

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**ACTUALIZACIÓN DEL ABORDAJE TERAPÉUTICO
ERRADICADOR DE HELICOBACTER PYLORI EN ADULTOS**

MONOGRAFÍA

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

Nancy Beatriz Franco Lucas

Daniel Enrique Gómez García

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2022



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



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 los estudiantes:

1. NANCY BEATRIZ FRANCO LUCAS 201400238 2692177700101
2. DANIEL ENRIQUE GÓMEZ GARCÍA 201407798 3000840640101

Cumplieron 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:

**ACTUALIZACIÓN DEL ABORDAJE TERAPÉUTICO
ERRADICADOR DEL HELICOBACTER PYLORI EN ADULTOS**

Trabajo asesorado por el Dr. Hugo Alexander Gómez Way y, revisado por la Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el ocho de septiembre del año dos mil veintidós



Magda Francisca Velásquez Tohom

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Jorge Fernando Orellana Oliva



**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 los estudiantes:

1. NANCY BEATRIZ FRANCO LUCAS 201400238 2692177700101
2. DANIEL ENRIQUE GÓMEZ GARCÍA 201407798 3000840640101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**ACTUALIZACIÓN DEL ABORDAJE TERAPÉUTICO
ERRADICADOR DEL HELICOBACTER PYLORI EN ADULTOS**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el ocho de septiembre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



USAC
TRICENTENARIA
UNIVERSIDAD DE LAS CAYAS DE GUATEMALA

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



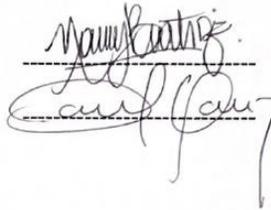
FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS

Guatemala, 8 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. NANCY BEATRIZ FRANCO LUCAS
2. DANIEL ENRIQUE GÓMEZ GARCÍA



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**ACTUALIZACIÓN DEL ABORDAJE TERAPÉUTICO
ERRADICADOR DEL HELICOBACTER PYLORI EN ADULTOS**

Del cual el asesor y la revisora 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:

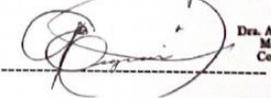
Dr. Hugo Alexander Gómez Way



Dr. Alexander Gómez Way
Cirujano Especialista
Colegiado No. 10,619

Revisora:

Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado
Registro de personal: 20040392



Dra. Ana Eugenia Palencia
Médico y Cirujano
Colegiado No. 5981



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

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 requieran.

DEDICATORIA

A mi adorable Jesús del consuelo, quien ha sido sin duda mi fuente eterna de paz y bendición. Una pieza fundamental en esta trayectoria y que me ha proveído de todas las herramientas para alcanzar el éxito. *“Non fallit te Deus”*

A mi mamá que, con su amor, ternura y lealtad me ha hecho la mujer y la profesional que soy. Eres el amor de Dios y la dulzura de mamá María encarnados en una mujer.

A mi hermano que con su cariño y admiración me ha impulsado a seguir adelante. Espero no defraudarte.

A mi novio, que desde que estamos juntos, todo es mejor. Eres mi inspiración.

Nancy Beatriz Franco Lucas

A Dios, la Virgen María y Jesús que han forjado mi camino y me han permitido llegar a este momento.

A mis padres por todo el cariño, amor y apoyo incondicional que me han dado durante la vida. Gracias por todo lo que me han enseñado, por sus esfuerzos y sacrificios que han hecho por mí. Nada de lo que he logrado hasta ahora, sería posible sin ustedes.

A mi novia, quien ha sido parte de esto desde el inicio, gracias por tu amor y ayuda en cada momento de mi carrera.

Daniel Enrique Gómez García

AGRADECIMIENTOS

A Jesús de Candelaria porque tus promesas se han mantenido firmes en mi vida desde el día que, junto a mi mamá, te ofrecimos esta hermosa carrera en agradecimiento.

A mi hermosa mamá por ser mi maestra de vida y mi mejor amiga, por llevarme de la mano siempre y por todas las atenciones que has tenido y sigues teniendo conmigo. ¡Gracias por innumerables razones! Eres el amor de mi vida.

A mi hermano por ser confidente y amigo, por dejarme enseñarte y aprender de ti. Gracias por creer en mí cuando yo misma no podía hacerlo.

A mi novio, mi compañero de clases y de vida, por todas las experiencias a lo largo de la carrera, y por todo el crecimiento que hemos tenido juntos.

A los profesionales que nos acompañaron durante la elaboración de este trabajo que, con su paciencia y guía, nos permitieron llegar hasta aquí.

Nancy Beatriz Franco Lucas

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por guiarme a esta noble profesión, donde he aprendido tanto, gracias por enseñarme el verdadero significado de la vida. A la virgen María, por hacer de mi vida una persona de bien que busca sanar a las personas, permíteme nunca dejar de ser quien soy el día de hoy.

A mi padre, gracias por todo tu apoyo, por brindarme las herramientas para llegar a ser médico, por enseñarme el valor del trabajo, siempre serás un ejemplo de vida como profesional.

A mi madre, por todo tu apoyo, cariño, palabras de aliento, que me han servido como impulso para siempre caminar hacia delante.

A mi novia, que ha sido parte fundamental de mi carrera, quien ha conocido todo mi recorrido y siempre me ha demostrado su apoyo y amor.

A todos los médicos, colegas, amigos que he conocido durante estos años, por su amabilidad y formación que me han ofrecido. De igual manera agradezco a nuestro Asesor y Revisoras que por su paciencia, consejos y correcciones hoy podemos terminar este trabajo.

Daniel Enrique Gómez García

ÍNDICE

Prólogo	10
Introducción	i
Planteamiento del problema.....	iii
Objetivos	v
General:.....	v
Específicos:	v
Métodos y técnicas	vi
Capítulo 1. infección por helicobacter pylori en el adulto	1
1.1 Datos históricos	1
1.2 Características de Helicobacter pylori.....	2
1.3 Vías de transmisión	3
1.4 Métodos diagnósticos	5
1.5 Datos epidemiológicos	5
1.6 Helicobacter pylori y enfermedad péptica.....	9
1.7 Helicobacter pylori y cáncer gástrico	11
Capítulo 2. terapéutica para la erradicación de helicobacter pylori en el adulto.....	16
2.1 Tratamiento y fármacos	17
2.1.1 Inhibidores de la bomba de protones	17
2.1.2 Vonoprazan	19
2.1.3 Sales de bismuto	20
2.1.4 Amoxicilina	20
2.1.5 Claritromicina	21
2.1.6 Metronidazol	21
2.1.7 Levofloxacino.....	21
2.1.8 Tetraciclinas.....	22
2.1.9 Otros medicamentos	22
2.2 Esquemas terapéuticos contra H. pylori	23
2.2.1 Terapias triples	23
a. Terapia triple convencional (estándar)	24
b. Terapia triple con levofloxacino	25
2.2.2 Terapias cuádruples sin bismuto.....	25

a. Terapia concomitante	25
b. Terapia secuencial	26
c. Terapia híbrida	27
2.2.3 Terapias cuádruples con bismuto	27
a. Terapia cuádruple clásica	28
b. Terapia cuádruple con levofloxacino	29
2.2.4 Pylera	30
2.2.5 Otras opciones terapéuticas	30
a. Terapias con rifabutina	30
b. Terapias con furazolidona	31
c. Adición de bismuto a terapias triples	32
d. Sustitución de IBP por Vonoprazan	32
2.3 Resistencias desarrolladas por H. pylori	33
2.4 Líneas de tratamiento	35
2.4.1 Tratamiento de primera línea	35
2.4.2 Tratamientos de segunda o tercera línea	36
2.4.3 Tratamientos de rescate	37
2.5 Recomendaciones de primera línea para Guatemala	37
2.6 ¿Cuándo saber si el paciente está curado?	38
2.7 Estrategias para aumentar la eficacia del tratamiento empírico	39
2.8 Vacunación	41
Capítulo 3. Análisis	42
Conclusiones	46
Recomendaciones	48
Referencias bibliográficas	49
Anexos	57

PRÓLOGO

La historia del *Helicobacter pylori* se remonta a más de 30 años. Su descubrimiento en el ser humano se documentó desde 1983 por Marshall y Warren. Desde el inicio se han demostrado las diferentes afecciones en el ser humano, su relación con el cáncer gástrico y las demás complicaciones de no recibir un tratamiento de erradicación oportuno. Los datos recientes indican que más de la mitad de la población a nivel mundial está infectada por este microorganismo y que su prevalencia difiere por regiones, siendo más endémica en regiones en vías de desarrollo. Durante décadas se utilizó el tratamiento triple clásico como terapia empírica de elección para la erradicación de *H. pylori*, pero debido a la resistencia antimicrobiana desarrollada en los últimos años, y en especial a la claritromicina, se estableció la necesidad de investigar nuevos medicamentos o esquemas terapéuticos que aumenten las tasas de erradicación. Esta monografía se realiza con el fin de documentar los cambios ocurridos en los esquemas terapéuticos utilizados para la erradicación de *Helicobacter pylori* en los últimos 10 años. Se encuentra dividida en tres capítulos. El primer capítulo describe los datos históricos más relevantes, las características del *H. pylori*, sus vías de transmisión, datos epidemiológicos, su relación con enfermedad gástrica y con el cáncer gástrico. En el capítulo 2 se describe los esquemas terapéuticos y fármacos, las resistencias desarrolladas por este microorganismo, las líneas de tratamiento disponible, las recomendaciones como primera línea en Guatemala, como reconocer cuando el paciente está curado, las estrategias para aumentar la eficacia de los esquemas y la vacunación en la actualidad. En el capítulo 3 se analiza con profundidad la importancia que tiene el tratamiento integral, no solo desde un enfoque biológico, sino desde la perspectiva socioeconómica, ambiental y educativa.

Para la realización de esta monografía se revisó la literatura disponible, recopilando y sintetizando la información de utilidad. Este documento procura servir de base para el desarrollo de futuras investigaciones sobre el *Helicobacter pylori*, incentivando a los profesionales a utilizarlo como un recurso para brindar un tratamiento efectivo para la erradicación de *Helicobacter pylori* en la actualidad.

Dr. Hugo Alexander Gómez Way

INTRODUCCIÓN

En el presente estudio, de tipo descriptivo, se desarrolla el tema “Actualización del abordaje terapéutico erradicador de *Helicobacter pylori* en el adulto”. El *Helicobacter pylori* es un bacilo gram negativo, flagelado, con forma helicoidal y microaerófilo. Desde su descubrimiento en el entorno gástrico del ser humano, en 1983 por Barry Marshall y Robin Warren, se le ha considerado como un factor principal proinflamatorio gástrico, en la enfermedad por úlcera péptica. Aproximadamente una década después, en 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció la infección crónica por *H. pylori* como un carcinógeno tipo I. Desde entonces se ha catapultado como un problema grave de salud pública. (1-5)

El *Helicobacter pylori*, al ser una bacteria, tiene el potencial para provocar infecciones digestivas, destacando gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico, y extradigestivas como la púrpura trombocitopénica idiopática. En muchos de los casos que se han reportado, la infección por *H. pylori* no presenta signos y síntomas por lo que estas personas no advierten que son portadoras de la enfermedad. Como consecuencia, cuando se manifiestan signos o síntomas es probable que la infección ya haya causado cualquiera de sus complicaciones. Se ha demostrado que la infección por *Helicobacter pylori* adquirida en la infancia se desarrolla en etapas de la vida adulta causando cualquiera de los síntomas previamente mencionados. La infección se asocia, con las condiciones sociales y sanitarias inadecuadas, tales como hacinamiento, bajo nivel educativo, pobreza, ausencia de drenajes y de agua potable. (6,7)

Se estima que más de la mitad de la población a nivel mundial está infectada por *Helicobacter pylori*. Sin embargo, la enfermedad péptica se desarrolla solamente en el 15% a 20% de los individuos infectados. De acuerdo con las estimaciones de prevalencia regional, actualmente hay alrededor de 4 mil cuatrocientos millones de personas que son portadoras de *H. pylori* en todo el mundo, siendo África el continente más afectado con una prevalencia del 79%, le sigue Latinoamérica y El Caribe (63%) y, Asia con el 54%. Norteamérica es la región con menor prevalencia siendo ésta del 37%. (2,8) En el caso de Guatemala, la enfermedad por *H. pylori* se ha documentado desde la década de los años 90 cuando fue evidenciada en infantes y adultos. Así mismo, se ha estimado una prevalencia del 65% al 80% en todo el país, sin embargo, aún son limitados los estudios realizados en el territorio guatemalteco. (7,9)

Desde que la OMS lo reconoció como carcinógeno tipo I, la erradicación de *H. pylori* ha tomado gran interés mundial, ya que la infección por dicha bacteria se ha relacionado con un

riesgo 5-8 veces mayor de desarrollo de cáncer gástrico. Esto representa un grave problema de salud pública, pues el cáncer gástrico es la quinta neoplasia más común y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial; se calcula que causa más de un millón de muertes al año. En Guatemala, esta neoplasia figura como la cuarta causa más frecuente de cáncer, por lo que su erradicación en la edad adulta resulta primordial. (7,5)

La OMS ha planteado la necesidad de una erradicación masiva de *Helicobacter pylori*, para disminuir la incidencia de cáncer gástrico (relacionado a la bacteria) a nivel global. A lo largo de los años se han implementado diversas terapias para la erradicación del patógeno. Éstas han sufrido cambios en virtud de la aparición de resistencia antimicrobiana; sin embargo, todos los esquemas de tratamiento vigentes actualmente están basados en uno o más antibióticos e inhibidores de la bomba de protones. (10)

El incremento progresivo de la resistencia antibiótica ha causado una pérdida de eficacia terapéutica, lo que ha provocado a su vez, una disminución en la tasa de erradicación. En el año 2017, la OMS designó como máxima prioridad el desarrollo y búsqueda de nuevas terapias debido a la resistencia a la claritromicina que desarrolló el *Helicobacter pylori*. (11)

Este estudio tiene como finalidad principal indagar sobre los cambios que han sufrido los esquemas terapéuticos para la erradicación de *H. pylori*, describir las características principales del patógeno y su relación con enfermedad péptica y cáncer gástrico. Se comparan las ventajas y desventajas de cada esquema terapéutico, se describen las nuevas opciones de tratamiento y se analiza cuál o cuáles terapias pueden aplicarse en el contexto guatemalteco (considerando factores importantes como la aceptabilidad cultural, la disponibilidad, la asequibilidad, el apego al tratamiento, entre otras).

A continuación, el lector podrá encontrar 3 capítulos, los cuales se estructuran de la forma siguiente: en el capítulo uno se describe la infección por *Helicobacter pylori*: datos históricos, características del patógeno, vías de transmisión, datos epidemiológicos globales y locales, y la relación de la bacteria con la enfermedad péptica y cáncer gástrico. El segundo capítulo se enfoca principalmente en el tratamiento erradicador de *H. pylori*, se abordan ventajas y desventajas de cada esquema terapéutico, se menciona la resistencia a los antimicrobianos comúnmente utilizados y se exponen recomendaciones y estrategias de tratamientos de primera línea aplicables en el contexto guatemalteco. En el tercer capítulo se analiza y se contrasta la información obtenida de los capítulos previos y finalmente se formulan las conclusiones y recomendaciones para futuras investigaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según el Centro de Control de Enfermedades (CDC) el *Helicobacter pylori* se encuentra aproximadamente en dos tercios de la población mundial, siendo de mayor predominancia en países en desarrollo que en naciones desarrolladas. En los países en vías de desarrollo se ha observado en más del 80% de la población adulta, en contraste con los países desarrollados, que poseen tasas de 20 a 50% aproximadamente. Una revisión sistemática y metaanálisis realizado desde 1970 a 2016 y publicada en 2017, donde se analizó la prevalencia de infecciones por *H. pylori* a nivel mundial durante esos años, evidenció que: África posee la prevalencia más alta (79.1%), seguido de Latinoamérica y el Caribe (63.4%) y Asia (54.7%). En contraste con las regiones más desarrolladas como Norteamérica (37.1%) y Europa Occidental (34.3%) Oceanía (24.4%). (6,12,13,14)

En el 2019, se realizó un estudio sobre la respuesta inmunológica a varias proteínas del *H. pylori* en pacientes guatemaltecos, en donde Tello et al., mencionan que, en Guatemala se ha observado una prevalencia de infección por *H. pylori* del 65 al 80% en adultos, constituyendo un problema de salud pública importante. La infección por este patógeno fue descrita desde el año 1991, donde se evidenció su presencia en la infancia y su asociación con patologías gástricas como gastritis y dispepsia, entre otros. En un estudio publicado en el año 2021, sobre respuesta inmunológica a varias proteínas del *Helicobacter pylori* en pacientes guatemaltecos, se demostró que un 58.7% tuvo resultado positivo, lo que tiene relación con los datos reportados de 29.73% al 72.19% publicados por la Organización Mundial de Gastroenterología en el año 2010. Cabe recalcar que la severidad de la infección depende de la cepa de *H. pylori*, susceptibilidad del huésped y factores ambientales. En este estudio se evidenció un 66% de positividad a la cepa tipo I que es la más patogénica y virulenta y que además se ha visto asociada al cáncer gástrico, por lo que se recomienda su tratamiento erradicador. (7,9,14)

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en su VII Encuentro Nacional de Farmacovigilancia INVIMA, felicitando la investigación “Farmacovigilancia a los principales antibióticos utilizados en la terapia de Erradicación de *Helicobacter pylori* 2020” indican que más de la mitad de la población mundial es portadora de esta bacteria y que el 15-20% de casos desarrollará úlceras pépticas, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) y cáncer gástrico. (15,16)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció la infección crónica por *H. pylori* como carcinógeno tipo I desde 1994 y lo reconfirmó en 2009. En 2017, lo categorizó como microorganismo de alta prioridad debido a que es una amenaza a la salud pública por la resistencia antibiótica que ha desarrollado, motivando a que se continúe con la vigilancia de la resistencia de microorganismos y su inclusión en el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia Antibiótica (GLASS). Actualmente el cáncer gástrico provoca más de 1 millón de muertes al año. Además, es el tipo más común de neoplasia del tracto gastrointestinal y el 5to cáncer más común a nivel mundial. Su frecuencia varía dependiendo la localización geográfica, con áreas de alto riesgo en Asia y Latinoamérica. En Guatemala, el cáncer gástrico se posiciona en uno de los más altos lugares en incidencia y mortalidad, ocupando el 4to puesto en los cánceres más frecuentes para ambos sexos. (5,7,15)

Existen múltiples indicaciones para iniciar tratamiento, pero la principal indicación es que la infección por *H. pylori* se ha relacionado como un riesgo 5-8 veces mayor para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, por lo que su erradicación en la edad adulta resulta primordial. Es por lo que la OMS, plantea la erradicación masiva para conseguir la disminución de la incidencia de cáncer gástrico a nivel mundial. (7,10) Actualmente existen distintos esquemas de tratamiento y se han explorado nuevas medidas terapéuticas: todos basados en el uso de uno o más antibióticos e inhibidores de bomba de protones (IBP). Sin embargo, para conseguir un éxito en la terapia y que ésta se considere efectiva, debe alcanzar al menos una tasa de erradicación del 80%, según el consenso Maastricht-III. Cabe resaltar que no hay fármacos exclusivos para el tratamiento erradicador de *H. pylori*, pero hay varias terapias y combinaciones que han surgido a lo largo de las décadas que pueden resultar eficaces. (10,17, 18) En Guatemala no existen suficientes investigaciones al respecto. Sin embargo, en un estudio descriptivo longitudinal realizado en el Hospital General San Juan de Dios en el año 2017, el cual incluyó 119 pacientes, se reportó una tasa de erradicación de 89.9% utilizando la terapia triple estándar. En comparación, están estudios previos del año 2012 y 2013 donde reportaron resistencia antibiótica a algunos fármacos como metronidazol y claritromicina de hasta un 42%. (14)

Esta revisión pretende indagar sobre los cambios que han sufrido los esquemas terapéuticos para la erradicación de *H. pylori* en el adulto en los últimos años, haciendo énfasis en los aspectos más actualizados y comparando las terapias convencionales contra las nuevas opciones terapéuticas para la erradicación del patógeno. Se considera que dicho estudio será de importancia para el contexto guatemalteco ya que extenderá el horizonte para la implementación de otras opciones terapéuticas asequibles y eficaces.

