

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**ACTUALIZACIÓN DE TERAPIA DE RESCATE EN INFECCIÓN POR
*HELICOBACTER PYLORI***

MONOGRAFÍA

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

Rina Fabiola Sifontes Barrientos

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre de 2022

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

1. RINA FABIOLA SIFONTES BARRIENTOS 201600769 2995174030101

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

**ACTUALIZACIÓN DE TERAPIA DE RESCATE
EN INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI***

Trabajo asesorado por el Dr. Abel Alberto Sánchez Orozco, revisado por la Dra. Sindy Vanessa Suchini Leytán, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

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



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano**



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
CENTRO UNIVERSITARIO METROPOLITANO - CUM

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



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

1. RINA FABIOLA SIFONTES BARRIENTOS 201600769 2995174030101

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

**ACTUALIZACIÓN DE TERAPIA DE RESCATE
EN INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI***

El cuál 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 veintinueve de septiembre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



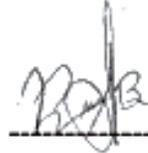
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 29 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que yo:

1. RINA FABIOLA SIFONTES BARRIENTOS



Presenté el trabajo de graduación titulado:

**ACTUALIZACIÓN DE TERAPIA DE RESCATE
EN INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI***

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. Abel Alberto Sánchez Orozco

Revisora:
Dra. Sindy Vanessa Suchini Leytán
Registro de personal: 20100404


Dr. Abel A. Sánchez O.
Gastroenterólogo
Médico Internista
C. 15.752


Dra. Sindy Suchini
Patóloga
Col. 12,550

DEDICATORIAS

A Dios, por darme la sabiduría, protección y salud para culminar mi meta trazada porque confío en su dirección en mi vida y porque hace lo imposible en posible.

A mis padres, Gabriel y Maite, por su infinito apoyo emocional y económico, por los consejos brindados. No dejaron de creer que yo podía lograrlo. Los amo con todo mi corazón y merecen ver los frutos de mi esfuerzo. No sé hasta donde Dios permita que estén en mi vida, pero espero dedicarles cada una de mis victorias.

A mis hermanos, Gabriel y Wender, por sus palabras de aliento y por su amor, son mi inspiración.

A mis abuelitas, en el cielo, espero, puedan verme triunfar; conocieron mi sueño, me vieron a la mitad del proceso y aunque no puedan verme finalizarlo, dedico este triunfo a ustedes, Margarita y Rina, que me dieron mucho amor y que son la fuente de desear ser lo mejor de mí con las personas que me rodean. Un abrazo hasta el cielo.

A mi persona, es importante reconocer el esfuerzo propio y tener algo que personalmente me ayudará como guía de tratamiento hacia mis pacientes, en un tema de mucho interés propio y que soy feliz de compartirlo con las demás personas que puedan interesarse por mi trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, primero, a Dios y a mis familiares por estar a mi lado y apoyarme en cada paso de mi carrera universitaria.

Agradezco a la Universidad de San Carlos de Guatemala por abrirme la puerta a esta casa de estudios que me dio la oportunidad de adquirir conocimientos para cumplir mi sueño de ser médico porque sin la Universidad no hubiera tenido el acceso, además me ayudaron a crecer como persona en mis actitudes. Pude conocer grandes amigos durante el transcurso de la carrera, conocer profesionales de alta calidad humana que hicieron parte del proceso quienes compartieron sus conocimientos y motivación.

Gracias a los residentes de la Unidad de Gastroenterología y Endoscopia del Hospital Roosevelt por su acompañamiento y asesoría en mi trabajo de graduación; especialmente, a la Dra. Leiva y al Dr. Molina., también, quiero agradecer por su tiempo y seguimiento en las revisiones de mi trabajo de graduación al Dr. Abel Sánchez, a la Dra. Sindy Suchini y a la Dra. Karin Slowing; espero continúen cosechando muchos éxitos y que no dejen de guiar personas en este proceso.

ÍNDICE GENERAL

Prólogo

Introducción..... i

Objetivos iii

Métodos y Técnicas v

Contenido Temático

Capítulo 1. La Infección por *Helicobacter pylori*..... 1

Capítulo 2. Métodos Diagnósticos de Infección por *Helicobacter pylori*..... 11

Capítulo 3. Tratamiento de Primera Línea para Infección por *Helicobacter pylori*..... 21

Capítulo 4. Tratamiento de Rescate para Infección por *Helicobacter pylori*..... 27

Capítulo 5. Análisis..... 45

Conclusiones..... 51

Recomendaciones..... 53

Referencias Bibliográficas 55

Anexos 67

Índice Complementario..... 71

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.

PRÓLOGO

La infección por *Helicobacter pylori*, prevalente en más de la mitad de la población a nivel mundial, representa un factor de riesgo para desarrollar el tercer cáncer más frecuente en el mundo: el cáncer gástrico. La población, en general, se ve afectada; adultos, población pediátrica y pacientes embarazadas. En los últimos años se ha documentado un aumento de la resistencia a los antibióticos, lo que interfiere en el tratamiento eficaz de la infección; por requerir regímenes de tratamiento de rescate sucesivos al no erradicar la infección con una terapia de primera línea.

Nuestro país con prevalencias que reflejan tasas de infección en la mayoría de su población, anudado a factores de riesgo como el limitado acceso al agua y el saneamiento, inadecuadas condiciones higiénicas y hacinamiento. Cada año existe nueva información sobre regímenes propuestos a nivel internacional como guía en el tratamiento del paciente con base en los países que han estudiado su población; pero en Guatemala la información es escasa, se extrapolan los datos a nuestra población según las recomendaciones de guías o consensos internacionales que deben ser conocidos.

A continuación, se presenta una investigación documental que analiza las actualizaciones de tratamiento de rescate para la infección por *Helicobacter pylori*, se divide en: primer capítulo, descripción de la infección por *Helicobacter pylori* como aspectos históricos, epidemiología, factores de riesgo, características microbiológicas, patogenia; segundo capítulo, del diagnóstico de la infección, que involucra la presentación clínica, los métodos diagnósticos invasivos y no invasivos; el tercer capítulo detalla el tratamiento de rescate de primera línea; el cuarto trata sobre actualizaciones de terapia de rescate de segunda, tercera y cuarta línea, esquemas disponibles en Guatemala, nuevas investigaciones para el tratamiento de *Helicobacter pylori*; y el capítulo final presenta el análisis de la información.

La realización de esta investigación ha sido beneficiosa porque se expone una recopilación de tratamiento de rescate para la infección por *Helicobacter pylori* que sea eficaz, de acuerdo a patrones de resistencia y posibilita se conozcan los avances en el tratamiento a nivel internacional. Además, expone la falta de investigación a nivel nacional sobre prevalencia, efectividad de protocolos e información de resistencia local de los antibióticos de los regímenes utilizados, el cual es punto de partida para modelos de investigación o protocolos.

Dra. Sindy Vanessa Suchini Leytán

Msc Patología

INTRODUCCIÓN

La bacteria microaerófila gramnegativa *Helicobacter pylori* afecta el epitelio de revestimiento del estómago y se asocia a enfermedad; esta va desde una gastritis leve hasta cáncer gástrico en algunos casos. Prevalente a nivel mundial en más de la mitad de la población, con una prevalencia estimada de 53% para Centroamérica.¹ Se encuentra presente hace décadas en la población, especialmente, en regiones que se encuentran en desarrollo, sin adecuados hábitos de higiene, con limitado acceso al agua y saneamiento y débiles sistemas sanitarios. Para el año 2017, en un artículo científico en Guatemala, se documentó una prevalencia de *Helicobacter pylori* del 66.83%, con una mayor afectación en la población ladina (54.79%), en el género femenino (53.07%) y en el grupo de edad comprendido entre los 20 a 39 años. La mayor tasa de infección se encontró en los departamentos de Guatemala, Quezaltenango e Izabal.²

Entre las complicaciones de la infección por *Helicobacter pylori* se pueden mencionar la úlcera péptica, cáncer gástrico, linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT). También, aumenta el riesgo de ulceración y hemorragia gastroduodenal en pacientes con tratamiento con antiinflamatorios.³ Sí se logra la erradicación de *Helicobacter pylori* antes de que se produzcan cambios histológicos precancerosos, se puede prevenir el cáncer gástrico. Países con una elevada carga de la enfermedad deberían tener programas de detección temprana y tratamiento oportuno de *Helicobacter pylori*.⁴

Los regímenes de medicamento se van actualizando constantemente a medida que cambia la resistencia de la bacteria por el uso indiscriminado de antibióticos.⁵ La Organización Mundial de la Salud en la publicación de "patógenos prioritarios" resistentes a los antimicrobianos, catalogó la resistencia a la Claritromicina por *Helicobacter pylori*, como de alta prioridad.⁶ También, se ha dado conocer resistencia a otros antimicrobianos utilizados como metronidazol, levofloxacina usados en primera línea, es decir la primer antibioterapia utilizada para erradicar la bacteria. Ante la falla de la erradicación de la infección, no se logra obtener el éxito al repetir la terapia ya usada,⁴ por lo que se requiere otro régimen de medicamentos conocidos como "terapia de rescate", aquellos de segunda línea en adelante, según la historia de antibioterapia del paciente, hasta erradicar la infección.³

No existe un único tratamiento óptimo, se debe hacer uso de antimicrobianos combinados y esto debe ir dirigido según los patrones de resistencia de la región. Sin embargo, en ausencia de estudios locales de alta calidad que validen los regímenes terapéuticos para *Helicobacter pylori*, es necesario conocer las actualizaciones de nuevos tratamientos antimicrobianos que se proponen a nivel mundial para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Para el efecto se realizó una monografía descriptiva de compilación en la que se utilizaron fuentes de información primarias y secundarias obtenidas con los metabuscadores de Google Academic, catálogo en línea de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Universidad de San Carlos de Guatemala, EBSCO, Scielo, PubMed y ELSEVIER. El período de estudio comprende publicaciones de los años 2017 al 2022 realizados en población adulta, pediátrica y pacientes embarazadas.

OBJETIVOS

General

Describir los nuevos regímenes de tratamientos de rescate para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Específicos

- Caracterizar los tratamientos de rescate para tratar la infección por *Helicobacter pylori* según las guías internacionales.
- Documentar los tratamientos de rescate disponibles en Guatemala para la infección por *Helicobacter pylori* en el sector público.
- Describir los mecanismos de acción de los tratamientos de rescate en la infección por *Helicobacter pylori*.
- Investigar la efectividad de los tratamientos nuevos en los regímenes de rescate para la infección por *Helicobacter pylori*.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se realizó una monografía de compilación descriptiva con base en las publicaciones a nivel internacional y nacional de los años 2017 a 2022 con el uso de fuentes de información primarias y secundarias, obtenidas de los metabuscadores de Google Academic, catálogo en línea de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Universidad de San Carlos de Guatemala, EBSCO, Scielo, PubMed y ELSEVIER respecto a la población adulta, pediátrica y en estado de gestación por medio de los Descriptores en Ciencias de la Salud -Decs- tales como “*Helicobacter pylori*”; “Efectos de los Fármacos”; “Patogenicidad”; “Resultado del Tratamiento”; “Farmacorresistencia Bacteriana” y *Medical Subject Headings* -MeSH como “*Helicobacter pylori*”; “Drug effects”; “Pathogenicity”; “Treatment Outcome”; “Drug Resistance, Bacterial”; “Drug therapy” (Tabla 1-3) que compara los regímenes de tratamiento de rescate establecidos para la infección por *Helicobacter pylori* de diferente ubicación geográfica.

Las fuentes de información fueron artículos científicos en línea, tesis de grado, revisiones de expertos, guías internacionales, ensayos clínicos a través de una búsqueda amplia y de calidad en idiomas español e inglés con diseños de investigación descriptivos, explicativos y exploratorios, con aportación relevante para responder las preguntas planteadas en la investigación.

El plan de análisis para lograr los objetivos propuestos consistió en una revisión exhaustiva de la bibliografía existente que cumplió los criterios propuestos. Las fuentes se organizaron según los capítulos propuestos de la siguiente manera: capítulo 1, se describe la infección por *Helicobacter pylori*; capítulo 2, métodos diagnósticos; capítulo 3, primera línea de tratamiento; capítulo 4, tratamiento de rescate de H, pylori, y capítulo 5, análisis. Luego de leer la información, se procedió a sintetizar la información que aportaba a la monografía, se organizaron las fuentes como fichas electrónicas con el uso de las notas en Mendeley Cite para la comparación e interpretación de la información. Este es un gestor bibliográfico que utiliza el estilo Vancouver en el manejo de las referencias bibliográficas.

CAPÍTULO 1. LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

SUMARIO

- Aspectos históricos
- Epidemiología
- Características microbiológicas
- Patogenia

En este capítulo se describe la infección por *Helicobacter pylori* desde una perspectiva histórica, epidemiológica, microbiológica y patofisiológica. Como parte del conocimiento básico necesario para comprensión de la infección por *Helicobacter pylori* en la investigación.

1.1 Aspectos históricos

En 1982, Barry J. Marshall y J. Robin Warren aislaron un bacilo de biopsias de la mucosa gástrica en pacientes con gastritis activa y úlcera duodenal o gástrica, fue llamada *Campylobacter pyloridis* lo que revolucionó las ideas de invasión gástrica por la bacteria que se creía era un ambiente estéril por el ácido presente, considerándola una causa infecciosa de úlcera péptica. Según los estudios bioquímicos y genéticos posteriores se le denominó *Campylobacter pylori*. En 1990, el nombre cambió a *Helicobacter pylori* luego de realizar estudios sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano.² Desde 1994, *Helicobacter pylori* ha sido clasificado como un carcinógeno de clase I, asociado con la aparición de cáncer gástrico (CG) por la Organización Mundial de la Salud (OMS); así como, por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.⁷ Marshall y Warren, en el año 2005, recibieron el Premio Nobel de Medicina por demostrar la relación de *Helicobacter pylori* en la enfermedad de úlcera péptica.⁸

La prevalencia ha cambiado desde el descubrimiento de la bacteria siguiendo dos patrones durante el período comprendido entre el 2000 y el 2016: el primer patrón, la disminución de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en Europa, América del Norte y Oceanía; y, el segundo patrón, sin cambios significativos en prevalencia de infección a los años previos, Asia de 53.6% a 54.3% y en América Latina y el Caribe de 62.8% a 60.2%. En el año 2015 ya se estimaban 4,400 millones de personas positivas a la infección en todo el mundo lo que creó alarma en los sistemas sanitarios¹ al ser considerado entre los patógenos más comunes a nivel mundial.²

1.2 Epidemiología

El comportamiento epidemiológico de la infección por *Helicobacter pylori* ha variado respecto a la ubicación geográfica entre continentes en el transcurso de los años. La infección se ha asociado en algunos grupos poblacionales más que en otros, esto según edad, área geográfica, nivel socioeconómico y condiciones de vida. Sin embargo, es importante resaltar que no todas las personas infectadas desarrollan problemas de salud y enfermedades potencialmente mortales.⁹

1.2.1 Internacional

La infección por *Helicobacter pylori* es prevalente a nivel mundial en más de la mitad de la población. Se han realizado estudios de prevalencia en las últimas cuatro décadas en diferentes países con el fin de mejorar la detección y el tratamiento, a partir de evaluar el comportamiento de la infección. Por medio de un metaanálisis de los estudios realizados sobre prevalencia en población general, con un intervalo de confianza del 95%, las regiones del mundo donde se ha evidenciado aumento de la prevalencia son: África (79.1%), América Latina y el Caribe (63.4%) y Asia (54.7%). Los factores de riesgo como la transmisión intrafamiliar y las condiciones socioeconómicas se han relacionado con esta mayor incidencia en los lugares mencionados; a diferencia de regiones como América del Norte (37.1%) y Oceanía (24.4%) con menor prevalencia, considerados como países en desarrollo e industrialización, por crear mejores condiciones en la calidad de vida de los pacientes que disminuye los factores de riesgo.¹

En el cuadro 1 se muestra la prevalencia estimada general en algunos países de diferentes regiones ordenados de forma descendente. Países como Nigeria, Portugal y Estonia con menor desarrollo e industrialización tienen una elevada prevalencia con discrepancia de países más desarrollados como Suiza, Dinamarca y

Cuadro 1 Prevalencia general de *Helicobacter pylori*

País	Prevalencia estimada general
Nigeria	87.7%
Portugal	86.4%
Estonia	82.5%
Ecuador	72.2%
Bahamas	57.8%
Panamá	54.1%
México	52.5%
Estados Unidos	35.6%
Australia	24.6%
Nueva Zelanda	24%
Suecia	22.6%
Dinamarca	22.1%
Suiza	18.9%

Fuente: elaboración propia a partir de: Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [en línea]. 2017 Ago [citado 7 Jun 2022]; 153(2): 420-429. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>.¹

Suecia. Sin embargo, en Suiza con la menor prevalencia con el porcentaje de 18.9% que representa 1.6 millones de personas infectadas, es una cantidad que se consideró alta en la población.¹

Con base en el mapa de prevalencia de *Helicobacter pylori* en América, esquematizado en la imagen 1, se estima una prevalencia en Centroamérica del 53%.¹ En Centroamérica, a excepción de Panamá y en varios países de Suramérica como Bolivia, Venezuela y Colombia, la prevalencia es desconocida; países como Chile y Brasil presentan mayor prevalencia de la infección, al contrario de países como Estados Unidos y Canadá, con mejores índices socioeconómicos.¹

