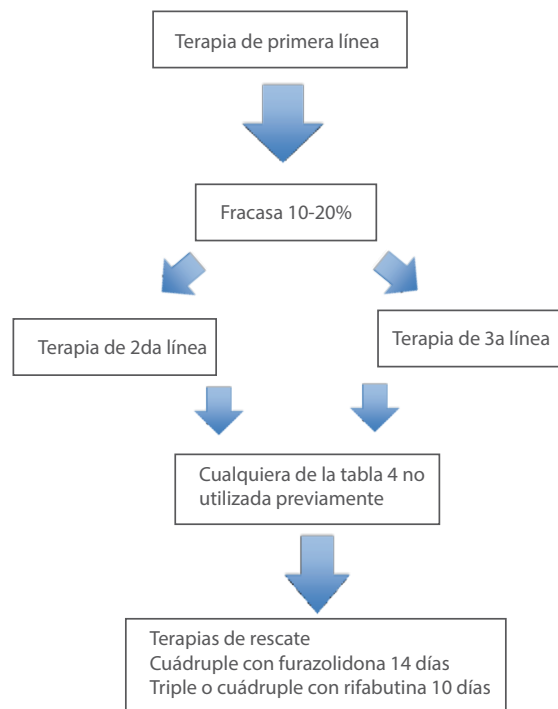
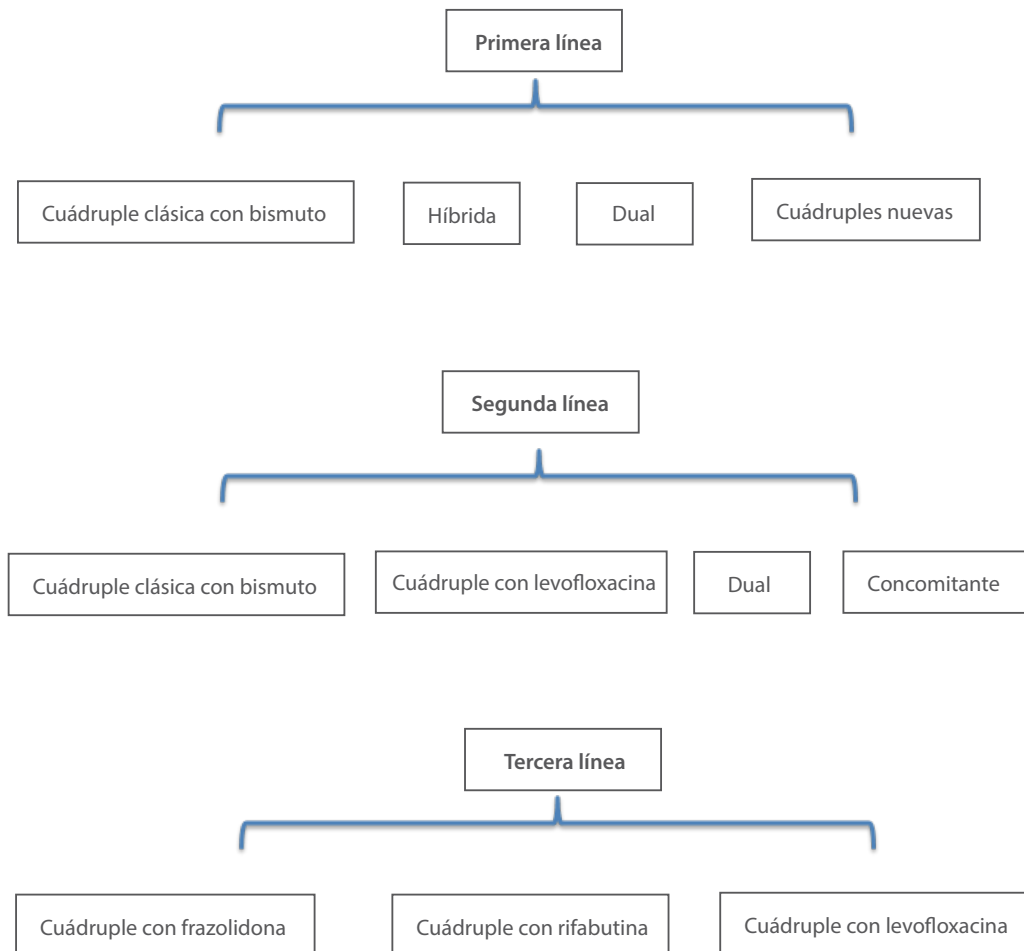


Figura 4. Elección de los esquemas de erradicación

4.2 PACIENTES ALÉRGICOS A PENICILINA

En pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda terapia cuádruple con bismuto (IBP, Metronidazol, Tetraciclina, bismuto)^(11, 42,43).