OBJETIVOS

General:

- Documentar los cambios ocurridos en los esquemas utilizados para la erradicación de *Helicobacter pylori* en los últimos 10 años.

Específicos:

- Describir el rol del *Helicobacter pylori* en la enfermedad péptica y su relación con el cáncer gástrico.
- Describir los esquemas terapéuticos empleados en la erradicación de *Helicobacter pylori* en la actualidad.
- Comparar las terapias convencionales contra las nuevas opciones terapéuticas para la erradicación de *Helicobacter pylori* en el adulto.
- Recomendar el/los esquemas(s) terapéuticos contemporáneos que resulten más factibles para su implementación en el contexto guatemalteco.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

En este estudio de tipo descriptivo se realizó una revisión de fuentes primarias y secundarias de información tales como libros de texto, artículos de revistas científicas, publicaciones en base de datos en línea tanto en idioma español como inglés. Se utilizaron metabuscadores como Portal Regional de la BVS (BIREME), Pubmed, Acientífica Electronic Library Online (SciElo), Cochrane, Hinari Access to Research in Health, google socolar, National Center for Biotechnology Information (NCBI), utilizando las siguientes palabras claves: adultos, helicobacter pylori, tratamiento, terapia triple y terapia cuádruple.

El proceso de búsqueda bibliográfica se basó en fuentes de información primarias, secundarias y terciarias. Se seleccionaron artículos e informes científicos, tesis, informes, publicaciones oficiales de instituciones científicas de nombradía, literatura gris, las disponibles en los centros de documentación, entre otros, que evaluaron los tratamientos y la terapia triple y cuádruple contra la infección por Helicobacter pylori en el adulto, los estudios revisados se encontraron en idioma inglés y español. Años de publicación del 2017 al 2022.

Para la realización de las búsquedas se utilizaron descriptores en Ciencias de la Salud (DeCs) y medical subject headings (MeSH) tanto en español como en inglés relacionados por medio de operadores booleanos, incluidos en la tabla 3 (ver anexo).

CAPÍTULO 1. INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN EL ADULTO

SUMARIO

- **Datos históricos**
- **Características de Helicobacter pylori**
- **Vías de transmisión**
- **Métodos diagnósticos**
- **Datos epidemiológicos**
- **Helicobacter pylori y enfermedad péptica**
- **Helicobacter pylori y cáncer gástrico**

Es bien sabido que todos los seres vivos poseen la competencia de adaptarse a múltiples escenarios, sin embargo, resulta sumamente interesante la capacidad que posee Helicobacter pylori para adaptarse en la mucosa gástrica, dependiendo de las condiciones ambientales del hospedador. Tal es el caso, que puede convertirse de su forma helicoidal clásica a una forma cocoide, aprovechar su forma espiral para moverse dentro del revestimiento gástrico o bien, crear una biopelícula a su alrededor. Todo esto le confiere mayor estabilidad, capacidad de colonización y aumento de la resistencia antimicrobiana. La infección por H. pylori figura como un problema global en cuanto a salud pública, no solo debido a su participación en el proceso inflamatorio que resulta en la aparición de gastritis o úlcera gástrica, sino también por su relación con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico. A continuación, se describen datos históricos sobre el descubrimiento de H. pylori, características del agente patógeno, las vías de transmisión conocidas, métodos diagnósticos, algunos datos epidemiológicos que harán que el lector comprenda y compare la situación en diferentes territorios. Además, se describe la relación de Helicobacter pylori con la enfermedad péptica y el cáncer gástrico.

1.1 Datos históricos

A finales del siglo XIX, en 1892, Giulio Bizzozero identificó por primera vez Helicobacter pylori en el estómago de perros como un microorganismo con forma espiral. Casi un siglo más tarde, en 1983, cuando aún se creía que el medio gástrico era estéril, los doctores Barry Marshall

y Robin Warren lo aislaron accidentalmente por primera vez a partir de biopsias de mucosa gástrica del ser humano y lo nombraron *Campylobacter pyloridis*, debido a su similitud con el género *campylobacter*. Poco después, en 1984, la bacteria se identificó como principal factor causal del proceso inflamatorio gástrico y de la enfermedad por úlcera péptica. En 1989, Godwin et al. lo nombraron *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) debido a su morfología helicoidal y a su ubicación principalmente en la región pilórica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) tipificó la infección crónica por *H. pylori* como carcinógeno tipo I desde 1994. En 2005, Marshall y Warren ganaron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por “el descubrimiento del rol de *Helicobacter pylori* en la gastritis y en la enfermedad por úlcera péptica”. (1,2,3,5)

1.2 Características de *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori es un bacilo gram negativo, flagelado (con hasta 7 flagelos), con forma helicoidal y un diámetro de 0.6µm, microaerofílico de crecimiento lento, con una temperatura óptima de 37°C y que posee la capacidad de convertirse hacia una forma cocoide cuando las condiciones ambientales son desfavorables. Esta característica contribuye a mejorar la supervivencia en el entorno gástrico del huésped. Su forma espiral le permite movilizarse dentro del medio gástrico, mientras que su forma cocoide le permite colonizar e invadir la mucosa gástrica. Además, tiene la facultad de crear una biopelícula a su alrededor que puede aumentar su resistencia a la terapia antibiótica y disminuir las tasas de erradicación. (4,17,18)

Se sabe que diferentes organismos tales como *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia*, por mencionar algunos, pueden entrar en un estado viable pero no cultivable (VNC). Esta estrategia les confiere la capacidad de realizar cambios morfológicos (convirtiéndose en esféricos y pequeños) y metabólicos de tal modo que reducen las tasas de respiración y transporte de nutrientes; así también, modifican la expresión de ciertos genes y la síntesis molecular, por lo que resulta imposible detectarse mediante técnicas habituales de cultivo. Lo mismo ocurre con *H. pylori*. (4,19)

Para neutralizar el ambiente ácido en el ecosistema gástrico, defenderse de éste y colonizarlo, *H. pylori* realiza una reacción de hidrólisis de la urea y libera amonio gracias a su alta capacidad de expresar la enzima ureasa. Estudios recientes demuestran que este microorganismo es capaz de reprimir la enzima H⁺/K⁺-ATPasa, lo cual le permite disminuir la secreción del ácido, con lo que aumenta las posibilidades de supervivencia y generar una infección persistente en el ambiente gástrico. (17)

1.3 Vías de transmisión

A pesar de que el modo de transmisión de *H. pylori* es desconocido, se presume que puede ser transmitida directamente de una persona a otra o indirectamente a través del ambiente a las personas. Se piensa que el modo de transmisión primario es de persona a persona, sobre todo, en países desarrollados como se menciona a continuación. Por el contrario, la transmisión por agua y alimentos es más común en países en vías de desarrollo y, en este sentido, *H. pylori* se esparce rápidamente en áreas con condiciones higiénicas deficientes. (2)

El mecanismo molecular utilizado por *H. pylori* para navegar, localizar y colonizar la mucosa gástrica se desconoce en detalle. Pese a ello, es probable que la urea que emana del epitelio gástrico atrae a los quimiorreceptores sobre la bacteria, permitiéndole así navegar hasta su destino gracias a la motilidad mediada por los flagelos. Es probable que *H. pylori* se adhiera a las células del epitelio mediante algún proceso que involucre la elevada expresión de proteínas de la membrana observada. (17)

En un estudio que evalúa la prevalencia de la infección por *H. pylori* en las comunidades rurales, Goodman et al., reportaron que aquellas personas que consumen vegetales crudos tienen una mayor probabilidad de infectarse. Los contagios aumentan aún más cuando se nada en ríos y arroyos y se utiliza el agua de éstos para beber, debido a la contaminación por agua de riego o agua no purificada. Si bien algunos estudios han sugerido que la transmisión de *H. pylori* proviene de la contaminación ambiental a los alimentos, se carece de suficiente evidencia para confirmar esta información. Es aceptado que las rutas de transmisión interpersonal son más frecuentes que la exposición ambiental. De este modo, es necesario prestar especial atención a fuentes de contaminación (como el agua contaminada) relacionadas a los alimentos. (2)

Se piensa que la transmisión de persona a persona ocurre por medio de rutas como: oral-oral, fecal-oral, gástrico-oral, transmisión iatrogénica o rutas sexuales. Se indica en la literatura que *H. pylori* se encuentra presente en la placa dental y saliva de individuos afectados, lo cual muestra que las tasas de infección crecen en gran medida, especialmente la transmisión entre miembros de una misma familia. Las rutas de transmisión se detallan a continuación: (2,20)

- Transmisión oral-oral: en 2018, Pérez y Pérez indicaron que, en humanos, habiendo una previa neutralización del ácido estomacal, la ingesta de una suspensión de *H. pylori* voluntaria o involuntaria conduce a una infección, por lo que la vía oral es significativa para la transmisión de la bacteria. (20)

La cavidad oral se considera un reservorio que reúne las características necesarias para la subsistencia de *H. pylori*; por ello, posiblemente se transmite con facilidad en acciones tales como besos, uso de cubiertos compartidos, pre-masticación de alimentos de madres a sus bebés en algunas etnias, entre otros. Existen también hallazgos de *H. pylori* o su genoma en los dientes, las amígdalas, saliva y otros sitios de la boca. Sin embargo, a pesar de que el papel de la cavidad oral en la transmisión del patógeno ha sido ampliamente revisado, las conclusiones de los variados estudios difieren en muchas ocasiones; de momento, se desconoce si existe una colonización transitoria de la cavidad oral. (20)

- Transmisión fecal-oral: investigaciones han demostrado que *H. pylori* puede ser cultivada en heces humanas, siendo así una posible ruta de transmisión (la teoría también es sustentada por el hecho de que el genoma de *H. pylori* ha sido identificado en agua potable en países tanto del tercer como del primer mundo). Mientras que los resultados de cultivos de heces de adultos han sido controvertidos, la bacteria ha sido aislada en heces de niños infectados. Adicionalmente, se señala que trabajadores de asistencia sanitaria representan un riesgo considerable para la transmisión de *H. pylori* debido a que ellos pueden entrar en contacto con materia fecal de los pacientes con regularidad. Asimismo, agua y alimentos contaminados con heces pueden constituir una fuente de infección. (20)
- Transmisión gástrico-oral: brotes asociados al manejo y desinfección inadecuada de gastroscopios sustentan ésta como posible vía de transmisión. Los endoscopistas están recurrentemente expuestos a las microgotas de ácido gástrico cuando manipulan el endoscopio en un procedimiento. La misma posibilidad puede ser relacionada con el vómito, en donde *H. pylori* se ha detectado en cantidades considerables. Esto, podría explicar parcialmente la alta prevalencia de infección por *H. pylori* en la infancia, en quienes el vómito y el reflujo gastroesofágico es más común que en adultos, y porque generalmente la exploración de los objetos la realizan con manos y boca. No obstante, los estudios de identificación de *H. pylori* en la cavidad oral, no especifican si la transmisión es por vía gastro oral o bien, por vía oral-oral. (20)
- Transmisión iatrogénica: la iatrogenia es un daño causado por personal de salud a un paciente. Así, teniendo una relación directa con el punto anterior (y teniendo en cuenta que *H. pylori* ha sido identificada en el contenido de todo el tubo digestivo), en ocasiones, los endoscopios que se han utilizado en un paciente positivo para *H. pylori*, pueden llegar

a ser utilizado en otro paciente, contagiándolo en el proceso. La infección puede aparecer no solo en los pacientes, también en el personal de salud. (20)

1.4 Métodos diagnósticos

Los métodos para la detección de *Helicobacter pylori* se pueden clasificar según la técnica que utilicen para la obtención de la muestra biológica en invasivos o no invasivos, esto es, si el paciente se somete o no a una endoscopia digestiva. Claro está que no existe un método diagnóstico ideal o “gold standard” ya que cada uno de éstos tienen sus propias ventajas y desventajas. (20)

Las pruebas diagnósticas invasivas incluyen: la prueba rápida de ureasa, que requiere de una biopsia gástrica, se realiza una reacción de hidrólisis de la urea, se libera amonio y dióxido de carbono y esto detecta de forma indirecta la existencia de *Helicobacter pylori* en el tejido gástrico; el estudio de histología que también requiere una biopsia de diferentes áreas de la mucosa del estómago, la cual es analizada por un patólogo que determina la presencia del microorganismo a través de tinciones especiales y observación en microscopio; el estudio microbiológico mediante la siembra y cultivo del agente patógeno; y pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es importante destacar que cualesquiera de estas técnicas de diagnóstico, resultan no solo invasivas para el paciente, también su uso se ve limitado por los costos y tiempo que requieren. (20)

Los métodos diagnósticos no invasivos, como su nombre lo indica, no es necesario intervenir o exponer al paciente a un insulto quirúrgico o anestésico. Estas pruebas incluyen: pruebas de serología (se determina la presencia de anticuerpos contra *H. pylori*); antígeno de *H. pylori* en heces fecales; y una prueba de aliento. Métodos de diagnóstico no invasivos son utilizados cuando los métodos invasivos requieren de mucho tiempo o recursos económicos. (20)

1.5 Datos epidemiológicos

Se estima que aproximadamente la mitad de la población mundial está infectada con *H. pylori*, pero la enfermedad se desarrolla únicamente en el 15% a 20% de los individuos colonizados. La incidencia de la infección es mayor en grupos de bajo nivel socioeconómico y en países en vías de desarrollo, aunque también depende de factores como la edad, el sexo, la localización geográfica, la etnia, entre otros. De acuerdo con Vilaichone et al., la prevalencia de

H. pylori no únicamente varía de país en país, sino también en diferentes regiones de la misma nación. Es un verdadero reto determinar su prevalencia debido a que ningún sistema de salud de países en vías de desarrollo compila resultados basados en el registro de la incidencia de H. pylori. (2,19,21)

De acuerdo con las estimaciones de prevalencia regional, hay aproximadamente cuatro mil cuatrocientas millones de personas infectadas con H. pylori a nivel mundial, siendo Nigeria, Portugal, Estonia, Kazakstán y Paquistán los países con el mayor número de casos; Suiza con el menor de estos. Asimismo, el estudio realizado por Mezmale et al. en 2020, señala una alta prevalencia de casos por H. pylori en los países de Rusia, Jordania, Irán, China, Canadá y varios países latinoamericanos (Guatemala entre ellos). (2,8)

En un estudio que tomó en cuenta 6 países de Latinoamérica fue demostrado que en Costa Rica las personas mayores de 12 años tenían una menor probabilidad de ser positivos y, por el contrario, una mayor probabilidad de infección cuando se cumplen una o más de las siguientes condiciones en la infancia: se habita en piso de tierra, hay ausencia de tubería interna, o existe hacinamiento de personas dentro del hogar. De igual forma, se confirmó que el agua de consumo estaba contaminada con H. pylori, habiendo una correlación entre una mayor prevalencia de la bacteria en regiones en las que es sabido que hay una mayor incidencia de cáncer gástrico. (17)

En un metaanálisis publicado en 2018 por Zamani et al., el cual tomó en cuenta inicialmente 14,056 estudios de todo el mundo y posteriormente redujo este número a 183 (en los cuales hubo un total de 410,879 participantes de 73 países de los cinco continentes) se concluyó que la mayor prevalencia de las infecciones por H. pylori pertenecían a Latinoamérica y el Caribe, y Norteamérica, en este orden. La prevalencia de dicha enfermedad en la totalidad de los participantes fue del 44.3% y respecto a las regiones anteriores, países latinoamericanos y del Caribe tienen una prevalencia entre el 50% - 70%, siendo los niveles comunes entre 52.9% y 65.6% para cada país. La región de Norteamérica, en comparación, tiene una prevalencia de H. pylori de entre 20% y 34.9% en sus diferentes naciones y estados. (8,22)

Otro país con altas tasas de infección es Turquía. En el año 2010, un estudio realizado por Uyanıkoğlu et al., 918 de 1289 pacientes a quienes se les había realizado una biopsia de antro gástrico resultaron positivos para H. pylori. Se encontró, de igual forma, que la prevalencia es similar en hombres y mujeres, y la incidencia de la enfermedad por este patógeno es de 73.2% en personas entre 14 y 30 años; 71.5% entre edades de 31 a 45; 68.6% en personas entre 46 a 60 años; y 70.4% entre personas de 61 a 88 años. (2)

En otro estudio conducido por Özen et al. en 2011, 161 de 473 niños que estudiaban en primaria y secundaria en Estambul resultaron positivos para *H. pylori*. De manera similar, Özaydın et al. encontraron positivas a 3852 personas, de las cuales 2075 eran mujeres y 1777 eran hombres. Este estudio fue realizado en 2013, con pacientes de 55 ciudades diferentes utilizando el examen de urea de aliento. (2)

En relación con el continente africano, hay una gran escasez de información respecto a la prevalencia de la enfermedad en la población general de diversas regiones. La mayoría de la información publicada incluye a pacientes que presentan síntomas de enfermedades gastroduodenales. Debido al estado de pobreza o extrema pobreza en el que se encuentran muchos de los países africanos, la aparición de *H. pylori* es predominantemente ubicua en el continente. Así, la misma se ve influenciada por factores sociodemográficos y geográficos. (21)

Walker et al. reportaron en Ruanda, África del Sur, que el 75% de los pacientes que atendían al Hospital Universidad Butare resultaron positivos para *H. pylori* en un periodo de doce meses, el cual se encontró que era similar a la prevalencia de otros países subsaharianos. En Harare, Zimbabue, la tasa de prevalencia de la infección por *H. pylori* entre pacientes asintomáticos fue del 67.7%. (21)

Un reciente estudio en Egipto, África del Norte, comparó la prevalencia de anticuerpos contra *H. pylori* en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática y la población egipcia general. La seropositividad de la inmunoglobulina M (IgM) anti-helicobacter era más alta en la población general (54.4%) en comparación con pacientes que padecían de púrpura trombocitopénica idiopática (28.9%). Además, la seropositividad de IgG anti-helicobacter era igualmente más alta en la población general (79.8%) que en comparación con el grupo control. En Marruecos, Bounder et al. evaluaron la prevalencia del microorganismo en pacientes con y sin síntomas de trastornos gástricos. Los autores reportaron una prevalencia de seropositividad general de *H. pylori* del 92.6% entre marroquíes asintomáticos y 89.6% entre pacientes con trastornos gástricos. (21)

En África del Este, un estudio de Kenia que tomó en cuenta a pacientes que presentaban dispepsia, mostró una prevalencia de infección por *H. pylori* en niños del 73.3%, y un 54.8% en adultos. Tadesse et al., en Addis Ababa, capital de Etiopía, reportaron una prevalencia de *H. pylori* del 53% en pacientes con dispepsia, con un pico estimado de prevalencia en pacientes entre 54 a 61 años. Otro estudio que se realizó en Uganda por Hestvik et al., reportó una prevalencia del 44.3% de *H. pylori* en niños sanos entre 0 a 12 años, con factores identificados de un riesgo de infección aumentado, incluyendo fuentes de agua para beber, el uso de letrinas

de pozo e índice de riqueza, impulsando la transmisión. Estos factores, aunados a la recrudescencia o reinfección por múltiples fuentes, explican que continúen permaneciendo elevadas las tasas de infección por *H. pylori* en África. (21)

Las observaciones en todos los estudios africanos han demostrado que la prevalencia de *H. pylori* aumenta con factores como la edad, localización, acceso a agua potable e higiene, y el estado socioeconómico. De esta forma, los factores influyen la variabilidad en la prevalencia observada de *H. pylori* dentro y entre cada país del continente africano. (21)