Muchos de los estudios de prevalencia realizados en distintas regiones no son representativos, porque la calidad de los datos puede variar, por ejemplo, algunos son solo auditorías de subconjuntos clínicos, otros no representan toda la población. También, influyen los métodos de diagnóstico utilizados, por lo que no se puede considerar una cifra única que resuma la prevalencia de un país.⁴

Imagen 1. Mapa de Prevalencia General de *Helicobacter pylori* en América



Fuente: elaboración propia a partir de: Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [en línea]. 2017Ago[citado 7 Jun 2022]; 153(2): 420-429. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>.¹

La infección es prevalente en las poblaciones indígenas. En Australia, en la población general, la prevalencia estimada es del 24.6% pero es del 76.0% en la comunidad indígena rural; en Estados Unidos, para la población general se estima prevalencia de 35.6% pero del 74.8% en la población indígena de Alaska; caso contrario, de la población indígena de malayos, en Asia con menor prevalencia, pero se desconoce la causa.¹

En un estudio en Eslovenia, en el Hospital Pediátrico Universitario de Ljubljana, con 285 pacientes positivos para *Helicobacter pylori*, realizado entre los años 1999 a 2013, se caracterizaron los pacientes con una edad media de 12.5 años, con predominio femenino (62.8%).¹⁰ La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* es mayor en la población adulta por el efecto de cohorte de adquirir la infección durante la infancia de los nacidos años atrás, en comparación con los nacidos recientemente en las regiones con mejoras en el desarrollo socioeconómico. El comportamiento clínico de la enfermedad en la población pediátrica en mayor proporción es no sintomático, razón por la que se hacen menos estudios y se observa menor prevalencia de la infección. Por ejemplo, en Estados Unidos las personas que nacieron en la década de 1930 tienen más probabilidades de haberse infectado durante la infancia que las personas nacidas en la década de 1960.^{4,11} En el estudio de cohortes de nacimiento de Ulm, en Alemania, el riesgo de adquirir la infección si la madre del niño estaba infectada era de 13.0 con un intervalo de confianza de 95%.¹¹

La prevalencia de *Helicobacter pylori* durante el embarazo se encuentra entre 24% y el 61% en los países asiáticos, entre el 50% y el 70% en los países de América y más del 52% en África.¹²

1.2.2 Nacional

En un artículo científico en Guatemala en el año 2017, realizado en 10 centros de atención de la “Asociación pro Bienestar de la Familia” (APROFAM) documentaron una prevalencia de *Helicobacter pylori* del 66.83% para el período entre los años 2006-2011; el diagnóstico se realizó por identificación de anticuerpo IgG anti-*Helicobacter pylori*. Los resultados obtenidos concluyen que la infección afecta más al género femenino (53.07%) y al grupo de edad comprendido entre los 20 a 39 años. En este artículo científico documentaron en su marco teórico que desde 1998 la infección está presente en primeros años de vida, porque obtuvieron en el estudio casos positivos en niños entre los 0 a 3 años (33%). La mayor tasa de infección reportada fue en los departamentos de Guatemala (77.24%), Quezaltenango (74.8%) e Izabal (72.79%); mientras que el departamento de Jutiapa tiene una prevalencia menor de 54.46%. La población más afectada según etnicidad fue la población ladina (54.79%); diferente a los resultados de epidemiología internacional; según los autores, por limitaciones en el estudio, se debe seguir investigando.²

Con relación de la tasa de infección más bajas en Huehuetenango (4.2198) y San Marcos (4.5198), que coincide con su índice de desarrollo humano de salud y educación altos en el país de Guatemala; sin embargo, el departamento de Quezaltenango, con tasa de infección de 13.51, tiene índices altos de salud y educación, por lo que en Guatemala puede haber otros factores que afecten a la población y susceptibilidad a la infección no investigados.²

En la tesis *Prevalencia de Infección por Helicobacter pylori en escolares de la Aldea Chirijox del municipio de Santa Catarina Ixtahuacán, del departamento de Sololá* en el año 2019, evidenciaron una prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* de 18.8% en niños escolares de 6 a 10 años. En este mismo estudio, se documentó en marco teórico que en el departamento de Guatemala la prevalencia era de 51% en niños escolares entre 5 a 10 años en el área metropolitana; y una prevalencia de 31.36% en el año 2016 en el área urbana del municipio de San Juan Chamelco del departamento de Alta Verapaz, de las edades de 5 a 9 años.¹³

En el año 2020, en un estudio llamado *Associations between Helicobacter pylori with nonalcoholic fatty liver disease and other metabolic conditions in Guatemala* al relacionar las variables de enfermedad hepática no alcohólica y *Helicobacter pylori*, se encontró una prevalencia muy alta de infección en adultos guatemaltecos, de 87%. Este estudio fue realizado con población de Chichicastenango, Escuintla, Mixco, San Lucas Tolimán y San Pablo Jocopilas. De 367 pacientes positivos a *Helicobacter pylori*, 60% eran de sexo femenino, 62.9% tenían residencia no urbana y el 56.3% era de etnia indígena. Con respecto a características socioeconómicas, la mayoría contaba con educación menor a 6 años e ingresos familiares mensuales <400 dólares.¹⁴

1.2.3 Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados a mayor prevalencia son las condiciones de vida, como el estado de higiene, los malos hábitos alimenticios, la ingesta de alimentos fuera del hogar con poca higiene; también la industrialización en el país relacionado con indicadores socioeconómicos como hacinamiento familiar, poca disponibilidad de agua potable, falta de drenajes y condición socioeconómica baja.¹ En la población guatemalteca, también, se ha encontrado asociación con el estado nutricional, la clase de servicio sanitario y el consumo de agua potable.^{1,2}

El principal determinante es el estatus socioeconómico en la infancia, aunque se desconoce el momento de adquisición.^{4,11} En un estudio realizado en Camerún, en el año 2014, sobre factores de riesgo y la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con síntomas de dispepsia como dolores abdominales superiores, malestar abdominal (flatulencia,

distensión abdominal), náuseas, vómitos y eructos, se evaluó a 205 pacientes, de los cuales el 79.09% eran de nivel económico bajo, el 73% tomaban antiinflamatorios no esteroideos y la mitad vivió en su infancia en el área rural. Otros factores de riesgo considerados es el peso; el 69.29% de los pacientes obesos y con sobrepeso fueron seropositivos. También, el antecedente familiar de cáncer gástrico (80.39%) y grupos sanguíneo diferentes del tipo O (70.37%). Este estudio tuvo como limitación haber realizado pruebas serológicas sanguíneas de diagnóstico que no permiten distinguir entre infección actual o pasada, sin embargo, los autores consideraron los factores de riesgo por la sintomatología de dispepsia.¹⁵

Los pacientes en hogares hacinados, considerados otro factor de riesgo, tienen una tasa más alta de seropositividad (65.32%), por lo que el *Consenso de Houston del 2018*, basado en recomendaciones de 11 expertos en el manejo de pacientes adultos y pediátricos con *Helicobacter pylori*, recomendó que los miembros de la familia que viven en el mismo hogar del paciente se realicen pruebas para determinar infección por *Helicobacter pylori*; recomiendan investigar la infección en pacientes con dispepsia no investigada y con antecedentes familiares de cáncer gástrico.¹⁶

Países como Rusia, que mejoraron los estándares de vida desde el año 1995, o como China, con un aumento de crecimiento económico y mejoras en condiciones ambientales e higiénicas, observaron reducción de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*.¹⁵

1.3 Características microbiológicas

Helicobacter pylori es una bacteria helicoidal, móvil, gram - negativa, microaerofílica, tiene de 2 a 6 flagelos unipolares envainados. Los flagelos miden aproximadamente 3µm de largo cada uno, según el número le confiere mayor velocidad; y las vainas a su alrededor logran la protección al ácido gástrico. La bacteria tiene como único reservorio natural el estómago humano, capaz de convertir su forma espiral que da la motilidad exitosa a forma cocoide para colonizar el epitelio gástrico.⁷ En Armenia, se evaluaron las posibilidades de considerar, también, como reservorio, la placa dental y la saliva. De 80 muestras examinadas el 27.50% fueron positivas para *Helicobacter pylori*, con prevalencia en placa dental de 33.3% y en saliva de 21.05%. En Japón y China informaron mayor prevalencia de *Helicobacter pylori* en la saliva que en las muestras de placa dental. La cepa de *Helicobacter pylori* en la placa dental presentaba resistencia a antibióticos como ampicilina, amoxicilina, eritromicina y tetraciclina.¹⁷

Las condiciones que favorecen el crecimiento de *Helicobacter pylori* son una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono (5 a 10%), alta humedad y una temperatura de 35°C a 37°C. La capacidad de *Helicobacter pylori* de formar biopelículas puede contribuir a la longevidad de la

infección por la presencia de capas densas respecto a sus propiedades de adherencia, detección de quórum, síntesis de la pared celular, respuesta al estrés, metabolismo de carbohidratos y división celular. Las biopelículas se ven formadas por ADN extracelular, proteínas extracelulares y proteínas de superficie.⁷⁻⁹

La bacteria *Helicobacter pylori* cuenta con los antígenos de Lewis (Le), componente de la cadena O específica de *Helicobacter pylori* del lipopolisacárido (LPS), que le confiere el mimetismo molecular en la superficie para la colonización en la mucosa gástrica. Entre las enzimas de *Helicobacter pylori*, la enzima ureasa, que crea sustancias neutralizadoras de ácido a su alrededor ofreciéndole protección, tales como amoníaco que altera las uniones celulares estrechas en la mucosa del estómago con lo que pierde integridad y provoca daños en el epitelio gástrico. El dióxido de carbono, también, protege al *Helicobacter pylori* de las actividades bactericidas de productos como el óxido nítrico. Esta bacteria, también, cuenta con otras enzimas como catalasa, oxidasa positiva y la hidrogenasa como parte de la cascada de señalización de una vía aérea alternativa, lo que permite utilizar hidrógeno molecular como fuente de energía para su metabolismo.^{18,19}

1.4 Patogenia

En la primera infancia suelen producirse la mayoría de las infecciones. Se han demostrado fuertes evidencias de transmisión de *Helicobacter pylori*, de persona a persona, mayormente en las familias de madres a hijos. La ingestión del microorganismo es gastro-oral, oral-oral y también hay transmisión fecal-oral que es menos probable en los países desarrollados.⁴

Los genes de virulencia bacterianos son CagA que codifica la proteína CagA, asociada con la presencia de enfermedad gastroduodenal grave; tanto en niños como en adultos, producen citoquinas proinflamatorias. El gen VacA, presente en todas las cepas de *Helicobacter pylori*, induce citotoxicidad, con mayor intensidad si presentan los alelos s1 y m1. Los miembros de la familia de proteínas de membrana externa (OMP) ayudan a la adherencia de *Helicobacter pylori* a la mucosa gástrica para su colonización, por ejemplo, los “hom” son parte de las proteínas de adhesión con secuencias de señal hidrofóbicas, a nivel de nucleótidos los genes que exhiben una identidad del 90% son homA y homB. Este último se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar úlcera péptica gastroduodenal en niños y adultos jóvenes porque aumenta la secreción celular de interleucina-8 (IL-8) y la adherencia de la bacteria; mientras más copias tenga la cepa cuenta con más virulencia.^{8,10}

Otros factores que pertenecen a los OMP son: BabA; el BabA2 con mayor virulencia por producir inflamación y facilitar la unión bacteriana, la proteína inflamatoria externa (OipA), la

adhesina de unión siálica (SabA) y la *Helicobacter pylori* adhesina de membrana externa (HopQ). Otro factor de virulencia es el gen IceA, con dos variantes de alelos, iceA1 relacionado con mayor expresión de IL-8 en la mucosa y una inflamación aguda del antro gástrico e IceA2. Cuando estos factores se presentan en combinaciones, estos actúan sinérgicamente para causar gastritis severa en los niños.^{8,10} Otra proteína que ayuda con el aumento de expresión de IL-8, que conducen a inflamación e infiltración de leucocitos polimorfonucleares, es la proteína del gen A, promotor de úlcera duodenal DupA.¹⁹

En un estudio en pacientes de Irán, los factores de virulencia BabA2, OipA, VacA s1/m2 se relacionaron en mayor medida con úlcera péptica comparado con el gen VacA s1/m1, asociado a gastritis.²⁰ En la India, en un estudio en 165 muestras gástricas, el genotipo dominante fue la cepa VacA s1 y CagA positiva (54.1%); el subtipo VacA s1 se encontró en todos los pacientes con enfermedad de úlcera péptica, por ser un marcador de virulencia significativo.²¹

En las primeras etapas del cáncer, la autofagia actúa como un sistema de control. Si la autofagia se inhibe, como primer mecanismo de la enfermedad, provoca lesiones precancerosas y la producción de especies reactivas de oxígeno. La autofagia es utilizada por células infectadas para evitar el daño por toxinas de *Helicobacter pylori*, pero el gen VacA interrumpe la vía antifagocítica, por acumulación de autofagosomas defectuosos, estos contienen componentes celulares que normalmente se transportan a través de la célula para fusionarse con los lisosomas para su degradación.⁸

Como se ha mencionado, existen varios factores de virulencia que participan en provocar inflamación crónica como mecanismo de la enfermedad, la inflamación constante en la mucosa gástrica, se producen altos niveles de óxido nítrico que dañan proteínas y el ADN de las células gástricas. A este mecanismo de producción de óxido nítrico se le ha llamado “estrés oxidativo”.⁸

Los aspectos inmunológicos, como los mecanismos innatos y adaptativos, desarrollados al contacto de antígenos de *Helicobacter pylori* a los receptores de la membrana de las células epiteliales de la mucosa gástrica como: las lipoproteínas, los lipopolisacáridos, el ADN y el ARN dando lugar a las vías de señalización con liberación de citocinas proinflamatorias. La mucosa gástrica es infiltrada inicialmente por neutrófilos y células mononucleares produciendo óxido nítrico. También, se reclutan células T como respuesta específica a la bacteria y se da la producción de inmunoglobulinas como anticuerpos séricos IgM en la etapa aguda. En la infección crónica están presentes las inmunoglobulinas séricas IgA e IgG que se dirigen hacia varios antígenos bacterianos.¹⁹

La infección por *Helicobacter pylori* es favorecida por factores de riesgo de la población y las características microbiológicas de la bacteria. A diferencia del desarrollo de la enfermedad en el paciente con infección, donde interfieren las características de la bacteria como patogenicidad, genes de virulencia de la cepa bacteriana, mecanismos del desarrollo de la enfermedad y los aspectos inmunológicos al contacto de la bacteria con la mucosa gástrica. Estas son áreas donde se puede dirigir la investigación para el tratamiento.

CAPÍTULO 2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

SUMARIO

- **Presentación clínica**
- **Pruebas diagnósticas invasivas**
- **Pruebas diagnósticas no invasivas**

Como se ha mencionado antes, la infección por *Helicobacter pylori* no es sinónimo de enfermedad porque puede ser asintomática por varios años. Sin embargo, es importante reconocer la presencia de la infección en el ser humano: desde síntomas simples, así como las complicaciones para realizar el diagnóstico y confirmar la infección a través de una prueba invasiva o no invasiva. En este capítulo se desarrolla la presentación clínica y métodos diagnósticos de la infección por *Helicobacter pylori*.