Si la resistencia a claritromicina es baja (<15%), se podría utilizar una triple terapia con este macrólido más metronidazol e IBP por 14 días (concomitante)⁽¹¹⁾.

4.3 EFECTOS ADVERSOS

Un 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*⁽⁵⁵⁾, se encontraron 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 fueron leves (57%), severos (6%) y serios solo en el 0,08%. En la mayoría de los casos los síntomas solo estuvieron presentes

durante el tratamiento. La tasa de cumplimiento de los diferentes esquemas fue 97% y solo 1,3% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento. Esta monumental investigación es consistente con resultados previos que mostraron que 1-5% de los pacientes suspenden el tratamiento por EA⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾. Los EA son muy importantes en el tratamiento de *H. pylori*, ya que junto con la resistencia antibiótica son las principales causas de fracaso terapéutico⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

5. VERIFICACIÓN DE LA ERRADICACIÓN DE *H. PYLORI*

Teniendo en cuenta que las terapias pueden fracasar hasta en el 20% de los casos⁽⁴³⁾, la erradicación debe verificarse y se recomienda hacerlo después de cuatro semanas de terminar el tratamiento^(11,12,42,43). Si la infección no es eliminada, continuará el daño progresivo a la mucosa y con este los riesgos a largo plazo para las patologías que se muestran en la figura 1. Por lo anterior, es muy importante que todos los médicos involucrados en el manejo de *H. pylori* tengan presente ese concepto⁽³¹⁾. Para verificar la erradicación deben utilizarse pruebas que identifiquen infección activa como la prueba respiratoria de urea (Urea Breath test o UBT) o los antígenos fecales con anticuerpos monoclonales^(11,12, 42,43). Para ambos se recomienda que el paciente suspenda el IBP dos semanas antes y los antibióticos, cuatro semanas antes de realizarlas^(11,12,42,43). No obstante, esta recomendación clásicamente establecida, recientemente se ha cuestionado la necesidad de suspender tales medicamentos^(69,70). Por el momento consideramos que deben mantenerse la recomendación de suspenderlos y esperar más estudios.

En países con alta prevalencia de gastritis atrófica, el UBT puede ser falsamente positivo por

la presencia en el estómago de microorganismos ureasa positivos. Aunque actualmente en desuso, los antiácidos y anti H2, no es necesario suspenderlos⁽¹²⁾. Las pruebas serológicas no se recomiendan porque no identifican infección activa y pueden permanecer positivas muchos meses e incluso años, después de erradicación exitosa de *H. pylori*⁽¹¹⁾.

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)⁽¹³⁾.

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⁽⁷¹⁾. En la histología, inicialmente se investiga con hematoxilina y eosina⁽⁷¹⁾ y si no se detecta, se recomienda utilizar coloración de Giemsa o coloraciones de plata⁽⁷¹⁾. La inmunohistoquímica es de mucho valor cuando hay inflamación con presencia de polimorfonucleares y la HE o Giemsa son negativas⁽⁷¹⁾.

6. UTILIDAD O NO DE PROBIÓTICOS

Existe abundante publicidad sobre el beneficio de los probióticos como adyuvantes para aumentar la eficacia de las terapias; sin embargo, hay poca evidencia al respecto. El probiótico más utilizado es *Lactobacillus reuteri*, el cual combinado con IBP erradicó *H. pylori* en 12,5% de los pacientes versus 4,1% en el grupo control (IBP más placebo)⁽⁶³⁾. En terapias triples este probiótico aumenta la eficacia 10% (80% vs 70%)⁽⁶⁴⁾ y 78% vs 68%⁽⁶⁵⁾. En ninguno de esos estudios se logró la eficacia exigida de 90-95%, que es el umbral mí-

nimo recomendado para utilizar un determinado esquema. 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^(66,67).