En el año 2019 se publicó un estudio realizado por Curado et al, que tenía como objetivo la descripción de la prevalencia de *Helicobacter pylori* en Latinoamérica y El Caribe, según el grupo étnico y género, a través de una revisión sistemática y metaanálisis. En dicha investigación incluyeron 22 estudios que cubrieron 14 países de Latinoamérica y El Caribe, con un total de 24,178 individuos y concluyeron que la prevalencia de la infección por *H. pylori* se encontraba en 57.57% para todas las edades, en donde el 69.26% correspondía al grupo de adultos, sin hacer distinción de género. (23)

En el país vecino, México, el promedio de prevalencia de *Helicobacter pylori* en la población general de toda la nación es de 66%. Además, durante un lapso de 10 años, se ha observado un incremento considerable en la tasa de mortalidad por adenocarcinoma gástrico, siendo antes de 4.5 por cada 100,000 habitantes y posteriormente de 6.5 por cada 100,000 habitantes. (24)

En Guatemala, se ha evidenciado una prevalencia de la infección por *H. pylori* del 65% al 80% en adultos, lo cual representa un problema significativo de salud pública. La infección por este patógeno ha sido descrita desde 1991, cuando fue evidenciada su presencia en infantes y su asociación con patologías gástricas como dispepsia o gastritis. En 2021, un estudio sobre la respuesta inmunológica a varias proteínas de *H. pylori* demostró que el 58.7% de pacientes guatemaltecos estaban positivos. Esto se relaciona con los datos publicados por la Organización Mundial de Gastroenterología, en 2010, los cuales indicaban que el 29.73% al 72.19% de los pacientes estaban positivos. El mismo estudio evidenció un 66% de positividad de la cepa tipo I, la más patogénica y virulenta y que además se ha visto asociada al cáncer gástrico. Se debe tomar en cuenta que la severidad de la infección depende de la cepa del patógeno, la susceptibilidad del huésped y factores ambientales. (7,9,14)

En el periodo del 2006 al 2011 se determinó la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población que asistió a diez centros departamentales de la Asociación Por Bienestar de la Familia (APROFAM); la misma fue clasificada por género, edad y etnia. Los datos fueron

analizados considerando las características socioeconómicas de cada región y la prevalencia fue determinada como tasa ajustada. Se determinó una prevalencia del 66.38% de un total de 10,075 expedientes de pacientes. De este porcentaje, la población ladina tuvo la mayor tasa, del 54.79%, en mujeres, 53.07% y en personas de entre 20 a 39 años, 18.35%. En este estudio, los departamentos de Guatemala, Quetzaltenango e Izabal mostraban las mayores tasas de infección, con 77.25%, 74.80% y 72.79%, respectivamente. (25)

1.6 Helicobacter pylori y enfermedad péptica

La gastritis es definida como la inflamación del epitelio gástrico asociado con daño a la mucosa. Ha sido determinado que la causa más común en todo el mundo de gastritis es la infección por *H. pylori*. El efecto proinflamatorio de citoquinas y la inflamación inducida por la infección de *H. pylori* afectan a las células G productoras de gastrina, a las células D productoras de somatostatina y a las células parietales productoras de ácido, todo ello resultando en cambios significativos en la homeostasis del ácido en el estómago. (2)

Como fue mencionado, la gastritis afecta a las células productoras de somatostatina, esto reduce la producción de dicha hormona, y ya que ésta afecta negativamente la secreción de gastrina, se produce un incremento en los niveles de gastrina, así como en la secreción de ácido gástrico en estos pacientes. La expresión de la gastrina puede ser potenciada gracias al efecto estimulante directo de las citoquinas proinflamatorias inducidas por *H. pylori* en las células G. (2,8)

H. pylori puede inducir también a la aparición de gastritis corpus-dominada: ésta predispone a los pacientes a cáncer gástrico, lo cual se cree que se debe parcialmente a la reducción de la secreción de ácido. La infección del antro gástrico causa un aumento en la producción de ácido y predispone a los individuos a enfermedad por úlcera duodenal (tipo de úlcera gástrica en donde la afección se da en la sección del duodeno del intestino delgado), la cual está asociada a un riesgo reducido de padecer cáncer gástrico. (2)

En muchos casos, la capacidad del microorganismo de producir úlceras duodenales es posible gracias al gen A promotor de úlcera duodenal (DupA, por sus siglas en inglés), el cual es un factor de virulencia de la bacteria en donde su patogenicidad está asociada a la inducción de dicho tipo de úlcera. No obstante, la expresión de DupA ha sido correlacionada a la no aparición de cáncer gástrico. De hecho, incluso se considera a DupA como un factor protector contra la carcinogénesis gástrica. Sin embargo, en un estudio del 2013 llevado a cabo por Takahashi et

al., fue demostrado que el tipo de cepas genéticas largas de DupA contribuyen al cáncer gástrico mediante una gastritis previamente inducida. Curiosamente, ciertas cepas de *H. pylori* positivas para DupA no siempre aumentan el riesgo de úlceras duodenales. (4,26)

La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS) es generada por los neutrófilos y macrófagos/monocitos en respuesta a la infección por *H. pylori*. Estos tienen el potencial de causar daño al ADN, lo cual puede provocar una serie de eventos en la carcinogénesis gástrica, representada como una secuencia de gastritis-atrofia-metaplasia-displasia-cáncer, al conducir a mutaciones de ciertos genes importantes en el tejido estomacal. (2)

La enfermedad por úlcera péptica (que es una fuente significativa de morbilidad y mortalidad en la población mundial) usualmente progresa asintóticamente. Los síntomas de la enfermedad por úlcera péptica sintomática son: dolor epigástrico asociado a hinchazón, dispepsia, náusea, saciedad temprana o llenura abdominal. Una úlcera péptica se detecta frecuentemente en el estómago y el duodeno proximal. Se piensa que muchos de los casos de enfermedad péptica están asociados a la infección por *H. pylori*, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o ambos. (2)

Respecto a la dispepsia, se calcula que entre el 20% al 60% de los pacientes que padecen de dispepsia funcional muestran evidencia de gastritis por *H. pylori*, y la erradicación del microorganismo resulta en un beneficio sintomático en un 10% de estos pacientes. Aquellos pacientes menores a 55 años que tienen dispepsia de inicio reciente sin factores de alarma (como antecedente familiar de cáncer gastrointestinal proximal, hemorragia gastrointestinal, odinofagia, disfagia progresiva, anemia por deficiencia de hierro sin explicación aparente, pérdida de peso inintencional, vómito persistente, una masa palpable o linfadenopatía o ictericia), deberían realizarse exámenes para la detección de *H. pylori* y recibir tratamiento, en caso de confirmar la infección. Otra opción en la dispepsia no estudiada (en la ausencia de síntomas de alarma) es el uso de terapia de supresión de ácido con monitoreo para una respuesta clínica. (27)

Los pacientes con gastritis antral dominante no atrófica tienen una alta producción estimulada de ácido y niveles de gastrina elevados debido a la disminución en la producción de somatostatina en el antro. En este grupo, las úlceras duodenales son clínicamente comunes. Particularmente, la gastritis causada por *H. pylori* produce una disminución en los niveles de somatostatina. En cambio, pacientes con gastritis atrófica (la cual afecta tanto al antro como a la mucosa estomacal) padecen de alteraciones en la producción de ácido. Se cree que este fenotipo se encuentra asociado a úlceras gástricas proximales, lesiones pancreáticas más avanzadas y

un incremento en el riesgo de cáncer gástrico. Adicionalmente, la gastritis atrófica es potencialmente asociada con la progresión de la gastritis por *H. pylori*. (2,8,28)

Diversos estudios han demostrado una gran mejoría en las úlceras pépticas con la erradicación de *H. pylori*. Esta bacteria coloniza crónicamente la mucosa gástrica/duodenal, induciendo enfermedades gastroduodenales, así como respuestas inmunes innatas y específicas. En muchas áreas geográficas, se obtiene una tasa de erradicación de hasta el 85%. De un tiempo para la actualidad se ha visto afectada la eficacia de los esquemas de tratamiento debido tanto a la mala adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, como a la subsecuente aparición de cepas que han desarrollado resistencia a los antimicrobianos. Así, la ulterior gastritis crónica activa puede continuar a lo largo de la vida del paciente si la infección no es eliminada. (2,19)

En aquellos pacientes que contraigan *H. pylori* y desarrollen la enfermedad, su barrera inmunológica natural del ácido gástrico ineludiblemente disminuirá y será más susceptible a padecer de infecciones por salmonella y/cólera, así como varios tipos de virus (rotavirus, brucella y giardia). (20)

1.7 Helicobacter pylori y cáncer gástrico

Siendo un grave problema de salud pública, la quinta neoplasia más común es el cáncer gástrico (luego de cáncer pulmonar, de mama, colorrectal y de próstata) y la tercera causa más común de muerte por cáncer a nivel global. El desarrollo de este tipo de adenocarcinoma gástrico comprende numerosos aspectos, que incluyen: la genética del paciente, factores ambientales y la infección por *H. pylori*. Diversos estudios epidemiológicos han proporcionado evidencia sobre la asociación de la infección por *H. pylori* y factores específicos de virulencia con el cáncer gástrico. En modelos animales, los estudios indican que *H. pylori* es un factor primario en el desarrollo de esta forma de cáncer. En Guatemala, el cáncer gástrico se posiciona en uno de los más altos lugares en incidencia y mortalidad, siendo el cuarto puesto en los cánceres más frecuentes para ambos sexos. (9,29,30)

Las investigaciones iniciales para encontrar la asociación de *H. pylori* con el cáncer gástrico fueron llevadas a cabo en las décadas de 1980 y 1990. Estas no proveyeron evidencia contundente sobre una posible conexión. Sin embargo, un estudio a lo largo de trece naciones europeas encontró una correlación positiva entre la seroprevalencia de *H. pylori* y el cáncer

gástrico en un muestreo transversal. De cualquier modo, a pesar de que hubo otros estudios que obtuvieron resultados muy similares, hubo muchos otros que no encontraron tal correlación. (31)

Posteriormente, tres largos cohortes con casos de control anidados proporcionaron evidencia mucho más convincente para el papel de *H. pylori* en el cáncer gástrico, en los cuales se había almacenado suero de pacientes libres de cáncer y se siguió a la cohorte por una década. En cada cohorte, se encontró que la evidencia de infección por *H. pylori* temprana (evaluada por la técnica ELISA en el suero acumulado) era mucho más común en aquellos pacientes que subsecuentemente desarrollaron cáncer gástrico comparado con la muestra de pacientes que no lo desarrollaron. En un metaanálisis, estos tres estudios aportaron una probabilidad total para el desarrollo de cáncer gástrico en pacientes infectados por *H. pylori* en comparación con las personas no infectadas del 3.8%. (31)

Basándose en los resultados compilados de las tres cohortes de estudio, en 1994, la “Agencia Internacional Para el Estudio del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud” declaró que había suficiente evidencia para promulgar a *H. pylori* como un carcinógeno definitivo de grupo 1. Esto ocurrió incluso pese al hecho de que no había evidencia significativa de modelos animales o investigación científica básica mecanicista. (8,31)

Para la identificación de los adenocarcinomas gástricos, la esofagogastroduodenoscopia (EGD) con biopsia es la herramienta principal. A pesar de ello, no siempre es capaz de detectar los cánceres existentes y en numerosas ocasiones se ha evaluado sus tasas de fallo. Menon et al., en un metaanálisis del 2014, descubrieron que el 11.3% de las veces es omitido el diagnóstico de cáncer del tracto gastrointestinal superior en la EGD. (30)

En Colombia, pese a que se han logrado grandes avances en técnicas de diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico, este último se diagnostica con frecuencia en estados avanzados y, desafortunadamente, solo el 30% de todos los casos son candidatos para un tratamiento curativo. Contrariamente, en países orientales, las tasas de supervivencia reportadas han sido de cinco años por arriba del 70% para la enfermedad temprana o localizada, sobre todo en aquellos países que poseen programas para la detección temprana de la población, enfatizando así el diagnóstico temprano (aunque este dependerá del riesgo local). (30)

Uno de los factores de virulencia más significativos de *H. pylori* es el gen A asociado a la citotoxina (CagA, por sus siglas en inglés), el cual codifica la proteína CagA en la isla de patogenicidad cag (cag PAI, fracción del ADN genómico). Un metaanálisis de estudios sobre la seropositividad de CagA independiente del estado de *H. pylori* identificó que dicha seropositividad incrementa el riesgo de cáncer gástrico relativo al riesgo de infección por *H. pylori* por sí solo. Por

lo anterior, una estrategia para reducir la incidencia de cáncer gástrico es la erradicación de *H. pylori* en el huésped. (26,29)

Interesantemente, se han encontrado que las cepas negativas del gen *CagA*, *GagA*-, de *H. pylori* poseen una asociación causal con el riesgo de cáncer pancreático; esto fue indicado por un metaanálisis basado en cinco estudios de casos de control anidados y el mismo señaló que las cepas positivas de *CagA*, *CagA*+, no se correlacionaban con el cáncer pancreático. Mientras más factores de virulencia haya en la cepa de *H. pylori* (como *CagA*, *VacA*, *BabA*), el riesgo de cáncer aumenta. (26,28,32)

Machado et al. propusieron tres posibles mecanismos de iniciación de cáncer gástrico en respuesta a la infección por *H. pylori*: daño del ADN de células del epitelio combinado con la baja regulación del proceso de reparación, mutaciones en el ADN mitocondrial, y la aparición del fenotipo mutador transitorio. Parker et al. mostraron que luego de la erradicación de *H. pylori*, la expresión de proteínas que conforman el sistema de reparación de daño al ADN (MMR, por sus siglas en inglés) aumentaba. Esto prueba que la inflamación gástrica causada por la infección por la bacteria perjudica el MMR. (32)

Kim et al. co-cultivaron líneas celulares gástricas con *H. pylori* y las proteínas MutS y MutL del MMR del ADN y examinaron cuantitativamente los niveles de ARN. El ARN de ambas proteínas había sido reducido luego de la exposición a *H. pylori*. Kidane et al. demostraron que el daño al ADN de las células epiteliales debido al estrés oxidativo, cuyos niveles se elevan durante la infección por *H. pylori* está bajo el control del sistema de reparación por escisión de base y su eficacia puede ser crucial para prevenir la estabilidad genómica en respuesta a los trastornos inducidos por *H. pylori*. Toller et al. señalan que las cepas de *H. pylori* que tienen la proteína adhesina *BabA* son muy efectivas al inducir roturas de doble cadena. (32)

Otro metaanálisis de seis pruebas aleatorias sugiere que erradicar la infección por *H. pylori* reduce la subsecuente incidencia de cáncer gástrico con un riesgo relativo acumulado del 0.66. La introducción de programas de detección y tratamiento de *H. pylori* basados en la población en regiones de alta incidencia de adenocarcinoma gástrico, con una evaluación científicamente válida de los procesos del programa, factibilidad, efectividad y posibles consecuencias adversas, impactaría en la incidencia de este tipo de cáncer. Dada la reciente comprensión molecular del rol oncogénico de *CagA*, escoger programas para la detección y tratamiento de *H. pylori* en poblaciones con una alta prevalencia de cepas positivas para *CagA* de *H. pylori*, particularmente las cepas más oncogénicas (*CagA* de *H. pylori* del este de Asia), valdría la pena mayor investigación para optimizar los beneficios de dichas estrategias. (26,29,33)

En 2008, se reportaron 989,000 casos de cáncer gástrico, de los cuales el 78% fueron asociados a una infección crónica por *H. pylori*. Las tasas de mortalidad estimadas estandarizadas por edad por cada 100,000 hombres son elevadas en Honduras (22.3%), Costa Ricas (16.8%), Perú (18.2%), Chile (15%), y Ecuador (20.7%). Una concentración de cáncer gástrico incidente es observada en las regiones montañosas alrededor de la litoral del pacífico, incluyendo países de una incidencia más baja. (34)

En 2012, se registraron 952,000 nuevos casos, y 723,000 muertes por cáncer gástrico en todo el mundo. Representa el 7% de todos los nuevos casos de cáncer y el 9% de todas las muertes por cáncer. La distribución de la incidencia del cáncer gástrico en hombres muestra una amplia variación entre regiones geográficas, con las mayores tasas en Asia, Centroamérica y Sudamérica y Europa oriental. La distribución de casos en mujeres es casi idéntica a la de los hombres, pero los casos de cáncer gástrico son apenas la mitad que los de los hombres. El 70% de los nuevos casos de cáncer gástrico en el mismo año fueron de países en vías de desarrollo, con Asia contribuyendo aproximadamente un 72% de la carga global, y casi la mitad de los casos ocurrieron en China. (29,33)

La incidencia de nuevos casos de cáncer gástrico del 2012 mencionada se distribuye a continuación: de 952,000 nuevos casos, China acumula un 42.6%; Asia central y del este, 22.6%; Europa, 14.7%; India, 6.6%; Latinoamérica y el Caribe, 6.4%; Norteamérica, 2.6%; África del medio oriente y del norte, 2.4%; África subsahariana, 1.9%; y Oceanía, 0.3%. Por otra parte, las 723,00 muertes se distribuyen: China con 45.0%; Asia central y del este, 17.7%; Europa, 14.8%; India, 8.2%; Latinoamérica y el Caribe, 7.1%; África del medio oriente y del norte, 2.7%; África subsahariana, 2.4%; Norteamérica, 1.9%; y Oceanía, 0.2%. (29)

Se ha considerado además la posibilidad de que las no-*Helicobacter pylori helicobacter* (NHPH) en la microbiota gástrica tenga participación en el desarrollo de neoplasia gástrica. Sin embargo, no existen estudios que hayan encontrado dicha participación. No obstante, en algunas regiones del mundo, a pesar de la caída en las infecciones por *H. pylori*, se ha reportado una incidencia elevada de cáncer gástrico. Llamativamente, la mayoría de estos casos han sido observados en adultos jóvenes, menores de cuarenta años. Estos nuevos datos epidemiológicos pueden sugerir que cambios en la microbiota principalmente asociados con nuevos estándares de vida, y la no infección por *H. pylori*, podría estar implicado en este incremento específico por edad de cáncer gástrico. (35)

En conclusión, los estudios publicados apoyan la idea que la existencia de *H. pylori* tiene un efecto significativo en la composición y la abundancia relativa de la flora gástrica. En la

ausencia de *H. pylori* la microbiota gástrica probablemente contribuye a la perpetuación de la estimulación inflamatoria. El papel de la microbiota como un estímulo inflamatorio es particularmente importante en pacientes que previamente fueron colonizados por *H. pylori*. Los cambios premalignos en el epitelio gástrico pueden favorecer las condiciones para las bacterias diferentes a *H. pylori* a inducir el proceso inflamatorio relacionado al desarrollo del cáncer. (35)

El término de “punto de no retorno” en la cascada de eventos que llevan al cáncer gástrico ha sido a pacientes con metaplasia y displasia intestinal, independientemente del estado de *H. pylori*, quienes son aquellos pacientes con el mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Este fenómeno podría explicar por qué los pacientes que espontáneamente se convierten en negativos para *H. pylori* continúan en el desarrollo de carcinogénesis gástrica. (35)

CAPÍTULO 2. TERAPÉUTICA PARA LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN EL ADULTO

SUMARIO

- **Tratamiento y fármacos**
- **Esquemas terapéuticos contra H. pylori**
- **Resistencias desarrolladas por H. pylori**
- **Líneas de tratamiento**
- **Recomendaciones como primera línea para Guatemala**
- **Cuando el paciente está curado**
- **Estrategias para aumentar la eficacia del tratamiento empírico**

Desde el descubrimiento de *Helicobacter pylori*, hace más de 30 años, y de su relación con la aparición de cáncer gástrico, se ha evidenciado la necesidad de proveer un tratamiento óptimo erradicador en el adulto. Hasta el momento no se ha desarrollado un medicamento que pueda erradicarlo por sí solo, por lo que se utilizan esquemas terapéuticos conformados por 3 a 4 fármacos. Durante décadas, la terapia triple fue el tratamiento de elección, el cual incluye un inhibidor de bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina durante 7 a 14 días. Sin embargo, el aumento progresivo de la resistencia antibiótica desarrollada por *H. pylori* a nivel mundial, ha generado una disminución en la eficacia de las terapias utilizadas convencionalmente. Por lo que, se ha impulsado la búsqueda de nuevos medicamentos y terapias que puedan mejorar la eficacia en la actualidad.