2.1 Presentación clínica

Los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* pueden mantenerse asintomáticos durante toda la vida, pero algunas personas manifiestan síntomas. Frecuentemente, el 10% de los pacientes presentan dispepsia funcional pero se debe investigar la infección por *Helicobacter pylori* como causa orgánica de la misma, asociado a gastritis crónica activa. El paciente puede presentar signos o síntomas de alarma como pérdida de peso significativa no voluntaria, vómitos, disfagia u odinofagia, signos de hemorragia digestiva, masa abdominal palpable y la presencia de ictericia o linfadenopatías que requieren un diagnóstico precoz.^{3,4,22}

Entre las enfermedades gastroduodenales con las que se puede relacionar la clínica es úlcera péptica que se manifiesta con dispepsia, entre los cuales se mencionan síntomas como náuseas, dolor epigástrico y sensación de plenitud. En la 11ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) ya se describe una entidad específica definida como dispepsia asociada a *Helicobacter pylori*. También, se puede relacionar con cáncer gástrico, linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT) y hemorragia gastroduodenal en pacientes que reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINE).^{4,9}

Los síntomas no considerados de alarma son: halitosis, que fue evaluado en un estudio de casos y controles en Pakistán con 188 pacientes positivos para *Helicobacter pylori*. En este estudio, el 80.9% de pacientes con *Helicobacter pylori* tenían halitosis diferente a los 45.3% pacientes con halitosis negativos para *Helicobacter pylori*, con una relación significativa entre

ambos. La halitosis se refiere a mal aliento, aunque puede tener otras causas como mala higiene bucal y las enfermedades periodontales.²³ En un estudio realizado en China con 2,610 pacientes con antecedente de infección por *Helicobacter pylori*, 1,301 presentaron la siguiente sintomatología: dolor abdominal superior (15.6%), distensión abdominal (24.6%), náuseas (5.3%), regurgitación ácida o acidez estomacal (9.6%), sabor amargo en la boca (6.0%), eructos (8.6%), aumento de la frecuencia de las deposiciones (5.5%).²⁴

En un estudio de cohorte prospectivo de 5,549 embarazadas en Países Bajos, el 10.8% presentaba vómitos diarios al inicio del embarazo, que corresponde a 64.4% de seropositividad para infección por *Helicobacter pylori* con un odds ratio (OR) ajustado de 1.44, a diferencia del 39.9% de pacientes sin vómitos o con vómitos ocasionales con la infección. Este síntoma puede afectar el peso al nacer del recién nacido por poca ganancia de peso materno,²⁵ por lo que la infección por *Helicobacter pylori* se relaciona con hiperémesis en el embarazo.²⁶ En un estudio de casos y controles en Perú, en pacientes embarazadas con vómitos, en los casos el 78.2% fueron positivos para infección por *Helicobacter pylori* y en los controles, el 61.9%. Los casos con mayor relación a *Helicobacter pylori* con un OR de 3.05, indica que la infección por *Helicobacter pylori* es factor de riesgo de presentar vómitos en la etapa de gestación.²⁷ En otro estudio transversal en Etiopía, con 290 pacientes embarazadas, la prevalencia de *Helicobacter pylori* fue del 17.9%; los síntomas presentados fueron pérdida de apetito (19.23%), hipo (17.31%), dolor abdominal (36.54%), indigestiones y acidez estomacal frecuente (25%).¹²

En niños el diagnóstico es difícil porque síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y en algunas ocasiones, diarrea, no son específicos.²⁸ La manifestación de úlcera asociada a la infección pueden causar dolor abdominal y hemorragia digestiva alta. En el caso de presentación de anemia ferropénica refractaria, linfoma MALT o trombocitopenia inmune primaria crónica también, debe buscarse como causa la infección por *Helicobacter pylori*.²⁹

Entre las indicaciones para hacer diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* se encuentran:

- Anemia ferropénica inexplicable
- Antecedente de familiar en primer grado con cáncer gástrico
- Antes de iniciar tratamiento con aspirina en pacientes con alto riesgo en un período prolongado.
- Atrofia de la mucosa gástrica
- Dispepsia funcional
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico con uso de inhibidores de la bomba de protones por un largo período de tiempo
- Linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica

- Metaplasia intestinal
- Post resección de cáncer gástrico
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Úlcera péptica pasada o presente, con o sin complicaciones ^{4,11}

2.1.1 Complicaciones clínicas de infección por *Helicobacter pylori*

Entre las indicaciones para hacer pruebas diagnósticas se mencionan complicaciones de la infección por *Helicobacter pylori*, por lo cual es importante conocerlas para dirigir el seguimiento del paciente. *Helicobacter pylori* es la causa principal de la gastritis crónica, la úlcera péptica, el linfoma MALT y el adenocarcinoma gástrico.³

Tanto el sitio de la colonización de *Helicobacter pylori* como el grado de inflamación son claves para el riesgo de complicaciones de enfermedades gastroduodenales. La hiposecreción o aclorhidria condicionan el desarrollo de lesiones premalignas y adenocarcinoma gástrico por gastritis atrófica en cuerpo y antro, pero la inflamación que predomina en antro y sin atrofia se asocia a hipersecreción ácida desarrollando úlceras gastroduodenales.²⁸

2.1.1.1 Úlcera péptica

Son lesiones inducidas por ácido en el estómago y el duodeno por denudación de la mucosa que se extiende hacia la submucosa o la muscularis propia por respuesta inflamatoria de neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos dentro de la capa mucosa. Las lesiones sin esta profundidad se llaman erosiones. En Estados Unidos, la incidencia aproximada es de 500,000 casos nuevos por año.³⁰ La infección por *Helicobacter pylori* confiere un riesgo individual de úlcera péptica del 15 al 20% a lo largo de la vida. Los pacientes con úlcera producen anticuerpos contra CagA entre el 80 y el 100%, mientras que pacientes con gastritis solo el 63%.²⁸ El consumo de antiinflamatorios no esteroideos junto con la infección por *Helicobacter pylori* son factores de riesgo para enfermedad ulcerosa, y para sus complicaciones, tales como hemorragia digestiva alta.

El mecanismo por lo que los AINEs son factor de riesgo es porque son ácidos débiles que atraviesan las membranas lipídicas para entrar en las células epiteliales cuando se exponen al jugo gástrico ácido. En la célula este se ioniza y libera su H⁺ que queda atrapado afectando la fosforilación oxidativa lo que conduce a disminución de energía mitocondrial, integridad celular reducida y permeabilidad celular aumentada. También, representan un riesgo el consumo de anticoagulantes y otros antiagregantes por compartir el mecanismo con AINE de inhibir la ciclooxigenasa-1 (COX-1), responsable de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas

mantiene la barrera de la mucosa al aumentar la secreción de bicarbonato, moco y el flujo sanguíneo de la mucosa. La aspirina acetila la ciclooxigenasa y la inhibe irreversiblemente.³⁰ Los pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica al recibir tratamiento para *Helicobacter pylori*, reducen prácticamente a cero el riesgo de recidiva de la enfermedad ulcerosa.^{3,4}

2.1.1.2 Cáncer gástrico

La gastritis atrófica al igual que la metaplasia intestinal son lesiones precursoras de cáncer gástrico. La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* puede revertir la gastritis atrófica, pero deben ser considerados los factores de riesgo para su progresión a neoplasia.³ La atrofia es definida como pérdida de tejido glandular, se observa como una red capilar visible, color amarillento pálido como rasgos atróficos endoscópicos. La metaplasia intestinal aparece en placas de color blanco grisáceo, ligeramente elevadas, rodeada por áreas mixtas de mucosa rosada y pálida, los hallazgos endoscópicos como aspecto vellosa, mucosa blanquecina y rugosa son útiles para el diagnóstico.³¹

El cáncer gástrico es el tercer cáncer más común en todo el mundo, con más de la mitad de los casos provenientes de China, Japón y Corea. El 89% de los cánceres gástricos se pueden atribuir a la infección por *Helicobacter pylori* que ha sido identificado como un carcinógeno del grupo I por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Actualmente, se considera una causa necesaria pero insuficiente de adenocarcinoma gástrico.¹ *Helicobacter pylori* concede un riesgo individual de cáncer gástrico de 1.5 a 2.0% en individuos infectados. El riesgo incrementa por cofactores como tabaquismo, porque fumar aumenta la secreción de ácido gástrico provocando que se altere la secreción de la mucosa y el flujo sanguíneo gástrico, lo que reduce la liberación local de antibióticos. La dieta como ingesta de alimentos en vinagre o escabeche, consumo elevado de sal y dietas bajas en antioxidantes son cofactores dietéticos.^{4,23} La edad de adquisición es un importante factor de riesgo para cáncer gástrico, lo cual indicaría que la población guatemalteca está en riesgo de desarrollar este tipo de patología.² El pronóstico es malo, ya que solo 1 de cada 5 pacientes sobrevive más de 5 años después del diagnóstico.¹ En México, 69,107 pacientes fallecieron durante el 2000-2012 por cáncer gástrico.²⁸

La patología evoluciona de cambios premalignos de la mucosa a displasia, luego a cáncer temprano clínicamente silencioso, y por último, a cáncer gástrico avanzado. La carga mundial para el 2020 de cáncer de estómago fue 1.09 millones de casos. La erradicación de *Helicobacter pylori* después de la aparición de atrofia de la mucosa y/o metaplasia intestinal puede reducir el riesgo de cáncer gástrico, aunque no lo elimina.⁴ Los genes involucrados como CagA y VacA de *Helicobacter pylori* causan cáncer gástrico al activar las vías de señalización de proliferación celular. Estas vías aumentan la expresión de metaloproteinasas de matriz 9 (MMP9) en células de

cáncer gástrico a través de la vía de señalización ERK mediada por semaforina 5A, que es una proteína de membrana integral, además, activan Ras y Raf por la proteína CagA fosforilada, lo que promueve la progresión del cáncer gástrico por aumento de ciclina D. Esto provoca proliferación celular. Otras de las vías activadas es la vía PI3-quinasa/Akt por VacA que provoca la alta expresión de ciclina D1 y activación de β -catenina por la CagA no fosforilada que conduce a proliferación de células anormales por activar la expresión de los genes que codifican la ciclina D1.^{32,33}

La prevalencia del gen de virulencia CagA se evaluó en un estudio de casos con cáncer gástrico y controles realizado por la Universidad de San Carlos de Guatemala junto a otras universidades de Kentucky y Costa Rica en guatemaltecos. La prevalencia de anticuerpos anti-CagA era significativamente mayor en pacientes con cáncer gástrico con 73.1%, diferente de los 53.2% de los controles. También, se evaluaron los niveles séricos de plasminógeno (PG) relacionados al cáncer gástrico con niveles más altos de PGII. Los niveles elevados de PGII que disminuye la proporción de PGI/PGII se consideran factores de riesgo importantes para las úlceras gástricas por la infiltración de la mucosa gástrica como resultado de la infección.³⁴

2.1.1.3 Linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT)

Es poco frecuente y la mayoría de los casos son consecuencia de una infección por *Helicobacter pylori*. De hecho, el 92% de los casos de este linfoma están infectados por *Helicobacter pylori*. Con la erradicación de la bacteria en una fase de bajo grado del desarrollo del linfoma provoca la regresión y la curación.^{4,28} El linfoma se caracteriza por células B de bajo grado. Este se forma en el estómago en respuesta a la estimulación antigénica por inmunoinflamatorios producidos por *Helicobacter pylori* que favorecen la hiperplasia linfoide logrando la alteración, proliferación y resistencia celular a la apoptosis. Cuando la apoptosis se ve afectada beneficia el desarrollo de células malignas.^{9,28}

En pacientes embarazadas, la infección por *Helicobacter pylori* da como resultado la inflamación en el endometrio. Esta inflamación puede inhibir la proliferación de células del estroma endometrial e inducir la apoptosis de las células del trofoblasto coriónico humano al principio del embarazo. Esto se manifiesta como sospecha de infertilidad o aborto espontáneo. También, se ha relacionado con preeclampsia por la activación de factores inflamatorios o daño vascular. Además los anticuerpos anti-CagA reconocen la β -actina de las células del citotrofoblasto y reducen su capacidad invasiva. El estado inflamatorio, también, se ha relacionado con partos prematuros, esto afecta el desarrollo del feto porque la bacteria disminuye los niveles de vitaminas B12, hierro y ácido fólico por afectar su absorción.²⁶

Las pruebas diagnósticas de la infección por *Helicobacter pylori* se abarcan a continuación. Estas pueden ser invasivas-endoscópicas o no invasivas-no endoscópicas. Las pruebas diagnósticas se justifican si hay intención de tratar ante el resultado positivo de infección. La elección depende de varios factores como experiencia, costo, disponibilidad y del contexto clínico.⁴

2.2 Pruebas diagnósticas invasivas

La endoscopia es un procedimiento clasificado como invasivo donde pueden tomarse biopsia para el análisis histológico y la prueba de la ureasa con sensibilidad y especificidad del 90% y del 95 al 100%, respectivamente.³ Para la realización de una endoscopia no es una indicación válida solo la búsqueda de *Helicobacter pylori*. Entre las indicaciones se mencionan: pacientes con síntomas de dispepsia mayores de 50 años o con signos de alarma o falla en la erradicación de la infección.²⁸ En Japón, desde el 2013, se utiliza la clasificación de Kyoto en una escala de 0 a 8, que clasifica los hallazgos endoscópicos para la infección por *Helicobacter pylori* y el riesgo de cáncer gástrico. Una clasificación de Kyoto con puntuaciones de 2 o más indica infección por *Helicobacter pylori* y puntuaciones de 4 o más podrían indicar también riesgo de cáncer gástrico como causa de la infección. La clasificación evalúa atrofia gástrica, metaplasia intestinal, pliegues gástricos aumentados de tamaño, nodularidad y enrojecimiento. Los hallazgos más relacionados con infección por *Helicobacter pylori* son atrofia gástrica, metaplasia intestinal y enrojecimiento.³¹

Según la guía de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)/Asociación Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (NASPGHAN), se debe conocer qué tipo de lesión presenta un paciente pediátrico por medio de gastroscopia y no limitarse al diagnóstico no invasivo para definir la recomendación de manejo. La recomendación para la toma de biopsia es de 6 muestras de mucosa gástrica: dos de antro y dos de cuerpo, para el estudio de anatomía patológica y una de antro y una de cuerpo para realizar el cultivo. Sí se realiza prueba rápida de ureasa o PCR se debería recoger una biopsia extra. El hallazgo endoscópico más frecuente en pacientes pediátricos es encontrar un antro de aspecto nodular.²⁹

El cultivo realizado de la muestra tomada por endoscopia es poco frecuente para diagnóstico por la dificultad en el procesamiento, transporte y costos, a menos que se requiera respaldar el tratamiento con una prueba de sensibilidad a tratamiento antibiótico. En estas pruebas lo más eficaz es una combinación de dos modalidades por la toma de muestra de dos localizaciones topográficas en el estómago, frecuentemente del antro y del cuerpo.⁴ Se ha informado que la prueba de susceptibilidad antimicrobiana mejora drásticamente las tasas de

erradicación. Sin embargo, las pruebas de susceptibilidad no son una práctica clínica de rutina por ser invasiva, tiempo requerido e instalaciones de laboratorio para cultivos apropiados, lo que aumenta costos.⁵ Los métodos fenotípicos utilizados en cultivo son la prueba de susceptibilidad de difusión de gradiente (E-test), el método de dilución en agar, la microdilución en caldo y los métodos de difusión en disco que ofrecen la oportunidad de determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) de los antibióticos, pero se puede ver afectada por factores como viabilidad celular, tamaño de la inoculación, las condiciones de incubación y los medios de crecimiento, además de ser lentos.³⁵

En un estudio transversal realizado en Turquía en 422 pacientes con dispepsia, se determinó una prevalencia de *Helicobacter pylori* de 75.6%. La infección se detectó por cultivo, Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y examen histopatológico con tasas de 35%, 67% y 53%, respectivamente. Como ejemplo de los métodos utilizados y disponibles en el examen histopatológico se utilizó tinción hematoxilina y eosina; la prueba de PCR identificó los cebadores específicos del gen fosfoglucoamina mutada de *Helicobacter pylori* y en el cultivo se utilizó caldo BHI; luego de 10 días, las colonias sospechosas fueron suplementados con glicerol al 15% a -84 °C para estudio molecular y de susceptibilidad.³⁶

A las biopsias gástricas se le puede hacer la prueba rápida de ureasa que se realiza insertando tejido gástrico obtenido por endoscopia en la matriz de urea, realizado altamente en países como Corea. El estudio histológico brinda información como atrofia de la mucosa gástrica, inflamación y metaplasia epitelial intestinal. Tiene una sensibilidad del 60 a 90% y especificidad >95%. La tinción más utilizada es Giemsa por ser un método de tintura con alta sensibilidad, reproducibilidad y económico.³⁷

No se recomienda hacer endoscopias periódicas una vez eliminada la infección, pero en pacientes con alto riesgo, metaplasia intestinal extensa o con antecedentes familiares de neoplasia gástrica puede ser aceptado.³

Según el nivel de recursos en el centro de atención médica, cuando el nivel es bajo o medio, son más utilizados los métodos como prueba de ureasa en la muestra, pero en un nivel de recurso alto se utilizan con mayor frecuencia el estudio histológico, la prueba PCR y el cultivo.⁴

2.3 Pruebas diagnósticas no invasivas

Entre estas pruebas se pueden mencionar serología, antígeno fecal de *Helicobacter pylori* y prueba de aliento.¹ Existe una estrategia basada en una prueba no invasiva como prueba de aliento y antígeno fecal llamada *test and treat*, para la identificación de pacientes jóvenes y sin síntomas o signos de alarma para su tratamiento. Según la guía española “*Manejo de la infección por Helicobacter pylori en la edad pediátrica*” puede servir de tamizaje para edades debajo de 35 años, aunque el *test and treat* no se recomienda en niños. El test del aliento con urea marcada con carbono 13 (C13) con administración previa de ácido cítrico es la prueba no invasiva más sensible y específica, misma que se recomienda realizar después del tratamiento.^{3,29,38} Esta prueba utiliza la enzima ureasa de *Helicobacter pylori* que contiene isótopos de carbono ingeridos a través de la cavidad oral. La cantidad de dióxido de carbono producido al descomponerlo se absorbe en la sangre y se excreta nuevamente a través de los pulmones con una sensibilidad y especificidad >95%.³⁷

El estudio de antígeno fecal se puede realizar en bebés, niños y adultos. Esta prueba utiliza inmunoensayo enzimático o inmunocromatografía para determinar anticuerpos monoclonales contra antígenos de *Helicobacter pylori*, con la cual el tiempo de prueba es corto y fácil de usar, pero la precisión es menor a la de inmunoensayo enzimático.^{28,37}

La serología es inferior porque su utilidad se ve limitada; no permite diferenciar entre infección actual o exposición previa, por lo que no se recomienda su uso en la práctica clínica habitual. Además cuenta con una especificidad del 60 a 90% y sensibilidad >95%, pero es útil en estudios epidemiológicos.^{3,37} En la actualidad, existen pruebas de PCR en tiempo real para detectar *Helicobacter pylori* con altos niveles de sensibilidad y especificidad >95%; además identifica mutaciones que causan resistencia a la claritromicina y levofloxacina, con la ventaja de no requerir condiciones preanalíticas estrictas.^{4,37} La prueba de sensibilidad antimicrobiana molecular consiste en analizar la secuencia de la ADN girasa A (gyrA) gen en Asn-87 y Asp-91 para determinar la sensibilidad a la levofloxacina, y la secuencia del gen 23S de ácido ribonucleico ribosomal (ARNr) en el sitio 2143 para la claritromicina.³⁹

En un nivel de recursos bajo en el centro de atención médica, la clínica es ampliamente utilizada para el diagnóstico y se apoyan normalmente de pruebas serológicas; en un nivel de recursos medio se utilizan: serología, la prueba fecal y prueba de aliento y en un nivel de recursos alto hacen mayor uso de pruebas de aliento y PCR en serología.⁴

Las principales causas de resultados falsos negativos son: presencia de sangre en el estómago; la toma de inhibidores de bomba de protones (IBP), antibióticos o sales de bismuto, la

gastritis atrófica y la metaplasia intestinal. Se recomienda suspender 2 semanas antes de la prueba diagnóstica los IBP por reducir la densidad de la infección por su efecto en el pH gástrico. Los antibióticos y las sales de bismuto también se suspenden 4 semanas antes. Los antagonistas de los receptores H2 (anti-H2) tienen una actividad mínima y el antiácido no tiene actividad frente a *Helicobacter pylori*, por lo que no es necesario suspenderlos, pues sirven como tratamiento sintomático durante el período en que se suspenden los IBP.^{3,16}

Las pruebas postratamiento, tales como la prueba de aliento de ureasa y las pruebas fecales, se realizan como mínimo un mes luego de finalizado el tratamiento de erradicación; esto reduce los falsos negativos. El paciente no debe tomar antibióticos ni compuestos de bismuto durante al menos un mes antes de la prueba, y debe evitarse el uso de inhibidores de la bomba de protones durante una a dos semanas.^{4,30}

En casos especiales, como la presencia de hemorragia gastrointestinal, se reduce la precisión de las pruebas diagnósticas a excepción de las pruebas serológicas. En pacientes que se sometieron a una resección gástrica parcial, el diagnóstico más preciso es realizado por biopsia con prueba rápida de ureasa.³⁷

La definición de una infección refractaria es la que tiene un resultado positivo persistente para *Helicobacter pylori* cuatro semanas después de uno o más ciclos completos de un tratamiento de primera línea con las recomendaciones de evitar inhibidores de bomba de protones. La infección recurrente se diferencia por contar con prueba negativa después de la terapia y luego una positiva en un intervalo posterior, esto ha sido relacionado con exposición intrafamiliar continua.⁴⁰

CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

SUMARIO

- Tratamiento en población adulta
- Tratamiento en población pediátrica
- Tratamiento en pacientes embarazadas

El tratamiento de primera línea es el primer régimen de medicamentos que es recibido por el paciente para erradicar la infección. En este capítulo se abordarán los diferentes regímenes propuestos para la población adulta, pediátrica y pacientes embarazadas.

