

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**EFFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS
UTILIZADAS EN
LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN AMÉRICA**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de
la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Jazmín María Meoño Pac

Médico y Cirujano

Guatemala, agosto de 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que la estudiante:

1. JAZMÍN MARÍA MEOÑO PAC 201500255 2929323161001

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**EFFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS UTILIZADAS
EN LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN AMÉRICA**

Trabajo asesorado por el Dr. Luis Fernando Sandoval García y revisado por el Dr. Carlos Roberto Rizo Fajardo, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veinticinco de agosto del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO
Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. JAZMÍN MARÍA MEOÑO PAC 201500255 2929323161001

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**EFFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS UTILIZADAS EN LA
ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN AMÉRICA**

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Dr. Luis Gustavo de la Roca Montenegro**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veinticinco de agosto del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

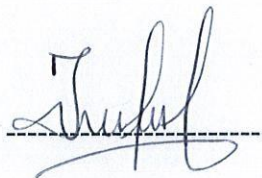


Guatemala, 25 de agosto del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que yo:

1. JAZMÍN MARÍA MEOÑO PAC



Presenté el trabajo de graduación titulado:

**EFFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS UTILIZADAS
EN LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN AMÉRICA**

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:

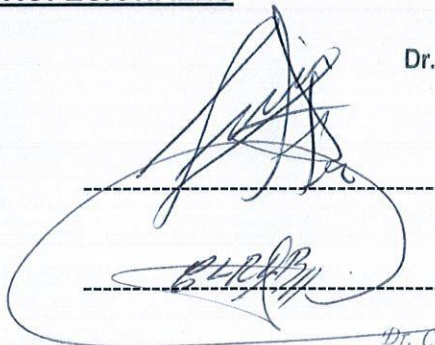
Dr. Luis Fernando Sandoval García

Revisor:

Dr. Carlos Roberto Rizo Fajardo

Registro de personal: 20050309

Dr. Luis Fernando Sandoval G.
Medicina Interna
Médico y Cirujano
Col. 16,711



Dr. Carlos R. Rizo Fajardo
Pediatra-Neonatólogo
Colegiado 10,536

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requiera.

DEDICATORIA

A mi madre, por su apoyo incondicional a lo largo de mi carrera universitaria.

A todas las personas que contribuyeron durante este proceso académico a través de conocimientos teóricos y prácticos.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

A mi familia

A mi asesor —Dr. Luis Fernando Sandoval— y revisor —Dr. Carlos Roberto Rizo— por la paciencia, conocimiento y dedicación en el proceso de elaboración de este trabajo de investigación.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por brindarme la oportunidad de estudiar y lograr ser una profesional.

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	ii
Objetivos.....	v
Métodos y técnicas.....	vi
Contenido temático	
Capítulo 1: Factores epidemiológicos y microbiológicos de helicobacter pylori.....	1
Capítulo 2: Efectividad de terapias farmacológicas utilizadas en la erradicación de helicobacter.....	9
Capítulo 3: Actualización de estrategias utilizadas en la erradicación de helicobacter pylori.....	25
Capítulo 4: Análisis.....	34
Conclusiones.....	40
Recomendaciones.....	42
Referencias bibliográficas.....	43
Anexos.....	55

PRÓLOGO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la bacteria *helicobacter pylori* ha sido clasificada como carcinógeno tipo I. En el año 2017 se incluyó a este microorganismo dentro de los primeros 16 patógenos que amenazan la vida de la humanidad. Ha sido ampliamente asociado a carcinogénesis gástrica en múltiples estudios epidemiológicos, y se ha registrado que aproximadamente un 90% de los adenocarcinomas gástricos están provocados por infecciones persistentes. El efecto de esto se ve reflejado en los altos costos que conlleva para la salud pública. Por tanto, instaurar medidas de control y erradicación a través de terapias farmacológicas disminuye la incidencia de lesiones premalignas gástricas.

En esta monografía se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica en la que destacan los componentes de las terapias farmacológicas utilizados en la actualidad y aquellos que están en desuso debido al aumento progresivo de resistencia bacteriana.

El propósito de este trabajo es informar y actualizar al personal de salud acerca de los avances farmacológicos, los condicionantes de uso de determinados esquemas según área geográfica, y el conocimiento de las consecuencias de las infecciones a largo plazo.

Se considera relevante concientizar al personal médico del seguimiento de estos pacientes, especialmente si tienen factores de riesgo asociados a cáncer gástrico, y se resalta la importancia de la erradicación en sus pacientes.

Dr. Luis Fernando Sandoval
Dr. Carlos Roberto Rizo

INTRODUCCIÓN

La infección por *helicobacter pylori* es una de las más prevalentes a nivel mundial. Es adquirida comúnmente al inicio de la infancia, por lo que gran parte de la población adulta está colonizada. Su persistencia en forma crónica predispone la incidencia de otras patologías gastrointestinales como enfermedad ulcerosa péptica, gastritis crónica, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa y cáncer gástrico. Los factores de riesgo incluyen inadecuadas condiciones higiénicas, hacinamiento y nivel socioeconómico bajo.¹

Se estima que 4.4 billones están infectados a nivel mundial. El diagnóstico y erradicación oportuna representan estrategias preventivas fundamentales para la disminución de la morbilidad. La prevalencia varía geográficamente. En Norteamérica, los países menos prevalentes son representados por Canadá y Estados Unidos, con aproximadamente 35%. En México la prevalencia es comparable con los demás países latinoamericanos y oscila entre 65-70%.^{1,2}

El éxito de los tratamientos utilizados en la erradicación del *helicobacter pylori* representa importantes fluctuaciones con relación a su efectividad. Las triples terapias basadas en claritromicina, metronidazol y amoxicilina, que hace una década representaban opciones de primera línea, en la mayoría de países en la actualidad están en desuso. La razón de este declive en efectividad es por el aumento de resistencia bacteriana. En consecuencia, se han sugerido regímenes alternativos que alcancen éxito terapéutico >90%.³

Una de las opciones que actualmente se utiliza para regímenes de primera línea es la cuádruple terapia con bismuto y terapia concomitante, recomendadas por el consenso de Toronto y Maastricht V/ Florence. También se puede utilizar la triple terapia con levofloxacina, toda vez no exista resistencia más de 15%, umbral comúnmente utilizado para la elección de terapias empíricas.^{4,5}

En áreas en donde exista resistencia dual a claritromicina >15% y metronidazol >40%, el uso de la terapia concomitante debe valorarse.² Un ensayo clínico aleatorizado estimó la efectividad del uso de la triple terapia estándar, concomitante y secuencial, y se obtuvo tasas de 76.2%, 94% y 74%, respectivamente.¹

La duración de la terapéutica también es uno de los factores que predice resultados favorables. Actualmente, la Asociación Americana de Gastroenterología y consensos con fuerte calidad de evidencia sugieren prolongar la terapia por 14 días, especialmente en terapias triples en donde los patrones de resistencia sugieran utilizarlas, y en terapias cuádruples.^{6,7}

Debido a que la resistencia antibiótica es el principal factor que predispone al fallo, conocer los patrones de resistencia es esencial. Latinoamérica no es ajena a esta problemática y reconocer el régimen adecuado representa un desafío para el personal de salud, especialmente médicos no especialistas en patologías gastrointestinales. Nuevas estrategias asociadas a optimización de dosis de fármacos involucrados en el tratamiento e investigaciones de regímenes alternativos simbolizan una perspectiva alentadora en el proceso de erradicación.⁸

En el año 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al *helicobacter pylori* carcinógeno tipo I, que aumenta la probabilidad entre tres y seis veces el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Se convierte la infección en un problema de salud pública, en donde el diagnóstico y el tratamiento oportuno garantiza su erradicación.⁹

Los factores asociados a la erradicación representan un reto internacional. El fallo terapéutico está condicionado principalmente por el desarrollo de resistencia bacteriana originada por tratamientos previos, uso indiscriminado de antibióticos, patrones de resistencia según el área geográfica, características virulentas propias de la bacteria e inadecuada adherencia al tratamiento. Nuevas estrategias asociadas a optimización de dosis de fármacos involucrados en el tratamiento e investigaciones de regímenes alternativos simbolizan una perspectiva alentadora en el proceso de erradicación.¹⁰

La elección de una adecuada terapéutica constituye un pilar fundamental en la resolución de la infección y prevención de cáncer gástrico.¹¹ Se estima que por cada aumento del 10% en la prevalencia de *helicobacter*, incrementa un 27% la probabilidad de desarrollar cáncer.¹² El principal factor de riesgo es ser portador crónico de la enfermedad, porque predispone cambios inflamatorios a largo plazo en la mucosa gástrica.¹³

El porcentaje de erradicación de cada régimen varía en relación con el tiempo administrado, características de cada fármaco y resistencia local. El conocimiento sobre la efectividad de las múltiples terapias es útil para establecer el tratamiento que más se adecue, según el contexto de los grupos poblacionales. Actualmente existen distintos consensos internacionales que determinan pautas específicas de prevención que pronostican un futuro alentador.¹⁴

En esta región, los países con mayor recurso informativo en estudios de resistencia y efectividad lo representan México, Colombia, Ecuador, Perú, Chile, Argentina y Brasil. Desafortunadamente, todavía no existe uniformidad en la información. La falta de publicaciones relacionadas con el manejo de *helicobacter* ha motivado a realizar esta investigación, exponer los algoritmos terapéuticos más actualizados, comparar el panorama y abordaje de otros países, y brindar pautas en la identificación de factores que se pueden mejorar y aplicar en países latinoamericanos.

El eje temático de esta investigación consiste en una amplia visión de la efectividad y fallo terapéutico de cada una de las terapias utilizadas actualmente en la región, comparadas con países europeos y asiáticos. El objetivo principal de esta monografía es comprender el conjunto de factores que se involucran en el éxito terapéutico y el impacto que genera en la erradicación. el tema se aborda de forma deductiva e integra todos los elementos que fundamentan el análisis. La investigación está dividida en cuatro capítulos que responden a cada uno de los objetivos planteados; en ellos se detallan aspectos microbiológicos del *helicobacter*, terapias farmacológicas disponibles y los factores asociados al éxito erradicador; además de explicar la estrecha asociación de la infección persistente y el cáncer gástrico.

La recopilación de información se realizó a través de buscadores de PubMed y bibliotecas virtuales orientadas en información médica como Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y el Centro Latinoamericano y del Caribe en Ciencias de la Salud (BIREME). Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados, metaanálisis, estudios descriptivos observacionales, de prevalencia y revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios de inclusión. El análisis se fundamenta en la integración de las fuentes consultadas para emitir conclusiones que responden a la pregunta de investigación y describen la efectividad de las terapias farmacológicas utilizadas en el tratamiento erradicador de *helicobacter*.

Comprender la evolución y el manejo actual de helicobacter en América orienta a adoptar nuevos avances en la práctica médica y comparar el progreso de la erradicación en otras partes del mundo. En la presente monografía se expone el desarrollo en el tratamiento relacionado con mayor tasa de éxito, y ofrece una base científica para guiar a los médicos a mejorar el abordaje de sus pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la efectividad de las terapias farmacológicas utilizadas en el tratamiento erradicador de *helicobacter pylori* en América.

Objetivo específico

1. Describir cómo afectan los patrones de resistencia bacteriana en el fallo terapéutico de *helicobacter pylori*.
2. Identificar los componentes de las triples y cuádruples terapias farmacológicas que evidencian mejores tasas de erradicación.
3. Identificar las estrategias actuales de tratamiento, relacionadas a mayor efectividad en la erradicación de *helicobacter pylori*.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Para la elaboración de la monografía se empleó un diseño de tipo descriptivo. La información fue obtenida a través de investigación documental que clasifica este trabajo como recurso informativo de compilación. Toda la literatura fue clasificada mediante los criterios de inclusión con el objetivo de establecer la efectividad de las terapias farmacológicas orientadas a *helicobacter pylori*.

Se utilizaron Descriptores de Ciencias de la Salud (Decs), Medical Subject Headings (MeSH) y conectores lógicos (ver tabla 1, anexo 1) para la búsqueda de toda la información con validez científica.

Dentro de los tres principales tipos de diseños de estudio revisados se encuentran: ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis (ver tabla 2, anexo 2). Como fuentes alternativas se incluyen estudios de prevalencia, estudios retrospectivos y prospectivos de cohorte, tesis, artículos de revistas de gastroenterología como *World Journal of Gastroenterology* y consensos internacionales de múltiples sociedades de gastroenterología americanas, europeas y latinoamericanas, en formato electrónico. Con relación a la base de datos se incluyó Medline a través del motor de búsqueda de Pubmed, principalmente para la búsqueda de información en idioma inglés. Para la adquisición de estudios y artículos científicos con información de Latinoamérica se incluyó la base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), integrada en la Biblioteca Virtual en Salud y Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME) y se incluyó también Google Scholar.

Los estudios utilizados tienen como mínimo 6 años de haber sido publicados. Dentro de la población estudiada se incluye ambos sexos, mayores de 18 años, con infección de *helicobacter pylori* diagnosticada, en estudios que comparen diferentes tratamientos farmacológicos. El método de recopilación de información se efectuó a través de los idiomas inglés y español. La información fue explorada, estructurada y comprendida para analizar y emitir conclusiones que respondan a la interrogante de la investigación. Como herramienta organizadora de fuentes bibliográficas se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley.

CAPÍTULO 1. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y MICROBIOLÓGICOS DE HELICOBACTER PYLORI

Sumario

- **Epidemiología de helicobacter pylori**
- **Factores de patogenicidad y cambios moleculares que influyen en la resistencia bacteriana**
- **Influencia del tratamiento previo con antibióticos y el surgimiento de resistencia bacteriana y secundaria**
- **Descripción de patrones de resistencia en América**

En el presente capítulo se describe la prevalencia de la infección por helicobacter y las oscilaciones según el área geográfica estudiada. Se aborda los principales factores de patogenicidad relacionados con el desarrollo de infecciones persistentes y su asociación con cáncer gástrico. Además, se expone los principales mecanismos de fallo terapéutico y el impacto de la resistencia antibiótica en la erradicación de la enfermedad.

1.1 Epidemiología de helicobacter pylori

1.1.1 Descubrimiento de helicobacter pylori

El helicobacter pylori fue descubierto en 1983 a partir de investigaciones científicas lideradas por Robin Warren y Barry Marshall.² La infección persistente posee estrecha asociación con la enfermedad ulcerosa péptica, gastritis crónica atrófica, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT) y cáncer gástrico.¹⁵ Sin embargo, el desarrollo de complicaciones gástricas como úlceras y cáncer constituyen procesos a largo plazo y de carácter multifactorial que pueden llevar varias décadas, y son influenciados por factores ambientales gástricos, genéticos del huésped y de virulencia bacteriana.¹⁵ La prevalencia del helicobacter pylori depende del área geográfica estudiada, causas socioeconómicas y las acciones empleadas para disminuir la carga de la enfermedad.²

Se estima que alrededor de 4.4 billones de personas están infectadas a nivel mundial.¹⁶

1.1.2 Prevalencia de helicobacter a nivel mundial

Los países más prevalentes alrededor del mundo son: Nigeria (87.7%), Portugal (86.4%), Estonia (82.5%). Entre los países menos prevalentes se encuentra Nueva Zelanda

(24%), Dinamarca (22.1%) y Suiza (18.9%).² La evolución de la prevalencia ha cambiado a través de los años. Se estima que después del año 2000 en Europa decayó su incidencia de 48.8% a 39.8%; en Asia se mantuvo uniforme de 53.6% vs. 54.3%, y en América Latina disminuye levemente de 62.8% a 60.2%.² En el 2015 en Estados Unidos, la prevalencia combinada de helicobacter para la población general fue del 35.6%, pero el porcentaje ascendió a 74.8% en habitantes indígenas de Alaska.² La distribución puede ser diferente incluso en el mismo país, según lo anterior, y depende de múltiples factores como mayor acceso a servicios básicos de saneamiento, nivel socioeconómico, hacinamiento, vivir en países en vías de desarrollo, aumento en la urbanización y estrategias en salud pública orientadas a la detección y tratamiento oportuno.¹⁷

1.1.3 Prevalencia del helicobacter en América

En América Latina la distribución no es uniforme, pero comparte cifras similares. La prevalencia global es de 63.4%, organizada de la siguiente forma: Norteamérica 37.1%, México 70%, América Central 53%, y Sur América 69.4%. Los países sudamericanos más prevalentes son Ecuador (72.2%), Chile (71.2%), Colombia (53%), Brasil (57.8%) y Argentina (48.1%).² En Guatemala la prevalencia oscila entre 65 a 80% y constituye un problema de salud pública.¹¹ En un estudio realizado en 10 centros departamentales de Aprofam durante 2006-2011 se encontró una prevalencia global de 66.83%, que corresponde a información de 10,075 registros. Los departamentos con mayor número de casos reportados son Guatemala 77.24%, Quetzaltenango 74.80% e Izabal 72.79%. Las edades con picos más altos para ambos sexos oscilan entre 25-45 años, también se evidenció positividad en infantes. Las mujeres representaron mayor porcentaje, con 53.07% vs. 13.81% en hombres.¹⁶

De forma similar, un estudio prospectivo realizado durante el 2015 en la Unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt evidenció el porcentaje de prevalencia a resistencia antibiótica contra helicobacter pylori. Se obtuvo tasas de resistencia general para claritromicina de 47%, amoxicilina 27.2%, tetraciclina 16.3% y levofloxacin 10.9%. Se determinó resistencia en pacientes sin tratamiento previo, y se reportó para claritromicina 18% y amoxicilina 20%, y resistencia secundaria para claritromicina 81% y amoxicilina 80%; ambos antibióticos fueron los más representativos estadísticamente. Se concluyó que el uso de uno o dos antibióticos como tratamientos previos es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de resistencia y no obtener curación.²⁰