Diversos estudios e investigaciones se han efectuado para identificar los antibióticos a los que *H. Pylori* tiene mayor resistencia y así, evitar su uso. Pero a través de los años se ha demostrado que las resistencias antimicrobianas varían por regiones; lo que se traduce en la incapacidad de generalizar una terapia o tratamiento a nivel global. La mayor parte de la información disponible proviene de países que cuentan con más recursos para la investigación científica; en el caso de los países en vías de desarrollo, se cuenta con muy poca información y Guatemala no está exento. Se han establecido lineamientos y principios que pueden aplicarse a nivel mundial, además de múltiples formas de mejorar la eficacia de las terapias que pueden ser aplicadas para mejorar las tasas de erradicación de *H. pylori*.

A continuación, se describen y se profundiza en los esquemas terapéuticos contra *H. pylori*, las resistencias antimicrobianas desarrolladas por la bacteria y se abordan además las líneas de tratamiento más utilizadas, así como las estrategias para mejorar la eficacia de éstas.

2.1 Tratamiento y fármacos

El fundamento de muchos estudios y guías de tratamiento (utilizadas en la actualidad y que se exponen en los apartados siguientes) se basa en las recomendaciones del consenso europeo Maastricht, el cual se efectúa cada cinco años y en donde se reúnen expertos en *H. pylori* de todo el mundo para analizar los aspectos más recientes en cuanto a diagnóstico y tratamiento de la bacteria. La quinta versión es la más reciente, celebrada en el 2017. En las últimas décadas, se ha utilizado la terapia triple convencional como el tratamiento empírico de elección, el cual incluye un inhibidor de bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina durante 7 a 14 días. Sin embargo, debido a la resistencia antibiótica desarrollada contra la claritromicina, se evidenció un descenso de la efectividad de este esquema terapéutico. La resistencia desarrollada por *H. pylori*, provocó que la Organización Mundial de la Salud lo clasificara como un problema de salud pública de máxima importancia en décadas recientes. En 2017 un estudio realizado por Savoldi et al., demostró que la resistencia de la bacteria contra el metronidazol, claritromicina y levofloxacino es mayor al 15% a nivel mundial, lo que generó un alto impacto globalmente, ya que los tres medicamentos forman parte de las terapias empíricas utilizadas. Claro está, ningún tratamiento posee un 100% de eficacia, pero según consensos internacionales (Maastricht V/ Florence), para que un tratamiento sea considerado efectivo debe poseer una tasa de curación mayor al 90%. En la actualidad los dos tratamientos empíricos de primera línea que poseen mayor efectividad son las terapias cuádruples con bismuto o la terapia cuádruple concomitante, al utilizarlos por 10 a 14 días. Además, existen múltiples estrategias que pueden aumentar la eficacia de los tratamientos empíricos que deben ser tomados en cuenta. (10,14,36)

2.1.1 Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) aumentan la concentración de los antibióticos a nivel gástrico debido a que provocan una supresión de la secreción de ácido gástrico. Esto, a su vez, resulta en un aumento del pH y causa una disminución de la degradación ácida de los fármacos. La mayoría de estos medicamentos son metabolizados en el hígado a

través del citocromo P450, en su isoforma CYP2C19. Esto condiciona la rapidez con la que se metabolizan los medicamentos y por ende su tiempo de acción dentro del organismo. Recientemente se ha evidenciado que la velocidad de un metabolizador varía por regiones dentro de cada país, debido a las variaciones alélicas de cada individuo. Es por lo que, en una región de metabolizadores ultrarrápidos o rápidos, la concentración de IBP mantendrá menos tiempo de acción y, en consecuencia, su eficacia se reducirá. Mientras que en regiones de metabolizadores lentos, la concentración de IBP alcanzará mayor tiempo de acción y mayor eficacia. Esto provoca que las dosis de IBP deban modificarse dependiendo del tipo de metabolizadores que se encuentren por región. Actualmente existen dos medicamentos que no se metabolizan por la isoforma CYP2C19 (esomeprazol y rabeprazol), conocidos como IBP de segunda generación, por tanto, en el uso estos fármacos no se limita su eficacia y tiempo de acción (36,37)

La tasa de metabolizadores rápidos es baja en Asia (27%-38%), en comparación con América y Europa donde es muy elevada (56%-81%). En Colombia se ejecutó un estudio que demostró que su población presentaba un alto porcentaje de metabolizadores rápidos 70.7%, y ultrarrápidos 12.9%; en comparación con los bajos resultados de metabolizadores intermedios 8.8% y lentos de 0.8%. Una reciente investigación de la “Dirección General de Investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala”, que buscó polimorfismos asociados a metabolizadores pobres de CYP2C19, demostró en cinco grupos étnicos una predominancia de metabolizadores rápidos (92.9% –95.5%) y comparó las poblaciones mestizas de México (87.6%), Colombia (83.6%) y Guatemala (95.3%) evidenciando que las frecuencias alélicas de metabolizadores lentos en los grupos mestizos de estos países son bajas. Esto concuerda con los resultados demostrados previamente, lo que señala que en Guatemala y América hay predominio de metabolizadores rápidos. Por ello, se recomienda utilizar los IBP de primera generación (ver tabla 1) en dosis altas o utilizar los de segunda generación ya que, como se mencionó previamente, al no ser metabolizados por CYP2C19, su eficacia no se ve comprometida. (36,37,38,39)

A continuación, se muestra una tabla resumen (Tabla 1) con la clasificación de inhibidores de bomba de protones según primera y segunda generación:

Tabla No. 1
Clasificación inhibidores de la bomba de protones según su metabolización

Primera generación (Metabolizados por CYP2C19)	Segunda generación (No metabolizados por CYP2C19)
Omeprazol	Esomeprazol
Lansoprazol	Rabeprazol
Rabeprazol	
Pantoprazol	
Dexlansoprazol	

Fuente: Arbeláez NZ, Ardila Ó, Casallas LG. Uso práctico de inhibidores de bomba de protones. Medicina UPB [En línea]. 2021 [Consultado 23 May 2022]; 41(1):61-66. Disponible en: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/7675/6850>

Los inhibidores de bomba de protones se clasifican dependiendo si son metabolizados o no por la isoforma CYP2C19 del citocromo P450. El uso de IBP de primera generación en áreas geográficas con tasas elevadas de metabolizadores rápidos puede resultar en la disminución de la eficacia debido a su corto tiempo de acción, por lo que en estas regiones se recomienda el uso de IBP de primera generación en altas dosis o uso de IBP de segunda generación. En un estudio que trató el uso práctico de IBP, compararon los diferentes medicamentos que se encuentran en Chile, utilizando como dosis equivalente omeprazol de 20 miligramos (mg), encontraron que los fármacos con mayor capacidad de inhibir el ácido son: esomeprazol 20 mg, rabeprazol y dexlansoprazol 30 mg. En otro estudio donde se comparó la dosis estándar versus la doble dosis de esomeprazol en la terapia para *Helicobacter pylori*, se concluyó que la doble dosis no demostró ser superior a la dosis estándar; pero el último consenso de Maastricht V/Florence recomienda el uso de altas dosis de esomeprazol o rabeprazol en regiones donde haya alto porcentaje de metabolizadores rápidos para obtener una mayor eficacia. Por lo que se ha recomendado el uso de estos fármacos, además de indicar que la administración dos veces al día es superior a una vez y que tres veces al día no ofrece ventajas respecto a la doble dosis. (39, 40)

2.1.2 Vonoprazan

Ante la búsqueda de nuevas opciones farmacológicas para inhibir la secreción de ácido gástrico que no sean dependientes del citocromo P450 (CYP2C19), se ha desarrollado este medicamento que ha demostrado tener una mayor eficacia en el tratamiento para la erradicación

de *Helicobacter pylori*, teniendo una mayor duración (hasta por 24 horas) y un efecto inmediato. Este fármaco genera una supresión de secreción de ácido superior al esomeprazol y rabeprazol. Un estudio clínico comparativo del uso de vonoprazan versus los IBP convencionales demostró que la probabilidad de erradicación aumenta en un 38% con el uso de vonoprazan en comparación con los IBP.

Este medicamento se encuentra principalmente en Japón y ha demostrado, al utilizarse en terapia triple y cuádruple, tener unas tasas de erradicación muy superiores a las convencionales, pero este fármaco por el momento solo está disponible en algunas regiones de Asia. (36,41,42)

2.1.3 Sales de bismuto

Fármaco utilizado como antiácido o antidiarreico, actúa formando una capa protectora en la mucosa gástrica generando un pH cercano al neutro que permite una mayor replicación bacteriana y las hace más susceptibles a los antimicrobianos; además esta capa protectora no permite la adhesión de *H. pylori* a la mucosa gástrica. Se desconoce el mecanismo por el cual aumenta la eficacia de los antibióticos contra el agente patógeno, pero se ha demostrado que presenta un efecto bactericida ya que impide el ingreso de protones al citoplasma del *Helicobacter pylori* aumentando el pH gástrico lo que mejora el efecto de los antibióticos. Por el momento no se ha evidenciado resistencia al bismuto. (10,36)

2.1.4 Amoxicilina

Es un derivado de la penicilina que actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, posee una vida media aproximada de 1 hora. Este efecto bactericida contra el *Helicobacter pylori* depende del tiempo y debe administrarse 3 a 4 veces al día para obtener una concentración mínima inhibitoria (MIC) que sea adecuado y sostenible. Estas características bactericidas no son permanentes al indicarse en posología doble dosis, por lo que se recomienda administrar 3 a 4 veces por día. La resistencia antibiótica a la amoxicilina es muy rara a nivel mundial y se ha evidenciado tasas de 4% en Latinoamérica, por lo que es un medicamento eficaz que puede ser utilizado para la erradicación de *H pylori*. (10,36,43)

2.1.5 Claritromicina

De la familia de los macrólidos, posee efecto bacteriostático ya que actúa inhibiendo la síntesis proteica del *Helicobacter pylori*. A lo largo del tiempo, se ha evidenciado que el *H pylori* ha desarrollado mutaciones que han provocado la disminución de la capacidad de unión del antibiótico al ribosoma y por ende un aumento en la resistencia antibiótica. Desde los inicios de la terapia erradicadora de *Helicobacter pylori* ha sido utilizada en la terapia triple (amoxicilina, claritromicina e IBP), pero debido a su amplia prescripción para distintas enfermedades, ha demostrado un alarmante aumento de resistencia a nivel mundial.

En el año 2007 la guía de Consenso de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) recomendaba la terapia triple clásica (amoxicilina, claritromicina e IBP) durante 14 días. En esa época demostró tener una efectividad erradicadora del 70% al 85%. Pero en un metaanálisis del año 2010 se evidenció una tasa de solo el 22% de efectividad con cepas resistentes a claritromicina utilizando la triple terapia clásica. Se demostró que en Japón hubo un aumento de resistencia de 1.8% en 1996 y de 27.1% en 2008. En América Latina para el año 2011 se evidenció una resistencia promedio del 12%. (36,43,44)

2.1.6 Metronidazol

Es un fármaco que pertenece al grupo de los imidazoles y actúa como bactericida, posee una vida media de 8 horas por lo que debe administrarse cada 6 a 8 horas. La resistencia desarrollada por el *Helicobacter pylori* es alta a nivel mundial, presentando una resistencia in vitro aproximada del 41% y en Latinoamérica la resistencia promedio es del 53%. Esta resistencia se logra vencer al utilizar dosis de 1500 mg o más al día, se ha reportado éxito de hasta un 92% utilizando 500 mg 3 veces al día o 400 mg 4 veces al día por 14 días. Así se ha demostrado que aumentando la dosis del antibiótico y aumentando el número de días de tratamiento, se pueden mejorar las tasas de erradicación. (10,36,43)

2.1.7 Levofloxacin

Pertenece al grupo de las quinolonas, funciona como bactericida actuando en la interacción de la enzima ADN girasa (codificada por los genes *gyrA* y *gyrB*). La resistencia que ha adquirido es debido a mutaciones en ambos genes, sobre todo en el gen *gyrA* donde son más frecuentes. Debido a la resistencia antibiótica a claritromicina han surgido nuevos esquemas

donde se inició el uso de levofloxacino en la terapia triple clásica como sustituyente de la claritromicina (IBP+ amoxicilina+ levofloxacino) o convirtiéndola en terapia cuádruple con bismuto (IBP+ amoxicilina+ levofloxacino+ bismuto).

Se ha evidenciado que la resistencia promedio a levofloxacino es de las más bajas a nivel mundial (menor al 19%), encontrándose la mayor frecuencia en Asia (25.3%) y Sudamérica (21.2%). Un estudio de seguimiento realizado en Colombia demostró en 2009 un 11.8% de resistencia, mientras que en 2014 tuvo un aumento a 27.3%; se considera que pueda ser por el uso de este medicamento para infecciones urinarias y respiratorias. (36,45,46)

2.1.8 Tetraciclinas

Para el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* son utilizadas la tetraciclina y doxiciclina, actúan como bacteriostáticos uniéndose a la subunidad 30S impidiendo su síntesis proteica. Posee una vida media de 6 horas aproximadamente por lo que debe administrarse 2 a 3 veces por día. La resistencia a estos antibióticos es muy rara, se reporta a nivel mundial un 13% aproximadamente, pero en Latinoamérica tan solo un 6% en promedio. (36,43,47)

2.1.9 Otros medicamentos

La rifabutina es un medicamento que proviene de la familia de la rifampicina, actúa como bactericida mediante la interacción de la ARN polimerasa inhibiendo el proceso de transcripción. No se ha evidenciado resistencias significativas (alrededor del 1%). Se ha utilizado como tratamiento de tercera línea en la erradicación de *H pylori*, su inconveniente es el alto costo y su poca disponibilidad a nivel mundial. (36, 45)

La furazolidona es un medicamento proveniente de la familia de los nitrofuranos, con actividad bactericida a través de algunas enzimas del ciclo de Krebs. No se han evidenciado resistencias importantes hacia este fármaco. (36,45)

En cuanto a los probióticos, diversos estudios han demostrado su eficacia como coadyuvantes en la terapia erradicadora del *Helicobacter pylori*. Una tesis donde se realizó la revisión de 11 estudios clínicos recientes publicada por Fernández en 2021 demostró que la erradicación de la bacteria es responsabilidad del tratamiento antibiótico y que los probióticos pueden ser utilizados como coadyuvantes en las terapias erradicadoras aumentando su eficacia

debido a que estos disminuyen los efectos secundarios y aumentan la adherencia al tratamiento. (36, 48)

2.2 Esquemas terapéuticos contra H. pylori

Actualmente existen distintos esquemas de tratamiento y se han explorado nuevas medidas terapéuticas: todos basados en el uso de uno o más antibióticos e inhibidores de bomba de protones (IBP). Previamente se consideraba efectivo si presentaba al menos una tasa de erradicación del 80%, según el consenso Maastricht-III. Sin embargo, para conseguir un éxito en la terapia y que ésta se considere efectiva, debe alcanzar el 90% o más de su tasa de curación, según los nuevos consensos internacionales (Maastricht V). Cabe resaltar que no hay fármacos exclusivos para el tratamiento erradicador de H. Pylori, pero existen varias terapias y combinaciones que han surgido a lo largo de las décadas que pueden resultar eficaces; además de las nuevas opciones terapéuticas que están siendo implementadas en otras regiones. (10,17,49)

Desafortunadamente, no en todos los lugares del mundo se tiene la disponibilidad de métodos diagnósticos que permitan estudiar la susceptibilidad de H. Pylori hacia los antimicrobianos disponibles para su tratamiento, por lo cual, en estos casos, generalmente se inicia una terapia empírica. (13,47,50)

Idealmente, el tratamiento erradicador de Helicobacter pylori debería ser basado en pruebas de susceptibilidad como cualquier enfermedad infecciosa. Sin embargo, los métodos más eficaces son los cultivos de biopsias gástricas y la reacción en cadena de polimerasa (PCR), los cuales no están disponibles en todos los países y suelen tener costos elevados. Por lo que las recomendaciones internacionales indican que la elección de las terapias sea basada en las resistencias locales a los antibióticos y en estudios que demuestren la eficacia de los tratamientos. Hasta el momento, ningún esquema es 100% eficaz, por lo que se necesitan tratamientos de segunda, tercera y cuarta línea. (13,43,47)

2.2.1 Terapias triples

La terapia triple para la erradicación de Helicobacter pylori se consolidó como el tratamiento de primera elección utilizado durante muchos años. Sin embargo, debido al aumento

de la resistencia antimicrobiana, ha sufrido diferentes modificaciones. A continuación, se describe la terapia triple convencional y la terapia triple con levofloxacino:

a. Terapia triple convencional (estándar)

La terapia triple convencional (Estándar) cuenta con un Inhibidor de bomba de protones (IBP), Amoxicilina y claritromicina por 7 a 14 días y ha sido el tratamiento de primera línea durante las últimas décadas. Se suelen administrar por vía oral en las siguientes dosis:

- IBP (2 veces por día)
- Amoxicilina 1000 mg (2 veces por día) o Metronidazol 500 mg (2 veces al día) si son alérgicos a la penicilina.
- Claritromicina 500 mg (2 veces por día) (6,36,44)

Una tesis realizada por Peña (2017) evidenció que el aumento de días de la terapia triple comparando 7 a 14 días demostró que la terapia de 14 días era más eficaz (81.8%). Tal es el caso de un estudio realizado por Aruquipa (2021) en el que comparó el uso durante 30 días y 10 a 14 días; demostró que la terapia durante 10 a 14 días (74.6 %) y 30 días (76.9%) no tiene diferencia significativa, además de que con el mayor número de días se encontraba un mayor incumplimiento terapéutico, por lo que no lo recomendaban. En Guatemala no existen suficientes investigaciones al respecto; sin embargo, en un estudio descriptivo longitudinal realizado en el Hospital General San Juan de Dios en el año 2017, el cual incluyó 125 pacientes, se reportó una tasa de erradicación de 89.9% utilizando la terapia triple estándar. En comparación con estudios previos del año 2012 y 2013 donde reportó resistencia antibiótica a algunos fármacos como metronidazol y claritromicina de hasta un 42%. (14,51,52)

En la actualidad la tasa de erradicación con esquema triple clásico es menor al 80%, debido al aumento de la resistencia a la claritromicina a nivel mundial. Se ha indicado según el IV consenso mexicano sobre helicobacter pylori y el consenso de Maastricht V/ Florence en áreas donde la resistencia a claritromicina sea mayor a 15% deben de utilizarse esquemas cuádruples con o sin bismuto, Pylera, entre otros. Pero si la resistencia al metronidazol es nula o casi nula como en áreas geográficas (Asia) se puede sustituir la claritromicina con metronidazol en la terapia triple (IBP, Amoxicilina, Metronidazol), donde todavía ha demostrado excelentes tasas de curación. Según el consenso de Maastricht V/ Florence en áreas de bajas resistencias a la claritromicina la terapia triple es recomendada como tratamiento empírico de primera línea. (6,8,36,51,53,54)

b. Terapia triple con levofloxacino

Esta terapia utiliza:

- IBP (2 veces por día)
- Amoxicilina 1000 mg (2 veces por día) o Metronidazol 500 mg (3 veces al día) si son alérgicos a la penicilina.
- Levofloxacino 500 mg (1 vez al día)