3.1 Tratamiento en población adulta

El *Grupo de consenso sobre Helicobacter pylori de Asia-Pacífico* respalda un enfoque de terapia empírica en regiones de bajos recursos cuando el acceso es limitado a los medios endoscópicos o no invasivos para diagnosticar la infección. Esta decisión es preferible en las regiones en las que se sabe que la prevalencia de *Helicobacter pylori* es alta y la úlcera péptica es frecuente, especialmente, en pacientes sin antecedentes de uso de AINE.⁴

Entre los regímenes propuestos para terapia de primera línea se encuentran los expuestos a continuación.

3.1.1 Triple terapia con IBP, amoxicilina y claritromicina (IBP-AC)

Durante décadas, la triple terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina durante 7 o 10 días ha sido el tratamiento de elección, lo que se llama "de primera línea". En la década de 1990 se estableció una efectividad de más del 90%.³⁵ Sin embargo, la efectividad ha cambiado por el aumento de la resistencia bacteriana, especialmente a la claritromicina, que es la que determina su éxito de erradicación. La Organización Mundial de la Salud en la publicación de "patógenos prioritarios" resistentes a los antimicrobianos, catalogó la resistencia a la claritromicina por *Helicobacter pylori*, como de alta prioridad.⁶ Recientes estudios han recomendado una duración de 14 días de tratamiento. En lugares con mayor resistencia aumenta la tasa de erradicación en un 10%, pero, así mismo, aumenta el riesgo de efectos adversos, así como la probabilidad de incumplimiento y los costos de la terapia.^{3,4} La *American Journal of Gastroenterology* no recomienda esta terapia si el paciente ha tenido uso

anterior de macrólidos, por disminución de la eficacia. Recomienda tratamiento secuencial, concomitante o basado en bismuto.^{38,41}

3.1.2 Terapias cuádruples sin bismuto – concomitante (IBP-ACM)

Esta terapia implica la adición de metronidazol a la terapia triple IBP-AC (IBP-ACM). Este esquema puede aumentar las tasas de erradicación, se recomienda sea administrado durante 14 días.^{3,4}

Se conocen otros regímenes cuádruples administrados de la siguiente forma:

- Terapia secuencial: incluye IBP como rabeprazol 20 mg dos veces al día (BID), amoxicilina 1 g BID por 5 días, luego claritromicina 500 mg BID por 5 días y, por último, tinidazol que sustituye a metronidazol, de 500 mg BID por 5 días.
- Terapia híbrida: incluye IBP como esomeprazol 40 mg BID, amoxicilina 1 g BID por 14 días, los últimos 7 días se añade claritromicina 500 mg BID y metronidazol 500 mg BID.
- Terapia híbrida inversa: incluye IBP como dexlansoprazol 60 mg una vez al día con amoxicilina 1 g BID por 14 días y en los primeros 7 días claritromicina 500 mg BID y metronidazol 500 mg BID.⁵

3.1.3 Terapias cuádruples a base de bismuto

El régimen mejor estudiado incluye un IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol (IBP-BTM) con tasas de erradicación aceptables, independiente de la resistencia primaria al metronidazol. Este régimen tiene buenos resultados con duración de 7 días, pero puede extenderse a 14 días. El inconveniente reportado por los pacientes es la incomodidad de administrarse cuatro veces al día y los efectos adversos leves por las dosis de los medicamentos. Se indica bismuto 524 mg cuatro veces al día (QID), metronidazol 250 mg QID y tetraciclina 500 mg QID.^{4,42} Existe una terapia con una píldora combinada llamada Pylera® que incluye metronidazol, tetraciclina y bismuto; es más fácil de explicar y de aceptar por el paciente. Ambas terapias cuentan con eficacias iguales y superiores al 90%.³

Existe otra terapia cuádruple que sustituye la tetraciclina por amoxicilina (IBP-BAM) pero suele ser menos utilizada por tener una tasa de erradicación menor, aunque logra resultados aceptables. También, se ha descrito la conversión de la terapia triple a una cuádruple con bismuto (B+IBP-AC).⁴

3.1.4 Terapias con levofloxacina

Existe la terapia en combinación de IBP, bismuto, levofloxacina y amoxicilina (B+IBP-LA) como terapia cuádruple.³ También, existe la triple terapia con levofloxacina, IBP y amoxicilina (IBP-LA) durante 10-14 días. Estos esquemas se han utilizado como terapia de primera línea cuando se sabe que la resistencia a la levofloxacina es baja.⁴

Con respecto a los IBP, se recomiendan en dosis administradas cada 12 horas para lograr la inhibición ácida y hacer más efectivo el tratamiento. Por ejemplo, esomeprazol de 40 mg cada 12 horas.³ En el Cuadro 2, se muestran las dosis de terapias cuádruples y triples más utilizadas en un tratamiento inicial.

Cuadro 2. Esquemas sugeridos para tratamiento inicial para *Helicobacter pylori*

Terapia	Medicamento y posología	Duración del tratamiento
Terapia cuádruple clásica con Pylera® (IBP-BTM)	IBP 40 mg c/12 horas. Pylera® 3 cápsulas c/6horas.	10 días
Terapia cuádruple concomitante (IBP-ACM)	IBP 40 mg c/12 horas Amoxicilina 1 g c/12 horas Claritromicina 500 mg c/12 horas Metronidazol 500 mg c/12 horas.	14 días
Terapia cuádruple con levofloxacina (B+IBP-LA)	IBP 40 mg c/12 horas Amoxicilina 1 g/12 horas Levofloxacina 500 mg c/12 horas Bismuto de Subcitrato 120 mg 2 compuestos c/12 horas	14 días
	*Terapia triple sin bismuto, mismas dosis.	7-14 días
Triple terapia clásica (IBP-AC)	IBP 40 mg c/12 horas Amoxicilina 1 g c/12 horas Claritromicina 500 mg c/12 horas	7, 10 y 14 días

Fuente: elaboración propia a partir de: Sánchez Delgado 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. Gastroenterología y Hepatología [en línea]. 2018 Abr [citado 8 Jun 2022];41(4); 272-280. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-actualizacion-el-manejo-infeccion-por-S0210570518300104> y TheWorldGastroenterologyOrganisation. *Helicobacter pylori* directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Directrices mundiales de la WGO [en línea]. Estados Unidos; TheWorldGastroenterologyOrganisation.2021 [citado 8 Jun 2022] Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/helicobacter-pylori/helicobacter-pylori-spanish>.^{3,4}

En Asia, la guía china recomienda iniciar con una terapia cuádruple con bismuto de 10 a 14 días como tratamiento empírico. Las guías coreanas y japonesas recomiendan IBP-AC, la terapia triple estándar con claritromicina, como tratamiento de primera línea, con la diferencia de duración de 14 días o usar terapia cuádruple sin bismuto en primera línea.⁵

Las combinaciones de medicamentos se utilizan porque los mecanismos de acción de los medicamentos utilizados en los regímenes son diferentes para lograr la erradicación de la infección. Se describen, a continuación, los siguientes:

- Metronidazol: este medicamento se reduce por nitrorreductasas, logrando la transferencia de un solo electrón dentro del citosol de los microorganismos de las bacterias anaerobias. El metronidazol debe penetrar en la célula bacteriana para inhibir la síntesis de ácido nucleico y atraer el ADN para el deterioro de la estructura helicoidal, lo que produce muerte bacteriana.³⁵
- Claritromicina: con mejor absorción en la mucosa gástrica, actúa como antibiótico macrólido con actividad bacteriostática, se une reversiblemente a la horquilla 35 del dominio II y el bucle de peptidil transferasa de dominio V de la molécula de ARNr 23S en la subunidad ribosomal 50S, bloqueando la síntesis de proteínas bacterianas.³⁵
- Tetraciclina: antibiótico bacteriostático que se une a la subunidad 30S del ribosoma y produce síntesis de proteína deteriorada, que impide el crecimiento bacteriano.³⁵
- Amoxicilina: es un bactericida β -lactámico que pertenece a la familia de las penicilinas, se une a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) para inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana. Su actividad disminuye por el aumento del pH.³⁵
- Levofloxacina: es una fluoroquinolona, antibiótico bactericida que inhibe la actividad de la topoisomerasa II (ADN girasa) y topoisomerasa IV, las cuales son enzimas para la replicación del ADN de la bacteria.³⁵
- Inhibidores de bomba de protones: el principal mecanismo de acción es reducir la degradación de los antibióticos para mejorar sus concentraciones y actividad por la supresión de la secreción de ácido gástrico.²² Los más utilizados han sido omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol.⁴³
- Bismuto: tiene un efecto aditivo con los antibióticos. No desarrolla resistencia y funciona al prevenir la colonización bacteriana.⁴⁴

El siguiente medicamento es más utilizado en terapia de rescate, pero en algunos países se utiliza en primera línea. Se describe también, su mecanismo de acción.

- Rifabutina: Al unirse a la subunidad β de la ARN polimerasa dependiente de ADN inhibe tanto la síntesis de ARN como de proteínas codificadas por el gen rpoB. Tiene la característica de ser químicamente estable en un amplio rango de pH, con altas concentraciones en la mucosa gástrica y tiene una vida media larga de 28 a 62 horas.^{35,44,45}

3.2 Tratamiento en población pediátrica

La erradicación de *Helicobacter pylori* en niños se recomienda si se presenta úlcera péptica o anemia ferropénica inexplicada que no responde al tratamiento. El paciente puede presentar síntomas dispépticos o detectar la infección por medio de una biopsia. La sospecha de infección en niños se sugiere cuando hay algún familiar de primer grado con cáncer gástrico, aunque con un nivel de evidencia bajo según las recomendaciones de expertos de la *Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* (SLAGHNP/LASPGHAN) utilizando la técnica Delfi.^{46,47} Si se obtienen resultados positivos del test de ureasa, estudio histológico o cultivo, el tratamiento debe discutirse con los padres del paciente.²⁹ Según la SLAGHNP/LASPGHAN el tratamiento pediátrico solo se justifica con hallazgos de endoscopia de erosiones o úlceras gástrica o duodenal (UGD) o antecedente familiar de cáncer gástrico, aunque el tratamiento no resolverá los síntomas del paciente de manera inmediata, los resultados se obtienen con una pauta de dos semanas.⁴⁷

No se recomienda el uso de tetraciclina en menores de 8 años porque puede provocar decoloración de la dentición. Se puede usar triple terapia clásica si no hay niveles altos de resistencia a claritromicina o según su historial de antibióticos. Otras sugerencias que pueden utilizarse como esquema son: IBP + amoxicilina + metronidazol durante 10-14 días o sales de bismuto + amoxicilina + metronidazol durante 10-14 días, recomendada en España.^{29,46} En Europa, la resistencia primaria a la claritromicina en niños es superior al 15%, esto podría contraindicar su utilización en el tratamiento.²⁹

Se recomiendan dosis de 2 mg/kg de peso día con un máximo de 80 mg/día de inhibidor de bomba de protones, puede ser esomeprazol y rabeprazol que son menos susceptibles al polimorfismo de CYP2C19, administrados 15 minutos antes de la comida. Otra opción de medicamentos es la terapia secuencial de 10 días, que consiste en administrar los primeros cinco días una combinación de omeprazol y amoxicilina, y los siguientes cinco días, omeprazol, claritromicina y metronidazol, con el riesgo de aumentar resistencia. En el caso de doble resistencia a claritromicina y metronidazol, se puede usar una triple terapia con dosis altas de amoxicilina 75 mg/kg/día, dosis máxima de 3 g al día. Si no se cuenta con antibiograma el tratamiento debe estar dirigido según la información local de resistencia.²⁹

En pacientes con alergia a penicilina, se puede utilizar claritromicina y metronidazol si se conoce la susceptibilidad. Pacientes mayores de ocho años pueden usar terapia cuádruple con bismuto y tetraciclina cuando existe resistencia a la claritromicina.²⁹

3.3 Tratamiento en pacientes embarazadas

Existen pocos estudios sobre tratamiento de pacientes embarazadas, diferente de información de complicaciones y prevalencia. A falta de una guía específica,⁴⁸ entre los estudios que se pueden mencionar sobre el tratamiento son:

En los Países Bajos, en el año 2017, la terapia de erradicación utilizada en embarazadas es la terapia triple: inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y metronidazol, pero la erradicación se debe considerar antes del embarazo en mujeres con antecedentes de vómitos en embarazos previos.²⁵

En Australia, el tratamiento farmacológico se enfoca en sintomatología de hiperémesis gravídica con domperidona, ondansetrón, metoclopramida y vitamina B6. No están indicadas en el embarazo el metronidazol o tinidazol debido al riesgo de aborto espontáneo o teratogenicidad. La amoxicilina y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los únicos medicamentos preferidos en este lugar al 2020 con la cautela del caso.⁴⁸

En India, en el año 2011, se realizó un estudio doble ciego de pacientes embarazadas con anemia e infección por *Helicobacter pylori*. En el primer grupo de pacientes embarazadas se administró el régimen de amoxicilina 1 g BID, claritromicina 500 mg BID y omeprazol 20 mg BID durante 2 semanas, más suplementos de hierro y folato por anemia. El otro grupo solo recibió placebo más suplementos de hierro y folato. El grupo con el tratamiento de *Helicobacter pylori* obtuvo mejores resultados en el tratamiento de anemia a las 6 semanas de cumplir con los suplementos y, luego de los resultados, decidieron tratar con tratamiento de erradicación al grupo placebo, sin presentar resultados de efectos adversos.⁴⁹

CAPÍTULO 4. TRATAMIENTO DE RESCATE PARA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

SUMARIO

- Factores asociados a resistencia de infección por *Helicobacter pylori*
- Descripción de tratamiento de rescate
- Efectividad de los esquemas de tratamiento
- Tratamientos de rescate disponibles en Guatemala
- Investigaciones recientes para el tratamiento de *Helicobacter pylori*

En este capítulo se abordarán los tratamientos de rescate propuestos para infección por *Helicobacter pylori*. Se presentan primero los factores asociados a resistencia, por lo que se debe seguir un tratamiento de rescate de segunda, tercera o cuarta línea, según sea el caso. Se describe también la efectividad de los esquemas terapéuticos y de tratamiento de rescate disponibles en Guatemala; así como las investigaciones más recientes para el tratamiento de *Helicobacter pylori*.