En la mayoría de los casos, la infección se adquiere durante la infancia y puede colonizar a largo plazo la mucosa gástrica del individuo asintomático. La probabilidad aumenta con una inadecuada higiene, hacinamiento, áreas marginadas con pocos servicios de salud.⁸ Hay estudios que evidencian que la contaminación del agua y alimentos constituyen importantes reservorios ambientales. Las vías de transmisión descritas son: gastro-oral, oral-oral y fecal-oral, y se ha aislado material bacteriano en saliva, heces y vómitos. La infección se divide en dos categorías: la primera, denominada vertical, se produce dentro de los miembros de una familia que comparten factores de riesgo en común, mientras que la segunda es producida por individuos ajenos y en condiciones ambientales.⁸ Acciones encaminadas a mejorar las situaciones medioambientales y socioeconómicas parecen ser una estrategia a futuro para erradicar la enfermedad en un mayor número de personas y evitar así las complicaciones asociadas, especialmente cáncer gástrico.⁸

1.2 Factores de patogenicidad y cambios moleculares que influyen en la resistencia bacteriana

1.2.1 Características microbiológicas del helicobacter

Helicobacter pylori es una bacteria gram negativa, heterogénea con factores de virulencia que varían geográficamente.¹⁷ La viabilidad en la superficie de la mucosa gastrointestinal depende de elementos de colonización como ureasa, motilidad, quimiotaxis y adhesinas.⁸ Posee dentro de su estructura dos capas: una interna, compuesta de fosfolípidos, y una monocapa externa con diversas proteínas de membrana que facilitan su adhesión —lipoproteínas, porinas, bombas de eflujo y moléculas de patogenicidad— que son responsables de los múltiples cambios moleculares que desencadenan infecciones persistentes.¹⁷

Su composición molecular permite:

- Mecanismos de adhesión
- Invasión y penetración a través de barreras de defensa del huésped
- Evasión del sistema inmunológico¹⁷

Su forma espiral posibilita que crezca en el tracto digestivo e invada la mucosa gástrica a través de componentes de motilidad propios.¹⁷ Hace uso de aproximadamente 4 a 8 grupos flagelares situados en uno o ambos extremos.⁸ Se ha demostrado que la exposición al ácido activa la flagelina, proteína flagelar que conduce a una mayor invasión

bacteriana.¹⁵ Diversos estudios evidencian que varias mutaciones en genes que codifican proteínas específicas como fliD, FlaA y FlaB alteran el desplazamiento de *helicobacter pylori*, y pueden reducir o cesar su capacidad de colonizar la capa mucosa gástrica.⁸

Una vez que logra invadir las células epiteliales gástricas desarrolla líneas de defensa que le permiten sobrevivir el ambiente hostil del estómago.¹⁸ La principal herramienta es la producción de ureasa, enzima capaz de hidrolizar la urea en amoníaco y dióxido de carbono (CO₂), responsable de neutralizar el ambiente ácido del estómago. Esto permite que la bacteria sobreviva al aumentar el pH de las células circundantes mientras el CO₂ la protege de la actividad bactericida de productos metabólicos como el óxido nítrico y la muerte intracelular por fagocitosis.^{15,18} La ureasa participa en la reacción inflamatoria y facilita la adhesión al interactuar con el receptor CD74 en las células gástricas. Su producción es constante y garantiza la supervivencia incluso cuando la bacteria se haya adaptado.^{15,19}

Las proteínas de la membrana externa como la adhesina de unión a antígenos del grupo sanguíneo BabA, SabA, proteína inflamatoria externa (OipA) y otras proteínas (ver tabla 3, anexo 3) interactúan con los receptores que se encuentran en las células epiteliales del huésped, y desempeñan un papel clave en los eventos patológicos de la infección.¹⁵

1.2.2 Factores de virulencia relacionados a cáncer gástrico

Brennan et al. describen que los factores de virulencia mayormente estudiados están codificados para los genes CagA y VacA, este último con cuatro variantes: s1, s2, m1 y m2. El tipo s1m1 es más citotóxico con alta carga vacuolizante para la célula, mientras que s2m2 representa poca o nula toxicidad.^{15,20}

Estos genes están estrechamente ligados a factores inflamatorios capaces de desarrollar metaplasia y lesiones precancerosas.²¹ La expresión de adhesinas como BabA y SabA puede relacionarse con el desarrollo de úlceras duodenales y adenocarcinoma gástrico, mediante la activación indirecta de las islas de patogenicidad codificadas con el gen CagA, que garantizan que el mismo ingrese en la mucosa gástrica con facilidad.¹⁵ No en todas las cepas de *helicobacter pylori* se manifiestan estos factores de virulencia; sin embargo, su positividad influye en la velocidad de proliferación bacteriana.²⁰ Se desconoce el mecanismo exacto que determine su presencia. Algunos estudios describen que se debe a apareamientos incorrectos en el dominio encargado de la unión a los antígenos en las células gástricas, y es este proceso el que determina su funcionalidad.¹⁸

Paradójicamente, cepas CagA positivas intervienen en efectos antimicrobianos al propiciar un ambiente inflamatorio intenso en donde existe mayor replicación bacteriana, lo que potencia la susceptibilidad a la terapia farmacológica.²⁰ Componentes como aumento en la acidez gástrica, mayor carga bacteriana y la existencia de cepas resistentes a los antimicrobianos son factores involucrados en el éxito del tratamiento.¹⁵

1.3 Influencia del tratamiento previo con antibióticos y el surgimiento de resistencia bacteriana y secundaria

El uso indiscriminado de antibióticos ha llevado a un desafío cada vez mayor al elegir una terapéutica adecuada en la erradicación de *helicobacter pylori*,³ debido a que la mayoría de los antibióticos incluidos en los esquemas de tratamiento (claritromicina, metronidazol, levofloxacina, amoxicilina y tetraciclina) también se utilizan comúnmente para combatir distintas enfermedades. El riesgo de desarrollar resistencia es elevado, sin embargo, no existe un régimen ideal. Hay determinantes que influyen en la elección de la terapéutica como edad, sexo, área geográfica y antecedentes de uso excesivo de antibióticos.²² Los tipos de resistencia se dividen en primaria —exposición previa al antibiótico por enfermedades no relacionadas con *helicobacter pylori*—, secundaria —generada por una infección previa de *helicobacter*— y terciaria —originada en más de un episodio o reinfección bacteriana—. ²⁰

El conocimiento sobre los patrones de resistencia local constituye una herramienta útil para dirigir el esquema más apropiado según el contexto.²² Ante esta circunstancia es primordial realizar un adecuado historial clínico en donde se enfatice el uso previo de macrólidos, nitroimidazoles, B-lactámicos y fluoroquinolonas. Si hay fracaso en el primer tratamiento erradicador, se debe evitar prescribir la misma terapia antibiótica con el objetivo de minimizar el desarrollo de resistencia secundaria. ²² Una práctica recomendada es utilizar pruebas moleculares con el propósito de hallar cepas resistentes antes de seleccionar el tratamiento, pero ha sido inhabilitada en muchos países debido a los costos que conlleva y las características hostiles del cultivo. ²²

Actualmente se analiza la importancia de la biología molecular, fundamentada en la búsqueda de polimorfismos implicados en la resistencia.²⁰ Arenas et al. describen que las mutaciones en nucleótidos de *helicobacter pylori* en el gen ARNr 23S, específicamente A2142G y A2143G, intervienen en la resistencia a la claritromicina, provocan alteraciones en la estructura ribosómica de la bacteria e imposibilitan la unión al antibiótico.^{6,20} Estas

mismas mutaciones han sido reportadas en países latinoamericanos como Uruguay, Colombia y Brasil.^{3,6,20}

En relación con el metronidazol y la levofloxacin, mutaciones en los genes *rdxA* y *gyrA* están involucradas, respectivamente.²⁰ La inactivación del gen *rdxA* interrumpe la reducción de compuestos nitroaromáticos como el metronidazol, y evitan la toxicidad para la bacteria. La resistencia a la levofloxacin se ha identificado en las mutaciones del gen *gyrA* que codifica la subunidad de ADN girasa, implicada en la replicación del ADN bacteriano.²⁰ Las alteraciones de los B-lactámicos como la amoxicilina tienen lugar en la proteína fijadora de penicilina, especialmente en PBP 1, y provocan una afinidad reducida al antibiótico.²⁰

Las resistencias ligadas a tetraciclina se producen a través de mutaciones en nucleótidos en el gen *ARNr 16 S* y las mediadas por rifabutina en alteraciones correspondientes al gen *rpoB*.²³

1.4 Descripción de patrones de resistencia en América

1.4.1 Patrones de resistencia en Latinoamérica

Camargo et al. describen las tasas de resistencia antibiótica encontradas a partir de un metaanálisis que incluyó un conjunto de estudios latinoamericanos entre 1988-2011, y se reportó un 12% para claritromicina, 53% para metronidazol, 15% para fluoroquinolonas, 6% para tetraciclinas, 4% para amoxicilina.⁽⁶⁾ Liu et al., a través de un estudio retrospectivo realizado en la Universidad de Nanchang en la provincia de China entre 2010 y 2017, reportaron las tasas de resistencia para metronidazol, claritromicina, levofloxacin, tetraciclina y amoxicilina entre dos grupos; se aislaron 804 cepas de *helicobacter pylori* en pacientes adultos sin tratamiento previo y 133 cepas de sujetos previamente tratados con estos antibióticos.²⁴

Dentro del grupo sin antecedente de tratamiento se encontraron tasas de resistencia para metronidazol de 78.4% vs. 99.2% en los tratados previamente, para claritromicina 19% vs. 58.3%, levofloxacin 23.3% vs. 52.3%, amoxicilina 1.2% vs. 2.3% y tetraciclina 0% vs. 2.3%. Estos datos evidencian la estrecha asociación entre la influencia del tratamiento previo con antibióticos y el desarrollo de resistencia.²⁴ Salvoldi et al. exponen la tendencia a la resistencia bacteriana a lo largo de una década en la región de las Américas (ver tabla 4, anexo 4).

La influencia de tratamientos previos se ha documentado como un factor de riesgo elevado para el desarrollo de resistencia.⁶ En la región de las Américas con una mayor cantidad de estudios en América del Sur, se reportaron tasas de resistencia primaria para claritromicina 10%, metronidazol 23%, levofloxacina 15% y amoxicilina 10%. Mientras, las tasas de resistencia secundaria se incrementan y revelan los siguientes datos: claritromicina 18%, metronidazol 30%, levofloxacina 22% y amoxicilina 7%.²⁵ Durante los años comprendidos entre 2000 a 2014, Brasil reportó tasas de resistencia a claritromicina en la región del sur que oscilaban entre 7-27%, mientras que las regiones nororientales reportaron un 16.5%. Esto demuestra la desigualdad según el área geográfica de determinado país. Por este motivo es esencial el conocimiento de los patrones de resistencia locales.⁶ En Colombia, las tasas de resistencia a claritromicina corresponden a 13.6%, metronidazol 81% y levofloxacina 27%.²⁶

Países como Paraguay, Uruguay, Chile y Brasil reportan tasas de resistencia al metronidazol de 32.6%, 36%, 26.3% y 40-55%, respectivamente.²⁰ Pereyra concluye que en el año 2017 se encontraron resistencias para claritromicina 17%, metronidazol 37%, ciprofloxacina 20% en un grupo de pacientes argentinos.²⁶

En el año 2015, en Estados Unidos se reporta resistencia para metronidazol 20.3%, claritromicina 16.4%, levofloxacina 31% y tetraciclina 0.8%.²⁷ Suzuki expone que las tasas de resistencia para amoxicilina en general son bajas en Asia y Europa, y representan < 1%.²⁸ Sin embargo, en América Latina en países como Chile, Paraguay, Venezuela y Brasil reportan resistencias que oscilan entre 0-4%.²⁹ Para tetraciclina la tendencia de resistencia a nivel mundial oscila <7.4%. En la región de las Américas se ha reportado nula resistencia. Ghotaslou reseña a través de una revisión sistemática un resumen de la prevalencia de resistencia a antibióticos utilizados en terapias erradicadoras de *helicobacter* desde 2009- 2014.³⁰ (ver tabla 5, anexo 5).

La resistencia a rifabutina —medicamento de la familia de las rifampicinas utilizado como terapia de rescate tras dos o más tratamientos fallidos— no reporta tasas de resistencia significativas, principalmente por los efectos adversos reportados, como leucopenia y trombocitopenia, que limitan significativamente su uso rutinario.²⁷ Ghotaslou describe que en los últimos 6 años en América y África no se han publicado estudios que reporten resistencia a rifabutina y furazolidona. Actualmente, la resistencia a nivel global de estos fármacos corresponde a 11% y 6.75%, respectivamente.³⁰ En el año 2017, la OMS priorizó la importancia de la investigación de cepas de *helicobacter pylori* resistentes a

claritromicina y otros antibióticos, con el objetivo de adecuar las terapias y disminuir el fracaso farmacológico.²³

Salvodi et al. concluyen que durante 10 años se encontró resistencia >15% para claritromicina, metronidazol y levofloxacina en más de 65 países.²³ Estas cifras simbolizan un obstáculo para la elección de la triple terapia que incluya especialmente claritromicina, debido a que los consensos internacionales recomiendan no prescribir este régimen con tasas de resistencia local mayores al 15%.²³ Se estima que a partir del año 2000 las tasas de éxito en las triples terapias han disminuido en Europa y Estados Unidos < 85%.²⁵

La resistencia dual para claritromicina y metronidazol >30% también simboliza inconvenientes para la elección de terapias triples, híbridas o concomitantes, debido a que estas terapias alcanzan una eficacia de erradicación de 50-80%, lo que restringe su uso como terapias de primera línea o de rescate.^{25, 28}

La efectividad del tratamiento de *helicobacter pylori* depende de múltiples factores, desde el uso inadecuado y excesivo de antibióticos que generan resistencia secundaria, hasta características en mutaciones genéticas ampliamente investigadas, que intervienen en la unión o acción de los antibióticos en la bacteria. Sin duda, el conocimiento de los patrones de resistencia locales representa un recurso valioso para orientar el tratamiento. Dichos patrones varían geográficamente, pero se mantienen de manera uniforme en Latinoamérica. La mayor resistencia es para claritromicina y metronidazol.

CAPÍTULO 2: EFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS UTILIZADAS EN LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

Sumario

- **Evolución y efectividad erradicadora en las terapias de primera línea**
- **Terapia cuádruple clásica**
- **Terapia secuencial vs. concomitante**
- **Terapias de segunda línea**
- **Tratamiento de rescate**
- **Optimización de terapias farmacológicas de helicobacter pylori**

En este capítulo se expondrán los múltiples tratamientos utilizados en la erradicación de helicobacter, su efectividad e implicaciones de uso. Se compara cada una de ellas y los contextos ideales para administrar dichas terapias farmacológicas. Se abordan las nuevas investigaciones relacionadas con la optimización de fármacos que involucran la adecuación de dosis, agregación de fármacos y prolongación de la duración de regímenes.

2.1 Evolución y efectividad erradicadora en las terapias de primera línea

Las terapias de primera línea consisten en la administración de dos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina, levofloxacina, tetraciclina) y la combinación de inhibidores de bomba, utilizados para la supresión de ácido gástrico durante 7 a 10 días. Dichos regímenes han mostrado tasas de efectividad cada vez menores, debido a la creciente resistencia antibiótica a la mayoría de ellos, especialmente a claritromicina y metronidazol.⁹

En los últimos años la terapia triple estándar fracasa en un 30% de los pacientes, con tasas de erradicación que oscilan entre 70-85%.³¹ Como se explica anteriormente, en regiones en donde exista resistencia >15% para claritromicina y > 40% para metronidazol, debe evitarse las triples terapias que incluyan estos antibióticos, ya que solo cubren tasas de erradicación del 80%, inaceptables actualmente según consensos internacionales.⁹ Debido a esta problemática se ha estudiado en múltiples ensayos clínicos el uso de levofloxacina junto a amoxicilina como sustitución en terapias de primera línea, y se han logrado tasas de erradicación entre 72-96%. A continuación, se resumen las triples terapias:

- Claritromicina + amoxicilina + inhibidor de bomba (IBP) por 7 días
- Claritromicina + amoxicilina IBP por 10 días
- Levofloxacin + amoxicilina+IBP por 7 días
- Levofloxacin + amoxicilina+IBP por 10 días
- Metronidazol + amoxicilina+IBP por 7 días
- Metronidazol + amoxicilina + IBP por 10 días ³²

Yee Hui Yeo et al. durante los años 2005 a 2016 llevaron a cabo un metaanálisis que incluyó 117 ensayos clínicos controlados, con un total de 32,852 pacientes sin tratamiento previo. La información fue analizada según subgrupos en áreas de alta resistencia a claritromicina (>15%) y se evaluó los efectos de las múltiples terapias. ³² (ver tabla 6, anexo 6)

La eficacia de erradicación fue estadísticamente significativa con triples terapias basadas en levofloxacin de 10 días, cuando se comparó con regímenes a base de claritromicina; incluso fue superior a esquemas de levofloxacin de menor duración. Cuando se compararon terapias triples a base de claritromicina tuvo un efecto positivo, únicamente con relación a la duración del tratamiento con un OR de 1.99. El mismo resultado se demuestra al analizar la duración de TTQ-7 vs. TTQ \geq 10 OR de 1.91. Las terapias menos eficaces con disminución estadística fueron las basadas en claritromicina y metronidazol. ³² La resistencia a metronidazol en Latinoamérica es elevada, por lo que actualmente utilizar triples terapias basadas en este antibiótico y amoxicilina en forma empírica no es beneficioso. ³³