Se recomienda durante 10 a 14 días. Se puede utilizar cuando se tienen reportes de bajas tasas de resistencia a las quinolonas o levofloxacina en la región. Este antibiótico presenta buena tolerancia. Se ha evaluado su sustitución por moxifloxacino, pero debido a que este antibiótico presenta un espectro más amplio de actividad y se debe tener más estudios que respalden su eficacia contra el *H pylori*, por lo que se indica continuar con levofloxacino como medicamento de elección en esta terapia. Con este tratamiento, se han evidenciado tasas erradicadoras del 74% de media. Un metaanálisis de Wang (2015) que comparó la efectividad de las terapias erradicadoras de *Helicobacter pylori*, demostró una eficacia de la terapia triple con levofloxacino del 75 al 84%. (47,55,56)

2.2.2 Terapias cuádruples sin bismuto

Existen dos tipos de terapias cuádruples sin bismuto:

a. Terapia concomitante

Este esquema consta de 4 medicamentos:

- Inhibidor de bomba de protones a dosis altas cada 12 horas
- Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas
- Claritromicina 500 mg cada 12 horas
- Metronidazol 500 mg cada 8 horas

Este esquema de tratamiento incluye claritromicina y metronidazol que son fármacos que han desarrollado alta resistencia antibiótica a nivel mundial, pero se ha demostrado que se puede vencer parcialmente la resistencia al metronidazol aumentando su dosis y frecuencia. La recomendación de este esquema es que la resistencia a claritromicina puede ser vencida por el metronidazol y la resistencia a metronidazol puede ser vencida con la claritromicina. Puede existir resistencia dual, la cual disminuye notablemente la eficacia; pero esta es rara, por lo que todavía

es recomendable esta terapia. La eficacia demostrada por Morcillo y Otero (2018) globalmente es de 88% a 90%. (43)

Según las guías de manejo de la infección de *Helicobacter pylori* del consenso de Maastricht V/Florence indica que una resistencia dual mayor al 15% disminuirá la eficacia de este esquema, por lo que recomiendan en áreas de alta resistencia dual el uso de terapia cuádruple con bismuto como primera línea de tratamiento. En regiones con alta resistencia a claritromicina (15% a 40%) pero baja a intermedia resistencia a metronidazol (< 40%), se puede utilizar la terapia cuádruple concomitante sin bismuto por 14 días; ya que la prevalencia de la resistencia dual es menor al 15%. Estudios en Grecia, España e Italia han demostrado una eficacia del 85% al 94% con esta terapia. (43,54,57)

b. Terapia secuencial

Esta terapia fue desarrollada en Italia en 2001 y utiliza los mismos medicamentos de la terapia concomitante, con la diferencia que se utiliza en orden diferente, de la siguiente forma:

Indicado por 5 a 7 días:

- Inhibidor de bomba de protones cada 12 horas
- Amoxicilina 500 mg cada 6 horas o 1 gramo cada 12 horas por 5 a 7 días

Luego por 5 a 7 días el siguiente esquema:

- Inhibidor de bomba de protones cada 12 horas
- Claritromicina 500 mg cada 12 horas
- Metronidazol 500 mg cada 12 horas

Existen diversos estudios que demuestran su eficacia alrededor del 90%, sin embargo, su efectividad puede verse disminuida debido a las resistencias a metronidazol y claritromicina. Este esquema ha demostrado perder eficacia al indicarse en áreas con alta resistencia a claritromicina y metronidazol. Un estudio comparativo del uso de terapia secuencial versus triple convencional por 10 días demostró que la terapia secuencial tuvo mejor eficacia (89%) que la triple (77%). Otro estudio realizado por Liou (2018) en Taiwán donde comparó 14 días de terapia secuencial versus 10 días de terapia cuádruple con bismuto, demostró que la terapia secuencial (91.3%) y la cuádruple con bismuto (91.6%) fue similar. Estudios realizados a partir de 2008 en Asia, América y Europa no demostraron una eficacia significativa por lo que no fue incluida dentro de sus esquemas de tratamientos o algoritmos. No se han desarrollado estudios que indiquen su uso en

Latinoamérica que puedan servir de base, la terapia concomitante utiliza los mismos medicamentos sin interrupciones y ha demostrado mejores resultados, por lo que se desaconseja el uso de la terapia secuencial en la actualidad. (18,58,59,60)

c. Terapia híbrida

Este esquema utiliza los siguientes medicamentos:

- Inhibidor de bomba de protones cada 12 horas, por 5 a 7 días
- Amoxicilina 500 mg cada 6 horas o 1 gramo cada 12 horas, por 5 a 7 días

Luego se añade:

- Claritromicina 500 mg cada 12 horas, por otros 5 a 7 días
- Metronidazol 500 mg cada 12 horas, por otros 5 a 7 días

Este esquema terapéutico utiliza los mismos medicamentos, pero con la finalidad de disminuir la cantidad y frecuencia de tomas, mejorando la tolerancia y la adherencia al tratamiento. Un estudio realizado en 2018 donde compararon la eficacia erradicadora del esquema cuádruple con bismuto y la híbrida por 14 días demostró una eficacia significativa de ambas terapias, con tasas erradicadoras de 96% en el esquema cuádruple con bismuto y 96.6% en el esquema híbrido. Además de que al utilizar el esquema híbrido se evidenció mejor apego al tratamiento y menos efectos adversos para los pacientes. Estos resultados son similares a los encontrados por Tsay (2017) donde compararon las mismas terapias, encontrando eficacia del esquema cuádruple con bismuto (92.8%) y del esquema híbrido (93.9%); en este estudio identificaron tasas de resistencia en pacientes de: claritromicina (16.7%), amoxicilina (1.3%), metronidazol (25%) y tetraciclina (0%). Estos resultados demuestran que el esquema híbrido puede ser utilizado donde las resistencias sean moderadas obteniendo eficacia significativa, sin embargo, su efectividad podría verse disminuida en lugares con altas tasas de resistencia a claritromicina y metronidazol. Esta terapia no es utilizada de manera generalizada. (36,56,59,60)

2.2.3 Terapias cuádruples con bismuto

Una opción que ha surgido en las últimas décadas son las terapias cuádruples a base de bismuto, especialmente en regiones con alta resistencia a la claritromicina. Esta terapia fue utilizada en principios de los años 90, previo a la terapia triple, donde se utilizó tetraciclina, metronidazol y bismuto; añadiéndose un inhibidor de bomba de protones posteriormente. Pero

debido al descubrimiento de la terapia triple estándar, más sencilla, con mejor tolerancia y con buena efectividad, produjo que la terapia cuádruple clásica con bismuto fuera relegada a la terapia de última línea. (55)

Estos esquemas con base en el bismuto son una opción importante de tratamiento especialmente en regiones con altas tasas de resistencia a la claritromicina. El esquema más utilizado es el clásico (IBP, metronidazol, tetraciclina, bismuto), pero también existen otras opciones terapéuticas como el uso de levofloxacino y amoxicilina. Estas terapias usualmente son utilizadas por 7 a 14 días. Un metaanálisis que incluyó 35 estudios con 4763 pacientes ha demostrado que, la adición de bismuto junto a antimicrobianos para la erradicación de *Helicobacter pylori*, es segura y bien tolerada. Los inconvenientes de esta terapia son: la dosificación, ya que se administran de 3 a 4 veces por día, los días de la terapia que usualmente es de 10 a 14 días y los efectos adversos que usualmente son leves. La adición de bismuto en las terapias triples en regiones con altas resistencias a levofloxacino y claritromicina ha demostrado un aumento del 30% al 40% cuando se dan por 14 días. (47,54)

Cuando se ha añadido en regiones sensibles a claritromicina, se ha evidenciado una eficacia excelente del 93.7% y del 97.4%. Un estudio realizado en Colombia en 2015 donde utilizaron esquemas con Levofloxacino y claritromicina de la siguiente forma: esomeprazol 40 mg (cada 12 horas), claritromicina 500 mg (cada 12 horas), amoxicilina 875 mg (cada 8 horas), subsalicilato de bismuto (2 tabletas 2 veces por día) demostró una eficacia del 91.6% y al sustituir la claritromicina por levofloxacino 500 mg 1 vez por día la eficacia descendió al 89.8%, resultados similares se han evidenciado en España, donde Gisbert, et al (2015) al sustituir claritromicina por levofloxacino demostró una eficacia del 91.1%. (43)

a. Terapia cuádruple clásica

Esta terapia está conformada por tetraciclina, Metronidazol, inhibidor de bomba de protones y subsalicilato de bismuto; y se indica de la siguiente forma:

- Tetraciclina 500 mg (Cuatro veces por día, cada 6 horas)
- Metronidazol 500 mg (Tres veces por día, cada 8 horas)
- Inhibidor de bomba de protones (2 veces por día, cada 12 horas)
- Subsalicilato de bismuto 120 mg (4 veces por día)

Fischbach et al., realizó un metaanálisis en el que comparó la efectividad del tratamiento durante 1 a 3 días, 4 a 7 días versus 10 a 14 días; demostrando que la terapia por 10 a 14 días

es más efectiva. Además de obtener una eficacia igual o mayor al 85%, incluso en áreas de alta resistencia al metronidazol. (54) La resistencia al metronidazol tiene un efecto negativo, pero al aumentar la dosis se ha demostrado que se puede vencer su resistencia, por lo que se indica aumentar dosis a más de 1500 mg/día. (55, 61)

El inconveniente de esta terapia es el incumplimiento terapéutico debido a la dosificación (usualmente 3 a 4 veces por día) y el número de días que deben de consumirse (usualmente de 10 a 14 días). En virtud de intentar disminuir esa desventaja y aumentar el apego terapéutico se creó una cápsula “Pylera” que contiene 3 medicamentos (bismuto, tetraciclina y metronidazol) en sus dosis habituales y que debe tomarse 4 veces por día (cada 6 horas). Esta cápsula, Pylera, añadido al Inhibidor de bomba de protones demostró en el 2003 una eficacia del 87 al 93% y, frente a cepas resistentes a claritromicina, 80 a 90% de eficacia. Se han presentado datos de la terapia de Pylera más IBP por 10 días como tratamiento de primera línea en el registro europeo demostrando una eficacia del 93%, un resultado muy prometedor para una terapia emergente en el mercado. (55)

b. Terapia cuádruple con levofloxacino

Esta terapia consta de:

- IBP (2 veces por día)
- Amoxicilina 1000 mg (2 veces por día) o Metronidazol 500 mg (3 veces al día) si son alérgicos a la penicilina.
- Levofloxacino 500 mg (1 vez al día)
- Subsalicilato de bismuto 120 mg (4 veces por día) o 240 mg (2 veces por día)

El esquema triple con levofloxacino presentó eficacia subóptima erradicando el *Helicobacter pylori*, por lo que se ha añadido subsalicilato de bismuto demostrando aumentar la eficacia de los esquemas terapéuticos. En este esquema, mediante la adición de bismuto, se ha evidenciado un aumento de las tasas erradicadoras de *Helicobacter pylori*, sobre todo en cepas resistentes a levofloxacino (70% versus 37.5%), pero en los casos no resistentes a levofloxacino solo aumenta un leve porcentaje (87.5% versus 82.7%). Un estudio de cohorte reciente demostró que con la adición de subsalicilato de bismuto en la terapia triple con levofloxacino por 14 días de puede obtener una eficacia del 90% tras el fallo de diversos tratamientos de primera línea. El inconveniente de esta terapia es la poca experiencia, pero puede ser recomendada en zonas con

altas tasas de resistencia a levofloxacin y como alternativa terapéutica de primera línea. (50,55,57)

2.2.4 Pylera

Con el fin de reducir el número de fármacos y tomas durante el esquema terapéutico, a principios del año 2000 en la región de Asia se comenzó la producción de una cápsula que se constituiría de 3 fármacos en las siguientes dosis: tetraciclina 125 mg, metronidazol 125 mg, bismuto subcitrato 140 mg. En el 2003 se presentaron sus primeros resultados demostrando una eficacia del 87% al 94% como primera línea empírica y en cepas resistentes a metronidazol demostró una eficacia del 80% al 90%. Pero para esa época no lograba superar la eficacia de la terapia triple por lo que se contuvo su producción. No fue sino hasta 2011, que se publicó un estudio multicéntrico que demostraba una ventaja significativa de su uso frente a la terapia clásica y su mayor eficacia frente a cepas resistentes a metronidazol, que se inició su comercialización.

Este medicamento arribó a Europa en 2016 con el nombre de Pylera, que era de más fácil prescripción, mejor apego terapéutico y con buena eficacia, pero de precio menos asequible e igual dosificación cada 6 horas durante 10 días junto a un IBP cada 12 horas. Este tratamiento obtiene una eficacia del 90% como esquema de primera línea y en tratamientos de rescate. Los datos del registro europeo han evidenciado tasas de curación del 93% como primera línea. Un metaanálisis que incluye 20 estudios con 2,685 pacientes demostró que la eficacia como primera línea fue del 92%, en segunda línea del 91% y en tercera línea del 80%. Se recomienda en zonas de alta resistencia al metronidazol aumentar las dosis a 14 días de tratamiento para obtener una mejor eficacia. (36,62)

2.2.5 Otras opciones terapéuticas

a. Terapias con rifabutina

El uso de estas terapias debe ser reservado para situaciones donde se hayan obtenido fracasos en al menos 2 a 3 ocasiones terapéuticas. La rifabutina es un medicamento que presenta menos del 1% de resistencia al *Helicobacter pylori*, pero presenta un elevado costo, difícil obtención y potenciales efectos adversos con una media del 22% de los pacientes que lo ingieren, siendo su efecto adverso más temido la mielotoxicidad (leucopenia y trombocitopenia) aunque

usualmente es transitoria. Resultados obtenidos demostraron una eficacia superior al 90%, al utilizar su esquema triple y cuádruple.

El esquema triple consta de:

- Amoxicilina 1 gramo 2 veces por día
- Rifabutina 150 mg 2 veces por día
- IBP 2 veces por día
- Puede convertirse en cuádruple al añadirse Subsalicilato de bismuto y se indica 120 mg cada 6 horas o 240 mg cada 12 horas

Un estudio realizado por un grupo australiano que utilizó altas dosis de IBP (pantoprazol 80 mg cada 8 horas), amoxicilina (1 a 1,5 gramos cada 8 horas) y rifabutina (150 mg cada 12 horas) durante 12 días, demostró una eficacia del 90% al utilizar 1 gramo amoxicilina y 96% al utilizar 1,5 gramos de amoxicilina. Un ensayo clínico realizado en 2016 por Mori et al., que comparó 10 días versus 14 días de tratamiento triple con rifabutina, demostró que el uso por 14 días del esquema terapéutico aumenta en un 10% la eficacia (81% al utilizarlo por 10 días versus 91% al utilizarlo por 14 días), pero el aumento de días con esta terapia demostró menor tolerancia y mayor número de efectos adversos. (18,55,63)

Este esquema generalmente es utilizado como terapia de rescate o en la tercera línea de tratamiento, un estudio realizado por Ciccaglione en 2016, donde se utilizaron la terapia triple con rifabutina y la terapia cuádruple añadiendo bismuto en pacientes quienes recibían por tercera vez tratamiento erradicador contra *Helicobacter pylori* y realizaron examen de susceptibilidad, comparó la eficacia del esquema al añadir bismuto, demostrando un aumento del 30% frente a la terapia triple (66.7% terapia triple versus 99.6% terapia cuádruple). Lo que indica que la adición de bismuto es prometedora y permite mejorar las tasas de erradicación incluso en estos esquemas en pacientes quienes han recibido tratamientos previamente. (64)

b. Terapias con furazolidona

Es considerado un tratamiento de rescate, de tercera o cuarta línea, forma parte de las terapias cuadrúples por 14 días y es conformado por:

- Furazolidona 100 mg 3 veces al día
- Amoxicilina 500 mg 4 veces por día o 1 gramo 3 veces por día o si son alérgicos a la penicilina Tetraciclina 500 mg 4 veces por día

- Inhibidor de bomba de protones cada 12 horas
- Subsalicilato de bismuto 120 mg cada 6 horas o 240 mg cada 12 horas

Este esquema fue utilizado en Colombia y demostró una eficacia del 86% con amoxicilina y 91% con tetraciclina. Esta terapia es recomendable si se evidencia fracaso terapéutico previo en 1 a 2 ocasiones ya que las tasas de resistencia a tetraciclinas y amoxicilina son bajas o inexistentes y al añadir bismuto se potencia la eficacia antibiótica. Los efectos adversos de este medicamento son frecuentes, pero han demostrado ser de origen gastrointestinal como náuseas, vómitos o malestares gastrointestinales; previamente se especulaba que tuviera efectos oncogénicos por lo que se desaconsejaba su uso, pero recientemente la OMS en su Agencia Internacional de Investigación de Cáncer (IARC) la declaró categoría III (No cancerígeno para humanos) lo que indica que puede ser utilizado con seguridad. (36,43)

c. Adición de bismuto a terapias triples

El aumento de resistencia desarrollado por *Helicobacter pylori* a claritromicina, metronidazol y levofloxacino ha disminuido la eficacia de sus esquemas terapéuticos previos, pero la adición de bismuto ha ayudado a solventar esta problemática. Frente a cepas multirresistentes se indica que el uso de bismuto y altas dosis de inhibidores de bomba de protones con la adición de dos antibióticos (amoxicilina, metronidazol, tetraciclinas) administrados adecuadamente han obtenido buenas tasas erradicadoras. El primer ensayo clínico realizado en 2013 por Liang et al., demostró tasas de recuperación superiores al 90% frente a cepas multirresistentes. (65) Otro estudio realizado por Chen, et al (2016) demostró en personas con fallo terapéutico que recibieron al menos dos tratamientos erradicadores previos, que al indicar IBP, bismuto y metronidazol a dosis altas por 14 días y aleatorizando el uso de amoxicilina 1 gramo cada 8 horas o tetraciclina 500 mg cada 6 horas; se obtuvo una eficacia mayor al 90% en ambos esquemas terapéuticos, pero mejor tolerado el uso de amoxicilina y con mayor cumplimiento terapéutico. (66)

d. Sustitución de IBP por Vonoprazan

En vista del aumento de resistencias antibióticas desarrolladas por *Helicobacter pylori*, la disminución de la eficacia de las terapias y nuevos estudios que han demostrado que existen metabolizadores rápidos de inhibidores de bombas de protones, se encontró una nueva opción

terapéutica que sustituiría a los IBP: el Vonoprazan. Éste actúa como inhibidor de la bomba de Na⁺ K⁺ ATPasa e in vitro demostró ser 350 veces más potente que lansoprazol. Además de ser más estable en la cavidad gástrica, obteniendo un efecto inmediato y más prolongado que sus antecesores, un metabolismo independiente del CYP2C19 que le permite no depender de variaciones alélicas que disminuyan su eficacia o tiempo de duración y además con menos efectos adversos. Por lo que puede ser indicado en cualquier terapia ya sea triple o cuádruple, con o sin bismuto que aumentara su eficacia. Este fármaco actualmente está aprobado en Japón, pero no por la Food and Drug Administration (FDA), por lo que faltan estudios que demuestren su eficacia en regiones occidentales y latinoamericanas. (36,41,42)

2.3 Resistencias desarrolladas por H. pylori

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el 2050 habrá 10 millones de muertes debido a la resistencia antimicrobiana (RAM). La RAM se define como “*La capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de los antibióticos*” (67). Ésta se origina cuando los microorganismos mutan o sufren cambios al verse expuestos a los antimicrobianos, resultando en que los medicamentos se vuelvan ineficaces y que las infecciones persistan en el organismo; generando consecuencias por la enfermedad o aparición de formas graves, el riesgo de propagación a otras personas y aumentando la dificultad de brindar un tratamiento efectivo. Como consecuencia de la farmacoresistencia generada en los últimos años, las infecciones son más difíciles de tratar. Además, la OMS indica que cada día hay menos opciones terapéuticas para diversos microorganismos, por ende, la inversión en investigación y en desarrollo de nuevos medicamentos va en aumento, este fenómeno se ha convertido en una crisis global y Guatemala no es la excepción.