4.1 Factores asociados a resistencia de infección por *Helicobacter pylori*

En el año 2018, se estimaba la tasa de resistencia a tetraciclinas de un 13%, la resistencia a claritromicina y la levofloxacina era superior al 15% en todo el mundo y a metronidazol, en algunas regiones, alcanzó el 85%.⁵⁰ En México, en el año 2018, se reportó tasas de resistencia a claritromicina de 15%, a levofloxacino de 40%, a amoxicilina de 75%, a tetraciclina de 32% y a metronidazol de 61%.⁵¹

Actualmente, en América del Sur y Central, los estudios sobre la resistencia a la claritromicina son escasos, pero se han reportado tasas que ya superan el 20% como México, Colombia, Argentina y Brasil. Esto se ha relacionado con el uso indiscriminado de azitromicina que puede seleccionar mutantes resistentes a los macrólidos.⁴ En Estados Unidos, la prevalencia de resistencia a claritromicina es de 32.3%; en China, las tasas de resistencia son de 37% para claritromicina y 34.21% para levofloxacina.⁵²

El régimen triple clásico con IBP, amoxicilina y claritromicina durante 7 a 14 días es el más utilizado, seguido de la terapia cuádruple con bismuto como terapia alternativa o de segunda línea, y la terapia basada en levofloxacina como otra opción de rescate. La resistencia a la levofloxacina es escasa, pero se han descrito niveles elevados en Perú. El uso asociado de metronidazol es común para la terapia cuádruple de primera línea, pero la prevalencia reportada

de resistencia es superior al 50% en Centroamérica, México y en algunos países de Sudamérica, 20.3% en Estados Unidos, del 63.9% en Beijing China y 28.6% al 43.8% en Europa.^{4,35}

Con respecto a la amoxicilina, se reporta resistencia de 17.2% en Corea, 72.5 % en India, 6.8% en China, 4% en América Latina, 2% en Estados Unidos, 65.6% en África, 11.6% en Asia y 0.5% en Europa. La tasa de resistencia a la tetraciclina fue generalmente menor a 1% pero de 53.8% en India, el 6% en América Latina, el 3.5% en China, en Europa 2.1% y en Asia 2.4%.³⁵

Estudios recientes en Turquía demostraron que la tasa de resistencia a claritromicina había disminuido en el país al disminuir su uso, pero había aumentado la resistencia para levofloxacina y metronidazol y ahora contaban con resistencia a rifabutina con las siguientes tasas de resistencia 19%, 36%, 62% y 12%, respectivamente. Por estas razones, se recomienda hacer un uso adecuado de las terapias y no sobremedicar.³⁶

Entre los factores relacionados al huésped se menciona la adherencia al tratamiento. Los ensayos clínicos relacionan el abandono con la cantidad de dosis por día y, con efectos adversos de los medicamentos; esto puede evitarse al explicar de forma clara al paciente el uso adecuado de los medicamentos y beneficio de completar la terapia.¹¹ En Estados Unidos se presentó el caso de una paciente femenina afroamericana de 64 años con erradicación de la infección hasta la sexta terapia administrada. Luego de la quinta línea, se decidió hacer cultivo, con resultados de resistencia únicamente a claritromicina, por la falta de cumplimiento con el tratamiento por la paciente. Lograron la erradicación con estricto seguimiento en la toma de su medicamento con terapia dual de rifabutina y amoxicilina.⁵³

El problema de adherencia se encuentra relacionado a efectos secundarios de los tratamientos como náusea, diarrea, vómitos, urticaria, entre otros. En un estudio con terapia cuádruple con bismuto Pylera® de 198 pacientes tratados, el 46.6% se quejaron de al menos un efecto secundario, siendo las náuseas el más reportado.⁵⁴

El polimorfismo de CYP2C19 del sistema hepático del citocromo P450, como otro factor del huésped, puede hacer variar, en algunas personas, la velocidad a la que se metabolizan los inhibidores de bomba de protones. Sí es un metabolizador lento, existe mayor biodisponibilidad del medicamento que inhibe el ácido gástrico.¹¹ Según *La Asociación Americana de Gastroenterología* en una revisión realizada en el año 2021, concluyó que otra causa de fallo de la erradicación de la infección es la inadecuada supresión de ácido gástrico, por lo que cobra importancia la dosificación de inhibidores de bomba de protones.⁴⁰ El pH gástrico ácido menor a 2 mantiene la vida media de amoxicilina y claritromicina entre 15, 2±0.3 horas y 1.0±0.04 horas

respectivamente, pero el pH gástrico mayor a 7, ambos antibióticos aumentan su vida media a más de 68 horas.^{40,46}

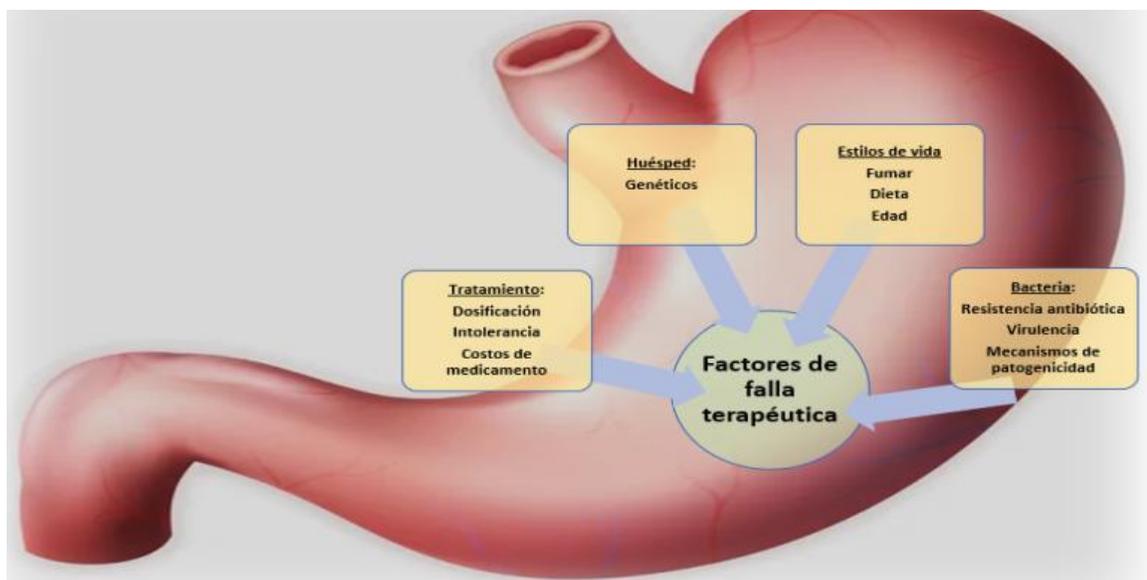
La tasa de resistencia ha aumentado debido a fracasos terapéuticos anteriores con resistencia doble y triple a medicamentos en terapias con dos fallas previas de erradicación.⁵⁵ La bacteria desarrolla la resistencia por las mutaciones puntuales transmitidas verticalmente entre cepas bacterianas como en población mixta, cuando dos cepas diferentes están presentes.³⁵

En la resistencia específica a metronidazol se han propuesto las siguientes causas: 1. Aumento de las actividades de las enzimas de reparación del ADN codificado en el gen RecA, 2. Aumento de la expresión de genes homólogos de TolC que reducen la actividad de las nitrorreductasas, 3. La sobreexpresión de la hefA gen que inhibe la acumulación de metronidazol en la bacteria y 4. Mutaciones en el gen de la nitrorreductasa NADPH insensible al oxígeno rdxA y/o el gen NADPH flavina oxidorreductasa frxA, que codifican metronidazol nitrorreductasa y mutaciones en el gen fdxB que codifica una proteína similar a la ferredoxina.^{35,52}

Con respecto a la tetraciclina se ve involucrado 1. La sobreexpresión de proteínas de salida o cambios en las proteínas ribosómicas y 2. Mutaciones del ADNr 16S localizadas en la región de la hélice 31 de la molécula del ARNr 16S, el sitio de unión de la tetraciclina. Los mecanismos de resistencia a los β lactámicos como la amoxicilina se deben a alteraciones en las PBP, relacionado con la disminución de la permeabilidad de la membrana. La levofloxacina es resistente si existen mutaciones en genes que codifican la ADN girasa que son los genes gyrA and gyrB.^{35,52}

En el caso de resistencia a rifabutina se ha relacionado a mutaciones en cuatro regiones diferentes del gen rpoB (codón 525545, codón 585, codón 149 y codón 701) y, en el caso de la claritromicina, la resistencia la confieren mutaciones puntuales en el gen rrl que codifica dos nucleótidos de ARNr 23S (2142 y 2143). La resistencia a la claritromicina coincide con la resistencia a otros macrólidos usados previamente, su nivel más alto de resistencia se lo confiere la capacidad de transferencia de mutaciones entre los dos operones ARNr 23S de *Helicobacter pylori*.^{35,52} Las mutaciones genéticas de resistencia de hp1181 y hp1184 son una respuesta temprana y persistente de resistencia a la claritromicina por ser diana para un tratamiento al desactivar estos genes.⁵⁶ En la Imagen 2 se ejemplifican los factores asociados a la falla de erradicación del tratamiento.

Imagen 2. Factores asociados a falla terapéutica de *Helicobacter pylori*



Fuente: elaboración propia a partir de: Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinicalpracticeupdateonthemanagementofrefractory *Helicobacter pylori* infection: Expert review. Gastroenterology [en línea]. 2021 Abr [citado 3 Jul 2022];160(5): 831-1841. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.059>⁴⁰

4.2 Descripción de tratamientos de rescate

Los medicamentos para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* luego de un tratamiento de primera línea se conocen como tratamiento de rescate.

4.2.1 Tratamiento de rescate en población adulta

La elección de las terapias de segunda línea y posteriores cuando son necesarias, tiene que ser una decisión lógica de uso de medicamentos más eficaces que evita la terapia anterior, los polimorfismos del CYP2C19, como metabolizador lento, y los factores de virulencia propias de la bacteria.^{4,57} En la actualidad, se consideran de elección las terapias cuádruples con o sin bismuto con dosis altas de IBP con duración de 10 a 14 días, por tener tasas de erradicación iguales o superiores al 90%.³ Se ha considerado que un tratamiento es el indicado si no impacta de forma negativa la microbiota intestinal, si no aumenta la resistencia, y si están basados en información de la resistencia local.^{5,11} *El Quinto Informe de Consenso Nacional Chino sobre el Manejo de la Infección por Helicobacter pylori* y el *IV Consenso Mexicano sobre Helicobacter pylori* recomienda investigar los regímenes usados anteriormente para que no se repita el régimen de primera línea ni se repita la aplicación de claritromicina o levofloxacino.^{28,58} No existe una secuencia de terapia que haya demostrado claramente ser más exitosa que otra en la elección de las terapias de rescate.⁵⁹

4.2.1.1 Tratamiento de segunda línea

La terapia dirigida luego del primer tratamiento o primera línea se conoce como segunda línea, y así sucesivamente. Se recomienda una pauta cuádruple, régimen con bismuto o si no se ha usado la terapia concomitante IBP-ACM, se puede utilizar. Estudios en Grecia con terapia concomitante por 14 días indican una tasa de erradicación de 94.1%, pero con mejor cumplimiento del tratamiento con una duración de 10 días.⁶⁰ En la *V Conferencia Española de Consenso* en el año 2021 recomiendan tratamientos cuádruples con o sin bismuto por 14 días para erradicar la infección por *Helicobacter pylori*.⁶¹

La terapia cuádruple clásica con Pylera® (IBP-BTM), como tratamiento de rescate, se estudió en 9 centros de Italia, concluyendo que esta terapia de rescate tiene una tasa de erradicación del 86.5%. Las tasas de curación fueron similares entre uno y tres intentos previos, pero disminuyó al 67% después de cuatro o más fracasos de la terapia. La dosificación utilizada fue esomeprazol 20 mg dos veces al día, media hora antes del desayuno y la cena, y tres cápsulas de Pylera® cuatro veces al día distribuidas de la siguiente manera: después del desayuno, el almuerzo, la cena y después de comer un refrigerio por 10 días.⁵⁴

Las directrices italianas y europeas sugieren una terapia cuádruple con bismuto o una terapia triple con levofloxacino como terapias de segunda línea.^{55,59} La terapia triple con levofloxacina, amoxicilina e IBP durante 10-14 días, logra tasas de erradicación superiores al 80%. La elección depende de si se conocen las tasas locales de resistencia a la levofloxacina.⁴ En Honduras, en un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo, la erradicación de este esquema con la dosificación de levofloxacina 500 mg/día, esomeprazol 40 mg dos veces/día y amoxicilina 1 g dos veces/día por 10 días tuvo una tasa de erradicación de 63.6% como tratamiento de rescate.⁶²

También, se puede utilizar una terapia cuádruple de tetraciclina-levofloxacino de diez días, con una tasa de erradicación de 98%, más alta en comparación con la terapia triple de levofloxacina-amoxicilina en pacientes con fracaso de la terapia estándar triple, cuádruple con bismuto o cuádruple sin bismuto.⁶³ Otra terapia que se recomienda es el tratamiento cuádruple de IBP a dosis altas, levofloxacino, amoxicilina y bismuto (B+IBP-LA) durante 7-14 días, como tratamiento de rescate cuando falla el tratamiento inicial cuádruple con IBP-BTM o IBP-ACM.^{3,28}

Si se conoce la sensibilidad al metronidazol, puede usarse el esquema IBP-AM como tratamiento de segunda línea. En Japón, con resistencia relativamente baja por uso restringido a nivel nacional, tiene eficacia alta.^{4,11} La evidencia que respalda el uso de la terapia triple clásica con claritromicina como régimen de rescate es limitada y no se recomienda por resistencia.¹¹

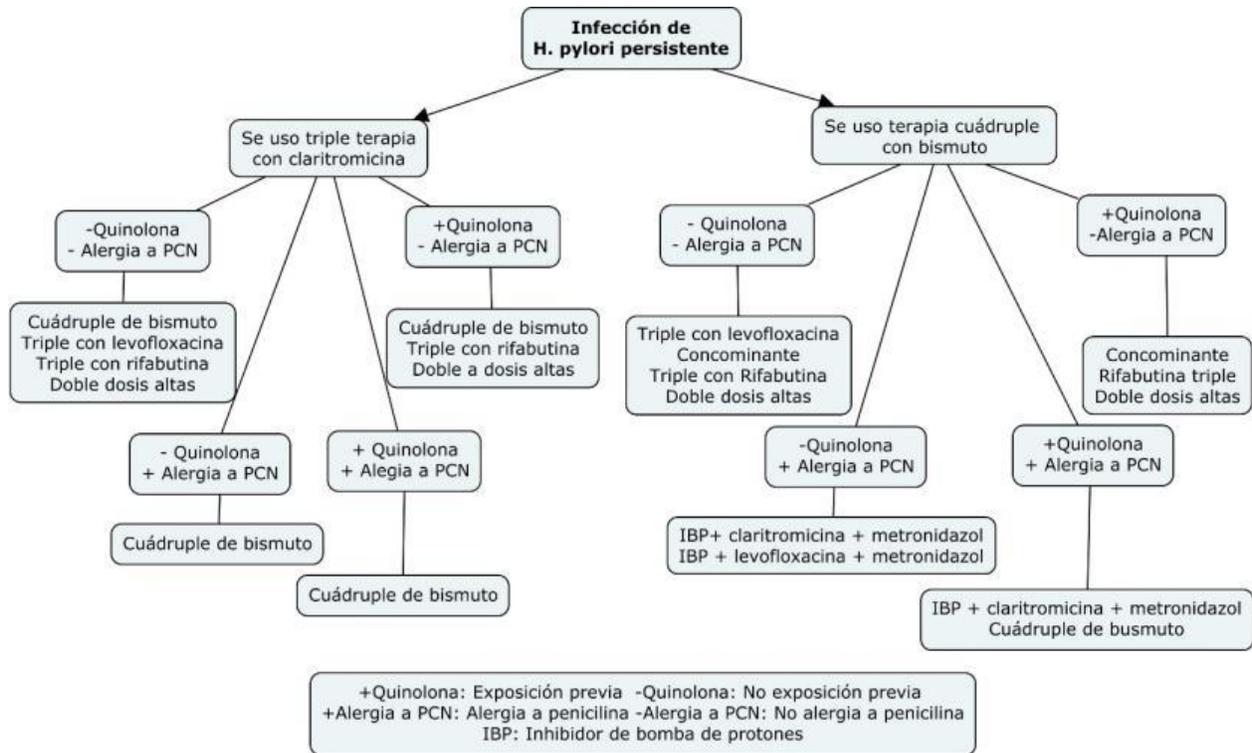
En el *Quinto Informe de Consenso Nacional Chino sobre Helicobacter pylori*, se mencionan cinco regímenes cuádruples con bismuto de 14 días para tratamiento de rescate guiados que incluyen: esomeprazol y pectina coloidal de bismuto, junto con amoxicilina y claritromicina (EBAC), amoxicilina y levofloxacina (EBAL), amoxicilina y furazolidona (EBAF), amoxicilina y tetraciclina (EBAT), o tetraciclina y furazolidona (EBTF). En un estudio realizado en China, donde primero se evaluó la susceptibilidad por medio de cultivo y luego fueron tratados 88 pacientes según resultados, lograron tasas de erradicación de 100% para EBAC, EBAL, EBAF y EBTF y únicamente 76.9% para EBAT que erradicaron posteriormente con EBTF.⁶⁴

Otro estudio realizado en el mismo país, en el año 2020, para personalizar el tratamiento de segunda línea por medio de pruebas de susceptibilidad, luego de una falla de tratamiento con terapia cuádruple basada en claritromicina y bismuto, presentó los siguientes resultados: Según la susceptibilidad a la levofloxacina, se aleatorizaron para recibir como opción 1: amoxicilina, levofloxacina, esomeprazol y pectina de bismuto coloidal (ALEB) o la opción 2: amoxicilina, furazolidona, esomeprazol y pectina de bismuto coloidal (AFEB) durante 14 días; los pacientes con resistencia a la levofloxacina recibieron AFEB. Las tasas de erradicación en el subgrupo de tratamiento ALEB sensible a la levofloxacina, tuvo una tasa de erradicación de 88%; en el subgrupo de tratamiento AFEB, fue de 90%. Por protocolos, se recomienda AFEB en regiones donde los datos de susceptibilidad bacteriana no están disponibles.⁶⁵

Los factores locales son fundamentales para determinar el efecto y las estrategias de tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Es importante que las pautas se basen en los mejores conocimientos disponibles a nivel local. La validación y aplicación de los kits de pruebas rápidas por PCR para diagnóstico y conocimiento de la resistencia a los antimicrobianos promete ser un gran avance en el manejo de estos pacientes.⁴

Como sugerencia del Colegio Americano de Gastroenterología, en el año 2017, como se observa en la Imagen 3, un algoritmo sobre regímenes que pueden seguirse como terapia de rescate por infección persistente de *Helicobacter pylori*. En este algoritmo se parte de una terapia triple con claritromicina o de una terapia cuádruple con bismuto como tratamiento de primera línea y el tratamiento posterior de segunda línea, dependiendo del uso previo de quinolonas como levofloxacina y la presencia o ausencia de alergia a penicilina.