En poblaciones en donde existe poca resistencia a quinolonas o el paciente no refiera uso excesivo de estos antibióticos, la triple terapia con levofloxacin durante 10-14 días puede ser una alternativa valiosa. ⁴ Sobre la duración del tratamiento de las múltiples terapias, la última recomendación evaluada en el consenso de Toronto, publicada en 2016, dicta que una duración de 14 días se asociaba a mayor efectividad, especialmente en terapias triples basadas en claritromicina.⁴ Se ha demostrado que las tasas de erradicación mejoran de 5-6% con una duración de 14 días vs. 7 días. Las guías americanas recomiendan una duración entre 10-14 días en las triples y cuádruples terapias con o sin bismuto. ^{34,35}

Estudios latinoamericanos que incluyeron países como Chile, Colombia, Costa Rica, Honduras, Nicaragua y México durante el 2011 evaluaron la eficacia de la triple terapia estándar con una duración de 14 días, y se obtuvo tasas de erradicación de 82.17%.²⁷ De

forma similar, en el año 2018 en el Hospital General San Juan de Dios se realizó un estudio descriptivo longitudinal con 119 pacientes infectados por helicobacter, confirmados mediante biopsia. Todos los pacientes incluidos en esta muestra no habían recibido tratamiento previo. Se prescribió la triple terapia estándar durante 10 días (lanzoprazol 30 mg, amoxicilina 1 g, y claritromicina 500 mg dos veces al día), y se continuó el uso de lanzoprazol durante un mes. El 89.9% de los pacientes presentó erradicación de la infección, comprobado a través de antígeno en heces negativo. ¹¹

En el año 2017, en Uruguay se analizó la triple terapia con metronidazol 500 mg y amoxicilina 1 g dos veces al día, y se decidió optimizar las dosis de inhibidor de bomba (esomeprazol 40 mg dos veces al día) durante 14 días. Se obtuvo tasas de erradicación de 80.5% por intención de tratar y 89.2 % por protocolo. ³³ Una de las estrategias utilizadas actualmente para mantener tasas de erradicación óptimas consiste en aumentar la supresión de ácido gástrico; elevar el pH a 6 favorece las fases de crecimiento bacteriano y ayuda a mejorar la sensibilización antibiótica.³³ Un estudio observacional retrospectivo realizado en el departamento de Gastroenterología del Hospital Juárez de México durante 2011-2015 analizó el efecto erradicador de la triple terapia estándar de 14 días, en una muestra de 216 pacientes de los cuales el 84% (n=182) tuvo éxito, evidenciado a través de la prueba de aliento. ³⁶

Quispe compara en un estudio observacional analítico retrospectivo la efectividad de la triple terapia estándar de 7 días vs. 14 días, en 200 pacientes identificados positivos para helicobacter pylori por medio del test de aliento con urea; los resultados demostraron una mayor efectividad en el grupo de 14 días (85.5%) en comparación con la de 7 días (61.9%). ³⁷ Un estudio controlado aleatorizado en México comparó efectividad de la triple terapia estándar vs. esquema basado en levofloxacina 500 mg, azitromicina 500 mg y pantoprazol 80 mg durante 10 días. Como parte de la investigación fueron analizadas cepas resistentes y sensibles a claritromicina. Las tasas de erradicación en aquellos pacientes con sensibilidad a claritromicina fueron de 83.5% para pacientes tratados con levofloxacina vs. 59.3 % con triple terapia estándar. Cuando se aplicó a pacientes con cepas resistentes a claritromicina, las tasas de erradicación fueron de 63% con régimen basado en levofloxacina y 58% con claritromicina. ³⁸

2.2 Terapia cuádruple clásica

En 1989, en Australia se empezó a utilizar esta terapia para la erradicación de *helicobacter*. Inicialmente consistía en subcitrate de bismuto, tetraciclina y metronidazol. Posteriormente se adicionó inhibidor de bomba y se extendió el tratamiento por 14 días. Actualmente, la cuádruple terapia clásica contiene inhibidor de bomba 2 veces al día, bismuto de subsalicilato 550 mg 2- 4 veces/día, metronidazol 500 mg 3 veces/día y tetraciclina 500 mg 4 veces/día. ⁵ Según el consenso de Maastricht IV, se recomienda el uso de esta terapia como primera línea en áreas en donde la resistencia a claritromicina o metronidazol sean elevadas. Añade que el uso empírico de terapias triples basadas en estos antibióticos sea omitido, para buscar opciones más efectivas según patrones de resistencia local. Se recomienda utilizar la cuádruple terapia con bismuto durante 10 a 14 días. ⁴

Esta terapia es independiente de resistencia a claritromicina y pocas veces se ve influenciada de forma negativa por resistencia a metronidazol. Logra superarla, en caso existiera, a través de aumento de la dosis, frecuencia o duración de administración. Una ventaja de este esquema consiste en no necesitar pruebas de susceptibilidad. ^{5,39}

Ampliamente utilizada como tratamiento de primera línea en pacientes alérgicos a la penicilina, un estudio prospectivo demostró la eficacia de este régimen comparado con terapias de primera línea que contienen metronidazol y claritromicina, con tasas de erradicación de 75% vs. 59% en el análisis por intención de tratar. ⁴ Se aplica en áreas con resistencia dual a claritromicina y metronidazol y como terapia de segunda línea cuando ha fallado el primer esquema basado en la triple estándar. ⁴⁰ Uno de los objetivos de emplear esta terapia es alcanzar tasas de erradicación de 90-95%. ³⁵ Por las características de patrones de resistencia en Latinoamérica, esta terapia puede resultar beneficiosa y ser utilizada como terapia de primera línea. ⁵

Yee Hui Yeo et al. en su metaanálisis explican la efectividad de la terapia cuádruple con bismuto de 14 días, comparado con la triple con metronidazol: se obtuvo un OR de 3.23 (1.37-7.6), triple terapia estándar con un OR de 2.64 (1.21-5.7) y triple con quinolonas con un OR 1.14 (0.48-2.74), lo que demostró la superioridad de la cuádruple terapia. ³² Lee JY, en un ensayo clínico aleatorizado prospectivo publicado en 2016 analiza la cuádruple terapia por 14 días (40 mg pantoprazol, 600 mg de bismuto, 1 g de tetraciclina, 1g amoxicilina) vs. terapia secuencial por 10 días (40 mg pantoprazol + 1 g amoxicilina por 5 días seguido de 40 mg pantoprazol + 500 mg claritromicina c/ 12 h + metronidazol 500 mg

c/8 h por 5 días más). Las tasas de erradicación fueron de 74.6% para la terapia secuencial (146/195) y 68.7% para la cuádruple terapia (134/195); sin embargo, no hubo significancia estadística $p=0.240$. En relación con la adherencia del tratamiento, se concluyó que los pacientes con cuádruple terapia cumplieron un 96.1% en comparación con 93.8% tratados con terapia secuencial. ⁴¹

Yong et al. describen la efectividad de cuádruples terapias basadas en dos dosis de inhibidor de bomba: 1. (rabeprazol de 10 mg y 20 mg dos veces al día añadido a una cuádruple terapia con amoxicilina, claritromicina y bismuto) obtuvo tasas de erradicación de 87.2% vs. 87.7%. 2. (rabeprazol 10 mg y 20 mg dos veces al día acompañado de bismuto, amoxicilina y tetraciclina), con tasas de 87.2% vs. 86%. ⁴² Aunque las combinaciones con amoxicilina y tetraciclina no se recomiendan debido al antagonismo farmacológico, en este estudio se logró una buena tasa de erradicación. El resultado puede estar influido por las bajas tasas de resistencia reportadas para ambos antibióticos. Se llegó a la conclusión de que este régimen puede ser una opción en áreas con alta resistencia a claritromicina. ⁴²

La potenciación de dosis altas de inhibidor de bomba ha sido discutida en múltiples investigaciones que han brindado resultados prometedores. En este estudio, la terapia cuádruple basada en bismuto con dosis bajas de rabeprazol logró igualar los resultados en comparación con aquellos pacientes que recibieron terapias potenciadas, sin marcar diferencias estadísticamente significativas. ⁴²

2.3 Terapia secuencial vs. concomitante

Una opción secundaria es la terapia concomitante, también denominada cuádruple sin bismuto (inhibidor de bomba c/12h, amoxicilina 500mg-1g c/12h, claritromicina 500 mg c/12 h y metronidazol/tinidazol 500 mg c/12h por 14 días). La sustentabilidad de su efectividad radica mayormente en estudios asiáticos y europeos. Se ha evaluado la tasa de erradicación por intención de tratar y se cumplió con un 90%. ^{4,35} La presencia de cepas resistentes dicta el futuro de la eficacia debido a resultados subóptimos comprobados en áreas con mayor resistencia a claritromicina y metronidazol. ¹⁰

Existe tendencia a mejorar la efectividad si se prolonga la duración del tratamiento: 3 días (d) 85%, 4d/ 88%, 5d / 89% 7d / 93% y 10d / 92%. ⁴ En un hospital ecuatoriano se evaluó la efectividad de la cuádruple terapia concomitante por 14 días en 88 pacientes y la

tasa de erradicación fue de 94.3% en el análisis por intención de tratar, comparada con el porcentaje de éxito de la terapia triple estándar durante 14 días, con resultados desfavorables con un 63.3%. ⁴³ Rollán, en su estudio prospectivo realizado en Santiago, Chile, evaluó la efectividad de la terapia concomitante en un total de 66 pacientes, en 36 de los cuales se evaluó el éxito de la terapia, con tasas de erradicación en 91.6%. ⁴⁴ Sin embargo, en Turquía, Corea del Sur y China los resultados han sido subóptimos ⁴⁵

Otra de las terapias cuádruples es la secuencial (TS), desarrollada en el año 2001 en Italia, administrada en dos fases de 5 días cada una. En la primera se administra inhibidor de bomba más amoxicilina; luego, en la segunda fase, inhibidor de bomba, claritromicina y metronidazol. ³⁵ En un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 291 pacientes en Italia, se compara la eficacia de la terapia secuencial durante 10 y 14 días. Las tasas de erradicación por intención de tratar fueron de 87% vs. 90.3%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las mismas. ⁴⁶ La mayoría de metaanálisis recientes demuestran que esta terapia ha disminuido su efectividad. El consenso de Toronto no la recomienda como tratamiento de primera línea, especialmente en áreas con resistencia dual de claritromicina y metronidazol >5% o resistencia aislada para metronidazol. ³⁵

Existe evidencia limitada de ser superior a las terapias triples de 14 días, cuádruples con bismuto o terapias concomitantes. ⁴ En un metaanálisis de Cochrane que incluyó 44 ensayos clínicos aleatorizados con 12,284 pacientes se muestra la efectividad de la terapia secuencial comparada con triple estándar por 7 días; y se encontró que la terapia secuencial fue superior con un 82%, comparado con 75% de la terapia triple evaluada por intención de tratar. Sin embargo, en los ensayos publicados a partir del 2008 existió tendencia a disminución en la efectividad, con una pérdida de 1.7% para la terapia secuencial y 1% para la triple estándar. Se concluye que no existe evidencia de que la terapia secuencial sea superior a la terapia estándar cuando esta se prescribe por 10 días o se administra con dosis potenciadas de inhibidor de bomba durante 14 días. ^{35, 47, 48}

Un metaanálisis comparó la TS ≤ 10 d con esquemas cuádruples clásicos de 14 días OR: 0.77 (0.35-1.70), cuádruples concomitantes por 7 días OR: 0.98 (0.71-1.34), y triple terapia con quinolonas durante 10 días OR: 0.88 (0.38-1.34). En el análisis no se encontró diferencias estadísticamente significativas que demuestran que la terapia secuencial de 10 días fue superior. ⁴⁷ En el mismo estudio se compararon terapias secuenciales administradas por 14 días, y fue superior solamente ante la terapia triple estándar por 14 días OR: 2.17 (1.42-3.35) y la terapia de quinolonas por 7 días OR: 3.09 (1.78-5.42). ⁴⁷

Estudios con poblaciones comparables a Latinoamérica demostraron que, en cepas altamente resistentes a claritromicina, la terapia concomitante fue superior a la secuencial de 10 días, con tasas de erradicación de 92% vs. 62%, y en áreas con resistencia dual la eficacia disminuyó a 79% vs. 47%, respectivamente.³⁵ Resultados similares se reportaron en el único ensayo multicéntrico aleatorizado en América Latina durante el 2011, que incluyó 7 países y un total de 1,463 pacientes distribuidos en tres grupos: recibieron terapia triple estándar por 14 días, concomitante por 5 días y secuencial por 10 días; en el análisis por intención de tratar se obtuvo las siguientes tasas de erradicación: triple terapia 82.17%, concomitante 73.62% y secuencial 76.54%.⁴⁹

2.4 Terapias de segunda línea

2.4.1 Causas del fallo terapéutico

La recurrencia de *helicobacter pylori* representa un obstáculo para el médico tratante. Escoger el régimen adecuado requiere del conocimiento amplio de tasas de erradicación, uso de terapias previas y patrones de resistencia local. Entre las principales causas del fallo al tratamiento se encuentra la resistencia bacteriana que ha evolucionado con el tiempo. Países como China reportan altas tasas de resistencia para metronidazol y claritromicina; Japón, altas tasas para claritromicina y bajas para metronidazol, y altas tasas de resistencia primaria y secundaria para claritromicina y metronidazol en España, Italia y Latinoamérica.

50

Otros factores importantes son la pobre adherencia terapéutica, un pH gástrico ácido que no favorece el crecimiento bacteriano acelerado y un nivel alto de carga bacteriana. Las recidivas de la infección son un reflejo del fallo terapéutico, estas se dividen en dos:

- Recrudescimiento: reaparición de cepas originales de *helicobacter* debido a una supresión temporal de la bacteria en lugar de una erradicación exitosa. Esto puede aparecer entre los primeros 3 a 6 meses, es probable que ocurra cuando se usan terapias con baja eficacia demostrada.⁵¹
- Re infección: ocurre en aproximadamente 0-23% de la población y es secundaria a una erradicación exitosa, demostrada a través de los distintos métodos de comprobación.⁵⁰

El paciente puede volver a infectarse con cepas de la infección inicial o nuevas; generalmente estas pruebas se positivizan al año de una erradicación exitosa. Las tasas de reinfección son extremadamente raras en países desarrollados como Estados Unidos y Europa. Los mecanismos de reinfección representan las mismas vías de transmisión.⁵¹

El desarrollo de resistencia bacteriana después del fallo terapéutico con el uso de la triple terapia estándar oscila entre 65-75% para claritromicina, 30-36% para metronidazol, 26-37% para levofloxacina, 0.6-1% para amoxicilina y para tetraciclina 0-10%. Mientras, la resistencia con el uso de una cuádruple terapia sin bismuto corresponde a 75% para claritromicina y metronidazol, levofloxacina 25%, amoxicilina y tetraciclina 0%. Los resultados anteriores orientan a escoger terapias que incluyan amoxicilina, tetraciclina y levofloxacina en regímenes de segunda línea.⁵⁰ China ha iniciado investigaciones en tratamientos de segunda línea como estrategia terapéutica para una mayor erradicación, y se ha demostrado efectividad cercana o superior a 90%.³⁵ Estos regímenes corresponden: cuádruple con bismuto, triple basada en levofloxacina, cuádruple levofloxacina-amoxicilina junto a inhibidor de bomba y bismuto, cuádruple levofloxacina-tetraciclina. Recientes investigaciones también han publicado resultados con terapias cuádruples basadas en moxifloxacino, especialmente en Asia.^{50, 51}

2.4.2 Efectividad erradicadora de terapias triples y cuádruples utilizadas como tratamiento de segunda línea.

En un ensayo clínico controlado doble ciego realizado en Taiwán, se evaluó la efectividad de terapias utilizadas como segunda línea en 164 pacientes distribuidos equitativamente. El primer grupo recibió terapia secuencial por 10 días (esomeprazol 40 mg dos veces al día, amoxicilina 1 g dos veces al día, levofloxacina 500 mg tres veces al día, y metronidazol 500 mg tres veces al día) y el segundo grupo, triple terapia a base de quinolonas durante 10 días (esomeprazol 40 mg dos veces al día, levofloxacina 500 mg una vez al día y amoxicilina 1 g dos veces al día). La erradicación fue confirmada por endoscopia digestiva y toma de biopsias. En el análisis por intención de tratar la terapia secuencial tuvo éxito con 90.2% vs. terapia triple con levofloxacina 80.5%. La cantidad de efectos adversos fue mayor con la terapia secuencial en un 25.5%, pero no representó problemas de adherencia terapéutica debido a que en ambos grupos fue homogénea.⁵²

Las directrices de Estados Unidos, Canadá, Europa y China apoyan el uso de la triple terapia con levofloxacina como segunda línea. Regímenes de 14 a 10 días son más efectivos comparados a los administrados por 7 días. Sin embargo, en países en donde la resistencia a este fármaco supera el 12% la efectividad disminuye. Esto lo demuestran investigaciones realizadas en China, en donde hay altas tasas de resistencia. Song et al. en el 2016 describen la efectividad con este régimen cuádruple y se obtuvo erradicación de 73.5%.⁵³ Cao et al. reportan la efectividad en China con un régimen modificado a base de levofloxacina, amoxicilina, lanzoprazol y bismuto durante 14 días, con un 83% de éxito.⁵³

Gisbert et al. en un estudio español en el año 2015, reportaron tasas de erradicación de 90% al sustituir la claritromicina por levofloxacina en una cuádruple terapia acompañada de amoxicilina, esomeprazol y bismuto. La adición de bismuto a terapias triples basadas en claritromicina y quinolonas aumenta la efectividad en un 30-40%, especialmente en áreas en donde se reportan resistencias a quinolonas >25%.³⁵