La OMS recopila los datos de resistencia antimicrobiana a nivel mundial y los agrega a la información previa siguiendo definiciones estandarizadas para su organización. En 2017 se creó el programa de Vigilancia Global de la Resistencia Antimicrobiana (GLASS), donde se categorizó al H. pylori como microorganismo de alta prioridad debido a la resistencia antibiótica desarrollada en los últimos años. Actualmente existen múltiples consensos y guías sobre Helicobacter pylori, las de mayor importancia son el consenso de Maastricht V/Florence realizado en 2017 y las Directrices Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología (OMG) del año 2021. Como se mencionó anteriormente, el consenso de Maastricht es una conferencia realizada cada 4 a 5 años, donde se reúnen expertos en H. pylori de todo el mundo para analizar y dictaminar

los nuevos aspectos sobre el microorganismo, su detección y tratamiento. Las directrices de la OMS están conformadas por un equipo de expertos a nivel mundial, quienes se reúnen para analizar y revisar la evidencia y guías actuales para resumir las mejores prácticas y recomendaciones que puedan ser aplicadas a nivel global. A pesar de que su contenido es extenso y valioso, no cuenta con suficiente información acerca de algunos territorios a nivel mundial, por lo que se debe reunir contenido de otros estudios, a veces locales, que puedan orientar hacia mejores opciones terapéuticas. Estos estándares proporcionan al médico tratante información relevante y novedosa que le permiten analizar y elegir la mejor terapia para su paciente. (47, 54, 67)

No se tienen datos exactos de la distribución de resistencia antibiótica o sus efectos clínicos, por lo que en 2017 Savoldi et al., realizó una revisión sistemática y metaanálisis de prevalencia de resistencia antimicrobiana en las regiones de la OMS, para conocer la distribución de resistencia antibiótica y la falla terapéutica de antibióticos usados contra *H. pylori*. Este estudio demostró que la resistencia de la bacteria contra el metronidazol, claritromicina y levofloxacino es mayor al 15% a nivel mundial, lo cual representa un grave problema, ya que los tres medicamentos forman parte de terapias empíricas utilizadas globalmente. En 6 de regiones continentales, demostró que la resistencia antibiótica a claritromicina era de 11.1% en Europa y 29.3% en las Américas. La resistencia del metronidazol fue mayor al 15% en todos los continentes (África 92%, América 44%, Asia 37% y Europa 17%) y la resistencia a levofloxacino es mayor a 15% en todos los continentes, excepto en Europa donde presentó un 24%. La resistencia a tetraciclina y amoxicilina demostró ser menor al 10% a nivel mundial. Un metaanálisis de Camargo (2014) sobre la resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori* en Latinoamérica demostró que, las tasas de resistencia antibiótica fueron de: claritromicina (12%), metronidazol (53%), fluoroquinolonas (15%), amoxicilina (4%) y tetraciclina (6%), respectivamente. (11) En Guatemala no existen suficientes investigaciones al respecto, sin embargo, en un estudio comparativo realizado en 2012 y 2013 se reportaron resistencias antibióticas a algunos fármacos como metronidazol y claritromicina de hasta un 42%. (14)

Según el consenso de Maastricht V/ Florence la resistencia a la claritromicina disminuye la eficacia de la terapia triple y secuencial, la resistencia al metronidazol disminuyó la eficacia de la terapia secuencial y la resistencia dual de metronidazol y claritromicina ha demostrado una disminución de la eficacia contra las terapias secuencial, híbrida y concomitante (54)

2.4 Líneas de tratamiento

A nivel mundial existen diversos esquemas de tratamiento erradicadores de *Helicobacter pylori*, ninguno es 100% efectivo o aplicable globalmente; pero para que sea considerado efectivo, debe de presentar una tasa de curación mayor al 90%. Se han llevado a cabo múltiples revisiones y guías clínicas para orientar el tratamiento erradicador de *H. pylori* óptimo. Sin embargo, debido a las mutaciones y adaptaciones que ha sufrido la bacteria, así como la evolución del ser humano y las determinantes sociales de cada territorio, resulta complicado que estas guías sean aplicables de forma generalizada. Es de suma importancia que los estándares puedan ser adaptados a nivel local. Sin embargo, en países (generalmente en vías de desarrollo) con mayor prevalencia de la infección por *H. pylori*, no se cuenta con datos epidemiológicos actualizados y, por lo tanto, la erradicación del agente patógeno resulta todo un reto. Idealmente, los esquemas terapéuticos deben de escogerse guiándose por estudios locales (si hay disponibles), comparación de datos y en el conocimiento de los expertos; al no contar con dicha información, se recomienda que se inicie el tratamiento de forma empírica, como se menciona en los apartados subsiguientes. Los esquemas terapéuticos empíricos se clasifican en primera, segunda, tercera y cuarta línea. La elección del tratamiento debe ser basada por la resistencia antibiótica local del *H pylori*, se ha demostrado que si se brinda un tratamiento por esta vía se obtiene mayor efectividad; pero en lugares donde no existe suficiente información como es el caso de Guatemala, se deben de guiar los tratamientos por tasas de resistencia regionales o comparaciones con países vecinos como México. Las diferentes líneas de tratamiento están desarrolladas para poder ofrecer un tratamiento diferente en caso de falla terapéutica, además, se ha evidenciado que existen múltiples formas de potenciar la eficacia de un tratamiento erradicador de *H pylori*. (2,47)

2.4.1 Tratamiento de primera línea

Es el esquema terapéutico que se administra por primera ocasión. La elección de este esquema debería depender del patón de resistencia local, de las tasas de erradicación y de pruebas de susceptibilidad. Cuando se realiza de esta forma, se ha evidenciado resultados excelentes en la erradicación de la bacteria de 94.7% y 96.4%, en comparación con los bajos resultados que ofrecen las terapias empíricas con 71.9% y 73.2%. (17,43)

Según el último consenso de Maastricht V/ Florence publicado en 2022 cuando la resistencia a claritromicina sea baja (<15%) se puede utilizar la terapia triple convencional. Si es

alta (>15%) se puede utilizar la terapia cuádruple con bismuto o sin bismuto o la terapia triple con levofloxacino, dependiendo de las otras resistencias locales demostradas. Cuando la resistencia a claritromicina es alta y baja al metronidazol se puede utilizar terapia triple con metronidazol. Esto es recomendado en algunas áreas geográficas como Asia. En áreas de alta resistencia a claritromicina (>15%) pero baja o intermedia de metronidazol (<40%) se recomienda la terapia cuádruple con o sin bismuto. En regiones de resistencia duales altas a claritromicina y metronidazol se recomiendan las terapias cuádruples con bismuto, evitando incluir claritromicina y metronidazol dentro de los esquemas. En regiones con altas tasas de resistencia a claritromicina (20% a 40%) y metronidazol (>60%) se recomiendan las terapias cuádruples con bismuto que contengan una combinación de 2 antibióticos (furazolidona, tetraciclinas, metronidazol, amoxicilina o rifabutina) demostrando tasas erradicadoras mayor al 90% en cepas multirresistentes a claritromicina, metronidazol y levofloxacino. Si el bismuto no está disponible en áreas de alta resistencia “duales” a claritromicina y metronidazol se recomienda levofloxacino, rifabutina y altas dosis de amoxicilina e IBP como esquemas que deben ser considerados. Si las tetraciclinas no están disponibles en áreas duales de alta resistencia a claritromicina y metronidazol se recomiendan terapias cuádruples con bismuto que contengan combinaciones de furazolidona más metronidazol o amoxicilina más metronidazol, así como la terapia cuádruple con levofloxacino o terapia cuádruple clásica con bismuto que contiene claritromicina. (44, 54)

Cuando la resistencia es mayor al 20% se debe considerar añadir bismuto y utilizarla como terapia cuádruple. Si la resistencia al metronidazol es mayor al 40% se recomiendan terapias cuádruples con bismuto. (31) En pacientes alérgicos a la penicilina se debe recomendar el uso del esquema cuádruple con bismuto clásica o con levofloxacino. (44, 54)

2.4.2 Tratamientos de segunda o tercera línea

Después de haber administrado un tratamiento de primera línea, se realiza una prueba de antígeno fecal o la prueba de aliento. El consenso de Maastricht V/Florence considera la prueba de antígeno fecal como una alternativa para el diagnóstico de erradicación post tratamiento. Si ésta continúa positiva, entonces se considera que la terapia ha fracasado. Cuando fracasa el tratamiento de primera línea, el de segunda o tercera línea debe de escogerse entre los esquemas que no posean los antibióticos utilizados previamente (en la primera línea). Así mismo, debe suceder si la segunda línea fracasa. (43) Tal como indica la Asociación de Gastroenterología Mexicana (AMG), si el tratamiento erradicador empírico de primera línea falla, debería de estudiarse la susceptibilidad antimicrobiana de la cepa mediante endoscopía y toma de muestra

y cultivo. Pero debido a que estos estudios no están al alcance de la población en general, sus altos costos en hospitales privados y que no están disponibles en todas las regiones; se debe de continuar con el uso de terapias según el patrón de resistencia local y la exposición previa a antibióticos. (20,44,54,56)

Después del fallo de terapia cuádruple o triple sin bismuto, se aconseja utilizar una terapia cuádruple con bismuto sin repetir antibióticos. Después del fallo de la terapia cuádruple clásica con bismuto, se puede utilizar una terapia cuádruple con levofloxacino. En casos de áreas de alta resistencia a levofloxacino, la combinación de bismuto con otro antibiótico debe ser una opción, debe ser un esquema cuádruple que incluya dosis altas de amoxicilina, IBP, bismuto y un segundo antibiótico que no se haya utilizado en el primer esquema. (44,54)

2.4.3 Tratamientos de rescate

Si ocurre fracaso en 3 ocasiones de tratamiento erradicador de H pylori se debe de analizar cuidadosamente la indicación de erradicación. Si ha ocurrido esto y no se ha realizado un estudio de susceptibilidad, se sugiere realizar para poder obtener una mayor eficacia terapéutica individual. Los esquemas de tratamiento de cuarta línea deben utilizarse cuando tres tratamientos han fallado previamente. Los antibióticos utilizados en estos esquemas son furazolidona o rifabutina. El esquema con rifabutina ha demostrado una buena tasa de curación al utilizarse en terapia cuádruple con bismuto, ya que ha demostrado una mayor eficacia (>90%). (36, 43)

2.5 Recomendaciones de primera línea para Guatemala

En Guatemala no se cuenta con estudios o investigaciones de susceptibilidad antibiótica que establezcan tratamientos empíricos erradicadores de Helicobacter pylori. Ante esta problemática, el médico tratante debe guiarse por terapias empíricas que puedan aplicarse localmente. Según la evidencia demostrada previamente, los pobladores guatemaltecos poseen varias características que deben ser tomadas en cuenta previo a recibir un tratamiento erradicador, como ser metabolizadores rápidos de IBP de primera generación, poseer tasas mayores al 15% de resistencia a claritromicina y resistencia media al metronidazol (resistencia dual) según un estudio realizado en 2012 donde fue mayor al 42% para ambos fármacos. (14,43)

Si se compara Guatemala con México, que presentan muchas similitudes geográficas y multiétnicas, según el consenso mexicano de gastroenterología, se recomienda el uso de las terapias cuádruples durante 14 días, pudiendo considerar estas 2 opciones:

- Terapia cuádruple con bismuto
- Terapia cuádruple sin bismuto (concomitante)

Como se ha mencionado en los apartados previos, la terapia cuádruple con bismuto no se ve afectada por resistencia a claritromicina y la resistencia al metronidazol puede ser vencida con dosis mayores de 1,500 mg día. (44) Una tesis realizada en 2015 por Marino, en Guatemala se demostró que la terapia triple convencional tuvo una eficacia del 89% y 84%, en comparación de la terapia cuádruple secuencial que presentó una eficacia del 90% y 95%. La terapia secuencial no es recomendable según consensos internacionales por que posee pocos estudios y la dificultad del cambio de días de medicamentos disminuye el apego de los pacientes. Cabe mencionar de nuevo que según los consensos internacionales se reconoce como una terapia eficaz a las que presenten más del 90% de eficacia, por lo que este estudio coincide con los lineamientos previos indicando que ya no debe utilizarse la terapia triple convencional sino las cuádruples. Debido a que el grupo de investigación fue pequeño (195 participantes) y que no existen estudios recientes sobre comparaciones de tratamiento empíricos, se recomendaría basar los esquemas según los consensos internacionales y utilizar las terapias cuádruples con bismuto y concomitantes. (68) Según el consenso de Maastricht V/ Florence en 2022, las terapias cuádruples con bismuto deben ser consideradas las terapias de elección de primera línea en áreas de alta resistencia a claritromicina o de resistencias duales a metronidazol y claritromicina; como demostrado previamente, Guatemala posee resistencia dual, por lo que se recomendaría el uso de estas terapias. La terapia cuádruple concomitante (sin bismuto) debe ser la terapia de elección, ya que ha demostrado ser la terapia con mejor eficacia a pesar de las resistencias antibióticas. (54)

2.6 ¿Cuándo saber si el paciente está curado?

Ningún esquema erradicador es 100% efectivo, por lo que se debe de realizar un estudio de seguimiento para conocer si el paciente fue curado. Cuando se proporciona un tratamiento para la infección por *H. pylori* se debe confirmar que se erradicó a través de una prueba de aliento, endoscopía digestiva o por antígeno fecal; estas pruebas deben arrojar un resultado negativo o

encontrarse ausente la bacteria. La prueba de aliento se debe realizar al menos dos semanas después de haber suspendido el IBP y 4 semanas después de haber terminado el tratamiento.

En caso de obtener resultado positivo en las pruebas de antígeno fecal o de aliento, se debe de indicar un tratamiento de segunda o tercera línea; y en caso de presentar un resultado positivo en más de tres ocasiones, se recomienda referir a especialista y realizar un estudio de PCR y/o cultivo de biopsia gástrica para identificar la susceptibilidad/resistencia antibiótica. (56)

2.7 Estrategias para aumentar la eficacia del tratamiento empírico

Existen algunas recomendaciones que pueden implementarse para aumentar la eficacia del tratamiento empírico, como las siguientes: (55, 69)

- a) Guiarse por las tasas de resistencias locales, se ha evidenciado que el tratamiento de *Helicobacter pylori* ha cambiado en diferentes regiones, debido a los cambios de resistencias antibióticas desarrolladas por la bacteria. Por lo que los consensos internacionales evidencian que los tratamientos presentan tasas de curación más altas cuando se guían por estudios locales de resistencia.
- b) Utilizar dosis altas de IBP, lo que generara una máxima inhibición acida. además de la implementación del vonoprazan como sustituyente de los IBP convencionales, que ha demostrado buenos resultados pero que todavía sigue en investigación para su aval.
- c) Adición de bismuto en las terapias triples, convirtiéndolas en cuádruples. Como demostramos previamente el bismuto es un antimicrobiano que no ha demostrado resistencias y al añadirse a las terapias triples aumenta su eficacia.
- d) No repetir antibióticos, en especial claritromicina y levofloxacina. La resistencia al metronidazol es vencida al utilizar dosis iguales o mayores a 1500 mg por día.
- e) Aumentar la duración de los tratamientos a 14 días, ya que se ha evidenciado que el uso de las terapias triples y cuádruples por 2 semanas ha demostrado mejores tasas de erradicación.
- f) En los últimos años también se ha considerado utilizar probióticos dentro de las terapias de erradicación de *H pylori*, ya que ha demostrado beneficios aumentando su eficacia y disminuyendo los efectos adversos, aumentando el apego al tratamiento. (36,48)

Tabla 2: Resumen de los esquemas terapéuticos (fármacos, dosis y duración) recomendados según los últimos consensos internacionales para la erradicación de *Helicobacter pylori* (44,54)

Terapia	Descripción	Días de tratamiento
Terapia cuádruple con bismuto	Inhibidor de bomba de protones (2 veces por día, cada 12 horas) Tetraciclina 500 mg (Cuatro veces por día, cada 6 horas) Metronidazol 500 mg (Tres veces por día, cada 8 hrs) Subsalicilato de bismuto 120 mg (4 veces por día, cada 6 horas) o 240 mg (2 veces por día, cada 12 horas)	14 días
Terapia cuádruple con levofloxacino	Inhibidor de bomba de protones (2 veces por día, cada 12 horas) Amoxicilina 1 gramo (2 veces por día, cada 12 horas) ó Metronidazol 500 mg (3 veces por día, cada 8 horas) si son alérgicos a la penicilina. Levofloxacino 500 mg (1 vez al día) Subsalicilato de bismuto 120 mg (4 veces por día) o 240 mg (2 veces por día)	14 días
Terapia cuádruple concomitante	Inhibidor de bomba de protones (2 veces por día, cada 12 horas) Amoxicilina 1 gramo (2 veces por día, cada 12 horas) Claritromicina 500 mg (2 veces por día, cada 12 horas) Metronidazol 500 mg (3 veces por día, cada 8 horas)	14 días
Terapia cuádruple con rifabutina	Inhibidor de bomba de protones (2 veces por día, cada 12 horas) Amoxicilina 1000 mg (2 veces por día, cada 12 horas) o Metronidazol 500 mg (3 veces por día, cada 8 horas) si son alérgicos a la penicilina. Rifabutina 150 mg (2 veces por día, cada 12 horas) Subsalicilato de bismuto 120 mg (4 veces por día) o 240 mg (2 veces por día)	14 días

Fuente: Elaboración propia

2.8 Vacunación

Como se ha demostrado previamente, el *H. pylori* puede generar un amplio espectro de enfermedades, pero su principal consecuencia es el cáncer gástrico, el cual globalmente es el tercer tipo de cáncer con mayor mortalidad; esta es la principal razón por la que la vacunación es requerida. Actualmente se encuentran pocos avances para el desarrollo de una vacuna para la prevención de *H. pylori*. Hay muchas interrogantes acerca de la vacunación, todavía se plantea si se dará de forma profiláctica o terapéutica y la edad a la que podrá ser suministrada. Se indica que se recomendaría colocar después de los 5 años. Un estudio realizado en China en 2015 por Zeng, en niños de 6 a 14 años donde se administraron vacunas orales profilácticas en 3 dosis, demostró una eficacia del 71.8% y pocos efectos adversos (7%). Esta vacuna se encontraba en Fase III, pero fue descontinuado su estudio.

Actualmente solo se encuentra una vacuna en estudio (completando Fase I), llamada Imevax/IMX101, que actúa neutralizando los mecanismos de defensa del *H. pylori* y desactiva el factor bacteriano que inhibe la respuesta inmune; como resultado el sistema inmune reconocerá la bacteria y la podrá eliminar. Actualmente se encuentran otras vacunas, pero están en desarrollo y en fases muy tempranas, en su mayoría de pequeñas compañías o instituciones académicas. No existe la posibilidad de disponer a corto plazo de una vacuna en contra de *H. pylori*, sin duda alguna suena muy prometedor tener al alcance esta medida. Sin embargo, el resultado de ésta todavía es remoto. (70,71)

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS

El proceso de salud-enfermedad, está determinado no solo por características propias del ser humano o del patógeno, sino que también influyen factores ambientales, socioeconómicos, culturales, familiares y psicológicos. Para comprender este proceso, es necesario visualizar al paciente de forma integral y estar conscientes que todo su entorno tiene un impacto en la salud, ya sea de forma negativa o positiva; y la enfermedad por *Helicobacter pylori* no es la excepción a esta regla.

Han pasado casi 40 años desde el descubrimiento de *H. pylori* y todavía sigue siendo un desafío su erradicación. Esta bacteria consta de múltiples características que mejoran su supervivencia en el entorno gástrico y por lo tanto su erradicación se convierte en todo un reto para los profesionales, algunas de ellas son: ser un bacilo gram negativo, con forma helicoidal (de ahí su nombre) que puede convertirse hacia una forma cocoide cuando las condiciones de su entorno son desfavorables. Mientras que su morfología espiral y sus flagelos le permiten moverse dentro del medio gástrico, su configuración cocoide le permite colonizar e invadir la mucosa. Cabe mencionar también que tiene la facultad de crear una biopelícula a su alrededor que puede aumentar su resistencia hacia la terapia antibiótica y disminuir las tasas de erradicación. Además, resulta interesante la capacidad que tiene *H. pylori* para defenderse, al neutralizar el ambiente ácido del estómago a través de la expresión de ureasa, la cual hidroliza la urea y libera amonio.