Ninguna guía internacional como tampoco consensos de expertos recomiendan adicionar probióticos a los diferentes esquemas de erradicación actualmente disponibles. Algunos expertos recomiendan mejores estudios antes de implementar su utilización⁽⁶⁸⁾.

7. RECURRENCIA DE LA INFECCIÓN

Globalmente la tasa de recrudescencia o reinfección varía entre 0-10%^(72,73). Un estudio sobre Latinoamérica, que no incluyó a Colombia⁽⁷⁴⁾, encontró que la tasa de recurrencia en el primer año después de la erradicación fue 11,2 (IC95% 6,1-16,4) por 100 pacientes-año y en los años posteriores fue solamente 6,2 /IC95% 3,8-8,7). Es posible que esa recurrencia temprana pudiera ser

en realidad una recrudescencia⁽⁷⁴⁾. Un estudio colombiano encontró reinfección en el 5,8% (5/86) y 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⁽⁷⁵⁾. La tasa de reinfección calculada fue 1,8%/año después de 2 años de seguimiento⁽⁷⁵⁾.

8. ERRADICACIÓN A TODA LA FAMILIA

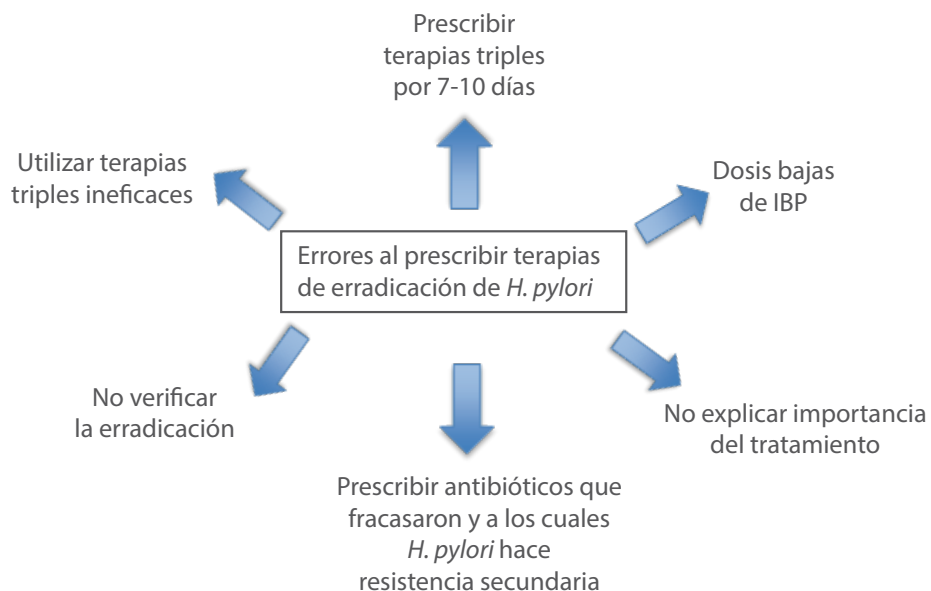
Un reciente meta-análisis encontró que el tratamiento a todo el grupo familiar disminuye la tasa de recurrencia probablemente al eliminar la fuente de transmisión dentro del hogar⁽⁷⁶⁾. Cuando el infectado es un niño, tratar a toda la familia disminuye la reinfección en el infante, pero no entre los esposos⁽⁷⁶⁾. 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⁽⁷⁶⁾. El reciente consenso Chino sobre control de la infección por *H. pylori*, recomienda erradicarlo en toda la familia; sin embargo, esas recomendaciones están basadas en evidencia de baja calidad⁽⁷⁷⁾. Además, es un consenso basado en población de la China y podría no ser extrapolable a otras regiones.

9. ERRORES FRECUENTES EN EL TRATAMIENTO DE *H. PYLORI*

En la práctica cotidiana, existen errores con respecto a la erradicación de *H. pylori* y esos impactan de manera importante en la eficacia de los diferentes esquemas y por lo tanto es necesario tenerlos en cuenta, con el fin de mejorar el control de esta importante infección⁽⁷⁸⁾. Los principales errores que deben ser tenidos en cuenta y corregirlos, se muestran en la figura 3.

Figura 5. Errores comunes en la erradicación de *H. pylori*.