No se conoce el mecanismo exacto por la cual la adición de bismuto favorezca la efectividad; sin embargo, parte del fundamento es que disminuye el ingreso de protones al citoplasma de *helicobacter pylori* y aumenta su pH, lo que favorece la replicación bacteriana y potencia el efecto beneficioso del inhibidor de bomba.¹⁰

Un estudio taiwanés en 2016 evaluó las tasas de erradicación con terapia triple basada en levofloxacina durante 10 días, con éxito de 75.3% comparada con terapia secuencial modificada con levofloxacina durante 10 días. Esta tuvo una efectividad de 84.3% en análisis por intención de tratar. Ambas fueron utilizadas como tratamiento de segunda línea.⁵³

A partir del año 2002, especialmente en Corea del Sur se iniciaron investigaciones de terapias de segunda línea basadas en moxifloxacina 400 mg, amoxicilina 2,000 mg e inhibidor de bomba durante 7 días, con una efectividad de 53.1% comparada con una duración de 14 días, en donde se evidencia éxito de 73.6% por análisis de intención de tratar. En 2017 se estudió la efectividad del mismo régimen, pero se le añadió 480 mg de bismuto para convertirla en cuádruple terapia. La efectividad mejoró y alcanzó una tasa de erradicación de 80.1%.⁵³ El consenso de Maastricht V recomienda la terapia cuádruple de levofloxacina-amoxicilina como segunda línea.⁵²

La terapia cuádruple con bismuto representa otra opción y es recomendada por la sociedad de gastroenterología de Argentina.³⁵ Su eficacia está relacionada con las tasas

de resistencia a metronidazol y duración del tratamiento. El régimen de segunda línea debe elegirse y evitar prescribir o repetir los mismos antibióticos utilizados en el tratamiento previo. En varios metaanálisis se ha comprobado la estrecha asociación que existe entre las cepas resistentes al metronidazol y levofloxacina con el fallo terapéutico, que llega a disminuir la eficacia en un 37.7% ⁴ Un ensayo clínico controlado demostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la terapia cuádruple con levofloxacina-amoxicilina, con la triple terapia con levofloxacina, administradas durante 14 días. Al analizar cepas resistentes a quinolonas en este estudio, el éxito fue significativamente superior al utilizar terapia cuádruple, con 71% vs. 37% ⁵²

Adicionar bismuto a triples y cuádruples terapias, potenciar dosis de antibióticos o aumentar la supresión gástrica representan estrategias actuales enfocadas en mejorar la erradicación.⁴ Una terapia emergente con investigaciones originadas en Taiwán describen que la terapia dual, que consiste en dosis altas de inhibidor de bomba junto a amoxicilina por 14 días, puede ser una alternativa eficaz. ⁵² Un ensayo clínico aleatorizado demostró efectividad de 89% cuando se comparó con terapia secuencial, que obtuvo una eficacia de 52% como tratamiento de segunda línea. Al comparar la terapia dual con la triple terapia con levofloxacina, esta última alcanzó tasas de erradicación de 79%. ⁵²

En América Latina aún falta estudiar la mayoría de estos regímenes, incluida la terapia concomitante como segunda línea, especialmente porque fue creada para superar resistencia a claritromicina y metronidazol en países en donde las triples terapias de corta duración que incluyen estos antibióticos, son deficientes. Se estima que puede ser superior a la terapia secuencial debido a que no existe suspensión de fármacos durante el tratamiento.⁵

2.5 Tratamiento de rescate

2.5.1 Uso de rifabutina en el tratamiento de rescate

Las reinfecciones por *helicobacter pylori* son directamente proporcionales a la frecuencia de infección dentro de la población e inversamente proporcional a la eficacia de la terapia utilizada. Estudios latinoamericanos con seguimiento de pacientes durante un año mostraron riesgo de recurrencia de 0-17%. Otro estudio que incluyó a 1,091 pacientes reporta recurrencia global de 11.5%. Estos valores difieren de país en país; por ejemplo, en Costa Rica se reportó 6.8% y en Colombia, 18.1%. Brasil reportó una tasa de reinfección anual de 1.8% en un grupo de pacientes durante 2-5 años, mientras que en Chile se reportan tasas de reinfección de 1.5%. ¹⁴

En este contexto, elegir la opción terapéutica más adecuada representa un reto. Como tratamiento de tercera línea o de rescate se ha propuesto el uso de rifabutina. La resistencia reportada para este fármaco oscila <1%. En un pequeño estudio taiwanés que incluía 39 pacientes portadores de cepas con resistencia dual a claritromicina y metronidazol fue evaluada la terapia con rifabutina, amoxicilina e inhibidor de bomba durante 10 días, y se logró una efectividad del 79.5%. ¹⁴

La duración del tratamiento aún continúa en investigación. Algunos estudios indican que la terapia de 7 días es igual a 10-14 días, aunque prolongarla demasiado podría aumentar la cantidad de efectos adversos, especialmente mielotoxicidad con leucopenia leve reversible, por lo que se recomienda realizar un hemograma control al finalizar el tratamiento. La cantidad de efectos adversos con este medicamento se reporta entre 20-22%. Otro inconveniente es la adquisición del medicamento y su costo. La adición de bismuto en un reciente estudio demuestra la ganancia terapéutica del 30%. Esto se puede comprobar en un estudio italiano de 2016, en el que compararon la triple terapia de rifabutina 150 mg cada 12 h, amoxicilina 1 g cada 12 h y pantoprazol 20 mg cada 12 h vs. rifabutina 150 mg cada 12 h, amoxicilina 1 g cada 12 h, pantoprazol 20 mg cada 12 h y bismuto 240 mg cada 12 h. La tasa de erradicación por intención de tratar fue de 67% y 97%. ^{4,35, 54}

La recomendación de utilizar este medicamento es solamente de rescate tras una falla en tres tratamientos previos. Al ser menos seguro que otros regímenes, se debe reservar solamente como tratamiento de rescate, cuando hayan fallado terapias como la cuádruple clásica, concomitante o triple con levofloxacina. Rifabutina constituye un elemento fundamental en el tratamiento de *Mycobacterium Tuberculosis* y su uso desmedido puede generar un efecto de resistencia antibiótica; por tal razón, controlar su uso es esencial. ^{4,55}

La optimización de dosis de inhibidor de bomba también parece tener un efecto benéfico en esta terapia. Un estudio coreano comparó la efectividad de la aplicación de dosis dobles de lanzoprazol 60 mg vs. 30 mg dos veces al día, junto a rifabutina 150 mg dos veces al día y amoxicilina 1 g tres veces al día. En el análisis por intención de tratar la tasa de erradicación fue de 96.3% y 78.1%, respectivamente. ⁵⁵

Ribaldone expone, en un estudio italiano realizado en 2019, la efectividad de la terapia con rifabutina 150 mg, amoxicilina 1 g dos veces al día, e inhibidor de bomba a dosis estándar en 302 pacientes durante 14 días. Todos los sujetos tenían cuatro tratamientos previos fallidos y la tasa erradicadora fue de 71.5%. Dentro de los esquemas fallidos se mencionan la terapia triple estándar, cuádruple concomitante, cuádruple con bismuto y triple con levofloxacina. Burgos-Santamaría comprueba la efectividad de rifabutina en pacientes con dos y cuatro tratamientos previos fallidos, con éxito entre 50-56%. Graham demuestra la efectividad de rifabutina como terapia de primera línea durante 14 días, con éxito del 84%. ⁵⁴

Otro de los antibióticos utilizados como tratamiento de rescate es la furazolidona. Uno de los países pioneros en su investigación ha sido China. Actúa al inhibir la monoaminooxidasa y es eficaz contra bacterias grampositivas y gramnegativas; la dosis recomendada es de 100 mg tres veces al día durante 14 días. En China se han reportado resultados favorables especialmente en esquemas con adición de bismuto, amoxicilina, tetraciclina e inhibidor de bomba, de 2 a 4 veces al día. Hace 20 años en Colombia se administra furazolidona como terapia de rescate en un régimen de cuádruple terapia de 14 días, con tasas de erradicación de 86% cuando se utiliza amoxicilina y 91% si es tetraciclina. ^{5,56}

2.5.2 Uso de furazolidona en tratamientos de rescate

Se ha reportado bajas tasas de resistencia a furazolidona en China, entre 0-1%, y América Latina, especialmente Brasil, un 3%. Sin embargo, su uso fue restringido debido a estudios que demostraban un efecto carcinogénico y genotóxico en animales, pero no se ha comprobado estos resultados en humanos. Se aplica como una estrategia farmacológica en países en vías de desarrollo por una buena relación costo-beneficio. ⁵⁶

Zuo et al. describen que el promedio de efectos adversos en pacientes tratados con furazolidona es de 19.33%. Los síntomas más prevalentes son de origen gastrointestinal e incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Se evaluó a 2,540 pacientes y se concluyó que la cantidad de efectos adversos incrementa con la dosis de furazolidona. Si se administra 100 mg dos veces al día es más tolerable que dosis máximas de 300-400 mg. La dosis < 200 mg es recomendada para el tratamiento de helicobacter pylori, con una duración promedio de 10-14 días. ⁵⁶

- **Cuádruple con furazolidona y tetraciclina por 14 días**

Bismuto subsalicilato o subcitrato 2 tabletas dos veces al día, furazolidona 100 mg tres veces al día, tetraciclina 500 mg tres veces al día, e inhibidor de bomba dos veces al día.

- **Cuádruple con furazolidona y amoxicilina por 14 días**

Bismuto subsalicilato o subcitrato 2 tabletas dos veces al día, furazolidona 100 mg tres veces al día, amoxicilina 1 g tres veces al día e inhibidor de bomba dos veces al día.

2.6 Optimización de terapias farmacológicas utilizadas en el tratamiento de helicobacter pylori

Como parte de estrategias emergentes para contrarrestar la problemática en la alta prevalencia de helicobacter y superar las altas tasas de resistencia, la optimización terapéutica de los fármacos utilizados en el tratamiento ha demostrado ser eficaz al incrementar porcentajes de erradicación.³⁵

Se ha comprobado que antibióticos como claritromicina y fluoroquinolonas no superan la resistencia al aumentar su dosis, prolongar la frecuencia de administración o el tiempo de duración de forma significativa. Caso contrario ocurre con metronidazol y amoxicilina, ya que ambos logran vencer tasas de resistencia al aumentar la dosis y frecuencia del fármaco.³⁹ Reforzar los tratamientos a través del aumento de dosis de inhibidor de bomba o antibióticos y añadir bismuto tanto en terapias triples y cuádruples es alentador.^{5,35} (ver tabla 7, anexo 7).

2.6.1 Rol de la metabolización hepática en la degradación de inhibidores de bomba

La importancia de aumentar la dosificación de inhibidor de bomba (esomeprazol, omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol y rabeprazol) radica que al llegar a un pH de 6-7 la bacteria entra en un estado replicativo, lo que la hace más susceptible a los antibióticos.³⁹ Otra de las razones importantes es que los inhibidores de bomba son metabolizados a través del citocromo CYP2C19 y presentan múltiples polimorfismos genéticos que dictaminan velocidades de metabolización hepática variable. Hay cuatro tipos de metabolizadores: ultrarrápidos, rápidos, intermedios y lentos.⁴³ El tipo de metabolizador encontrado en poblaciones europeas y latinoamericanas se encuentra alrededor de 56-81% en metabolizadores rápidos, lo que significa que hay una mayor metabolización hepática, que

degrada el fármaco más rápido con menor vida media. Debido a las características de este tipo de poblaciones, recibir dosis elevadas de inhibidor de bomba es eficaz.³⁵ Consensos internacionales recomiendan ampliamente aumentar las dosis de inhibidor de bomba, estrategia que aumenta 6-12% la efectividad en las terapias.^{3, 4, 35,39}

2.6.2 Eficacia del uso vonoprazán

Ante la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, en Japón se ha estudiado la eficacia de vonoprazán, inhibidor de tercera generación cuyo mecanismo de acción es bloquear competitivamente la bomba H⁺ K⁺ ATPasa, y provocar una supresión gástrica potente aproximadamente 350 veces más efectivo que lanzoprazol. Su metabolismo es independiente de CYP2C19, por lo que tiene una semivida más prolongada.⁴³

Un ensayo clínico controlado randomizado evaluó la eficacia de este medicamento al incluirlo en dos triples terapias. El grupo uno recibió vonoprazán 20 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 200-400mg dos veces al día; el grupo dos recibió rabeprazol/lanzoprazol 30 mg, amoxicilina 750 mg y claritromicina 200-400mg dos veces al día durante 7 días. La tasa de erradicación por análisis de intención a tratar fue de 95.8% y 69.6%. El éxito en la terapia fue mayor con vonoprazán, con diferencias estadísticamente significativas.⁴³

En Italia se evaluó la eficacia de duplicar la dosis de esomeprazol y aplicar la triple terapia estándar en áreas con resistencia a claritromicina >20%. Fueron tratados 145 pacientes distribuidos en dos partes; el primer grupo recibió esomeprazol de 20 mg y el segundo, 40 mg, ambas terapias durante 14 días. El resultado no fue estadísticamente significativo, sin embargo, se obtuvo una ganancia en efectividad de 8%, lo que favorece al grupo de dosis optimizada. En el análisis de intención a tratar, la efectividad fue de 73.9% para el primer grupo y de 81.9% para el segundo.⁵⁷

En un estudio retrospectivo se evaluó a 920 pacientes a quienes se realizó pruebas de susceptibilidad bacteriana. Se aisló a los pacientes con cepas resistentes y sensibles a claritromicina y amoxicilina. El grupo sin pruebas de sensibilidad recibió terapia con vonoprazán, amoxicilina y metronidazol, y el otro grupo recibió vonoprazán, amoxicilina y claritromicina. Los que recibieron terapia guiada alcanzaron tasas de erradicación de 90%

en el análisis por intención de tratar. Sin embargo, no se encontró diferencias significativas al compararlo con el grupo no guiado por susceptibilidad, que tuvo tasas de 85%. Se demostró el efecto benéfico de optimización de dosis para alcanzar tasas de erradicación aceptables, a pesar de las cepas resistentes. Se determinó éxito de 90.3% en cepas resistentes a claritromicina y sensibles a amoxicilina, y para aquellos pacientes con cepas sensibles a claritromicina y resistentes a amoxicilina, 92.3%.⁵⁸

2.6.3 Efectividad en la agregación de bismuto en terapias erradicadoras de helicobacter

La adición de bismuto mejora la efectividad. Se ha comprobado que incluirlo en triples terapias de claritromicina o levofloxacina aumenta en 30% aproximadamente la eficacia.³⁹ Un metaanálisis concluyó que la implementación de bismuto a la terapia triple estándar puede mejorar 3.5 veces la efectividad. Se realizó un subanálisis en cepas resistentes a claritromicina >15% y las tasas de erradicación con terapias con bismuto fue de 86.7% y sin bismuto, 33.3%.⁵⁹ La cantidad de efectos adversos es tolerable; se incluyen síntomas como dolor abdominal, mareos, náuseas y sabor metálico. Debido a que el bismuto es insoluble en agua, la cantidad de absorción es <0.5 %. Por esta razón, en la mayoría de estudios no se reportan intolerancias marcadas.⁵⁹ Leow et al. estudiaron a una población de 364 pacientes distribuidos en tres grupos. El grupo A recibió terapia triple estándar durante 7 días, el grupo B recibió terapia estándar optimizada con bismuto durante 7 días, y el grupo C, terapia triple estándar extendida durante 14 días; las tasas de erradicación fueron de 79.3%, 81.7% y 88.6%. En este estudio no hubo diferencias significativas al agregar bismuto, pero sí al prolongar la terapia, y se logró alcanzar mejores tasas. Concluyen que agregar bismuto a terapias de 14 días puede mejorar el resultado erradicador.⁶⁰

Long et al. analizaron en un estudio prospectivo aleatorio la efectividad de la triple terapia con claritromicina y metronidazol en 66 pacientes alérgicos a la penicilina, divididos en dos grupos de forma equitativa. El primer grupo recibió esomeprazol, claritromicina y metronidazol a dosis altas (400 mg cada 6 horas); el segundo grupo, esomeprazol, claritromicina, metronidazol (dosis estándar) y bismuto. En ambos grupos fueron agregados pacientes con cepas con resistencia dual. Las tasas de erradicación fueron significativamente mayores en pacientes a los que se añadió bismuto al régimen, con éxito de 90.3%, mientras que la terapia con dosis optimizada de metronidazol alcanzó una tasa de 67.7%. Las cepas con resistencia dual fueron totalmente erradicadas en el segundo

grupo. La adición de bismuto mejoró el éxito en 22-26%, mientras que las dosis optimizadas de metronidazol no superaron el objetivo terapéutico.⁶¹

A diferencia de claritromicina, metronidazol sí logra superar parcialmente la resistencia antibiótica al aumentar la dosis aproximadamente 500 mg cada 8 horas y prolongar la terapia a una duración de 14 días.^{35,39} Esto lo demuestra un metaanálisis con la inclusión de 612 pacientes que recibieron dosis altas de metronidazol (800mg/24h) vs. bajas. (250 mg/24h). La erradicación con dosis altas fue de 82% y a dosis bajas, de 76%. También se evaluó la eficacia en áreas con baja resistencia al metronidazol. La tasa de éxito en forma general con ambas dosis fue de 83%. En áreas en donde la resistencia al metronidazol superaba el 40% la diferencia fue estadísticamente significativa, de 74% y 52%, respectivamente. La cantidad de efectos adversos para aquellos que recibieron terapias optimizadas fue de 32% y dosis estándar, 17%.⁴²

Optimizar dosis de antibióticos ha sido un recurso en investigación activa en los últimos años. Un ensayo clínico controlado en China estimó la eficacia de dos dosis de levofloxacina en terapias cuádruples. El grupo A recibió 500 mg/24h y el grupo B, 200 mg c/12h, ambas acompañadas de esomeprazol 40 mg c/12h, amoxicilina 1 g c/24h y bismuto 200 mg c/12 h. La efectividad del grupo A fue de 77.55% comparado con el grupo B, que fue de 79.5%. En este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas.⁶²

En conclusión, el uso de la triple terapia estándar ya no es efectiva en la mayoría de países latinoamericanos, debido a los altos niveles de resistencia antibiótica. Por tal motivo se ha empezado a utilizar terapias cuádruples con bismuto, con una duración de 14 días. En países europeos y asiáticos se emplea terapias concomitantes y secuenciales con resultados variables; sin embargo, en Latinoamérica ha sido poco investigada y presenta resultados subóptimos. Optimizar la dosis de antibióticos y aumentar la supresión gástrica representan otras alternativas que se han demostrado altamente eficaces. El uso de vonoprazán aún no es estudiado en Latinoamérica, debido a la escasez del fármaco en el área; sin embargo, países asiáticos son los pioneros en la investigación y demuestran un aumento en la efectividad de las terapias. Se espera que en un futuro puedan iniciarse nuevas investigaciones en Latinoamérica para mejorar la erradicación de *helicobacter pylori* con este fármaco.