La infección por *Helicobacter pylori* resulta un importante problema sanitario a nivel mundial, ya que es causante de múltiples enfermedades pépticas y extra gástricas, además de ser el principal factor predisponente (de 5 a 8 veces más) para el desarrollo de cáncer gástrico. La evolución de los tratamientos para la erradicación de *Helicobacter pylori* durante los últimos años ha logrado disminuir la prevalencia de la infección y las enfermedades asociadas. Sin embargo, la eficacia de éstos se ve comprometida debido al aumento de las resistencias antibióticas desarrolladas a nivel mundial. Aunque las resistencias antibióticas no son la única razón por la que falla un tratamiento de erradicación, siguen representando el factor principal.

Sin duda, otros factores importantes que influyen en el fracaso del tratamiento incluyen la falta de prevención sobre todo en territorios en los que la prevalencia de la enfermedad es elevada. Se considera que hay diferentes acciones que pueden encaminarse hacia la prevención de la infección por *H. pylori*. Para ello, es importante mencionar nuevamente las causas que

probablemente constituyan un problema más serio que las capacidades intrínsecas de la bacteria como tal, entre ellas están: las vías de transmisión conocidas, las condiciones ambientales, el uso inadecuado y desmedido de antibióticos, la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente y situaciones especiales como se comentan a continuación.

En cuanto a las vías de transmisión conocidas, tal como se mencionó al inicio de este estudio, los países en vías de desarrollo tienen mayor riesgo ya que es más probable que la bacteria se transmita a través de agua y alimentos contaminados. Guatemala no es la excepción, ya que como es bien sabido, es un país en el que la economía informal predomina y las ventas de comida son cada vez más comunes. En este sentido, la estrategia de prevención podría dirigirse hacia la educación en salud de toda persona que manipule alimentos, desde amas de casa, dependientes de restaurantes, cocineros, vendedores ambulantes de comida, etc. Además, de insistir en las buenas prácticas de higiene como el constante lavado de manos, evitar compartir utensilios, evitar el consumo de vegetales crudos, entre otros.

El agua contaminada y las condiciones deficientes de saneamiento e higiene también representan un grave problema. El agua disponible para el consumo humano se ve limitada por los costos (en el caso del agua embotellada) y la poca accesibilidad sobre todo en aquellas poblaciones que viven en pobreza y pobreza extrema, lo que les obliga a consumir agua no tratada y estar propensos no solo a contraer *H. pylori*, sino cualquier otra enfermedad transmitida por el agua. Las comunidades guatemaltecas que habitan cerca de una fuente hídrica (ríos, lagos, etc.) son quienes probablemente se encuentren más vulnerables, ya que utilizan estos medios para nadar, lavar, cocinar, entre otras. La implementación de programas educativos sobre cómo potabilizar el agua en casa (filtrar y hervir), así como el análisis de la calidad de estas fuentes y su adecuado tratamiento por parte de las autoridades ambientales, podrían constituir también una medida preventiva importante contra la infección por *H. pylori*.

Así mismo, el uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos ha constituido un serio problema para el manejo de enfermedades infectocontagiosas. Es un hecho que tanto la automedicación como el manejo inadecuado del paciente en el primer nivel de atención en salud, reflejan un riesgo mayor para el desarrollo de resistencias antimicrobianas. Tal es el caso de Guatemala, en donde se ha restringido la venta libre de antibióticos, en virtud de disminuir el fracaso de estos medicamentos debido a alta resistencia que se ha evidenciado. Sin embargo, queda un camino largo por recorrer, ya que, a pesar de contar con dicha restricción, no se ha logrado establecer por completo. Las actividades de promoción de salud y prevención de enfermedad deberían incluir las graves consecuencias que trae consigo la automedicación.

Además, sería fructífero entablar una iniciativa que eduque al personal de salud de primer contacto en cuanto al diagnóstico y manejo oportuno de la infección por *H. pylori*, que se actualice constantemente en los consensos y guías internacionales sobre el tratamiento, para proveer una atención de calidad, evitar prácticas incorrectas, prevenir la saturación del sistema de salud, garantizar la erradicación del patógeno y con ello lograr, no solo la salud del paciente, sino disminuir el riesgo de desarrollo de cáncer gástrico.

Durante décadas, la terapia triple clásica (estándar) fue seleccionada como tratamiento de elección (primera línea), pero debido a la resistencia antimicrobiana desarrollada por *Helicobacter pylori* a nivel global, se ha impulsado la búsqueda de nuevos medicamentos y terapias que puedan brindar una mayor eficacia en la actualidad, tales como el advenimiento de las terapias cuádruples y la prolongación de días de tratamiento. Como se ha mencionado durante el desarrollo de este estudio, la erradicación de *H. pylori* requiere el uso de al menos dos o más antibióticos (amoxicilina, claritromicina, metronidazol, levofloxacino, entre otros) y la adición de coadyuvantes. En este escenario, la adherencia hacia el tratamiento puede verse afectada debido a la frecuencia y la durabilidad del consumo, así como a los efectos adversos que pueden provocar sobre todo el uso de múltiples antimicrobianos. Es importante, como parte del tratamiento integral, que el médico tratante profundice sobre la necesidad de cumplir con la terapia farmacológica como indicada, de modo tal, que se garantice el éxito en la erradicación de la bacteria y la disminución en las tasas de resistencia antimicrobiana.

Entre otros factores que interfieren en el éxito de la erradicación de *H. pylori* en el contexto guatemalteco, están: la escasez de estudios de prevalencia en todo el territorio y en cada región, ya que, al no contar con una información precisa, no se pueden establecer estrategias para la prevención o bien, para el tratamiento masivo de la infección; escasez de estudios de susceptibilidad y de resistencias locales, la falta de acceso a la atención en salud privada (por costos) y pública (por saturación del sistema) que interfiere en el diagnóstico oportuno; el desconocimiento en la población guatemalteca sobre las repercusiones en salud que puede traer consigo la infección por la bacteria; la falta de métodos diagnósticos asequibles y confiables; el desinterés de las autoridades gubernamentales por mejorar el Sistema de Salud de Guatemala; entre otros.

Dicho lo anterior, está claro que la infección por *Helicobacter pylori* y su fracaso en la erradicación, no depende solo de las características del agente patógeno, del portador o del tratamiento indicado; más bien es el resultado de una combinación multifactorial. Por lo que no se debe minorizar el rol que juegan los determinantes sociales, ambientales, económicos y

educativos. Por el contrario, resulta imprescindible apostarle, desde estos enfoques, al tratamiento integral de la infección por H. pylori en conjunto con la parte médico-científica. La participación de un equipo multidisciplinario podría representar el inicio de una nueva era en cuanto al abordaje terapéutico de esta enfermedad, que tenga el potencial de mejorar las cifras actuales relacionadas a la erradicación de la bacteria, la disminución de las tasas de prevalencia de la infección por H. Pylori y de mayor importancia, la reducción en la incidencia de cáncer gástrico.

CONCLUSIONES

El rol del *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica resulta sumamente preocupante, no solo por su participación directa sobre la enfermedad péptica, sino también por su relación con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico. Además, su astucia para evadir los sistemas de defensa del huésped, así como la capacidad de incrementar la resistencia antimicrobiana a través de diferentes mecanismos, representan un gran desafío para su tratamiento y erradicación. Las investigaciones sobre la prevalencia de la infección por *H. pylori*, demuestran que más de la mitad de la población a nivel mundial son portadores del microorganismo, y Guatemala no es la excepción ya que la prevalencia en la población adulta guatemalteca se encuentra mayor al 65%, esto derivado de las condiciones socioeconómicas y ambientales del país.

Actualmente, el cáncer gástrico provoca más de un millón de muertes a nivel mundial y el riesgo de padecerlo es de 5 a 8 veces mayor en aquellos que son portadores de la enfermedad por *Helicobacter pylori*, por lo que su erradicación en la población adulta es fundamental. Sin embargo, el aumento en las tasas de resistencia antimicrobiana ha conducido a un retraso en los intentos por su tratamiento y posterior erradicación. Es por lo que el estudio y la actualización en los esquemas terapéuticos resultan sumamente importantes.

Durante mucho tiempo, el tratamiento de elección para la erradicación de *Helicobacter pylori* se basó en el uso de tres medicamentos (terapia triple clásica), los cuales incluían claritromicina, amoxicilina y un inhibidor de la bomba de protones por 7 a 14 días. Sin embargo, debido al incremento de la resistencia a la claritromicina, se ha impulsado la búsqueda de nuevos esquemas terapéuticos o nuevos fármacos que aporten una mayor eficacia. Actualmente existen diferentes terapias como descritas anteriormente, de las cuales, las terapias cuádruples con bismuto han demostrado tener mejor eficacia como tratamiento erradicador, aunque cabe resaltar que, debido a la duración y efectos adversos propios de los medicamentos, el apego del paciente puede verse afectado e influir en el fracaso o éxito del tratamiento.

Para elegir adecuadamente el tratamiento a implementar, deberían realizarse pruebas de susceptibilidad antibiótica. Los métodos más eficaces son los cultivos de biopsias gástricas y la cadena en reacción de polimerasa. Sin embargo, estos suelen ser invasivos para el paciente tienen un costo elevado y no están disponibles en todas las regiones, por lo que las guías internacionales recomiendan que la elección de la terapia esté basada en estudios de resistencias locales, sobre todo en aquellos países con bajos recursos.

Los esquemas que se han desarrollado a lo largo del tiempo demuestran diferentes tasas de curación, pero múltiples esquemas no presentan suficientes investigaciones o información que avalen su uso a nivel mundial. Los esquemas convencionales como la terapia triple clásica ya no deben ser recomendados debido a la resistencia a claritromicina desarrollada a nivel mundial. Existen diversos consensos y guías que demuestran nuevos esquemas con buena eficacia, como el uso de la terapia cuádruple concomitante (sin bismuto). Existen tres tipos de terapias cuádruples con bismuto, estos esquemas son una opción importante de tratamiento a nivel global, en especial en regiones con altas tasas de resistencia a claritromicina. El uso de terapia cuádruple con levofloxacino ha demostrado buenos resultados y puede utilizarse en regiones con tasas bajas de resistencia a las quinolonas. Existen algunas estrategias que pueden implementarse para aumentar la eficacia del tratamiento empírico, como utilizar dosis altas de IBP, no repetir antibióticos, usar terapias con bismuto y prolongar a 14 días el tratamiento.

En Guatemala no se cuenta con estudios, guías o investigaciones de susceptibilidad antibiótica locales que sirvan como guías para brindar tratamientos empíricos de erradicación de *Helicobacter pylori*. Ante esta problemática debemos guiarnos por terapias empíricas que puedan aplicarse localmente. Los pobladores guatemaltecos poseen varias características que deben ser tomadas en cuenta previo a recibir un tratamiento de erradicación, como ser metabolizadores rápidos de IBP de primera generación, poseer tasas mayores al 15% de resistencia a claritromicina y resistencia media al metronidazol. Las terapias recomendadas según diversas guías e investigaciones de resistencia regional y la comparación con México son las terapias cuádruples con bismuto asociado a dosis altas de IBP, ya que evidencian tasas óptimas de erradicación (>90%).

RECOMENDACIONES

Este documento puede utilizarse de base para diseñar estudios experimentales que evalúen el uso de las terapias cuádruples con bismuto y evidencien su efectividad en la población guatemalteca, así como el uso de la terapia cuádruple concomitante (sin bismuto) y su efectividad. Así mismo se recomienda el estudio de la susceptibilidad antibiótica que presenta el *Helicobacter pylori*, ya que no existen estudios locales de dicha categoría.

Se recomienda también que, en todo el territorio guatemalteco, se realicen estudios de prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y estudios sobre la resistencia antimicrobiana desarrollada por ésta hacia los antibióticos comúnmente utilizados (amoxicilina, claritromicina, metronidazol y levofloxacino), que se categoricen de acuerdo con regiones y se establezca un plan para el tratamiento masivo y eficaz en la población guatemalteca.

Es necesario profundizar y llevar a cabo estudios que señalen el rol de los determinantes ambientales, socioeconómicos y educativos que repercuten en la epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* y en el fracaso en su erradicación, sobre todo en aquellos países en los que la prevalencia de la enfermedad es elevada y aún más, en aquellos en los que la incidencia del cáncer gástrico va en incremento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cadranel S, Oderda G, Koletzko S. Forty years of Helicobacter pylori in ESPGHAN. JPGN [en línea]. 2018 Abr [consultado 09 Jun 2022]; 6 (5): 65-67. Disponible en: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2018/04001/Chapter_5_1_3_Forty_Years_of_Helicobacter_pylori.10.aspx
2. Ôztekin M, Yilmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of Helicobacter pylori infection: clinical features, treatment, and nutritional aspects. Diseases [en línea]. 2021 [consultado 09 Jun 2022]; 9 (4): 66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8544542/pdf/diseases-09-00066.pdf>
3. [Giraldo Ramirez S. Infección por Helicobacter pylori, ¿a quién tratar?](#) [en línea]. En: XVII curso de actualización en medicina interna, retos clínicos en consulta externa; 2018 Abr; Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia; 2018. [consultado 09 Jun 2022] Disponible en: <https://docplayer.es/145576675-Xviii-memorias-curso-de-actualizacion-en-medicina-interna.html>
4. Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, et al. Helicobacter pylori virulence factors: mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. Cells [en línea]. 2021 [consultado 09 Jun 2022]; 10 (27): 1-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824444/pdf/cells-10-00027.pdf>
5. Pizarro M, Riquelme A. Erradicación de Helicobacter pylori, consideraciones clínicas según la edad. Gastroenterol. Latinoam [en línea]. 2019 [consultado 25 Abr 2022]; 30 (1): 18-25. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2019s1000.04.pdf>
6. [Lara Icaza JD, Triana Castro CT, Fuenmayor Boscán A. Helicobacter pylori, esquemas de tratamiento y su efectividad en la actualidad. RECIAMUC \[en línea\]. 2020 Dic \[consultado 08 Feb 2022\]; 4 \(4\): 113-124](#) Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/575/899>
7. Tello GB, Wannan VI, Duarte AM, Guerra WO, Guerra IE, Ortiz AC, et al. Respuesta inmunológica a varias proteínas del H. pylori en pacientes guatemaltecos. CTS [en línea]. 2021 Jun [consultado 30 Mar 2022]; 8 (1): 82-9. Disponible en: <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes/article/view/824/782>
8. Peng FB, Graham DY. Helicobacter pylori: an update. Gastroenterology and endoscopy news [en línea]. 2020 [consultado 09 Jun 2022]. Nueva York: McMaho; 2020. Disponible en: https://www.gastroendonews.com/download/Hpylori_GENSE1020_WM.pdf
9. Fernandez-Botran R, Wellmann IA, Une C, Méndez-Chacón E, Hernández de Rodas E, 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. AJTMH. [en línea]. 2020 Abr [consultado 31 Mar 2022]; 103 (1): 260-265. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356412/pdf/tpmd190934.pdf>
10. Villalón A, Reyes D, Ortiz J, Gándara V, Díaz LA, Chahuán J, et al. Tratamiento y manejo

- de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol. Latinoam.* [en línea]. 2020 [consultado 02 Feb 2022]; 31 (3): 136-146. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.46613/gastrolat2020003-03.pdf>
11. Savoldi a, Carrara E, Graham D, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*; a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *HHS Public Acces.* [en línea]. 2018 Nov [consultado 01 Mar 2022]; 155 (5): 1372–1382. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6905086/pdf/nihms-1061638.pdf>
 12. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastrojournal* [en línea]. 2017 Abr [consultado 31 Mar 2022]; 153 (2): 420-429. Disponible en: <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2817%2935531-2>
 13. 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*. *Revista Médica Electrónica* [en línea]. 2019 Aug [consultado 08 Feb 2022]; 41 (4): 979-992. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v41n4/1684-1824-rme-41-04-979.pdf>
 14. Menéndez Morales DR, Chapas González RR, Ligorria Goicolea MR, Barrios Lupitou LC. Erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple estándar de primera línea. *CTS* [en línea]. 2018 Jul [consultado 03 Feb 2022]; 5 (1): 54-62. Disponible en: <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes/article/view/381/293>
 15. Organización Panamericana de la Salud. VII encuentro nacional de farmacovigilancia de la INVIMA: farmacovigilancia a los principales antibióticos utilizados para el tratamiento del *Helicobacter pylori*. PAHO. [en línea]. 2020 [consultado 01 Feb 2022]. Washington: OPS; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/eventos/vii-encuentro-nacional-farmacovigilancia-invima>
 16. Aroca Albiño JM, Vélez Zamora L. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes asintomáticos en Ecuador. *Rev Vive.* [en línea]. 2021 Mayo [consultado 10 Abr 2022]; 4 (11): 193-202. Disponible en: <http://www.revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/101/263>
 17. Jiménez Jiménez G. *Helicobacter pylori* como patógeno emergente en el ser humano. *Rev. Costarric* [en línea]. 2018 [consultado 09 Jun 2022]; 27 (1): 65-78. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v27n1/1409-1429-rcsp-27-01-65.pdf>
 18. Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. *Helicobacter pylori*: the past, present, and future in management. *Mayo Clin Proc* [en línea]. 2017 [consultado 09 Jun 2022]; 92 (4): 599-604. Disponible en: <https://www.mayoclinicproceedings.org/action/showPdf?pii=S0025-6196%2817%2930068-X>
 19. Sarem M, Corti R. Rol de las formas cocoides de *Helicobacter pylori* en la infección y la recrudescencia. *Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2016 [consultado 09 Jun 2022]; 39 (1): 28-35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570515001120>

20. Jiménez Atencio BY. *Helicobacter pylori*: vías de transmisión, métodos de detección y patologías asociadas en latinoamérica en los últimos 10 años [tesis Licenciatura en Tecnología Médica en línea]. Panamá: Universidad de Chiquirí, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas; 2021. [Consultado 09 Jun 2022] Disponible en: <https://jadimike.unachi.ac.pa/bitstream/handle/123456789/270/Tesis%20completa%20-%20Belkis%20Jime%CC%81nez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
21. Smith S, Fowora M, Pellicano R. Infections with *Helicobacter pylori* and challenges encountered in Africa. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2019 [consultado 09 Jun 2022]; 25 (25): 3183-3195. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626727/pdf/WJG-25-3183.pdf>
22. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* [en línea]. 2018 [consultado 09 Jun 2022]; 47 (7): 868-876. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apt.14561>
23. [Curado MP, Moura De Oliveira M, De Araújo Fagundes M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* \[en línea\]. 2019 \[consultado 05 Jul 2022\]; \(60\): 141-148.](#) Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877782119300281>
24. [Ladrón de Guevara L, Bornstein Quevedo L, González Huezo S, Castañeda Romero B, Costa FG, di Silvio López M. Erradicación de *Helicobacter pylori* en México con un esquema basado en levofloxacina versus la triple terapia estándar: resultados de un estudio clínico de fase iiib, abierto, aleatorizado, de no inferioridad. *RGMX* \[en línea\]. 2019 \[consultado 05 jul 2022\]; 84 \(3\): 274-283.](#) Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618301320>
25. Díaz 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, tecnología y salud* [en línea]. 2017 [consultado 09 Jun 2022]; 4 (2): 217-226. Disponible en: <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes/article/view/235/289>
26. Alam J, Sarkar A, Karmakar BC, Ganguly M, Paul S, Mukhopadhyay AK. Novel virulence factor dupA of *Helicobacter pylori* as an important risk determinant for disease manifestation: an overview. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2020 Ago [consultado 09 Jun 2022]; 26 (32): 4739-4752. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459207/pdf/WJG-26-4739.pdf>
27. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life* [en línea]. 2017 [consultado 09 Jun 2022]; 10 (2): 112-117. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467250/pdf/JMedLife-10-112.pdf>
28. Liu H, Chen YT, Wang R, Chen XZ. *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis, and pancreatic cancer risk. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2017 [consultado 09 Jun 2022]; 96 (33): e7811. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571714/pdf/medi-96-e7811.pdf>