Imagen 3. Regímenes de rescate sugeridos por el Colegio Americano de Gastroenterología



Fuente: Reproducido a partir de Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinicalguideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol [en línea]. 2017 Feb [citado 21 Jun 2022]; 112(2): 212-239. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/02000/ACG_Clinical_Guideline__Treatment_of_Helicobacter.12.aspx¹¹

En la revisión realizada por la *Asociación Americana de Gastroenterología* del año 2021 se evaluaron las guías internacionales vigentes entre los años 2016 a 2017. En el cuadro 3 se muestran las recomendaciones de tratamiento de rescate basadas en estas guías:

Cuadro 3. Recomendaciones basadas en las Guías Internacionales de Tratamiento de Rescate de segunda línea de *Helicobacter pylori*, según distintos entes y para distintos años

Falla de régimen	Consenso Maastricht V/Florencia Reporte 2016	Consenso de Toronto Reporte 2016	Colegio Americano de Gastroenterología Guía 2017	Consenso Nacional Chino, Informe de 2018
Falla de triple tratamiento con claritromicina en primera línea →	<ul style="list-style-type: none"> • Cuádruple de bismuto • Triple o cuádruple con levofloxacina 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia cuádruple con bismuto • Terapia triple de levofloxacina 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia cuádruple con bismuto • Terapia triple de levofloxacina 	No discutido
Falla de terapia cuádruple con bismuto en primera línea →	<ul style="list-style-type: none"> • Triple o cuádruple con levofloxacina • Con casos de resistencia alta a levofloxacina, usar: • Otros antibióticos con bismuto • Rifabutina triple 	Terapia triple de levofloxacina	Evaluar historia de antibioterapia <ul style="list-style-type: none"> • Terapia triple de levofloxacina • Terapia triple de claritromicina 	<ul style="list-style-type: none"> • Bismuto + Inhibidor de bomba de protones + 2 antibióticos no usados en la primera línea con cuádruple con bismuto
Falla de terapia cuádruple sin bismuto en primera línea →	<ul style="list-style-type: none"> • Régimen cuádruple con bismuto • Triple o cuádruple con levofloxacina. 	Terapia triple de levofloxacina	No discutido	No discutido
Más de dos fracasos de tratamiento	Tratamiento guiado por susceptibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento guiado por resultados de resistencia. 	Según historial de antibioterapia y patrones de resistencia local. <ul style="list-style-type: none"> • Concomitante • Rifabutina triple • Terapia dual a dosis altas 	Bismuto + Inhibidor de bomba de protones + 2 antibióticos no usados en la primera línea

Fuente: Reproducido a partir de: Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinicalpracticeupdateonthemanagementofrefractory*Helicobacter pylori* infection: Expert review. Gastroenterology [en línea]. 2021 Abr [citado 3 Jul 2022];160(5): 831-1841. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.059>⁴⁰

4.2.1.2 Tratamiento de tercera línea

En este momento no se puede utilizar levofloxacino ni claritromicina si se han usado en tratamientos previos porque las cepas han adquirido resistencia a estos antibióticos y el tratamiento de rescate no sería eficaz.³ Al usar terapia cuádruple concomitante como primera línea, y de segunda línea, terapia cuádruple con levofloxacina, amoxicilina, bismuto e IBP, se puede utilizar un tratamiento cuádruple con bismuto, IBP, metronidazol y tetraciclina para tratamiento de tercera línea de rescate.⁴⁶

Las *Directrices de Maastricht* recomiendan realizar la prueba de susceptibilidad para tratamiento de tercera línea después de al menos dos tratamientos empíricos fallidos.^{35,66} La terapia triple de sitafloxacina, una quinolona de cuarta generación diferente a la levofloxacina que es de tercera generación, es más potente contra las mutaciones de *gyrA*. Junto con la amoxicilina y vonoprazan por siete días, se emplea como tratamiento de tercera línea. Se ha evaluado su utilización en Japón, comparándola con la terapia triple de levofloxacina, amoxicilina y lansoprazol por siete días, encontrando una mayor eficiencia, 70% contra 43.1%, respectivamente.⁶⁷

En pacientes con alergia a penicilina existen regímenes que no incluyen amoxicilina y que se pueden usar en pacientes con alergia verdadera. Si la terapia ha fallado en 1 o 2 intentos de erradicación, se recomienda investigar una verdadera alergia a la penicilina. En Estados Unidos, entre la población que dice ser alérgica, 90% no lo es. En ello radica la importancia de una prueba cutánea¹¹ y que la terapia se guíe por susceptibilidad para mejorar eficacia de terapia cuádruple empírica clásica con bismuto.⁶⁸ En pacientes alérgicos a penicilina se ha estudiado también el tratamiento repetido con levofloxacina, cuando se tiene información de 50% de sensibilidad al fármaco por medio de cultivo o prueba molecular.³⁹ En Japón, en un estudio de registro prospectivo, se evaluó la terapia vonoprazan 20 mg dos veces al día, metronidazol 250 mg dos veces al día y sitafloxacina 100 mg dos veces al día durante 7 días en pacientes alérgicos a penicilina, con una tasa de erradicación de 88.2% en intención por tratar y por protocolo. Se reportaron efectos secundarios de 25% para diarrea, 31.3% plenitud abdominal y 12.5% para eructos.⁶⁹

4.2.1.3 Tratamiento de cuarta línea

Después de 3 fracasos de tratamiento se recomienda persistir en pacientes con indicación muy clara como úlcera péptica, hemorragia digestiva, linfoma MALT o pacientes que deseen hacer un cuarto tratamiento y se evalúa si hay adherencia al tratamiento.³

Se recomienda un régimen de IBP a dosis altas, amoxicilina, rifabutina y bismuto o una triple terapia basada en la rifabutina, IBP y amoxicilina (IBP-AR). La rifabutina suele evitarse en

regiones con alta prevalencia de tuberculosis.^{3,4} La terapia triple de rifabutina durante 10 días con 300 mg de rifabutina una vez al día tiene una tasa de erradicación del 87%.¹¹ En España, en una revisión del año 2020, describieron que las tasas de erradicación con esquemas que incluyen rifabutina con dosis de 300 mg/día por 10 a 12 días pueden ser altas. Como segunda línea de tratamiento, se reportó 79% de tasa de erradicación y para tercera, cuarta y quinta línea fueron del 69%, 69% y 72% respectivamente. También, compararon la dosificación de rifabutina con 150 mg una vez al día con pantoprazol y amoxicilina por 10 días, con tasa de erradicación de 67% o 300 mg una vez al día con 87%, por lo que recomiendan 12 días de tratamiento con 150 mg de rifabutina con aumento de la frecuencia de dosificación con amoxicilina y pantoprazol para lograr tasa de erradicación de 91%. Se debe evitar dosis alta 600 mg/día de rifabutina y duración prolongada para evitar mielotoxicidad como evento adverso más importante.⁴⁴

En Italia, en una cohorte de 302 pacientes, se estudió el esquema de rifabutina con 150 mg, amoxicilina 1 g y una dosis estándar de inhibidor de la bomba de protones, dos veces al día durante 14 días. Luego de varios fracasos de tratamiento, lograron una tasa de erradicación general, por protocolo, de 72.7%.⁷⁰ En China, también, se evaluó la eficacia de un régimen rifabutina 150 mg dos veces al día, amoxicilina 1 g dos veces al día y esomeprazol 40 mg dos veces al día durante 10 días con 39 pacientes como tratamiento de rescate, con una tasa de erradicación de 79.5%.⁷¹ En Europa, también, se evaluó la eficacia de régimen con rifabutina en un estudio de 500 pacientes con edad media de 52 años. Primero se evaluó la resistencia: 63% de los pacientes con resistencia a algún medicamento; 46% de los casos con resistencia doble a claritromicina y metronidazol y el 39% con resistencia triple a levofloxacina, claritromicina y metronidazol. Los esquemas utilizados fueron heterogéneos, triple o cuádruple con antibióticos como amoxicilina, claritromicina, levofloxacina, metronidazol, tetraciclina, doxiciclina con rifabutina como denominador común, se obtuvo una efectividad general del 78% para segunda línea, 80% para tercera línea y 66% en cuarta línea por intención de tratar.⁷² La rifabutina es recomendada luego de previos fracasos cuando se conoce la prevalencia de tuberculosis local.⁴⁵

La furazolidona a base de nitrofurano se ha utilizado y se recomienda como componente del tratamiento en algunas regiones. Es un inhibidor de la mono amino oxidasa activo contra bacterias grampositivas y gramnegativas; así como, contra diversos protozoos, con dosis recomendadas de 100 mg tres veces al día por 14 días.^{4,42} Los estudios no aleatorizados de Rusia, Irlanda y Australia, que utilizan regímenes de tres y cuatro fármacos con furazolidona, informaron tasas de erradicación con intención de tratar de 60% y el 86%.¹¹ En Perú, el esquema de doxiciclina, furazolidona y bismuto logró erradicar la infección en 95.2%, como resultado de un estudio prospectivo, no aleatorio. Este esquema tiene buena absorción con las comidas y puede administrarse dos veces al día, además de ser un esquema de bajo costo.⁷³ En España,

en un estudio prospectivo unicéntrico, donde se incluyeron 8 pacientes en los que fallaron cinco o más tratamientos previos, conocidos como pacientes hiperrefractarios, se administró un régimen cuádruple con furazolidona 200 mg, amoxicilina 1 g, bismuto 240 mg y esomeprazol 40 mg dos veces al día durante 14 días completado por todos los pacientes, con tasa de erradicación del 63% en intención por tratar y por protocolo.⁷⁴

En Japón, en el año 2015, se lanzó el vonoprazan, que suprime el ácido gástrico por ser bloqueador de ácido competitivo con potasio y no se ve afectados por los polimorfismos del CYP2C19. Es una terapia triple de 7 días con amoxicilina y claritromicina, con tasas de éxito de erradicación notables del 89% al 93% y en cepas resistentes a la claritromicina >80%.^{4,5,43} En Australia, en una revisión clínica observacional retrospectiva, se evaluó la tasa de erradicación de combinación de vonoprazan con 11 combinaciones diferentes de antibióticos con tratamiento personalizado al paciente, con el 100% de eficacia en pacientes tratados por primera vez con vonoprazan.⁷⁵ En un metaanálisis realizado en Japón, de 16 estudios evalúan el uso de triple terapia con vonoprazan a dosis de 20 mg, que puede ser, también, sugerida en segunda línea.⁷⁶

En Portugal se realizó en 2017, un estudio no aleatorizado donde se administró como terapia de rescate un régimen quíntuple de doce días que incluía inhibidor de la bomba de protones dos veces al día, amoxicilina a 1 g cada 12 horas y levofloxacino a 500 mg dos veces al día durante los primeros siete días, seguido de inhibidor de la bomba de protones dos veces al día, claritromicina a 500 mg cada 12 horas y tinidazol o metronidazol a 500 mg dos o tres veces al día por los últimos cinco días, logran tasas de erradicación de 70% según el análisis por protocolo, que concluye en no recomendar este tipo de régimen y basar la terapia de forma personalizada según resultados de susceptibilidad.⁷⁷

En Asia, se ha recomendado la terapia dual de alta dosis y frecuencia con amoxicilina ≥ 2 g/día e IBP dos veces al día por 14 días, con excelente tasa de erradicación, pero se recomienda que sea utilizada como tratamiento de rescate. Otra terapia dual recomendada es vonoprazan 20 mg y amoxicilina 750 mg 2 veces al día por 7 días que logran erradicación del 85-93%, además que tiene menos impacto en la microbiota intestinal, en comparación con la terapia triple de vonoprazan, que contribuye a la disbiosis de la microbiota intestinal como otros regímenes.⁵

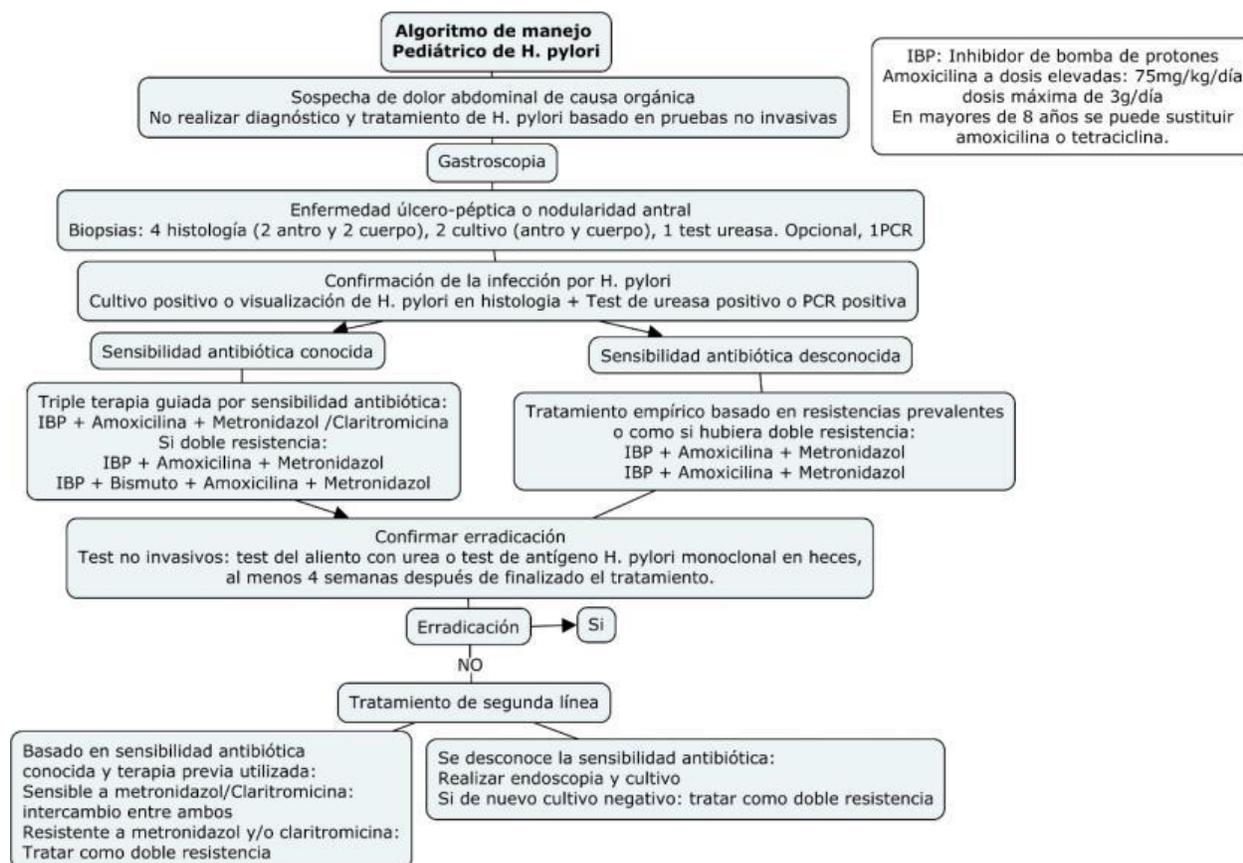
4.2.2 Tratamiento en población pediátrica

En los casos de fracaso terapéutico, las alternativas son modificar los antibióticos, realizar antibiograma si no se ha hecho previamente, intensificar las dosis o usar bismuto si no se ha usado. Las terapias recomendadas son IBP, amoxicilina 75 mg/kg/día y metronidazol o bien

cuádruple terapia con bismuto, durante 14 días.^{29,46} La SLAGHNP, desde que falla la primera línea, recomienda tratamiento empírico con terapia cuádruple con bismuto. En menores de 8 años, esquema con IBP, amoxicilina, metronidazol y bismuto por 14 días y en niños de 8 años y más, se puede considerar reemplazar el metronidazol por tetraciclina en este mismo esquema.⁴⁷

Sí la terapia triple se utilizó inicialmente, se recomienda triple terapia que sustituye la claritromicina o el metronidazol por el que no se utilizó. Si es resistente a alguno de los dos, es mejor considerar que es a ambos, se puede emplear triple terapia con metronidazol y amoxicilina a dosis altas o cuádruple terapia con bismuto.²⁹ En la imagen 4 se puede visualizar el protocolo de tratamiento según la guía de SEGNHP.

Imagen 4. Algoritmo de manejo pediátrico de *Helicobacter pylori*



Fuente: reproducido a partir de: Galicia Poblet G, Alarcón Cavero T, Alonso Pérez N, Borrell Martínez B, Botija Arcos G, Cilleruelo Pascual ML, et al. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en la edad pediátrica. *Anales de Pediatría* [en línea]. 2021 Nov [citado 30 Jun 2022];95(5): p 383.e1-383.e9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.05.014>.²⁹

Como terapia de tercera línea se recomienda tratamiento individualizado, por la edad del paciente, el esquema previo y la sensibilidad antibiótica de la cepa con una nueva endoscopia con extracción de muestra para cultivo y antibiograma o estudio molecular para conocer la resistencia. Según datos de regiones cercanas informan alta prevalencia de resistencia a claritromicina en niños chilenos con 21% y brasileños con 19.5%, los resultados de antibiograma son importantes en esta población.⁴⁷

4.3 Efectividad de los esquemas de tratamiento

La efectividad de los esquemas de tratamiento puede variar por el cumplimiento del paciente, las tasas de resistencia local, características propias del huésped, características de la bacteria, dosis administradas, IBP utilizado, entre otros. En el Cuadro 4 se resumen la tasa de efectividad de las terapias.