CAPÍTULO 3. ACTUALIZACIÓN DE ESTRATEGIAS UTILIZADAS EN LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

Sumario

- **Pautas dictaminadas para el manejo de helicobacter pylori**
- **Importancia de la terapia erradicadora**
- **Métodos diagnósticos utilizados en la verificación de erradicación**

El siguiente capítulo tratará acerca de las recientes disposiciones en el manejo terapéutico de helicobacter según consensos internacionales de gastroenterología. Se expone la importancia de la terapia erradicadora para la prevención del cáncer gástrico. Debido a que la incidencia de cáncer es elevada en países latinoamericanos, erradicar la infección es una de las mejores medidas de salud pública para disminuir morbilidad y mortalidad.

3.1 Pautas dictaminadas para el manejo de helicobacter pylori

Los distintos consensos de gastroenterología dictaminan medidas orientadas para la erradicación. La mayoría de las veces van dirigidas a contextos específicos, debido a que toman datos de investigaciones y experiencias de especialistas realizadas según el área geográfica. A continuación, se resumen estrategias que pueden ser aplicables a la región de América.

- Antes de elegir un tratamiento específico es recomendable indagar acerca del uso previo de antibióticos, resistencia antibiótica local, tratamientos fallidos enfocados a helicobacter, sensibilidad a fármacos incluidos a la terapia por prescribir. En aquellos pacientes que son alérgicos a la penicilina se recomienda la cuádruple terapia con bismuto durante 14 días como tratamiento de primera línea.^{4, 7, 35,39}
- En caso de resistencia a claritromicina >15% o resistencia dual como en la mayoría de los países latinoamericanos, no se recomienda la triple terapia estándar con amoxicilina o metronidazol como tratamiento de primera línea, debido al alto fracaso terapéutico asociado. Solamente puede utilizarse en caso de demostrarse en esa

área geográfica resultados satisfactorios. Con menor calidad de evidencia, otra opción terapéutica en caso de utilizar triple terapia es la basada en fluoroquinolonas por 14 días, o una cuádruple sin bismuto. La recomendación más aceptable y con mayor evidencia científica es iniciar con terapias cuádruples acompañadas de bismuto administradas por 14 días. ^{4, 7,35,45}

- En relación con la terapia secuencial, actualmente hay una baja calidad de evidencia que sugiera alta efectividad. Debería restringirse como terapia de primera línea o terapia de rescate, especialmente en áreas con alta resistencia a la claritromicina, ya que se ha informado mayor efectividad con terapias cuádruples concomitantes o clásicas. ^{4,35,45}
- En aquellos pacientes en los que ha fallado un tratamiento previo, se aconseja administrar una cuádruple terapia con bismuto en caso de que esta no haya sido utilizada como tratamiento de primera línea. Se debe evitar regímenes que contengan los mismos antibióticos que el previo. ^{4,39,45}
- Utilizar con precaución las terapias triples con fluoroquinolonas como tratamiento de segunda línea, especialmente en áreas con alta resistencia a fluoroquinolonas, o el uso de este antibiótico en una terapia previa. Puede ser una opción terapéutica si la terapia anterior fue un triple estándar (inhibidor de bomba, claritromicina y/o amoxicilina, metronidazol). Emplear este régimen como terapia de rescate requiere más investigación, y es mejor utilizar regímenes cuádruples con levofloxacina incluyendo bismuto como terapia de segunda línea. ^{5,38,45}
- Se debe utilizar rifabutina como terapia de rescate solamente cuando hayan fallado tres tratamientos previos. ^{4,35,45}
- No utilizar terapias triples basadas en amoxicilina, claritromicina o metronidazol como terapias de rescate. ⁷
- No se recomienda el uso de probióticos con el objetivo de minimizar efectos adversos o aumentar tasas de erradicación, debido a que no existe evidencia sólida de dosificación óptima o tiempo de duración ideal. ^{7, 43,45}
- La administración de terapias guiadas por susceptibilidad farmacológica mediante antibiograma y cultivo aún no ha sido demostrada y no existe evidencia sólida que sea superior al elegir tratamientos en forma empírica. Esta recomendación se debe

a las características hostiles del cultivo y la poca disponibilidad de este en muchos países. Es más eficaz seguir patrones de resistencia local como guía al escoger el régimen.^{4, 35,45}

- La comprobación de erradicación debe realizarse con pruebas como test de aliento en urea, antígeno fecal en heces o, en caso de indicación específica, toma de biopsia gástrica. El tiempo recomendado es después de 4 semanas de completar el tratamiento con antibióticos y mínimo 2 semanas de suspensión de inhibidor de bomba.⁷

3.2 Importancia de la terapia erradicadora

Debido a las diferentes interacciones complejas de *helicobacter pylori* con el huésped, existen factores de virulencia específicos muy ligados al desarrollo de cambios metaplásicos en la mucosa gástrica en afecciones crónicas. Tanto en individuos sintomáticos como asintomáticos, la expresión de estos genes toma en cuenta características del huésped, como perfil inmunológico y antecedentes familiares de cáncer gástrico que predispone mayor gravedad en el grado de inflamación.⁶³ Las cepas que logran expresar CagA provocan una cascada de cambios celulares. Un ejemplo de ello puede ser el desarrollo de transiciones epitelio-mesenquimatosas como las producidas en las células madre del cáncer gástrico; la presencia de cambios en el citoesqueleto, modificaciones intercelulares y aumento en la producción de IL-8 que son capaces de producir disfunción de proteínas adaptadoras de daño celular, inhibición de apoptosis o cambios cancerígenos que al final conducen a metaplasia y cáncer gástrico.⁶³

La designación motivo Epiya consiste en variantes presentes en cepas Cag A positivo que inducen transformaciones celulares con un rol importante en el desarrollo de enfermedades gastroduodenales de las cuales hay cuatro tipos: A, B, C, D. En regiones de México y Colombia se han encontrado cepas con polimorfismos compatibles con ABC y ABCC.⁶³ La toxina polifórmica VacA posee actividad formadora de poros que le trasfiere su capacidad de destrucción vacuolizante y presenta múltiples alelos en distintas regiones: s (canal aniónico), m (transfiere tropismo con células del huésped), i (actividad vacuolizante y cancerígena). La combinación de alelos s1/m1 representa alta toxicidad fuertemente asociada al desarrollo de úlceras duodenales, progresión de lesiones preneoplásicas y cáncer gástrico, mientras s1/m2 y s2m2 no son citotóxicas.⁶³ Como parte de la patogenia

e influencia en la mucosa gástrica generada por VacA se encuentra la inhibición de la respuesta inmune innata, con la consecuente alteración de la fagocitosis que facilita infecciones persistentes.⁶⁴ También están involucradas las proteínas de unión a la membrana, como BabA, SabA, OipA que favorecen el movimiento bacteriano y la adhesión del tejido gástrico. Al aumentar la carga bacteriana se favorece un estado proinflamatorio mayor que finaliza en daño al ADN, deterioro de procesos de reparación y aparición de mutaciones.⁶³

A causa de los procesos patogénicos producidos por factores bacterianos explicados, se estima que 30% de los pacientes infectados desarrollará enfermedades gastroduodenales como gastritis, dispepsia, úlceras pépticas, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y neoplasias gástricas. Otras enfermedades extragastrointestinales que se han asociado a *helicobacter* son la anemia por deficiencia de hierro, enfermedades autoinmunitarias, deficiencia de vitamina B12 y púrpura trombocitopénica idiopática.^{64,65}

Una de las enfermedades más preocupantes es el cáncer gástrico, debido al alto impacto que genera esta morbilidad en la salud del paciente como en el coste de los servicios hospitalarios. En Asia, países de medio oriente, parte de Europa, África, y América Latina la incidencia de cáncer gástrico es alta. Específicamente en Guatemala, según los últimos datos reportados en el año 2008, el cáncer gástrico representa el cuarto lugar en mayor incidencia, con una tasa para hombres de 27.3/100,000 habitantes y en mujeres, de 25.9/100,000 habitantes. Es el primero en mortalidad, con una tasa para hombres de 22.3/100,000 y mujeres 22/100,000. En el año 2009 se reporta el porcentaje de cánceres con mayor incidencia en Hospital Roosevelt y Hospital General San Juan de Dios, y representa el cuarto más prevalente, con 6%, solamente antecedido por leucemias agudas (36%), cáncer de cérvix (10%) colon y recto (6%).⁶⁶ *Helicobacter* está asociado con los tipos histológicos según la clasificación de Lauren —intestinal y difuso—, que lo convierten en el patógeno más importante relacionado con cáncer gástrico.⁶⁵

En Brasil, un estudio retrospectivo utilizó una cohorte de 4,604 pacientes; de ellos, 3,145 no tenían infección por *helicobacter* y 1,439 estaban infectados. El objetivo fue determinar en qué grupo poblacional se manifestaron cambios inflamatorios crónicos relacionados con cáncer. El grupo con infección por *helicobacter* presentó mayor porcentaje de cambios inflamatorios, el 38.5 % presentó metaplasia e inflamación crónica, 38.3% atrofia gástrica acompañada de inflamación crónica, 23.2% metaplasia intestinal y atrofia gástrica, 17.6% atrofia glandular. Esta última se presentó tres veces más en este grupo vs.

6% en pacientes con helicobacter negativo.⁶⁷

En un estudio realizado en Guatemala se comprobó la positividad de cepas CagA junto a helicobacter y su asociación con cáncer gástrico. El estudio fue en 67 pacientes derivados al Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) con diagnóstico de cáncer a través de endoscopia y biopsia, comparado con 136 pacientes del grupo control, quienes eran sujetos asintomáticos no oncológicos. En el grupo control se reportó 45.5% de positividad para helicobacter y 53.2% tenían cepas CagA. Mientras, en el grupo de pacientes con cáncer se evidenció que el 58.8% tenía infección activa y 73% fue la asociación con Cag A cepa de alto riesgo.⁶⁸

Recientemente, un grupo de autores describió a través de una revisión sistemática —en donde se incluyó el informe de un ensayo clínico aleatorizado con 544 pacientes con cáncer gástrico incipiente y resección endoscópica— la evaluación del efecto de la erradicación en la progresión de cáncer gástrico metacrónico. Un total de 272 pacientes fueron incluidos al primer grupo y se les asignó una terapia erradicadora, mientras que 272 fueron del grupo control. Ambos tuvieron seguimiento durante 3 años; al finalizar, en el grupo tratado en 9/272 pacientes se confirmó cáncer gástrico metacrónico y en el grupo control, 24/272. Se concluyó que tratar la infección redujo alrededor de 65% el riesgo de desarrollo de cáncer.⁶⁹

Un metaanálisis que incluyó 10 estudios observacionales demostró que la erradicación es beneficiosa, con un riesgo relativo 0.34 (IC 0.25-0.46). Según las conclusiones de este estudio, la erradicación disminuye la inflamación gástrica, mejora la atrofia gástrica y puede tener un efecto positivo en la regresión de metaplasia intestinal.⁶⁷

Ac Ford describe en su metaanálisis el seguimiento de 4,206 pacientes que recibieron tratamiento para helicobacter vs. 4,117 que recibieron placebo. En aquellos pacientes que recibieron tratamiento, 68 desarrollaron cáncer, mientras que en el grupo placebo, 125 pacientes desarrollaron cáncer. El RR general de la inclusión de los 7 ensayos clínicos fue de 0.53 (IC 0.40-0.71). La conclusión para esta aseveración fue estadísticamente homogénea entre el análisis de los ensayos y demuestra que la erradicación de helicobacter es superior cuando es utilizada como estrategia de prevención de cáncer gástrico, comparada con placebo.⁷⁰ Sin embargo, esta hipótesis de disminución del desarrollo de cáncer gástrico después de la erradicación ha sido refutada por otros estudios que no demuestran la regresión de lesiones neoplásicas en un tiempo de seguimiento mínimo de 5 años. Mientras, otras investigaciones confirman el aumento de

cáncer gástrico metacrónico durante los años de seguimiento.⁷¹

Factores como la técnica utilizada por el endoscopista, la tinción para el diagnóstico y el adecuado seguimiento pueden condicionar a que ocurran sesgos en la detección de cáncer. Yoshiharu menciona que periodos de búsqueda inferiores a 5 años pueden conducir a resultados erróneos. También es importante la valoración del estado de progresión en la cascada de correa debido a que existe un punto de no retorno de cambios, especialmente en estadios de metaplasia intestinal o displasia.⁷¹

En 2018 se realizó un seguimiento de 1,755 pacientes post erradicación de helicobacter. El 5% desarrolló cáncer gástrico clasificado en fase III y IV según estratificación OLGA; 53% no cambiaron y se quedaron en estadio II, el 19% progresó a fase III y solo el 28% tuvo regresión a estadio 0 a I.⁷² Un estudio en Asia Oriental demostró que la erradicación de helicobacter redujo significativamente la incidencia de cáncer gástrico en comparación con placebo, en un seguimiento de 15 años. OR: 0.6 (0.4-0.9)⁷³

Cambios morfológicos como la aparición de epitelio superficial regenerativo, reducción de la atipia o disminución en el grado de depresiones en lesiones neoplásicas son los beneficios reportados en algunos estudios post erradicación. En relación con el tipo histológico más asociado a infecciones por helicobacter es el tipo intestinal. El área topográfica del mapeo gástrico con un patrón multifocal de atrofia gástrica representa un riesgo potencial. En consensos europeos se recomienda el seguimiento histológico cada 3 años en estos pacientes. En pacientes con atrofia gástrica secundaria a anemia perniciosa se determinó un riesgo relativo de 7 veces más probabilidad de desarrollo de cáncer gástrico.⁷³

En áreas en donde la infección por helicobacter es prevalente, como en Asia y en Europa del Este, puede ser beneficiosa la implementación de estrategias, la mayoría creadas por países con alta incidencia de cáncer gástrico, como Japón y Corea, en donde las tasas de supervivencia mejoraron a 90% debido al diagnóstico oportuno y resección endoscópica temprana. Sin embargo, también se consideran en Latinoamérica debido a que existe una prevalencia preocupante, específicamente en Sur América. Un ejemplo de ello es Colombia, con una incidencia anual de 16.3/100,000 habitantes y una mortalidad calculada 14.2/100,000.⁷¹

3.2.1 Selección de pacientes por tratar

El consenso mexicano describe que la erradicación en la población en general no es recomendada y debe acoplarse a áreas con alta incidencia de cáncer y pacientes con factores de riesgo. Algunas de las estrategias propuestas son: 1. Prueba y trata 2. Tratar a toda la familia.⁶⁵

- Prueba y trata: esta estrategia consiste en la selección específica de pacientes para el diagnóstico y tratamiento. Las indicaciones para realizar una prueba de helicobacter se aplican a sujetos con enfermedad ulcerosa péptica activa, historia de úlcera péptica sin tratamiento previo de helicobacter, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa gástrica de bajo grado (MALT) o antecedente de resección endoscópica de cáncer gástrico incipiente. Estas indicaciones son recomendaciones fuertes con calidad de evidencia alta. Especialmente los familiares de primer grado de pacientes con antecedente de cáncer gástrico deben ser diagnosticados debido a la influencia de la susceptibilidad genética en el desarrollo de gastritis atrófica y lesiones premalignas.^{7, 39,70}

En pacientes con dispepsia funcional o no investigada en menores de 60 años, sin signos de alarma, se debe ofrecer otras pruebas de detección menos invasivas que la endoscopia. En un metaanálisis que integró 24 estudios, la mayoría asiáticos, demostró que erradicar helicobacter pylori en individuos asintomáticos disminuyó la incidencia de cáncer gástrico.⁶⁴ La estrategia prueba y trata en este grupo de pacientes es controversial y su único fundamento es que en caso de existir infección activa se disminuye el riesgo que helicobacter representa en el desarrollo de cambios neoplásicos en la mucosa gástrica. Al evaluar el coste-beneficio, especialmente en países como Latinoamérica, no resulta aplicable, además de carecer de estudios que fundamenten su uso generalizado.