REFERENCIAS

- 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;153(2):420-429.
- Pérez-Pérez. Infección por Helicobacter pylori: mecanismos de contagio y prevención. Gastroenterol Latinoam 2018;29 (Supl.1):S13-S20.
- Okuda M, Lin Y, Kikuchi S. Helicobacter pylori infection in children and adolescents. Adv Exp Med Biol. 2019; 1149:107-120.
- Yokota S, Konno M, Fujiwara S, et al. Intra-familial, preferentially mother-to-child and intraspousal, Helicobacter pylori infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. Helicobacter. 2015; 20:334-342.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut 2015; 64:1353-67.
- Yao X, Smolka AJ. Gastric parietal cell physiology and Helicobacter pylori-induced disease. Gastroenterology. 2019;156(8):2158-2173.
- Tao ZH, Han JX, Fang JY. Helicobacter pylori infection and eradication: Exploring their impacts on the gastrointestinal microbiota. Helicobacter 2020;25(6): e12754.
- Barra WF, Sarquis DP, Khayat AS, Khayat BCM, Demachki S, Anaissi AKM, Ishak G, et al. Gastric Cancer Microbiome. Pathobiology. 2021;88(2):156-69.
- Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer World J Gastroenterol 2014; 20(18): 5191-5204.
- Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of Helicobacter-Mediated Diseases. Annu Rev Pathol. 2021; 16:123-144.
- 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.
- El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. Houston Consensus Conference on Testing for Helicobacter pylori Infection in the United States. ClinGastroenterol Hepatol 2018; 16:992-1002.
- Otero W, Trespalacios AA, Marulanda H. Helicobacter pylori: ¿Cómo abordarlo en el 2022? En: Marulanda H (Edit)Temas Esogidos de Gastroenterología 2021 Bogotá ISBN 978-958-57562-5-0 pag 102-127.
- 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. Gut. 2021 ;70(2):243-250.
- 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.
- Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 7. Art. No.: CD005583. DOI: 10.1002/14651858.CD005583.pub3.
- 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.
18. Otero W, Buitrago J, Otero L. *Helicobacter pylori*: ¿Cómo tratarla en América Latina en el 2019? *Revista GEN* 2019; 73(3): 90-98.
 19. Morcillo JA, Otero W, Gómez M. *Helicobacter pylori*: ¿Cómo mejorar las terapias de erradicación. *Rev Col Gastroenterol* 2018;33(4):437-47.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Graham DY. Transitioning of *Helicobacter pylori* therapy from trial and error to antimicrobial stewardship. *Antibiotics* 2020, 9, 671; doi:10.3390 / antibiotics 9100671.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H.pylori* eradication therapies. *Helicobacter* 2017; e12392, DOI:10.1111/hel.12392.
 26. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39:465-80.
 27. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39:465-80.
 28. Arévalo A, Otero W, Trespalacios A, et al. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: The first report of allele *17. *PLoSOne* 2021-01-27.
 29. 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; 54:258-66.
 30. Shah SC, Prasad G, Iyer PG, Moss SF. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection: Expert Review. *Gastroenterology* 2021; 160:1831-1841.
 31. Howden CW, Graham DY Recent Developments Pertaining to *H. pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2021 ;116(1):1-3.
 32. Shah SC, Tepler A, Chung C, Suarez G, Peek RM, Hung A, Roumimi C, Narula N. Host Genetic Determinants Associated With *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. 2021;161:1443-1459.
 33. 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.
 34. Miftahussurur M, Pratama Putra B, Yamaoka Y. The Potential Benefits of Vonoprazan as *Helicobacter pylori* Infection Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(10):276.
 35. 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.

36. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy. *Gut* 2016; 65:870-8.
37. Kim, J.Y.; Lee, S.Y.; Kim, J.H.; Sung, I.K.; Park, H.S. 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: e12683.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. Current and Future Treatment of Helicobacter pylori Infections. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1149:211-225.
42. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212-39.
43. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151:51-59.
44. 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;49(11):1385-1394.
45. 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; Sept 9. Doi doi: 10.1177/1756284819874922.
46. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:321-331.
47. 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.
48. O'Connor A, Liou JM, Gisbert JP, O'Morain C. Review: Treatment of Helicobacter pylori Infection 2019. *Helicobacter*. 2019;24 Suppl 1:e12640.
49. 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;25(4): e12692.
50. Eto H, Suzuki S, Kusano C, Ikehara H, Ichijima R, Ito H, Kawabe K, Kawamura M, Yoda Y, Nakahara M, Gotoda T. Impact of body size on first-line Helicobacter pylori eradication success using vonoprazan and amoxicillin dual therapy. *Helicobacter*. 2021;26(2): e12788.
51. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*. 2010; 375:248-251.
52. Buitrago-Laguado J, Ruiz-Linares C, Otero-Regino WA. Eficacia de la terapia dual para la erradicación de H. pylori en una población colombiana. *Acta Médica Colombiana* Vol. 46 N°4 ~ Octubre-Diciembre 2021.
53. 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.