Cuadro 4. Tasa de erradicación por protocolo de *Helicobacter pylori*

Terapia	Efectividad por cumplimiento de protocolo
Terapia híbrida inversa *Dexlansoprazol 60 mg BID	96%
Terapia secuencial *Rabeprazol 20 mg BID	95%
Terapia híbrida *Esomeprazol 40 mg BID	95%
Terapia cuádruple concomitante *Esomeprazol 20 mg BID	94%
Terapia cuádruple de bismuto *Lansoprazol 30 mg BID	93%
Terapia dual a dosis altas *Esomeprazol 20 mg BID	92%
Terapia triple de vonoprazan	90%
Terapia cuádruple con levofloxacina	90%
Terapia dual de vonoprazan	87%
Terapia triple de rifabutina *300 mg diario	87%
Terapia triple estándar *Lansoprazol 30 mg BID	63%
Régimen con furazolidona	60% - 86%

Fuente: elaboración propia a partir de: Sánchez Delgado 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. Gastroenterología y Hepatología [en línea]. 2018 Abr [citado 8 Jun 2022];41(4): 272-280. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-actualizacion-el-manejo-infeccion-por-S0210570518300104>, Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The ideal *Helicobacter pylori* treatment for the present and the future. Digestion [en línea]. 2022 Oct [citado 8 Jun 2022]; 103(1): 62-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000519413>, Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol [en línea]. 2017 Feb [citado 21 Jun 2022]; 112(2): 212-239. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/02000/ACG_Clinical_Guideline__Treatment_of_Helicobacter.12.aspx^{3,5,1}

Los regímenes se deben explicar adecuadamente a los pacientes. En un estudio en el cual se dio seguimiento basado en mensajes cortos (SMRE) enviados a los pacientes dos veces al día, previo a la administración de los medicamentos, tuvieron una tasa de erradicación de 88.6% frente al 71.2% en quienes solo recibieron las indicaciones en consulta y su receta. El paciente debe saber de su medicamento y de los beneficios de cumplir con este para mejor eficacia.⁷⁸

4.4 Tratamientos de rescate disponibles en Guatemala

Actualmente no existe en Guatemala un protocolo de atención en el sistema de salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social para el tratamiento de *Helicobacter pylori*. Se presenta a continuación información relacionada a dos hospitales públicos nacionales:

En un artículo científico del año 2018, realizado con 119 pacientes de la consulta externa de la Unidad de Gastroenterología del Hospital General San Juan de Dios, se evaluó el uso de triple terapia que consistía en lansoprazol 30 mg vía oral dos veces al día, amoxicilina 1 g vía oral dos veces al día y claritromicina 500 mg dos veces al día vía oral durante 10 días, seguido de 30 días con lansoprazol con una tasa de erradicación de 89.9%, confirmado por medio de una prueba de antígeno en heces negativo. Este esquema se utilizó en tratamiento de primera línea y aunque no se evaluó como rescate, hay disponibilidad en los hospitales nacionales. La caracterización demográfica fue una edad promedio de 49 años, 81.5% eran mujeres, 85.7% de área urbana y el 86.6% presentó dispepsia como síntoma común. También, se documenta en el marco teórico del artículo científico otro estudio realizado en el año 2012 con esquema de erradicación basado en pantoprazol, levofloxacina y amoxicilina. La efectividad fue de 93% por protocolo, y 85% en análisis por intención de tratar.⁷⁹

La Unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt, en su algoritmo del año 2019, no aconseja la terapia triple con claritromicina, por recomendaciones según guías internacionales de resistencia >15%. En su algoritmo recomiendan como terapias de erradicación las siguientes:

- Primera línea de tratamiento: terapia cuádruple con inhibidor de bomba de protones dos veces al día + subsalicilato de bismuto 262 mg cuatro veces al día (QID) + metronidazol 500 mg tres veces al día + tetraciclina 500 mg QID. También, recomiendan esta terapia con remplazo de metronidazol por tinidazol 500 mg dos veces al día.
- Segunda línea de tratamiento: terapia cuádruple con inhibidor de bomba de protones + bismuto + levofloxacina 500 mg/día + amoxicilina 1 g BID. También, se puede utilizar inhibidor de bomba de protones + bismuto + amoxicilina 1 g BID + doxiciclina 100 mg QID.

- Tercera línea de tratamiento: se debe conocer la susceptibilidad por cultivo. Entre las opciones de tratamiento se encuentran terapia cuádruple con inhibidor de bomba de protones + bismuto + amoxicilina + furazolidona.⁸⁰

4.5 Investigaciones recientes para el tratamiento de *Helicobacter pylori*

Algunos estudios por medio de bioinformática, buscan posibles candidatos vacunales utilizando los epítomos o conocidos también como antígenos de la bacteria. En México, se han propuesto para los mecanismos patogénicos (UreB170-189, VacA459-478, CagA1103-1122, GGT106-126, NapA30-44 y OipA211-230) y para la colonización (HpaA33-52, FlaA487-506, FecA437-456, BabA129-149 y SabA540-559). La vacuna multi-epítomo cuenta con antigenicidad de 0.5547, pero continúa en fase de estudio experimental para validar los efectos profilácticos.^{19,81} En otro estudio se evaluó la vacuna multi-epítomo con administración intramuscular con mejor tasa de protección que la administración oral. Otras investigaciones que se llevan a cabo es el desarrollo de nanovacunas para desencadenar una respuesta inmunológica eficaz.¹⁹ Con respecto a avances en el tratamiento basado en una vacuna, existe un ensayo de fase 3 de vacuna oral en China, demuestra protección mediada por la vacuna contra *Helicobacter pylori*, que reduce la incidencia en la población más joven.^{1,19}

En Shangai, China, se busca mejorar la tasa de erradicación acompañado del uso de probióticos, por lo que se realizó un estudio de pacientes con al menos dos terapias previas, que fueron tratados por dos semanas con un compuesto de lactobacillus acidophilus 1 g tres veces al día, seguido de un régimen antibiótico cuádruple con esomeprazol 20 mg dos veces al día, citrato de potasio y bismuto 220 mg dos veces al día, tetraciclina 750 mg dos veces al día y furazolidona 100 mg dos veces al día durante 10 días, como terapia de rescate. Se obtuvo una tasa de erradicación de 91.8%. Se concluyó que los probióticos utilizados reducen algunos de los efectos adversos al modular el microambiente gástrico por aumentar la efectividad de la terapia. Los estudios basados en la sinergia de los probióticos continúan.⁵⁸

Otra terapia recientemente estudiada es el uso de medicina alternativa. En Estados Unidos, se estudia el nimbolide que es extracto de aceite de neem que se caracterizó por actividad antibacteriana in vitro contra *Helicobacter pylori* de múltiples cepas acompañado de sinergia con un pH bajo. No se ha determinado los compuestos específicos que logran este mecanismo de acción porque contiene más de 300 fitoquímicos. Los estudios continúan en la identificación de los compuestos con actividad, pero estos pueden ser citotóxicos para los niños pequeños ya que ha mostrado actividad hemolítica mínima.⁵⁰

En China, también, se ha estudiado la aplicación de una hierba económica llamada berberina. Esta planta puede reducir significativamente las concentraciones inhibitorias mínimas de tetraciclina y amoxicilina, por lo que en su estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado sobre la eficacia y seguridad de un nuevo régimen cuádruple que incluye amoxicilina más berberina (grupo BA) como tratamiento de rescate versus un régimen cuádruple con tetraciclina y furazolidona (grupo TF), el grupo BA experimentó menos efectos adversos, pero no es inferior según tasa de erradicación al grupo TF.⁸² Un metaanálisis de 18 ensayos del año 2022 en China, sobre medicina tradicional respecto a terapia occidental, afirma que la combinación de terapias para tratamiento de rescate produce una tasa de erradicación más alta, al igual que perfiles de seguridad en comparación de terapias occidentales solas.⁸³

Un estudio observacional llamado *Application of Visual Gene Clip-Based Tailored Therapy for the Eradication of Helicobacter pylori*, se realizó en el año 2021 en China, con el fin de conocer la tasa de erradicación con pruebas de clip de genes visuales en muestras de mucosa gástrica que identifican la resistencia a antibióticos como claritromicina y levofloxacina y genotipos de metabolismo de inhibidores de bomba de protones para dirigir una terapia personalizada con terapia cuádruple de bismuto. Se estudiaron 244 pacientes con tasa de erradicación de 96.9% por análisis de protocolo. Además, las tasas de prevalencia de los tipos de metabolizadores fueron 40.08% para rápido, 58.26% intermedio y lento en el 1.66%, que recomiendan el rabeprazol como tratamiento de primera línea en inhibidores de bomba de protones por no ser afectado gracias a su metabolización no enzimática.^{22,43}

En el año 2021, también, ha sido estudiada la expresión génica por universidades de Alemania y Estados Unidos, con el fin de comprender las vías y los procesos moleculares asociados a la infección. La firma MetaIntegrator original utilizada en las siguientes bases de datos: GO Biological Processes (GO BP), GO Molecular Functions (GO MF), GO Cellular Components (GO CC) y KEGG y el metanálisis de muestras humanas con la herramienta NetworkAnalyst, se hizo la intersección de genes por InteractiVenn. Encontraron 55 genes inducidos por *Helicobacter pylori*. Esta firma refinada de 55 genes logra distinguir las muestras de cáncer gástrico del tejido normal y una firma de genes inversa puede oponerse a la infección por *Helicobacter pylori* por ser las líneas celulares gástricas genéticas que dan idoneidad a la infección. Los genes interactúan, también, con otros factores ambientales y del huésped para la génesis del tumor que se toman en cuenta.

En este estudio, también, encontraron hallazgos de factores del gen del huésped y la regulación de la vía en la infección tales como las señales de Interleucina-1 (IL-1), Factor de necrosis tumoral (TNF) y receptor endosomal (TLR) que están al alza en infección por

Helicobacter pylori. La regulación positiva del TLR8 en diferentes muestras y etapas de la patología, la interferencia de TP53 en los niveles de expresión de caspasa-1 (CASP1) que puede interferir en la respuesta inmune por inducir la producción de citoquinas. Otro hallazgo fue el efecto en la nutrición por afectar la respuesta celular a los iones de zinc y cobre, absorción de minerales y la biosíntesis de folato. Por último, la relación del ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA) que indujo la firma inversa porque valores altos de DGLA se asociaron a reducción del riesgo de gastritis atrófica, por ser un agente antiinflamatorio y antiproliferativo.⁸⁴

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

A nivel mundial, la infección por *Helicobacter pylori* es prevalente en más de la mitad de la población. La infección afecta a todo tipo de población: niños, adultos y pacientes embarazadas. En Guatemala, en el año 2017, la tasa de infección era de 66.86% para la población en general, con mayor afectación en el género femenino²; quizás esto se deba a que estos centros donde se ha investigado como APROFAM, la población los ha relacionado como atención para la mujer. En el año 2020, se documentó en el estudio *Associations between Helicobacter pylori with nonalcoholic fatty liver disease and other metabolic conditions in Guatemala* prevalencia en adultos de 87%.¹⁴ Estas tasas de prevalencia aumentaron considerablemente en tres años, y pueden haber aumentado más desde entonces, porque Guatemala es un país en vías de desarrollo con población que cuenta con factores de riesgo para infección por *Helicobacter pylori*, mayormente en áreas rurales donde no se cuenta con sistemas sanitarios adecuados lo que compromete las condiciones de higiene de las familias guatemaltecas. No se conoce si existen otros factores que aumenten la prevalencia con respecto al huésped o la bacteria, porque no se han investigado en el país.^{1,2}

La población prevalente en relación a su etnia en Guatemala, en el año 2017 tuvo mayor afectación la población ladina diferente a información de epidemiología internacional² pero el estudio no es representativo para toda la población; en el estudio mencionado del año 2020, la población indígena tuvo mayor prevalencia.¹⁴ Se debe continuar la investigación porque en el área rural del país la población acude en menor proporción a clínicas de salud o no cuentan con recursos para la realización de estudios diagnósticos, esto podría sesgar los resultados. En Sololá y en Alta Verapaz se han documentado casos positivos de *Helicobacter pylori* en niños; quizás a nivel país la prevalencia sea alta porque como se ha documentado la mayor parte de la población ha sido infectada durante la infancia.¹³

Los factores asociados a la infección por *Helicobacter pylori* han sido bien estudiados como las condiciones de vida de las personas y estatus socioeconómico lo que les permite el acceso a sistemas sanitarios adecuados. Esta razón es por la cual países con mejores recursos tienen prevalencias menores de infección y es una rama donde pueden realizarse acciones con medidas preventivas de higiene, abastecimiento de agua potable, entre otras.^{1,2} En regiones rurales de varios países ha sido muy difícil por la desigualdad de acceso a recursos. Se deben tomar de ejemplo países que tomaron acción en estos aspectos y han disminuido su prevalencia como Suiza y Estados Unidos.¹

La bacteria *Helicobacter pylori* cuenta con muchas características propias para ser infectiva y evadir respuesta inmunológica del huésped. Características físicas como sus flagelos y forma; componentes como enzimas productoras de sustancias que le permiten sobrevivir y cambiar su microambiente favorable para su reproducción y perpetuidad, convirtiendo el hábitat adecuado para la creación de proteínas que permiten activar una respuesta inflamatoria y hacer cambios en el ADN de la célula para que estas no puedan fagocitarse. Además, es capaz de tener mutaciones para crear resistencia a medicamentos por compartir la información con otras cepas de *Helicobacter pylori*.⁷⁻⁹ Es una bacteria que cuenta con un gran armamento para lograr la infección y en algunos pacientes evoluciona a complicaciones como úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico, MALT, entre otros por una respuesta inflamatoria sostenida que altera la integridad de la mucosa.⁹

La infección se debe evaluar en pacientes que refieren dispepsia, dolor abdominal, sensación de plenitud gástrica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, entre otros.^{4,9} En mujeres embarazadas, la infección se ha relacionado con hiperémesis gravídica y anemia²⁹ y en población pediátrica, los síntomas no son frecuentes pero suelen estar relacionados con úlcera gástrica que manifiesta dolor abdominal.²⁷ Como se ha mencionado, es una bacteria capaz de infectar a todo tipos de población aunque los estudios de tratamiento se enfoquen en mayor parte a la población adulta.

Para realizar diagnóstico se cuenta con métodos invasivos y no invasivos. La prueba de aliento con buena sensibilidad y especificidad se ha tomado en cuenta en varias guías no solo para el diagnóstico sino para la evaluación de tratamiento de erradicación. En lugares donde no se cuentan con tantos recursos se puede utilizar serología en heces al ser mejor que serología sanguínea por diferenciar de una infección actual y pasada.

La prueba serológica de heces es de las pruebas más utilizadas en el país. En caso de presentar síntomas de alarma o refractariedad a IPB por dispepsia es importante realizar endoscopia; así como, en niños, para realizar la toma de biopsia y este pueda ser llevado a patología y a cultivo para conocer la susceptibilidad antimicrobiana.^{4,11} En Guatemala, el cultivo no se realiza de forma de rutina porque los hospitales nacionales no cuentan con un laboratorio que procese la muestra. Estos laboratorios necesitan un manejo cuidadoso por lo que el protocolo del Hospital Roosevelt lo recomienda para una tercera línea de tratamiento y cuando este es necesario se refiere a lugar privado donde debe ser costado por el paciente.