39

- Tratar a toda la familia: otra de las estrategias descritas consiste en identificar y tratar no solo al individuo afectado sino a todo el núcleo familiar. Debido a que es una enfermedad asociada a medidas de higiene inadecuadas, compartir el mismo espacio garantiza una mayor probabilidad de infección. Tomando en cuenta este argumento, la transmisión intrafamiliar aumenta el riesgo de recrudescencia o reinfección en individuos post erradicación.⁶⁵ No se encontró información si esta

estrategia ha sido aplicada en América, se desconoce el impacto en la erradicación de helicobacter y actualmente no está avalada por ningún consenso internacional.⁶⁵

3.2.2 Efectividad del uso coadyuvante de probióticos

Otro de los recursos farmacológicos investigados es el uso de probióticos como estrategia para incrementar efectividad en la erradicación, lo que presenta escasa validez científica. El fundamento del beneficio se basa en que la suplementación probiótica podría ayudar a la restauración de microbiota y evitar los efectos adversos que están relacionados con los antibióticos.⁷⁴ Otro de los beneficios observados en algunos estudios es que *L. acidophilus* parece poseer actividad bactericida y obstaculizar el efecto de la ureasa. Se evaluó la efectividad de la suplementación con probióticos en la erradicación de helicobacter en 517 pacientes, de los cuales 403 fueron suplementados y 114 recibieron placebo. Solamente 50 casos fueron erradicados utilizando monoterapia con probióticos.⁷⁴ En Italia, en 2014, se evaluó el efecto erradicador de *L. reuteri* más pantoprazol 20 mg dos veces al día durante 60 días, en un grupo de 21 pacientes. Se obtuvo un resultado de erradicación de 14.3%. Un estudio chileno comparó dos monoterapias con diferente cepa de probiótico, un grupo recibió *L. acidophilus* y el segundo, *S. boulardii* y se alcanzó tasas de erradicación de 9.3% y 11.8%.⁷⁴

Parece que el beneficio del uso de probióticos como terapia adyuvante está ligado a la disminución de los efectos secundarios, la mayoría gastrointestinales, con la utilización de antibióticos. Sin embargo, el consenso de Toronto desestima estas aclaraciones debido a la baja calidad de los metaanálisis utilizados en este argumento y no recomienda el uso de estos.⁴ Un ensayo clínico aleatorizado analizó el efecto beneficioso de agregar probióticos a una triple terapia con furazolidona durante 7 días. Se dividió a los pacientes en dos grupos, ambos recibieron tratamiento antibiótico; el primero tuvo suplemento de probióticos, mientras que el segundo recibió placebo. La efectividad para el grupo suplementado fue de 81.8% vs. 76.9%. No hubo diferencias significativas, por lo que se concluyó que en este estudio no resultó beneficioso el uso de probióticos como terapia adyuvante.⁷⁵ Las formulaciones que se utilizaron en este estudio (*L. acidophilus*, *bifidobacterium bifidum* y *streptococcus faecium*) también son utilizadas en la práctica clínica habitual y se ha investigado su efecto en otras triples terapias, sin obtener resultados favorecedores. Un inconveniente agregado es que de ser usado en la suplementación en cuádruples terapias aumentaría el número de píldoras, lo que complica aún más la adherencia terapéutica. Por tanto, se necesita más investigación en relación con qué grupo

de pacientes tiene mayor beneficio, dosis y duración ideal. ⁴⁵

3.3 Métodos diagnósticos utilizados en la verificación de erradicación

La comprobación post-erradicación debe realizarse 4 semanas después de la administración del tratamiento. La elección de la prueba diagnóstica debe regirse de acuerdo con varios factores como antecedente de lesiones premalignas, accesibilidad y costo-beneficio. Las pruebas serológicas no se recomiendan debido a que carecen de especificidad y la cicatriz serológica puede persistir por años. Las pruebas no invasivas más utilizadas por su accesibilidad son la de antígeno en heces, con una especificidad del 92%, y prueba de aliento, con urea con una especificidad de 95%.²⁰ El consenso de Toronto y el Colegio Americano de Gastroenterología las recomiendan sin distinción de superioridad. ⁴ No se recomienda la endoscopia como método diagnóstico post-erradicación. ³⁹ Un método endoscópico es un recurso valioso en vigilancia periódica de pacientes con lesiones premalignas, la uniformidad del seguimiento es discutible y debe adecuarse a las características individuales de cada paciente. ³⁹ En Europa la vigilancia en pacientes con atrofia y metaplasia intestinal extensa sin displasia se lleva a cabo cada 3 años, mientras que las displasias de bajo grado y carencia de visibilidad en una endoscopia se vigilan cada 12 meses. En displasias de alto grado su evaluación es más estrecha, cada 6 meses.³⁹

La prevalencia de cáncer gástrico en Guatemala ocupa el cuarto lugar, sin embargo, tiene el primer lugar en mortalidad. Una de las causas prevenibles es la erradicación de helicobacter en pacientes colonizados. Se concluye que múltiples investigaciones demuestran el beneficio de erradicar la infección, y en países como Japón y China es una estrategia de salud pública para prevenir cáncer gástrico en la población. Por esa razón es imprescindible la detección de pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer. En países latinoamericanos se necesita una mayor investigación sobre el efecto de cepas oncogénicas CagA positivas y su relación con neoplasias gástricas.

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

En este capítulo se analiza las terapias farmacológicas y su efectividad en la erradicación de *helicobacter pylori*, a través de la descripción detallada de tasas de éxito con el uso de cada terapia y la comparación en distintos grupos poblacionales en donde se han realizado investigaciones de nuevas terapias con resultados prometedores.

La infección por *helicobacter pylori* es una de las más prevalentes a nivel mundial; se estima que > 50% de la población está infectada. Al ser un patógeno cuya principal vía de transmisión es fecal-oral existe alta probabilidad de diseminación por contaminación del agua y alimentos. Dentro de los principales factores de riesgo para un aumento en la prevalencia se encuentra el hacinamiento; debido a esto, vivir en asilos de ancianos, albergues, asistir a guarderías, falta de higiene y nivel socioeconómico bajo son los principales factores de riesgo. Se adquiere generalmente en la infancia y el individuo puede permanecer asintomático gran parte de su vida. Las infecciones a largo plazo se manifiestan con inflamación crónica que a su vez condiciona la aparición de úlceras gástricas y atrofia gástrica, un desencadenante del cáncer gástrico.⁵¹

Debido a que el 90% de cáncer gástrico esté asociado a *helicobacter* se ha convertido en un problema de salud pública mundialmente; la OMS considera este patógeno como carcinógeno tipo I.¹⁰ En Latinoamérica la prevalencia de cáncer gástrico es elevada, al igual que en muchos países asiáticos, y constituye una de las principales causas de mortalidad debido a que la mayoría de los diagnósticos se hacen en estadios avanzados. Por esta razón, la erradicación de la infección es una estrategia preventiva propuesta en muchos países en donde hay alta incidencia de cáncer. Se ha demostrado que la erradicación disminuye alrededor de un 25-40% el riesgo.⁵

El éxito en la erradicación depende de múltiples factores; el principal es la elección de un régimen efectivo. Actualmente no existe un esquema ideal aplicable de forma universal, sino que el mismo se debe adaptar a condicionantes propias del área geográfica como patrones de resistencia bacteriana colectiva e individual, duración del tratamiento y adherencia terapéutica.⁵ La terapia debe ir bien dirigida con el objetivo de no incrementar aún más las tasas de resistencia.¹⁰

La efectividad de las terapias ha cambiado. Hace décadas, uno de los tratamientos de primera línea incluía la triple terapia estándar, con capacidad erradicadora superior al 85%. Pero con el tiempo, la resistencia a claritromicina, metronidazol y amoxicilina aumentó, lo que condicionó la búsqueda de regímenes alternativos que alcancen tasas erradicadoras superiores al 90%. Un estudio multicéntrico en Japón evidencia que para el año 2000, la efectividad de la terapia de primera línea era de 90%, sin embargo, disminuyó a 70-80% para el año 2014.⁷⁶

Se comparó en un estudio japonés la efectividad de dos terapias: la primera, basada en la triple estándar, y la segunda, la triple con metronidazol, ambas administradas durante 7 días. La efectividad evaluada al cabo de 4 semanas fue superior con la terapia de metronidazol, con 94.3%, y con claritromicina, 72.7%. En ese estudio se comprueba el impacto de la resistencia antibiótica, ya que en Japón existe una alta resistencia a claritromicina y baja para metronidazol. Los investigadores encontraron un porcentaje de resistencia para claritromicina de 39.3% vs. metronidazol 3.6% en este grupo de pacientes. En aquellas cepas resistentes a claritromicina la triple terapia con metronidazol fue exitosa con 95.7%, mientras que en los pacientes tratados con regímenes a base de claritromicina la efectividad fue demasiado baja, con 51.9%⁷⁶ Se ha documentado que en este país la terapia triple con metronidazol puede ser utilizada incluso como terapia de segunda línea.

50

Como se expone en esta investigación, en América Latina la resistencia a claritromicina y metronidazol supera de 15%-20% y 40%, respectivamente. Es el punto de corte que describen los consensos internacionales de gastroenterología, en el cual debe evitarse la prescripción de terapias que contengan estos antibióticos.^{4,7, 10} En Colombia se reportó incremento en resistencia a levofloxacina, de 11.8 % a 27.3%, durante 2009-2014. Las terapias basadas en levofloxacina han disminuido su eficacia. Se reporta un 75% de éxito en cepas sensibles y un 33.3% de cepas resistentes en esta región.⁷⁷ El uso previo de claritromicina y quinolonas se asocia a resistencia y mayor probabilidad de fallo terapéutico.⁴

En México se evaluó la efectividad de la triple terapia estándar durante 14 días, en un estudio retrospectivo de 5 años. La tasa de erradicación fue de 84%.⁷⁸ En Ecuador se estudió la efectividad de la triple terapia estándar administrada durante 7 días y 10 días; el éxito fue subóptimo, con 68.3% y 83.8%. Sin embargo, hubo ganancia de 15% con la duración de 10 días. Por esta razón, desde el consenso de Maastricht IV se recomienda

extender la terapia a 14 días, debido a que se ha evidenciado mejorar alrededor de 5% la efectividad. Esta recomendación también es aplicable para las terapias cuádruples, según el consenso de Toronto.^{4,5,7,35}

En Guatemala, la tasa de resistencia para claritromicina y metronidazol supera el 40%. En países en los que también se reporte resistencia dual, una de las mejores opciones como tratamiento de primera línea es la cuádruple terapia clásica. Sin embargo, su efectividad disminuye al aplicarla durante 7-10 días y en áreas en donde la resistencia al metronidazol supera el 30%.^{5,35} Por el contrario, en países en donde la resistencia a claritromicina no supera el 15%, aplicar la terapia triple estándar durante 14 días puede ser beneficioso. En aquellos pacientes con alergia a la penicilina se recomienda utilizar una cuádruple terapia clásica.⁷⁹ Una de las ventajas de utilizar esta terapia es que no se necesitan pruebas de susceptibilidad. En España se realizó un estudio descriptivo observacional que comparaba la eficacia de la triple terapia y la cuádruple clásica y concomitante. La tasa de erradicación tuvo diferencias estadísticamente significativas y fue superior la cuádruple terapia clásica, con 92.3%, vs. la triple estándar, con 81.8%. Cuando se utilizó la terapia concomitante por 14 días la tasa erradicadora fue de 87.68%.³⁴ Un estudio retrospectivo evaluó el éxito en el tratamiento administrado con terapia triple estándar vs. concomitante, ambas durante 10 días. El resultado apoya el uso de la terapia concomitante con una efectividad de 85.9%, mientras que con la terapia estándar se obtuvo resultados ineficaces con 65.7%.⁸⁰

Debido a que la terapia concomitante utiliza claritromicina y metronidazol —dos fármacos con alta resistencia en muchos países latinoamericanos— cuando existe resistencia dual >15%, su efectividad disminuye a 88-90%.⁵ Para superar esta resistencia, múltiples metaanálisis han verificado que prolongar la terapia de 10-14 días y optimizar dosis de inhibidor de bomba y metronidazol constituye una alternativa eficaz para aumentar la probabilidad de éxito.⁵ El consenso español recomienda la terapia concomitante administrada por 14 días como terapia de primera línea. En países como Corea del Sur, China y Turquía la evidencia es subóptima, por lo que restringen su uso como terapia de primera línea.⁴⁵

En relación con la terapia secuencial como tratamiento de primera línea, no existe evidencia sólida de que sea eficaz en países latinoamericanos, por lo que se necesita más investigación para tomar decisiones terapéuticas en el futuro. La terapia concomitante y cuádruple clásica de 14 días ha demostrado ser superior a terapias híbridas/secuenciales.

Actualmente tampoco se recomienda como terapia de segunda línea o de rescate por ningún consenso internacional.^{4,7,35} Una de las ventajas de utilizar la terapia cuádruple clásica es que aún no existe elevada resistencia a tetraciclina y, en regiones en donde la resistencia a metronidazol sea moderada, se pueden utilizar dosis optimizadas del fármaco. Sin embargo, en áreas en donde el acceso a bismuto y tetraciclina sea difícil, elegir dicha terapia constituye una limitación. Debido a la cantidad de tabletas también existe la probabilidad de disminuir el apego terapéutico.²⁵ Se recomienda como terapia de segunda línea, cuando los primeros tratamientos sean basados en triples terapias o no incluyan los mismos antibióticos.⁴

Otra opción como tratamiento de segunda línea es utilizar regímenes a base de quinolonas, pero uno de los principales inconvenientes es que puede disminuir la efectividad en áreas con resistencia a levofloxacina. La agregación de bismuto ha demostrado aumentar la eficacia. En regiones de Centroamérica hay una alta prevalencia de resistencia antibiótica a amoxicilina y quinolonas, por lo que su uso en esa región es cuestionable. Un ensayo controlado aleatorizado comparó la triple terapia vs. cuádruple con levofloxacina por 14 días. El éxito de la terapia cuádruple fue de 87% vs. 83% de la triple. A pesar de que no hubo diferencias estadísticamente significativas, cuando se evaluó la cuádruple terapia en cepas resistentes a levofloxacina la erradicación fue de 71% y en el esquema triple fue de solo 37%.⁵⁰

Para aquellos pacientes con triple fallo terapéutico se recomienda utilizar regímenes a base de rifabutina y furazolidona. En una revisión sistemática se determinó que en 18 países europeos la tasa de resistencia para rifabutina fue de 1.1% entre 2006-2009. En Estados Unidos, en el año 2020 en el estudio de Graham se evaluó a 345 pacientes y no se aisló ningún caso con resistencia a rifabutina.⁵⁴ Parte de la efectividad no solamente está asociada a cepas resistentes sino al número de tratamientos previos y resistencia mixta a otros antibióticos. En Europa se calculan tasas de resistencia combinada de 8.5 % y en Estados Unidos, de >15%⁸¹

El efecto de resistencia secundaria se evidenció en el estudio de Liou et al con resistencia para claritromicina 92.5%, levofloxacina 70% y metronidazol 87.7%, en un grupo estudiado en Taiwán. Se evaluó la eficacia de la triple terapia con rifabutina como tratamiento de rescate, en pacientes con resistencia dual para claritromicina y levofloxacina durante 10 días, con una efectividad de 79.5%.⁸¹

Dos estudios estadounidenses realizados en 2020 utilizaron este régimen como tratamiento de primera línea. Graham et al. utilizaron 50 mg/8h de rifabutina y Kalfus, 150 mg c/8h. Las tasas de erradicación fueron de 84% y 77%. Los efectos adversos se incrementaron en el grupo de mayor dosis, con 51%, mientras que en el grupo de Graham se reportó 36%.⁸¹ Parte de la preocupación de prolongar las terapias a 14 días es el riesgo de desarrollar mielotoxicidad.⁴ Otra de las estrategias utilizadas consiste en potenciar la dosis de inhibidor de bomba para lograr tasas de erradicación óptimas, incluso con reducción del tiempo de administración. Esto se evidencia a través de un estudio japonés realizado en 2020, donde se agregó vonoprazán 20 mg / 12 h a la triple terapia con rifabutina por 10 días, como tratamiento de cuarta línea, con éxito de erradicación del 100% en los pacientes.⁸¹

Van zanten et al. estudiaron la efectividad de utilizar omeprazol 20 mg/12h, rifabutina 300 mg/24h y amoxicilina 1g c/12h durante 7 días como tratamiento de cuarta línea, con una tasa de erradicación de 63%. Kim et al. en Corea utilizaron esta terapia como tratamiento de tercera línea. Variaron las dosis de inhibidor de bomba el grupo A, que recibió 60 mg de lanzoprazol y el grupo B, 30 mg de lanzoprazol. Ambos grupos compartieron la dosis de rifabutina de 150 mg/12h y amoxicilina, 1g c/12h, con una duración de 7 días. La efectividad fue superior en el grupo A, con 96.3% vs. 78.1% del grupo B. La ganancia terapéutica fue del 18.2%, con dosis optimizadas de inhibidor de bomba. Aumentar las dosis de inhibidor de bomba ha sido evaluado en otros regímenes. Parte de este fundamento es porque se ha observado que solo las bacterias en fase replicativa son susceptibles a los antibióticos, lo que se obtiene con pH de 6-7, mientras que con pH de 3 su forma es cocoide y es resistente a los fármacos.⁸¹

Las dosis estándar recomendadas por el consenso de Maastricht V para omeprazol, lanzoprazol y rabeprazol es de 20 mg dos veces al día, y pantoprazol, 40 mg dos veces al día. Actualmente no existe una directriz internacional que regule dosis potenciadas. Se considera que una dosis de inhibidor de bomba ha sido optimizada si duplica o triplica las ya establecidas.⁸²

De Francesco et al. demostraron que esomeprazol de 40 mg dos veces al día aplicado a una terapia triple estándar tuvo una tasa de erradicación de 81.9% comparado con 73.9% al administrar 20 mg dos veces al día. Vonoprazán, un potente inhibidor de acidez gástrica cuyo mecanismo de acción es bloquear competitivamente la bomba de H⁺ K⁺ ATPasa, presenta sólidos resultados en Asia Oriental, en donde existe suficiente

respaldo científico. Son necesarias futuras investigaciones en Latinoamérica para que pueda ser comercializado y aplicado.^{54,82}

Cuando la terapéutica fracase es necesario volver a tratar la infección debido a la importancia de la erradicación, especialmente en aquellos pacientes con familiares con antecedente de cáncer gástrico, enfermedad ulcerosa activa, aparición de linfoma tipo MALT y cáncer gástrico incipiente con resección endoscópica.^{5,47} El efecto de la erradicación como estrategia en la prevención de neoplasias se evidencia en un estudio realizado por Zhou et al. que evaluó la incidencia de cáncer gástrico incipiente en una cohorte de pacientes durante 14 años. En total, 1.6% (68/4,206) de los pacientes tratados previamente por *helicobacter* desarrollaron cáncer, comparado con el grupo placebo, 3% (125/4,117).²⁸

Sin embargo, debido a la estrecha asociación de *helicobacter pylori* y el desarrollo de inflamación crónica causado por factores virulentos propios de la bacteria, tratar y erradicar la infección en sujetos asintomáticos y en grupos de riesgo constituye una estrategia útil para el área de Latinoamérica, en donde la prevalencia de la infección supera el 65%. Se necesitan estudios de esta región geográfica que evidencien el impacto costo-beneficio de dicha estrategia en la localidad.⁸³

Finalmente, se concluye que la erradicación de *helicobacter* debe ser confirmada. El consenso de Maastricht IV y Toronto aconsejan que sea comprobada 4 semanas después del tratamiento y la suspensión de inhibidor de bombas, al menos 1 a 2 semanas antes de la prueba.⁴ La prueba de antígeno en heces está recomendada por consensos internacionales, ya que cuenta con alta sensibilidad y especificidad, además de ser accesible para la mayoría de la población. Si existe la disponibilidad, otra prueba útil puede ser la de urea en aliento.⁷ En grupos especiales de pacientes, por ejemplo en aquellos con enfermedad ulcerosa péptica activa o presencia de lesiones preneoplásicas, es necesario repetir la biopsia y la endoscopia. Esta decisión estará a cargo del médico tratante, quien tomará en cuenta aspectos como disponibilidad local y costos. Se debe explicar al paciente las características cancerígenas de *helicobacter* y concientizar sobre la importancia de verificar la erradicación, especialmente en grupos de alto riesgo.⁷

CONCLUSIONES

La terapia triple estándar ha sido utilizada ampliamente en muchos países como terapia de primera línea; sin embargo, su uso decayó en las últimas décadas al lograr tasas de efectividad inferiores al 80%, subóptimas según consensos internacionales de gastroenterología. Según la evidencia descrita en esta investigación, en muchos países latinoamericanos ya no se usa debido al efecto negativo de los patrones de resistencia en los antibióticos utilizados, especialmente claritromicina y metronidazol. Por tanto, se prefiere escoger regímenes basados en cuádruples terapias, especialmente la clásica con bismuto durante 14 días.