54. 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.
55. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, Castro-Fernandez M, Kupcinskas J, Jonaitis L, Bujanda L, Lucendo A, 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 Apr 8. doi: 10.14309/ajg.0000000000001246. Online ahead of print.
56. 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; 30:401-7.
57. Yeo YH, Hsu CC, Lee CC, et al. Systematic review and network metaanalysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34:59-67.
58. 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; 29:704-13.
59. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter* 2017;22: e12392.
60. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102:493-6.
61. Kotilea K, Mekhael J, Salame A, et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* infection is directly influenced by adherence to therapy in children. *Helicobacter* 2017;22: e12383.
62. NyssenOP, Vaira D, Tepes B, 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. [Epub ahead of print January 5, 2021].
63. 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 340982.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Graham DY. Editorial--Avoiding Unethical *Helicobacter pylori* Clinical Trials: Susceptibility-Based Studies and Probiotics as Adjuvants. *Helicobacter*. 2015;20(5):321-325.
68. Graham DY. Editorial--Avoiding Unethical *Helicobacter pylori* Clinical Trials: Susceptibility-Based Studies and Probiotics as Adjuvants. *Helicobacter*. 2015;20(5):321-325.
69. Dore MP, Pes GM What Is New in *Helicobacter pylori* Diagnosis. An Overview. *J Clin Med*. 2021;10(10):2091.
70. Alcedo J, Casas D, Gotor J, Lafuente M, Llorente M, Sanz-Segura P, Monzón R, Hördler C, Peña-Galo EM. The Validity of the Invasive Tests for *Helicobacter Pylori* Diagnosis is Unequally Affected by the Consumption of Antibiotics or Pump Inhibitors. Test Performance under Real-World Conditions. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2021;30(2):198-204.
71. Otero W, Trespalcios 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.

72. 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; 46:773-779.
73. Xue Y, Zhou LY, Lu HP, Liu JZ. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and influential factors. *Chin Med J*. 2019; 132:765-771.
74. Corral JE, Mera R, Dye CW, Morgan DR. *Helicobacter pylori* recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;9(4):184-193.
75. 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.
76. Zhao JB, Yuan L, Yu XC, Shao QQ, Ma J, Yu M, Wu Y, Qi YB, Hu RB, Wei PR, et al. Whole family-based *Helicobacter pylori* eradication is a superior strategy to single-infected patient treatment approach: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2021 Mar 6: e12793. doi: 10.1111/hel.12793. Online ahead of print.
77. Ding SZ, Du YQ, Lu H, Wang WH, Cheng H, Chen SY, Chen MH, Chen WC, Chen Y, Fang JY, Gao HJ, Guo MZ, Han Y, Hou XH, Hu FL, Jiang B, Jiang HX, Lan CH, Li JN, Li Y, Li YQ, Liu J, Li YM, Lyu B, Lu YY, Miao YL, Nie YZ, Qian JM, Sheng JQ, Tang CW, Wang F, et al. Chinese Consensus Report on Family-Based *Helicobacter pylori* Infection Control and Management (2021 Edition). *Gut*. 2021 Nov 26:gutjnl-2021-325630. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325630.
78. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, Kupcinskis L, Bordin D, Pérez-Aisa Á, Gasbarrini A, Castro-Fernández M, Bujanda L, Garre A, Lucendo A, Vologzhanina L, Jurecic NB, Rodrigo-Sáez L, Huguet JM, Voynovan I, Perez-Lasala J, Romero PM, Vujasinovic M, Abdulkhakov R, Barrio J, Fernández-Salazar L, Mégraud F, O'Morain C, Gisbert JP. 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 Jan 5; Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/MCG.0000000000001482).