29. Young Park J, Forman D, Agung Waskito L, Yamaoka Y, Crabtree JE. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-positive infections and global variations in gastric cancer. *Toxins* [en línea]. 2018 [consultado 09 Jun 2022]; 10 (4): 163. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5923329/pdf/toxins-10-00163.pdf>
30. Castaño-Llano R, Piñeres A, Jaramillo R, Molina S, Aristizábal F, Puerta JE. Cáncer gástrico de intervalo: un llamado a la atención y a la acción. *RGMX* [en línea]. 2022 [consultado 09 Jun 2022]; in press. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-S0375090621001221>
31. Moss SF. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2017 [consultado 09 Jun 2022]; 3 (2): 183-191. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331857/pdf/main.pdf>
32. Chmiela M, Karwowska Z, Gonciarz W, Allushi B, Stacek P, Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2017 [consultado 09 Jun 2022]; 23 (9): 1521-1540. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340805/pdf/WJG-23-1521.pdf>
33. 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 [consultado 09 Jun 2022]; 53 (3): 354-361. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5847180/pdf/535_2017_Article_1407.pdf
34. 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 Abr [consultado 09 Jun 2022]; 9 (4): 184–193. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390304/pdf/WJGO-9-184.pdf>
35. Li J, Perez Perez GI. Is there a role for the Non-*Helicobacter pylori* bacteria in the risk of developing gastric cancer? *Int. J. Mol. Sci* [en línea]. 2018 [consultado 09 Jun 2022]; 19 (5): 1353-1361. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983810/pdf/ijms-19-01353.pdf>
36. Muñoz Gost N. *Helicobacter pylori* y medicina basada en la evidencia [tesis de Doctorado en Medicina en línea]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina; 2019 [consultado 23 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/667358#page=1>
37. Arévalo Galvis A, Otero Regino WA, Ovalle Cellis GN, Rodríguez Gómez ER, Trespalacios Rangel AA. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: the first report of allele* 17. *Plos one* [en línea]. 2021 [consultado 23 Mayo 2022]; 16 (1): e0245401. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7840015/pdf/pone.0245401.pdf>
38. Xajil Ramos LY, Vargas Rosales RJ, Leiva del Águila MA. Distribución de polimorfismos asociados a metabolizadores pobres de CYP2C19 en cinco grupos poblacionales de Guatemala y su implicación en farmacovigilancia. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación; 2020 [en línea]. 2020 [consultado 23

- Mayo 2022]. Disponible en: <https://digi.usac.edu.gt/bvirtual/informes/puiis/INF-2019-20.pdf>
39. Zuluaga Arbeláez N, Ardila O, Guevara Casallas LG. Uso práctico de inhibidores de bomba de protones. Medicina UPB [en línea]. 2021 [consultado 23 Mayo 2022]; 41 (1): 61-66. Disponible en: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/7675/6850>
 40. Lubi R F, Vargas M S, Echeverría G A, Parada C A, Uribe M J, Díaz P LA, 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 [consultado 25 Mayo 2022]; 30 (1): 113-116. Disponible en: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2019n2000.05.pdf>
 41. Lorenzoni G MJ, Kutscher C S, González F MJ, Fuenzalida P M, Pizarro R M, Díaz P LA, et al. 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. Gastroenterol Latinoam [en línea]. 2020 [consultado 25 Mayo 2022]; 31 (2): 107-112. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.46613/gastrolat202002-09.pdf>
 42. Kiyotoki S, Nishikawa J, Sakaida I. Efficacy of Vonoprazan for helicobacter pylori eradication. Int Med Journal [en línea]. 2020 [consultado 25 Mayo 2022]; 59 (2): 153-161. Disponible en: https://www.istage.jst.go.jp/article/internalmedicine/59/2/59_2521-18/pdf-char/ja
 43. Morcillo Muñoz J, Otero Regino W, Gómez Zuleta M. Helicobacter pylori: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación? Rev Col Gastroenterol [en línea]. 2018 [consultado 27 Mayo 2022]; 33 (4): 437-447. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/314/278>
 44. Bosques Padilla FJ, Remes Troche JM, González Huevo MS, Pérez Pérez G, Torres López J, Abdo Francis JM, et al. IV consenso mexicano sobre Helicobacter pylori. Rev Gastro Mex [en línea]. 2018 [consultado 25 Mayo 2022]; 83 (3): 325-341. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/en-pdf-S2255534X18301087>
 45. Herráez López, A. Resistencia a Antibióticos en Helicobacter pylori. [tesis de Licenciatura en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia; 2018. [consultado 23 Mayo 2022]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANGELA%20HERRAEZ%20LOPEZ.pdf>
 46. Atehortúa Rendón JD, Martínez A, Pérez Cala TL. Descripción de la resistencia de Helicobacter pylori a seis antibióticos de uso frecuente en Colombia. Rev Col Gastroenterol [en línea]. 2020 [consultado 29 Mayo 2022]; 35 (3): 351-361. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v35n3/0120-9957-rcg-35-03-351.pdf>
 47. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, Cohen H, Ming Fock K, Gemilyan M, et al. Directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: Helicobacter pylori [en línea]. 2020 [consultado 30 Mayo 2022]; 155 (5): 1372-1382. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-spanish-2021.pdf>

48. Fernández Aller D. Papel de los probióticos como tratamiento coadyuvante en la erradicación de *Helicobacter pylori* [tesis de Licenciatura en Nutrición Humana y Dietética en línea]. España: Universidad de Valladolid; 2021. [consultado 23 Mayo 2022]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/48174/TFG-M-N2376.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
49. Klang E, Soffer S, Barash Y, Shachar E, Lahat A. Changes in helicobacter pylori treatment from discovery to nowadays: A high-level analysis of PubMed publications. *Clin Exp Gastroenterol* [en línea]. 2022 [consultado 31 Mayo 2022]; 18 (15): 51-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8939865/pdf/ceq-15-51.pdf>
50. Artigas Guix J, Martín Cantera C. Actualización en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* del adulto. *Catalun* [en línea]. 2017 [consultado 03 Feb 2022]; 28 (9) 67-73. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3333/BIT_2017_28_09_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y
51. Peña Gajate L, Bujanda Fernández L. Eficacia de erradicación del *Helicobacter pylori* en nuestro medio [tesis de Licenciatura en Medicina en línea]. España: Universidad del País Vasco, Facultad de Medicina y Odontología; 2017. [consultado 03 Jun 2022]. Disponible en: https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/30983/TFG_Pena_Gajate_Rev.pdf?sequence=1&isAllowed=y
52. Aruquipa Delgado M N. Terapia triple de 30 días frente a 10 y 14 días para erradicación del *Helicobacter pylori*: caja bancaria estatal de salud [tesis de Maestría en Farmacia Clínica en línea]. Bolivia: Universidad Mayor de San Andrés, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica; 2021. [consultado 03 Jun 2022]. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/bitstream/handle/123456789/25641/TM-2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
53. Viera Sosa PS. Efectividad de la terapia triple según esquema por 14 días en la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes del servicio de gastroenterología del Hospital III ESSALUD José Cayetano Heredia – Piura enero - diciembre 2017 [tesis de Licenciatura en Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Antenor Orrego, Facultad de Medicina Humana, Escuela de Medicina Humana; 2017. [consultado 03 Jun 2022]. Disponible en: <https://acortar.link/zkqDZh>
54. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/ Florence Consensus report. *Gut* *BMJ* [en línea]. 2017 [consultado 04 Jun 2022]; 66 (1): 6-30. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/66/1/6.full.pdf>
55. Molina Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl AG, Gisberth JP. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Latinoam* [en línea]. 2017 [consultado 06 Jun 2022]; 47 (1): 75-85. Disponible en: <https://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2017/Vol-47-N1/Vol47N1-2017.pdf>
56. Zuluaga Arbeláez N, Sierra EC, Guevara LG, Pérez Viana S. Estrategias terapéuticas para *Helicobacter pylori* en Colombia. *Rev CES Med* [en línea]. 2021 [consultado 07 Jun 2022];

35 (3): 244-256. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/6224/3502>

57. Delgado Sánchez J, García-Iglesias P, Titó L, Puig I, Planella M, Gené E, et al. Actualización en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2018 Abr [consultado 03 Feb 2022]; 41 (4): 272-80. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570518300104>
58. Liou JM, Chen CC, Fang YJ, Chen PY, Chang CY, Chou CK, et al. 14-day sequential therapy versus 10-day bismuth quadruple therapy containing high-dose esomeprazole in the first-line and second-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, non-inferiority, randomized trial. *Jou of Antimicrob Chemother* [en línea]. 2018 Sept [consultado 06 Jun 2022]; 73 (9): 2510-2518. Disponible en: <https://acortar.link/hUnk5B>
59. Hsu PI, Tsay FW, Graham DY, Tsai TJ, Tsai KW, Kao JY, et al. Taiwan acid-related disease (TARD) study group: equivalent efficacies of reverse hybrid and bismuth quadruple therapies in eradication of *Helicobacter pylori* infection in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2018 Mar [consultado 07 Jun 2022]; 16 (9): 1427-1433. Disponible en: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(18\)30328-8/fulltext#](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(18)30328-8/fulltext#)
60. Tsay FW, Wu DC, Yu HC, Kao SS, Lin KH, Cheng JS, et al. A randomized controlled trial shows that both 14-day hybrid and bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with moderate antibiotic resistance. *Antimicrob agent and chemother* [en línea]. 2017 Ago [consultado 07 Jun 2022]; 61 (11): e00140-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655074/pdf/e00140-17.pdf>
61. [Otero R W, Gómez Z M, Otero P L, Trespalacios Rangel A. *Helicobacter pylori* ¿Cómo se trata en el 2018? Rev gastroenterol Perú \[en línea\]. 2018 Ene \[consultado 04 Jul 2022\]; 38 \(1\): 54-63. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rqp/v38n1/a09v38n1.pdf](http://www.scielo.org.pe/pdf/rqp/v38n1/a09v38n1.pdf)
62. Burgos Santamaría D. Tratamiento de rescate empírico de la infección por *Helicobacter pylori* en 1200 pacientes a lo largo de los años. [tesis de Doctorado en línea]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2018. [consultado 11 Jul 2022]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/686757/burgos_santamaria_diego.pdf?sequence=1
63. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, Tsugawa H, Fukuhara S, Miyoshi S, et al. Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third line and fourth line regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A pilot study. *United European Gastroenterol J* [en línea]. 2016 Jun [consultado 04 Jul 2022]; 4 (3): 380-387. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924440/pdf/10.1177_2050640615618043.pdf
64. Ciccaglione AF, Tavani R, Grossi L, Cellini L, Manzoli L, Marzio L. Rifabutin containing triple therapy and rifabutin with bismuth containing quadruple therapy for third-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: Two pilot studies. *Helicobacter* [en línea]. 2016

- Ene [consultado 04 Jul 2022]; 21 (5): 375-381. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26807668/>
65. Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin, metronidazole, and fluoroquinolone resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2013 [consultado 12 Jul 2022]; 11 (7): 802-807. Disponible en: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(13\)00116-X/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(13)00116-X/pdf)
66. Chen Q, Zhang W, Fu Q, Liang X, Liu W, Xiao S, et al. Rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized non-inferiority trial of amoxicillin or tetracycline in bismuth quadruple therapy. *Am J Gastroenterol* [en línea]. 2016 [consultado 12 Jul 2022]; 111 (12): 1736-1742. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670603/>
67. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [en línea]. 2020 Oct [consultado 24 Ago 2022]. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
68. De Marino Herrera HS. Comparación de la triple terapia convencional con la terapia secuencial, en infecciones por *Helicobacter pylori*. Estudio realizado en un centro de gastroenterología privado en Guatemala, marzo del 2015 [tesis de Licenciatura de Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad Rafael Landívar de Guatemala, Facultad de Ciencias de la Salud; 2015. [consultado 14 Jul 2022]. Disponible en: <http://recursosbiblio.url.edu.gt/tesiseortiz/2015/09/18/De-Mariano-Hugo.pdf>
69. Gisbert J, McNicholl A. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H pylori* eradication therapies. *Helicobacter* [en línea]. 2017 Mayo [consultado 14 Jul 2022]; 22 (4) [aprox. 2 Pant.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464347/>
70. Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [en línea]. 2015 Oct [consultado 23 Ago 2022]; 386 (10002): 1457-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26142048/>
71. Stutton P, Boag JM. Status of vaccine research and development for *Helicobacter pylori*. [en línea]. 2019 Nov [consultado 23 Ago 2022]; 37 (50): 7295-7299. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6892279/?report=reader>

ANEXOS

Tabla 3. Términos de búsqueda para Tratamiento actual para la erradicación de Helicobacter pylori en adulto

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
<p>“terapia Helicobacter pylori”; “tratamiento Helicobacter pylori”; “tratamiento erradicador helicobacter pylori”; “tratamiento convencional helicobacter pylori”; “nuevas terapias helicobacter pylori”; “erradicación helicobacter pylori”; “Helicobacter pylori en adultos”; “comparar terapias de helicobacter pylory”</p>	<p>“therapy for Helicobacter pylori”; “Helicobacter pylori treatment”; “Helicobacter pylori eradication treatment”; “Conventional treatment for helicobacter pylori”; “New therapies for helicobacter pylori”; “Helicobacter pylori eradication”; “Helicobacter pylori in adults”; “compare Helicobacter pylori therapies”</p>	<p>Terapias, tratamientos, helicobacter pylori, erradicación, nuevas terapias, nuevos tratamientos, tratamientos convencionales, terapias convencionales, comparación entre terapias</p>	<p>“Resistencia antibiótica”; “eficacia de tratamiento”; “fármacos helicobacter pylori”; “indicaciones de tratamiento”; “prevalencia”; “cáncer gástrico”; “comparar terapias”</p>	AND
				<p>“Helicobacter pylori” AND “adults”; “Helicobacter pylori” AND “therapy”; “Helicobacter pylori” AND “eradication”</p>
				NOT
				<p>“Helicobacter pylori” NOT “children”; “helicobacter pylori” NOT “diagnostic methods”; “Helicobacter pylory” NOT “differential diagnoses”</p>
				OR

				<p>“Helicobacter pylori” OR “H. pylori”; “Therapy for Helicobacter pylori” OR “Treatment for helicobacter pylori”; “Conventional therapy” OR “classic therapy”; “Actual therapies” OR “New therapies”, “Eradication of helicobacter pylori” OR “Elimination of helicobacter pylori”</p>
--	--	--	--	---

Fuente: Elaboración propia

Tabla No. 4 Matriz de artículos utilizados según tipo de estudio

TIPO DE ESTUDIO	TÉRMINO UTILIZADO	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Todos los artículos revisados	----	140
Artículos utilizados	----	71
Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	"Therapy for Helicobacter pylori" [MeSH] OR "Helicobacter pylori treatment" [MeSH] AND "Actual" [MeSH] OR "New" [MeSH] AND "Adults" [MeSH]	11
Revisión sistemática de estudios de cohorte	"Terapia Helicobacter pylori" [DECS] OR "Tratamiento Helicobacter pylori" [DECS] AND "Actuales" [DECS] OR "Nuevas" [DECS] AND "Adults" [DECS]	9
Cohorte con seguimiento a partir del origen	"Terapia Helicobacter pylori" [DECS] OR "Tratamiento Helicobacter pylori" [DECS] AND "Actuales" [DECS] OR "Nuevas" [DECS] AND "Adults" [DECS]	12
Transversal descriptivo	"Helicobacter pylori" [DECS] OR "H. pylori" [DECS] AND "prevalencia" [DECS] OR "Infección"	1
Casos y controles	"Helicobacter pylori" [DECS] OR "H. pylori" [AND] "Nuevas Terapias" [DECS] OR "Tratamiento Actual"	1
Revisión bibliográfica	"Helicobacter pylori" [DECS] OR "H. pylori" [DECS] AND "Terapias" [DECS] OR "Tratamiento" [DECS] OR "Esquema terapéuticos" AND "erradicar" [DECS] OR "eliminar"	25
Literatura gris	"Helicobacter pylori" [DECS] OR "H. pylori" [DECS] AND "Terapias" [DECS]	4

	OR "Tratamiento" [DECS] OR "Esquema terapéuticos" AND "erradicar" [DECS] OR "eliminar"	
Tesis	"Helicobacter pylori" [DECS] OR "H. pylori" [DECS] AND "Esquemas terapéuticos" [DECS] OR "Tratamiento" [DECS] AND "erradicador" [DECS]OR "eliminación"	8

Fuente: Elaboración propia

Tabla No. 4 Matriz de datos de Buscadores y terminos utilizados		
Buscadores	Terminos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Ingles
Google Scholar	Helicobacter pylori AND tratamiento	Helicobacter pylori AND Treatment
	H. Pylori AND esquema terapéutico	H. pylori and Therapy
	Tratamiento Helicobacter pylori AND Erradicación	Treatment for Helicobacter pylori AND eradication
	Esquemas terapéuticos H pylori AND eficacia	Therapy for H. pylori AND efficacy
	Tratamiento Helicobacter pylori OR Terapia para H. pylori AND Nuevo OR Actual	Treatment for Helicobacter pylori OR Therapy for H. pylori AND New OR Actual
Pubmed		Helicobacter pylori OR H. pylori AND Treatment OR Therapy
		Treatment for Helicobacter pylori AND eradication
		Therapy for H. pylori AND efficacy
		Treatment for Helicobacter pylori OR Therapy for H. pylori AND New OR Actual
Medscape		Helicobacter pylori OR H. pylori AND New therapies
		H. pylori OR Helicobacter pylori AND Actual therapies OR New treatments
		Helicobacter pylori OR H. pylori AND eradication
Scielo	Helicobacter pylori OR H. pylori AND Tratamiento OR terapia	Helicobacter pylori OR H. pylori AND Treatment OR Therapy
	Tratamiento Helicobacter pylori AND Erradicación	Treatment for Helicobacter pylori AND eradication
	Esquemas terapéuticos H pylori AND Eficacia	Therapy for H. pylori AND efficacy

	Tratamiento Helicobacter pylori OR Terapia H. pylori AND Nuevo OR Actual	Treatment for Helicobacter pylori OR Therapy for H. pylori AND New OR Actual
MSD	Helicobacter pylori OR H. pylori AND Terapias actuales OR Nuevos tratamientos	Helicobacter pylori OR H. pylori AND Actual therapies OR New treatments
	Helicobacter pylori OR H. pylori AND Erradicación	Helicobacter pylori OR H. pylori AND eradication
Medline	Helicobacter pylori OR H. pylori AND Tratamiento OR Esquema terapéutico	Helicobacter pylori OR H. pylori AND Treatment OR Therapy
	Tratamiento Helicobacter pylori OR Terapia H. pylori AND Erradicación	Treatment for Helicobacter pylori OR Therapy for H. pylori AND eradication
	Esquemas terapéuticos H. pylori AND eficacia	Therapy for H. pylori AND efficacy
	Tratamiento Helicobacter pylori OR Terapia H. pylori AND Nuevo OR Actual	Treatment for Helicobacter pylori OR Therapy for H. pylori AND New OR Actual
Redalyc	Tratamiento Helicobacter pylori AND Erradicación	Treatment for Helicobacter pylori AND eradication
	Esquemas terapéuticos H pylori AND Eficacia	Therapy for H. pylori AND efficacy
	Tratamiento Helicobacter pylori OR Terapia para H. pylori AND Nuevo OR Actual	Treatment for Helicobacter pylori OR Therapy for H. pylori AND New OR Actual

Fuente: Elaboración propia