El uso de la terapia secuencial y concomitante no es totalmente recomendable en poblaciones latinoamericanas, debido a que la duración del tratamiento predispone a mayor fracaso terapéutico. Además, los patrones de resistencia bacterianos característicos de la región predicen su fallo.

La optimización de terapias es una estrategia efectiva que puede ser una herramienta útil en el reforzamiento de regímenes con tasas de erradicación del 80-85%. Investigaciones han comprobado que el metronidazol puede superar la resistencia in vitro con una mayor dosis al día, al igual que amoxicilina. Los efectos adversos relacionados a una mayor dosis, según la evidencia demostrada, no impide en la mayoría de los casos la interrupción del tratamiento. Otra de las opciones es la agregación de bismuto a triples terapias para aumentar efectividad con resultados exitosos. La integración de este fármaco debe adecuarse a la disposición local del mismo.

Se recomendó en varios ensayos, revisados en esta monografía, que la prolongación de las triples terapias de una duración convencional de 7 días ya no es efectiva, y que una duración de 14 días aumenta la efectividad > 85% en áreas con poca resistencia bacteriana.

Con relación al uso de rifabutina, se concluye que solo debe ser utilizada como tratamiento de rescate, previo a tres tratamientos fallidos. Su uso como terapia de primera línea no se recomienda debido a los efectos adversos demostrados con un uso mayor a 10 días.

Las cepas de *helicobacter pylori* que expresan CagA y VacA representan los principales factores de virulencia capaces de desarrollar transformaciones moleculares y

oncogénicas. Por ende, se le clasifican como cepas con alto riesgo de cáncer gástrico. Actualmente se desconoce el porcentaje de población guatemalteca que presenta esas cepas y hacen falta investigaciones orientadas en la búsqueda de estos factores oncogénicos.

La erradicación de *helicobacter* como estrategia preventiva de cáncer gástrico constituye la mejor opción para la disminución de neoplasias malignas. En Guatemala representa el cuarto cáncer más prevalente, diagnosticado según información del INCAN en estadios avanzados y es el primero en mortalidad.

Las investigaciones relacionadas a la efectividad del tratamiento erradicador de *helicobacter pylori* actualmente son escasas en Latinoamérica. La mayoría del recurso informativo utilizado en la elaboración de esta monografía fue a través de la revisión de ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas, tesis y metaanálisis. Existe más información de países europeos y asiáticos sobre la amplia gama de opciones terapéuticas y su efectividad.

Se utilizó motores de búsqueda en PubMed, Scielo y Google Académico y se obtuvo resultados favorecedores. Una de las debilidades al realizar este trabajo fue no encontrar suficiente información en Latinoamérica acerca de la efectividad de las terapias. Algunos países como Colombia, Argentina, Chile, Perú, Ecuador y Brasil presentaron mejor calidad de investigación en relación con los demás países aledaños. Sin embargo, las guías americanas de gastroenterología dictaminan protocolos que se pueden emplear de acuerdo con los patrones de resistencia local. Para obtener mejores resultados es necesario promover mayor investigación en cada país, especialmente en el área de Latinoamérica, sobre patrones de resistencia local y efectividad de erradicación con las opciones terapéuticas más actualizadas.

RECOMENDACIONES

Aumentar la investigación y la búsqueda de patrones de resistencia local, con el objetivo de mejorar las terapias empíricas. Esto debido a que en Guatemala existe escasa información, comparada con diferentes países latinoamericanos con mejor calidad de evidencia científica.

Potenciar la investigación basada en la eficacia de terapias erradicadoras para helicobacter en Latinoamérica, debido a que la mayor información proviene de países europeos y asiáticos.

La efectividad de las terapias erradicadoras en Guatemala no se expone de manera extensa en esta investigación, debido a la falta de información. Se recomienda crear programas de investigación, tanto universitarios como en ámbitos hospitalarios, para aumentar los conocimientos en esta área.

Investigar acerca de la terapia secuencial, cuádruple clásica y concomitante en Guatemala, con el objetivo de dar origen a investigaciones que sirvan de base para futuros estudios o comparaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. Helicobacter pylori: The Past, Present, and Future in Management. Mayo Clin Proc [en línea] 2017 [citado 15 septiembre 2021] ;92(4):599–604. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.11.017>
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 [en línea] 2017 [citado el 13 abril 2021] ;153(2):420–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.0220>
3. Avalos García R, Vanterpool Héctor M, Morales Díaz M, Lamoth Wilson I, Prendes Huerta A. Nuevos retos en el tratamiento de la infección por helicobacter pylori. Rev medica electron. [en línea] 2019 [13 abril 2021] ;41(4):979–92. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1684-18242019000400979
4. 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 [en línea].2016 [citado 29 julio 2021] ;151(1):51-64. Disponible en: https://www.cag-acg.org/images/publications/Hp_Toronto_Consensus_2016.pdf
5. Muñoz JM, Regino WO, Zuleta MG. Helicobacter pylori: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación? Rev Colomb Gastroenterol. [en línea] 2018 [citado 2 septiembre 2021] ;33(4):437–47. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012099572018000400437
6. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. Gastroenterology [en línea]. 2018 [citado 6 abril 2021] ;155(5):1372-1382. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)34761-9/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)34761-9/fulltext)
7. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol. [en línea] 2017 [citado 17 septiembre 2021];112(2):212–38. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/02000/ACG_Clinical_Guideline_Treatment_of_Helicobacter.12.aspx
8. De Brito BB, Da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Cordeiro Santos ML, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection.

World J Gastroenterol. [en línea] 2019 [citado 16 septiembre 2021] ;25(37):5578–89. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i37/WJG-25-5578-g001.htm>

9. Paz S, Bracho LF, Lasa JS, Zubiaurre I. Infección por *Helicobacter pylori*. Frecuencia del fracaso del tratamiento de primera línea. Medicina (B Aires). [en línea] 2020[citado 17 septiembre 2021];80(2):111–6. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/n2/111.pdf>

10. Laserna A, Barahona-Correa JE, Alba LH. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori*: apreciación crítica de la literatura. Univ. Med. [en línea] 2018[citado 8 agosto 2021] ;59(3). Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-3.pylo>

11. Ligorria-goicolea MR, Barrios-lupitou LC, Menendez-Morales DR, Chapas Gonzalez RR. Erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple estándar de primera línea. Ciencia, Tecnología y Salud.[en línea] 2018[Citado 4 agosto 2021];5(1):54–62. Disponible en: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v5i1.381>

12. Ramírez Ramos, A. Sánchez Sánchez, R. *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. Rev. Gastroenterol Perú.[en línea] 2008 [citado 18 septiembre 2021]; 28(1):258-266. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v28n3/a08v28n3.pdf>

13. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. Toxins [en línea] 2019 [citado 20 marzo 2021];11(11):1–26. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/toxins11110677>

14. Rollan A, Arab JP, Camargo MC, Candia R, Harris P, Ferreccio C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection in Latin America: A Delphi technique-based consensus. World J Gastroenterol [en línea]. 2014 [citado 20 marzo 2021] ;20(31):10969–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i31.10969>

15. Smith SM, Dowd C, O'Morain C, McNamara D, Smith SM. Can bacterial virulence factors predict antibiotic resistant *Helicobacter pylori* infection? World J Gastroenterol [en línea] 2018 [citado 20 marzo 2021];24(9):971–81. Disponible: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i9.971>

16. Diaz YA, De León JL, Rivera LE, Matta VL. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población que asistió a las clínicas de APROFAM durante 2006-2011. Ciencia, Tecnol y Salud [en línea]. 2017 [citado 20 marzo 2021];4(2) :2017–226. Disponible en: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v4i2.235>

17. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life* [en línea]. 2017 [citado 22 marzo 2021];10(2):112–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467250/pdf/JMedLife-10-112.pdf>
18. Matsuo Y, Kido Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane protein-related pathogenesis. *Toxins* [en línea]. 2017 [citado 30 marzo 2021] ;9(3):1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371856/>
19. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol* [en línea]. 2017 [citado 8 abril 2021] ;74(7):863–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00284-017-1256-4>
20. Klussman González CE. Factores de riesgo para resistencia al tratamiento en la infección por *Helicobacter pylori*. [tesis Médico y Cirujano en línea] Guatemala: Universidad de San Carlos Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2015; [citado 8 abril 2021] Disponible en : http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9671.pdf
21. Xu C, Soyfoo DM, Wu Y, Xu S. Virulence of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins: an updated review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. [en línea]. 2020 [citado 30 abril 2021] ;39(10):1821–30. Disponible en: Doi:10.1007/s10096-020-03948-y
22. Liu DS, Wang YH, Zhu ZH, Zhang SH, Zhu X, Wan JH, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: Data from four different populations. *Antimicrob Resist Infect Control*. [en línea]. 2019 [citado 30 abril 2021];8(1):1–7. Disponible en: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-019-0632-1>
23. Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther* [en línea] 2016 [citado 8 agosto 2021];14(6):577–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4939773/>
24. Liu DS, Wang YH, Zeng ZR, Zhang ZY, Lu H, Xu JM, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese patients: a multiregion prospective 7-year study. *Clin Microbiol Infect*. [en línea] 2018; [citado 8 agosto 2021] 24(7):780. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(17\)30640-7/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30640-7/fulltext)
25. Arévalo A, Otero W, Trespalacios AA. *Helicobacter pylori*: resistencia múltiple en pacientes de Bogotá, Colombia. *Rev. Biomedica* [en línea] 2019; [citado 8 abril 2021] 39:125–34. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4437>

26. Pereyra L del V., Gorordo Ipiña RC, Berruezo FA, Amieva CA, García ME, Bottiglieri MT. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric lesions. *Rev Argent Microbiol* [en línea]. 2017; [citado 8 abril 2021] 49(2):153–7. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2016.11.001>
27. Villavicencio N, Alicia A, Johana T. Efficacy of triple and quadruple therapy in *helicobacter pylori* and description of resistance to the main antimicrobials. *Rev. científica INSPILIP* [en línea]. 2017 [citado 10 abril 2021]; 2(1): 1-24. Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/wp-content/uploads/2019/04/Eficacia-de-la-terapia-triple-y-cuadruple.pdf>
28. Suzuki H, Mori H. World trends for *H. pylori* eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by *H. pylori* test-and-treat. *J Gastroenterol* [en línea]. 2018;[citado 18 septiembre 2021] 53(3):354–61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5847180/>
29. Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, Von Groll A, da Silva PEA. A resistência de *Helicobacter pylori* aos antimicrobianos. *Arq Gastroenterol* [en línea]. 2016; [citado 28 agosto 2021] 53(4):215–23. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ag/a/dLbzWNQd7xKFM79Cyn44JNt/?lang=en>
30. Ghotaslou R. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol* [en línea]. 2015;[citado 28 agosto 2021] 5(3):164. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5662/wjm.v5.i3.164>
31. Aruquipa Delgado, MN. Terapia triple de 30 días frente a 10 y 14 días para erradicación del *helicobacter pylori*, caja bancaria estatal de salud. [Tesis Química Farmacéutica en línea]. Bolivia: Universidad Mayor De San Andrés, Facultad De Ciencias Farmacéuticas Y Bioquímicas;2021. [citado 20 julio 2021]. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/handle/123456789/25641>
32. Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, Zou B, Lin JT, Wu MS, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: A systematic review and network meta-analysis. *Rev Gut*. [en línea] 2018; [citado 13 agosto 2021] 67(1):20–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311868>
33. Dacoll C, Balter H, Pazos X, Sandoya G, Cohen H, Calvet X. An optimized clarithromycin-free 14-day triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication achieves high

cure rates in Uruguay Rev. Gastroenterología y Hepatología. [en línea]. 2017 [citado 20 agosto 2021] ;40(7). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-an-optimized-clarithromycin-free-14-day-triple-S0210570517300092>

34. Villalón F A, Reyes P D, Ortiz O J, Gándara F V, Díaz P LA, Chahuán A J, et al. Tratamiento y manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Gastroenterol Latinoam. [en línea] 2020 [citado 20 agosto 2021] ;31(3):136–46. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.46613/gastrolat2020003-03.pdf>

35. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl AG, Gisbert JP. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *helicobacter pylori*. Acta Gastroenterol Latinoam.[en línea] 2017 [citado 20 agosto 2021] ;47(1):75–85. Disponible en: <https://actagastro.org/avances-recientes-en-el-tratamiento-de-la-infeccion-por-helicobacter-pylori/>

36. Lilibeth Largacha-Barreiro M, Israel Juárez-Valdés E, Ramón Ángeles-Labra A, Zamarripa-Dorsey F. Frecuencia de la respuesta al tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* con la primera línea; experiencia en el Departamento de Gastroenterología del Hospital Juárez de México. Rev Hosp Jua Mex[en línea]. 2017; [citado 5 septiembre 2021]84(3):131–6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2017/ju173c.pdf>

37. Quispe Martel OF. Efectividad de la terapia antibiótica con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a infección por *helicobacter pylori* en pacientes mayores de 18 años en el Hospital Graú durante el año 2016. [tesis Médico y Cirujano]. Perú: Universidad Ricardo Palma, Facultad de Ciencias Médicas; 2018. [citado 5 septiembre 2021]. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1182>

38. Ladrón-de-Guevara L, Bornstein-Quevedo L, González-Huezo S, Castañeda-Romero B, Costa FG, di Silvio-López M. *Helicobacter pylori* eradication in Mexico with a levofloxacin-based scheme versus standard triple therapy: Results from an open-label, randomized, noninferiority phase IIIb trial. Rev Gastroenterol Mex [en línea]. 2019; [citado 15 agosto 2021] 84(3):274–83. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618301320?via%3Dihub>

39. Bosques-padilla FJ, Remes-troche JM, González-huezo MS, Pérez-pérez, Torres-López, J et al. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. Rev. de Gastroenterología

de México [en línea] 2018; [citado 20 septiembre 2021];83(3):326-337.Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618301307>

40. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of helicobacter pylori infection. *Rev Digestion* [en línea]. 2013; [citado 20 septiembre 2021] 88(1):33–45.Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/350719#>

41. Cerda G T, Cabrera L JM, Leung C J-S, Rivera G S, Uribe M J, Molina P I, et al. Comparación de la terapia secuencial versus terapia cuádruple con amoxicilina/tetraciclina y bismuto para la primera línea de erradicación de *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol latinoam.* [en línea] 2018; [citado 20 septiembre 2021] 29:87–92.Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2018n2000.07.pdf>

42. Ji Y, Lu H. Meta-analysis: High-dose vs. low-dose metronidazole-containing therapies for *Helicobacter pylori* eradication treatment. *Rev. PLoS One* [en línea]. 2018;[citado 24 agosto 2021]13(1):1–14.Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189888>

43. Lorenzoni G. MJ, Kutscher C. S, González F. MJ, Fuenzalida P. M, Díaz P. LA, Riquelme P. A. Régimen basado en Vonoprazan es más efectivo que el basado en inhibidores de la bomba de protones como primera línea en la erradicación de *Helicobacter pylori* Estudio clínico randomizado. *Rev Gastroenterol Latinoam* [en línea] . 2020; [citado 24 septiembre 2021] 31(2):107–12.Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.46613/gastrolat202002-09.pdf>

44. Rollán M MP, Godoy J J, Rollán R A. Eficacia de terapia concomitante sin bismuto en la erradicación de *Helicobacter pylori* en Chile: estudio prospectivo. *Gastroenterol latinoam.* [en línea] 2017; [citado 24 septiembre 2021] 28:165–9.Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2017n3000.02.pdf>

45. Gisbert P, Molina- Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, Castro-fernández M, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev. Gastroenterología y Hepatología.* [en línea] 2016; [citado 20 agosto 2021] 39(10): 697-721.Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-linkresolver-iv-conferencia-espanola-consenso-sobre-S0210570516300589>

46. Zullo A, Fiorini G, Scaccianoce G, Portincasa P, De Francesco V, Vassallo R, et al. Sequential therapy for first-line helicobacter pylori eradication: 10- or 14-day regimen? *J Gastrointest Liver Dis* [en línea] . 2019; [citado 30 julio 2021] 28(1):11–4. Disponible en: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/149>
47. Tariq H, Patel H, Kamal MU, Abbas N, Ameen M, Azam S, et al. Reevaluation of the efficacy of first line regimen for helicobacter pylori. *Rev. Clin Exp Gastroenterol* [en línea]. 2020; [citado 2 agosto 2021] 13:25–33. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6985979/pdf/ceg-13-25.pdf>
48. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2016;[citado 3 septiembre 2021] 2016 (6). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009034.pub2>
49. Ignacio Puente G, Soledad Salas G, de Medina C, Perez M, Salina, R. et al. Estrategias para la erradicación de *Helicobacter pylori* en Latinoamérica. *Rev. Gastroenterol. latinoam* [en línea] 2015; [citado 2 septiembre 2021] 26:270–3. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2015n400011.pdf>
50. Lin TF, Hsu PI. Second-line rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: Where are we now? *World J Gastroenterol* [en línea]. 2018; [citado 24 septiembre 2021] 24(40):4548–53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209570/>
51. Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G, et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: State of the art. *Acta Biomed* [en línea]. 2018;[citado 24 septiembre 2021] 89(6):72–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502203/pdf/ACTA-89-72.pdf>
52. Paredes A, Ballard M, Alandia V, Alfaro D, Cabeza C, Uribe J, et al. Terapia de segunda línea para erradicación de *Helicobacter pylori*: un ensayo clínico controlado y randomizado que compara dos esquemas de tratamiento que incluyen Levofloxacino. *Gastroenterol latinoam* [en línea]. 2019; [citado 22 septiembre 2021] 30:148–52. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2019n3000.06.pdf>
53. Mori H, Suzuki H. Update on quinolone-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2020; [citado 18 septiembre 2021] 26(15):1733–44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183861/>

54. Gisbert JP. Rifabutin for the treatment of helicobacter pylori infection: A review. *Rev Pathogens* [en línea]. 2021; [citado 20 septiembre 2021] 10(1):1–29. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens10010015>
55. Guix Artigas J,. Actualización en el Tratamiento De La Infección Por Helicobacter Pylori del Adulto. *Rev BIT*[en línea]. 2017; [citado 24 septiembre 2021] 28:67–73. Disponible en:
http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletín_información_terapéutica/documents/arxiu/BIT-vol_28_n9_castella-tratamiento-Helicobacter-Pylori-adulto.pdf
56. Zhuge L, Wang Y, Wu S, Zhao RL, Li Z, Xie Y. Furazolidone treatment for Helicobacter Pylori infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* [en línea]. 2018; [citado 28 septiembre 2021] 23(2):1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12468>
57. Lubi R F, Vargas M S, Echeverría G A, Parada C A, Uribe M J, Díaz P L, et al. Comparación de dosis estándar vs doble dosis de esomeprazol en la terapia de 14 días de erradicación de H. pylori. *Gastroenterol latinoam* [en línea]. 2019; [citado 25 septiembre 2021] 30:113–6. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2019n2000.05.pdf>
58. Shinmura T, Adachi K, Yamaguchi Y, Izawa S, Hijikata Y, Ebi M, et al. Vonoprazan-based triple-therapy could improve efficacy of the tailored therapy of helicobacter pylori infection. *J Gastrointest Liver Dis* [en línea]. 2019; [citado 25 septiembre 2021] 28(4):389–95. Disponible en: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/222>
59. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for Helicobacter pylori eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter* [en línea]. 2019; [citado 28 septiembre 2021] 24(2):1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12565>
60. Leow AHR, Azmi AN, Loke MF, Vadivelu J, Graham DY, Goh KL. Optimizing first line 7-day standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication: Prolonging treatment or adding bismuth: which is better? *J Dig Dis* [en línea]. 2018; [citado 29 septiembre 2021] 19(11):674–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12679>

61. Long X, Chen Q, Yu L, Liang X, Liu W, Lu H. Bismuth improves efficacy of proton-pump inhibitor clarithromycin, metronidazole triple *Helicobacter pylori* therapy despite a high prevalence of antimicrobial resistance. *Helicobacter* [en línea]. 2018; [citado 29 septiembre 2021] 23(3):1–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12485>
62. Gan HY, Peng TL, Huang YM, Su KH, Zhao LL, Yao LY, et al. Efficacy of two different dosages of levofloxacin in curing *Helicobacter pylori* infection: A Prospective, Single-Center, randomized clinical trial. *Rev. Sci Rep* [en línea]. 2018; [citado 25 septiembre 2021] 8(1):1–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-27482-2>
63. Chmiela M, Karwowska Z, Gonciarz W, Allushi B, Staczek P. Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2017; [citado 26 septiembre 2021] 23(9):1521–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340805/>
64. Abadi ATB. Strategies used by *Helicobacter pylori* to establish persistent infection. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2017; [citado 30 septiembre 2021] 23(16):2870–82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5413782/pdf/WJG-23-2870.pdf>
65. Ding SZ. Global whole family based-*Helicobacter pylori* eradication strategy to prevent its related diseases and gastric cancer. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2020; [citado 27 septiembre 2021] 26(10):995–1004. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080999/pdf/WJG-26-995.pdf>
66. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. “Política Nacional Contra El Cáncer” . Guatemala: MSPAS;2015;1–70.
67. Rodrigues MF, Guerra MR, De Alvarenga AVR, De Souza DZO, E Costa RAVS, Cupolilo SMN. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: Prevalence and associated factors in a reference laboratory in southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol* [en línea]. 2019; [citado 30 septiembre 2021] 56(4):419–24. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ag/a/wLTqnC6btHKD5mCnYWR59tF/?lang=en&format=pdf>
68. Fernandez-Botran R, Wellmann IA, Une C, Méndez-Chacón E, de Rodas EH, Bhandari B, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori*/CagA antibodies in guatemalan gastric cancer patients: Association of seropositivity with increased plasma levels of pepsinogens but not soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Am J Trop Med Hyg*

[en línea]. 2020;[citado 30 septiembre 2021] 103(1):260–5.Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/103/1/article-p260.xml>

69. 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* [en línea]. 2021; [citado 28 septiembre 2021] 51(7):1158–70.Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyab055>

70. Ford AC, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2020;[citado 30 septiembre 2021];1-52 Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005583.pub3>

71. Uno Y. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication: A review from Japan. *Cancer Med* [en línea]. 2019; [citado 30 septiembre 2021] 8(8):3992–4000.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6639173/pdf/CAM4-8-3992.pdf>

72. Nakagawa M, Sakai Y, Kiriya Y, Tahara T, Horiguchi N, Okabe A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* Induces Immediate Regressive Changes in Early Gastric Adenocarcinomas. *Pathobiology* [en línea]. 2019;[citado 4 octubre 2021] 86(2–3):135–44.Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000496692>

73. Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2018;[citado 4 octubre 2021] 24(22):2373–80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000293/pdf/WJG-24-2373.pdf>

74. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, Principi M, Leandro G, Ierardi E, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2018; [citado 5 octubre 2021] 24(1):139–49.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757118/pdf/WJG-24-139.pdf>

75. Zamora H. M, Herrera A. S, Yáñez C. G, Arab V. JP, Riquelme P. A. La asociación de un probiótico al régimen de erradicación de *Helicobacter pylori* no aumenta la eficacia ni disminuye los efectos adversos del tratamiento. *Gastroenterol latinoam* [en línea]. 2015;

[citado 5 octubre 2021] 26:69–72. Disponible en:
<https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2015n100010.pdf>

76. Adachi T, Matsui S, Watanabe T, Okamoto K, Okamoto A, Kono M, et al. Comparative Study of Clarithromycin-versus Metronidazole-Based Triple Therapy as First-Line Eradication for *Helicobacter pylori*. *Oncol* [en línea]. 2017; [citado 5 octubre 2021] 93(1):15–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000481224>

77. Atehortua Rendon JD, Pérez Cala TL, Martínez A. Descripción de la resistencia de *Helicobacter pylori* a seis antibióticos de uso frecuente en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35(3):351–61.

78. Gonzalez-Huezo MS, Rojas-Sanchez A, Rosales-Solis AA, Miranda-Cordero RM, Hinojosa-Ruiz A, Mejia-Garcia E, et al. Frecuencia de erradicación del *Helicobacter pylori* con triple esquema convencional en pacientes adultos del Centro Médico Issemym. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea]. 2012;77(3):114–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.05.001>

79. Lara Icaza JD, Castro TT, Fuenmayor Boscán A. *Helicobacter Pylori*, esquemas de tratamiento y su efectividad en la actualidad. *Reciamuc* [en línea]. 2020; [citado 24 septiembre 2021] 4(4):113–24. Disponible en: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.\(4\).diciembre.2020.113-124](https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(4).diciembre.2020.113-124)

80. Gajate Peña, L. Eficacia de la erradicación del *helicobacter pylori* en nuestro medio. [tesis Médico y Cirujano en línea]. España: Universidad del país Vasco, Facultad de Medicina;2017. [citado 25 agosto 2021]. Disponible en: <https://addi.ehu.es/handle/10810/30983>

81. Kuo CJ, Lin CY, Le PH, Chang PY, Lai CH, Lin WR, et al. Rescue therapy with rifabutin regimen for refractory *Helicobacter pylori* infection with dual drug-resistant strains. *BMC Gastroenterol* [en línea]. 2020; [citado 25 septiembre 2021] 20(1):1–5. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350721/pdf/12876_2020_Article_1370.pdf

82. Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF La, Principi M, Barone M, Leo A Di. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2019; [citado 29 septiembre 2021] 25(34):5097–104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747288/pdf/WJG-25-5097.pdf>

83. 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 [en línea]. 2017; [citado 24 septiembre 2021]9(4):184–93.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390304/>

ANEXOS

Anexo 1. Descriptores utilizados.

Tabla 1. Matriz consolidada de descriptores utilizados, conceptos relacionados y operadores lógicos.

DeCs	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
" helicobacter pylori ", " Antibacterianos ", " Clarithromicina ", " Amoxicilina ", " metronidazol ", " tetraciclina ", " rifabutina ", " furazolidona ", " levofloxacina ", " helicobacter pylori ", " metaplasia atrofica ", " Gastritis Atrófica "	"helicobacter Infections"; "drug Resistance bacterial"; "clarithromycin"; "metronidazole"; "levofloxacin"; helicobacter Pylori"; "therapeutics"; "helicobacter pylori/drug effects"; "omeprazole" "esomeprazole"; "bismuth subsalicylate" "prevention and control"; " helicobacter pylori"; rifabutin," furazolidone"	"infecciones por helicobacter", "tratamiento farmacológico", "epidemiología", "microbiología" "complicaciones"	"úlceras pépticas", gastritis atrófica", "cáncer gástrico", "colonización"	AND "helicobacter pylori" AND "therapeutics", "helicobacter Infections" AND "drug Resistance", "helicobacter pylori" AND "gastritis cronica", "helicobacter" AND "metaplasia atrofica". NOT "helicobacter pylori" NOT "campylobacter pylori" OR "gastritis crónica" OR "metaplasia atrofica", "farmacorresistencia" OR "resistencia bacteriana".

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2. Artículos utilizados según tipo de estudio.

Tabla 2. Matriz consolidada de artículos utilizados según tipo de estudio, descriptores y conectores.

	Tipo	Término utilizado	Número de artículos
“helicobacter infection” AND “antimicrobial”	<i>Todos los artículos</i>	<i>(sin filtro)</i>	<i>574</i>
	Ensayos clínicos	“clinical trial” [MeSH]	118
	Estudios de prevalencia	“Prevalence study” [MesH]	0
	Metaanálisis	“meta-analysis”[MesH]	6
	Revisiones sistematicas	“systematic reviews” [MesH]	5
	Estudios de cohorte	“cohort studies”	0
“helicobacter infection” AND “drug resistance bacterial”	<i>Todos los artículos</i>	<i>(sin filtro)</i>	<i>246</i>
	Ensayos clínicos	“clinical trial” [MeSH]	50
	Estudios de prevalencia	“Prevalence study” [MesH]	0
	Metaanálisis	“meta-analysis”[MesH]	4
	Revisiones sistematicas	“systematic reviews” [MesH]	3
	Estudios de Cohorte	“cohort studies” [Mesh]	0
“helicobacter pylori” AND “gastric cancer”	<i>Todos los artículos</i>	<i>(sin filtro)</i>	<i>876</i>
	Ensayos clínicos	“clinical trial” [MeSH]	38
	Metaanálisis	“meta-analysis”[MesH]	12
	Revisiones sistematicas	“systematic reviews” [MesH]	8
	Ensayo clínico randomizado	“randomized clinical trial” [MesH]	32

Fuente: Elaboración propia

Anexo 3. Factores patogénicos y virulentos del helicobacter pylori.

Tabla 3. Factores de virulencia de helicobacter pylori.

BabA	Ligando bacteriano que actúa como adhesina, tiene como receptor el antígeno del grupo sanguíneo de Lewis situados en la superficie de la célula epitelial gástrica ⁸
SabA	Favorece la colonización e induce a procesos inflamatorios. ²¹
OipA	Promueve un ambiente proinflamatorio, aumentando la IL-8 e induce la apoptosis de las células huésped. ^(15,8)
HopQ	Actúa como adhesina, interactuando con moléculas de adhesión celular relacionadas al antígeno carcinoembrionario. Permite la translocación de CagA. ⁸
CAGa	Induce alteraciones en la morfología de la célula gástrica a través del sistema de secreción tipo IV, las cepas que logran expresar este gen son más virulentas y capaces de activar procesos inflamatorios graves y persistentes en la mucosa gástrica. ^(21,19)
VacA	Actividad vacuolizante en las células promoviendo la necrosis y apoptosis celular. Biomarcador para la predicción de enfermedad ulcerosa péptica y riesgo de cáncer gástrico. ¹⁵

Fuente: Elaboración propia modelo tomado de Virulence of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins: an updated review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.

Anexo 4. Evolución de patrones de resistencia bacteriana

Tabla 4. Desarrollo de resistencia bacteriana en la región de las Américas. ⁶

	Claritromicina	Metronidazol	Levofloxacin
2006-2008	11%	26%	-
2009-2011	9%	21%	11%
2012-2016	20%	29%	19%

Fuente: Elaboración propia tomado de Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions.

Anexo 5. Resistencia antibiótica en área de América Latina.

Tabla 5. Tasas de resistencia a los antibióticos según área geográfica entre 2009- 2014. ³⁰

	<i>Cla</i>	<i>Metro</i>	<i>Lev</i>	<i>Tetra</i>	<i>Amo</i>	<i>Rifa</i>	<i>Fura</i>
<i>Norteamérica</i>	30.8%	30.5%	19%	0%	2%	0%	NR
<i>Suramérica</i>	12.8%	52.8%	21.23%	0%	6.5%	NR	0%

Cla: Claritromicina; Metro: Metronidazol; Lev: Levofloxacina; Amo: Amoxicilina; Rifa: Rifabutina; Fura: Furazolidona. NR: No reportado

Fuente: Elaboración propia tomado de Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review.

Anexo 6. Terapias erradicadoras de *helicobacter pylori*.

Tabla 6. Comparación de la eficacia de los regímenes basados en triples terapias. ³²

Terapia	TTQ _{≥10} vs TTC-7	TTQ _{≥10} vs TTQ-7	TTC-14 vs TTC-10	TTQ-7 vs TTQ _{≥10}	TTM _{≥10} vs TTM-7	TTC-7 vs TTC 14
OR	2.31	2.13	1.99	1.91	1.87	1.72
Intervalos	1.52-3.53	1.16-3.91	1.07-3.72	1.23-2.96	1.05-3.72	1.37-2.17

TTQ: triple terapia con levofloxacina; TTC: triple terapia estándar; TTM: triple terapia con metronidazol
Fuente: Elaboración propia tomado First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: A systematic review and network meta-analysis.

Anexo 7. Optimización farmacológica

Tabla 7. Optimización de terapias farmacológicas de *helicobacter pylori*

Fármaco	Optimización	Beneficio
Inhibidor de bomba	Esomeprazol, Vonoprazan, Rabeprazol 40 mg dos o tres veces al día	<ul style="list-style-type: none">Aumentar el pH gástrico de 6-7 para garantizar mayor replicación bacterianaEsomeprazol y rabeprazol son capaces de alcanzar mejores tasas de erradicación, especialmente en metabolizadores rápidos.³⁵
Amoxicilina	<ul style="list-style-type: none">Dosificar 1.5 – 2 g cada 24 horas850 mg cada 8 horas	Mantener concentraciones plasmáticas de 24 horas. ⁵
Metronidazol	Dosificación de 1500 mg al día	Vencer resistencia “in vitro” ⁵
Bismuto	Adicionar a terapias triples	<p>Aumenta la eficacia de erradicación en 30%.</p> <p>Asociado a mayor erradicación en áreas con resistencia a claritromicina y levofloxacin.³⁵</p>