El objetivo de continuar actualizando los regímenes de terapia a nivel mundial ha sido por el progreso de resistencia a los antibióticos utilizados y las complicaciones de *Helicobacter pylori*. Las causas de falla del tratamiento pueden ser multifactorial, características del huésped como

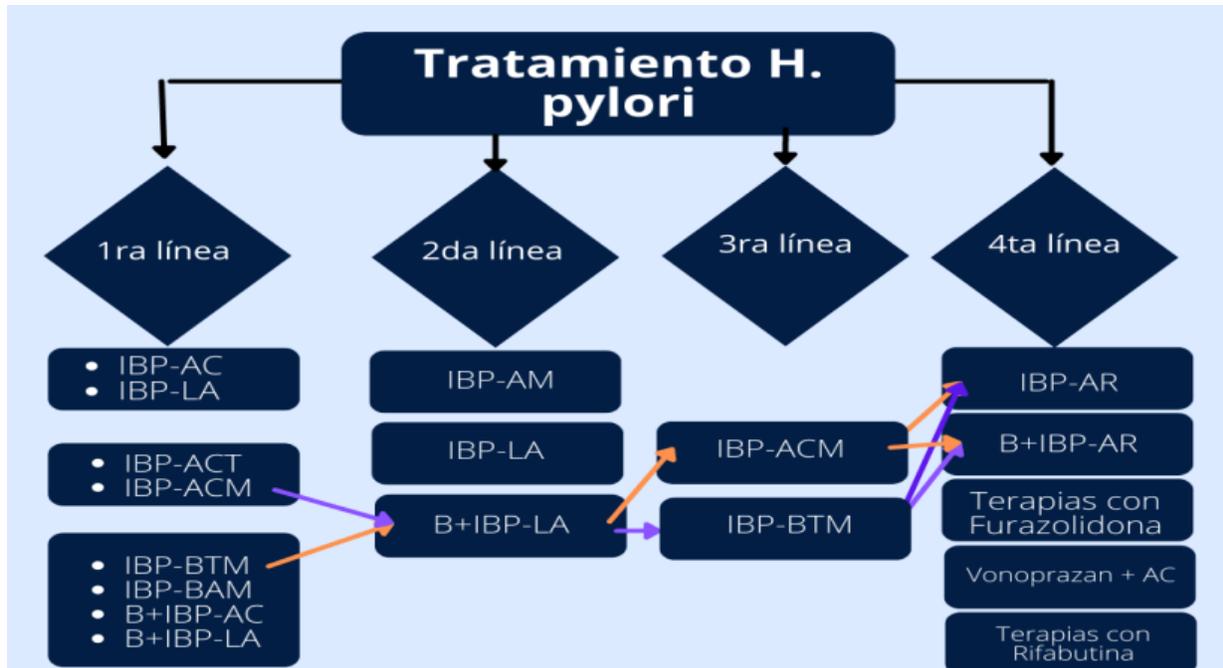
ser un metabolizador rápido de IBP que no permite supresión de ácido gástrico para mejor efectividad del tratamiento antibiótico, la falta de adherencia del paciente, efectos secundarios del medicamento y las mutaciones de *Helicobacter pylori* a los diferentes antibióticos. Por estas razones se aconseja tener información local de resistencia y prevalencia para hacer un manejo lógico del régimen a utilizar. En todo el mundo se han realizado estudios sobre los regímenes disponibles respecto a su tasa de erradicación y nuevas terapias como en Asia, Europa, África y América.^{1,40}

Entre los regímenes de tratamiento existen terapias duales, triples y cuádruples. Las combinaciones en los regímenes pueden ser entre antibióticos, inhibidor de bomba de protones y bismuto. En diferentes países del mundo se han demostrado distintas tasas de erradicación por lo que las guías hacen distintas recomendaciones con base en su población.^{3,5,11} Los medicamentos utilizados en tratamiento de rescate tienen distintos mecanismos de acción algunos como los β -lactámico que inhiben la síntesis de la pared bacteriana como amoxicilina; otros que interfieren en la síntesis de ácido nucleico o síntesis de proteínas bacterianas como metronidazol, claritromicina, tetraciclina, levofloxacina, rifabutina y bismuto que tiene un efecto aditivo con los antibióticos.^{35,43,44}

En la imagen 5 se esquematiza regímenes sugeridos por las guías para cada línea de tratamiento porque las combinaciones pueden ser distintas y no existe una sola guía específica que refiera el mejor manejo. Se ejemplifican dos rutas que se pueden tomar para el tratamiento con alta evidencia de eficacia como ruta morada y ruta naranja según historia previa de tratamiento donde las letras significan A: amoxicilina; B: bismuto; C: claritromicina; L: levofloxacina; M: metronidazol; IBP: inhibidor de la bomba de protones; R:rifabutina; T:tetraciclina.³⁻⁵

Por ejemplo, la ruta naranja observada en la imagen 5 se resume como: en primera línea utilización de IBP-BTM que incluye inhibidor de bomba, tetraciclina y metronidazol, sí requiere segunda línea podría utilizarse B+IBP-LA que incluye bismuto, inhibidor de bomba de protones, levofloxacina y amoxicilina, en el caso de tercera línea IBP-ACM por ser inhibidor de bomba de protones, amoxicilina, claritromicina y metronidazol y, por último, en una cuarta línea IBP-AR que incluye el inhibidor de bomba, amoxicilina y rifabutina o convertirla en cuádruple con adición de bismuto. No es una receta que deba seguirse sin excepciones, lo ideal es que el tratamiento sea personalizado y se evite la repetición de antibióticos utilizados con anterioridad o que los antibióticos tengan altas tasas de resistencia local.³⁻⁵

Imagen 5. Regímenes de tratamiento para *Helicobacter pylori*



Fuente: elaboración propia a partir de: Sánchez Delgado 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. Gastroenterología y Hepatología [en línea]. 2018 Abr [citado 8 Jun 2022];41(4): 272-280. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-actualizacion-el-manejo-infeccion-por-S0210570518300104>, TheWorldGastroenterologyOrganisation. *Helicobacter pylori* directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Directrices mundiales de la WGO [en línea]. Estados Unidos; TheWorldGastroenterologyOrganisation.2021 [citado 8 Jun 2022] Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/helicobacter-pylori/helicobacter-pylori-spanish>, Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The ideal *Helicobacter pylori* treatment for the present and the future. Digestion [en línea]. 2022 Oct [citado 8 Jun 2022]; 103(1); 62-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000519413>.³⁻⁵

La triple terapia de amoxicilina y claritromicina con IBP ya no ha sido recomendado en varias guías por sus tasas de resistencia, de igual manera en Guatemala.¹¹ En cambio los regímenes más utilizados en las guías son las terapias cuádruples con o sin bismuto, con combinación de dos antibióticos y se reservan los antibióticos de furazolidona y rifabutina para cuarta línea y en el caso de IBP el vonoprazan que ha obtenido buenos resultados.^{3,4,75} El seguimiento ideal sería contar con prueba de susceptibilidad para administrar un tratamiento personalizado y comprobar su erradicación por medio de una prueba diagnóstica. Además, en Guatemala existen casos de tuberculosis tratados con rifabutina proporcionada únicamente por el Ministerio de Salud por lo que la decisión de usarlo en cuarta línea es complicada en el país.

En pacientes pediátricos las guías han recomendado tratar la infección sí el paciente tiene hallazgos endoscópicos de alteración en la mucosa y con el consentimiento de los padres, el uso de tetraciclina en menores de 8 años se debe evitar por la decoloración de la dentición,⁴⁷ se puede usar triple terapia clásica, esquema de IBP + amoxicilina + metronidazol o el esquema de sales de bismuto + amoxicilina + metronidazol^{29,46} y en el caso de embarazadas son pocos los

estudios donde se han utilizado regímenes de tratamiento antibiótico para erradicar la infección como primera línea donde se evita el uso de metronidazol.⁴⁸ El tratamiento usado en la India sin reporte de efectos adversos era la combinación de amoxicilina, claritromicina y omeprazol que al ser necesario pueden tomarse en cuenta.⁴⁹

No hay disponibilidad de evidencia internacional de tratamiento de rescate a pesar de tener más claras las complicaciones de la infección en la etapa de gestación y con base en la falta de la evidencia; en Guatemala se prefiere esperar la resolución del embarazo para indicar un tratamiento contra la infección por *Helicobacter pylori*.

En países como Guatemala se deben tener en cuenta que en hospitales nacionales se reciben muestras médicas que en ocasiones se proporcionan a los pacientes para sus tratamientos según disponibilidad. Los medicamentos que han sido mencionados en los estudios del país son metronidazol, tetraciclina, levofloxacina, amoxicilina, doxiciclina, bismuto, claritromicina y furazolidona, pero en la mayoría de los casos solo se entrega la receta al paciente para su compra en la farmacia.⁸⁰ Si el paciente no la encuentra o no puede costearla solo compra una distinta o recomendada por el proveedor en la farmacia sin saber el historial previo de medicamentos utilizados en el paciente.

Las investigaciones continúan en varios países por las tasas de resistencia local. En algunas regiones del mundo se está estudiando el uso de medicina tradicional acompañada para mejorar las tasas de erradicación. En países como China y Estados Unidos se evalúa la creación de una vacuna con información genética de la bacteria de *Helicobacter pylori* para que pueda ser profiláctica. Con los avances científicos en el mundo se espera de igual manera que con el uso de nanotecnología se pueda crear una vacuna o un tratamiento dirigido al tipo de cepa de bacteria de *Helicobacter pylori* que afecte al paciente, con varias dianas factibles de investigar.^{19,50,82} Es probable que en uno o dos años las actualizaciones difieran en tasas de efectividad, tasa de erradicación o se propongan nuevos regímenes de tratamiento.

CONCLUSIONES

La infección por *Helicobacter pylori* puede afectar a toda la población de distintos grupos etarios bajo las condiciones propicias en individuos con mayor susceptibilidad. Guatemala con más de la mitad de la población infectada con la bacteria, cumple con estas características. Las investigaciones existentes son limitadas para caracterizar el comportamiento epidemiológico. En nuestra sociedad con la desigualdad en el acceso a los servicios de salud por la población indígena, el sistema y las investigaciones no han detectado la infección en toda la población y así estudiar los factores de susceptibilidad que se desconocen.

Los tratamientos de rescate para tratar la infección por *Helicobacter pylori* se basan en regímenes que incluyen antibióticos e inhibidores de bomba. No existe una guía de seguimiento específico en el mundo, las guías y los estudios en las regiones se basan en información local. Actualmente, los regímenes más utilizados de rescate a nivel mundial son las terapias cuádruples con o sin bismuto; los antibióticos dependen de la historia previa de antibioterapia sino se cuenta con prueba de susceptibilidad antimicrobiana.

En Guatemala, con escasa información de tratamiento de rescate, se pueden mencionar las terapias que incluyen antibióticos como amoxicilina, tetraciclina, levofloxacina, metronidazol, claritromicina, doxiciclina que son los más comerciales y accesibles para los pacientes. Los regímenes se toman con base en las guías internacionales sin evidencia de información propia del país.

Los antibióticos utilizados en tratamiento de rescate tienen distintos mecanismos de acción algunos como los β -lactámico que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, otros que interfieren en la síntesis de ácido nucleico o síntesis de proteínas bacterianas como metronidazol, claritromicina, tetraciclina, levofloxacina, rifabutina y bismuto que tiene un efecto aditivo con los antibióticos.

La efectividad de los regímenes de tratamientos de rescate se evalúa según el lugar donde se ha estudiado tasas de erradicación, además de ser dependiente de factores locales asociados con falla del tratamiento. Las terapias cuádruples con o sin bismuto tienen tasas de efectividad alrededor del 90%.

RECOMENDACIONES

En Guatemala se debe realizar investigación sobre prevalencia de *Helicobacter pylori* para que sea presentado como un problema relevante de salud que represente a la población, relacionado a características sociodemográficas y, así mismo, se puedan generar investigaciones locales de las tasas de erradicación según esquema en la región y establecer un consenso a nivel nacional sin extrapolar datos.

En los hospitales a nivel público se debería establecer un laboratorio que pueda cumplir con los requisitos para procesar cultivos de *Helicobacter pylori* para conocer la susceptibilidad antimicrobiana, en caso de paciente refractarios a continuas terapias de erradicación.

En los hospitales se debe contar con un registro específico de regímenes brindados a los pacientes anteriormente, que puedan ser de fácil acceso para la toma de decisión de una segunda, tercera o cuarta línea según corresponda. Los pacientes suelen olvidar los medicamentos antes recetados y solo se contribuye a aumentar la resistencia y no erradicar la infección.

El tratamiento de las pacientes embarazadas es un dilema con el que no se cuenta una guía específica, por lo que, con tasas de prevalencia altas a nivel mundial, se aconseja incluir el estudio de la presencia de infección por *Helicobacter pylori* en asesoría preconcepcional para erradicar la infección previo al embarazo y disminuir las complicaciones relacionadas.

Fortalecer los estudios de investigación con técnicas moleculares que nos proporcionen información de las cepas resistentes que circulan en nuestro país para considerar las mejoras en el tratamiento antibiótico y eliminar el tratamiento empírico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [en línea]. 2017 Ago [citado 7 Jun 2022]; 153(2): 420-429. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
2. 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 Dic [citado 7 Jun 2022]; 4(2): 2017-226. Disponible en: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v4i2.235>
3. Sánchez Delgado 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. *Gastroenterología y Hepatología* [en línea]. 2018 Abr [citado 8 Jun 2022]; 41(4): 272-280. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-actualizacion-el-manejo-infeccion-por-S0210570518300104>
4. TheWorldGastroenterologyOrganisation. *Helicobacter pylori* directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Directrices mundiales de la WGO [en línea]. Estados Unidos; TheWorldGastroenterologyOrganisation.2021 [citado 8 Jun 2022] Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/helicobacter-pylori/helicobacter-pylori-spanish>
5. Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The ideal *Helicobacter pylori* treatment for the present and the future. *Digestion* [en línea]. 2022 Oct [citado 8 Jun 2022]; 103(1): 62-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000519413>
6. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [en línea]. Suiza; OMS. 2017 [citado 9 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
7. 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 Dic [citado 20 Jun 2022]; 10(1): 27. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/1/27>

8. Piscione M, Mazzone M, di Marcantonio MC, Muraro R, Mincione G. Eradication of *Helicobacter pylori* and gastric cancer: A controversial relationship. *Front Microbiol* [en línea]. 2021 Feb [citado 23 Jun 2022]; 12: 630852. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.630852>
9. Mladenova I. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Med* [en línea]. 2021 Ago [citado 23 Jun 2022]; 10(16): 3473. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10163473>
10. Šterbenc A, Poljak M, Zidar N, Luzar B, Homan M. Prevalence of the *Helicobacter pylori* homA and homB genes and their correlation with histological parameters in children. *Microb Pathog* [en línea]. 2018 Dic [citado 26 Jun 2022]; 125: 26-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.09.005>
11. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* [en línea]. 2017 Feb [citado 21 Jun 2022]; 112(2): 212-239. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/02000/ACG_Clinical_Guideline__Treatment_of_Helicobacter.12.aspx
12. Yisak H, Belete D, Mahtsentu Y. *Helicobacter pylori* infection and related factors among pregnant women at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia, 2021: Anemia highly related with *Helicobacter pylori*. *Women's Health* [en línea]. 2022 Ene [citado 20 Jun 2022]; 1(18): 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/17455057221092266>
13. Cabrera Alvarado MA, Gutiérrez Cutz MC, Velásquez Martínez DA, Juárez Torres YJ. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en escolares de la Aldea Chirijox del municipio de Santa Catarina Ixtahuacán, del Departamento de Sololá [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2019. [citado 20 Jun 2022]. Disponible en: <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/pre/2019/015.pdf>
14. Alvarez CS, Florio AA, Butt J, Rivera-Andrade A, Kroker-Lobos MF, Waterboer T, et al. Associations between *Helicobacter pylori* with nonalcoholic fatty liver disease and other metabolic conditions in Guatemala. *Helicobacter* [en línea]. 2020 Dic [citado 20 Jun 2022]; 25(6): e12756. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12756>
15. Kouitcheu Mabeku LB, Noundjeu Ngamga ML, Leundji H. Potential risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* infection among adult patients with dyspepsia symptoms in Cameroon. *BMC Infect Dis* [en línea]. 2018 Jun [citado 22 Jun 2022]; 18(1): 278. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3146-1>

16. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF, et al. Correction: Houston consensus conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2019 Jul [citado 21 Jun 2022];16(7): 992-1002.e6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.013>
17. Fathi A, Salehi A. Antimicrobial resistance properties of *Helicobacter pylori* strains isolated from dental plaque and saliva samples. *Academic Journal of Health Sciences* [en línea]. 2022 Ene [citado 22 Jun 2022];37(1): 29-33. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/revista?codigo=27019>
18. Hathroubi S, Servetas SL, Windham I, Merrell DS, Ottemann KM. *Helicobacter pylori* biofilm formation and its potential role in pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* [en línea]. 2018 May [citado 22 Jun 2022];82(2): p e00001-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00001-18>
19. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Cordeiro Santos ML, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2019 Oct [citado 26 Jun 2022]; 25(37): 5578-5589. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i37/5578.htm>
20. Shahini Shams Abadi M, Ashrafi-Dehkordi K, Ahmadi R, Rahimian G, Mirzaei Y, Fereidani R, et al. Frequency of virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori* and their correlation with clinical outcome and histological parameters in infected patients. *Heliyon* [en línea]. 2021 Jul [citado 26 Jun 2022];7(7): p e07610. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07610>
21. Jeyamani L, Jayarajan J, Leelakrishnan V, Swaminathan M. CagA and VacA genes of *Helicobacter pylori* and their clinical relevance. *Indian J Pathol Microbiol* [en línea]. 2018 Ene [citado 26 Jun 2022];61(1): 66-69. Disponible: <https://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2018;volume=61;issue=1;spage=66;epage=69;aulast=Jeyamani>
22. Yang L, Zou A, Wu H, Guo H, Zhang F, Zou B, et al. Application of visual gene clip-based tailored therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Biomed Res Int* [en línea]. 2021 Abr [citado 27 Jun 2022];2021: 6150628. Disponible: <https://doi.org/10.1155/2021/6150628>
23. Jabeen R, Jami A, Shahab A, Shahab A. Relationship of halitosis with gastric *Helicobacter pylori* infection. *P J M H S* [en línea]. 2021 Jul [citado 28 Jun 2022];15(7): 2285-2288. Disponible en: <https://doi.org/10.53350/pjmhs211572285>

24. Yan TL, Gao JG, Wang JH, Chen D, Lu C, Xu CF. Current status of *Helicobacter pylori* eradication and risk factors for eradication failure. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2020 Ago [citado 28 Jun 2022];26(32): 4846-4856. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v26/i32/4846.htm>
25. Grooten IJ, den Hollander WJ, Roseboom TJ, Kuipers EJ, Jaddoe VW, Gaillard R, et al. *Helicobacter pylori* infection: a predictor of vomiting severity in pregnancy and adverse birth outcome. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2017 May [citado 28 Jun 2022];216(5): 512.e1-512.e9. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.042>
26. Zhou B, Wang F. Research progress in relation of *Helicobacter pylori* infection with pregnancy-related diseases and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Central South University (Medical Sciences)* [en línea]. 2020 Mar [citado 30 Jun 2022];45(3): 338-344. Disponible: <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2020.190032>
27. Contreras OC, Maguiña Quispe JL, Morales BM, Lozano HM. Seropositividad a *Helicobacter pylori* y su relación con náusea y vómitos durante las primeras 20 semanas del embarazo. *Acta Gastroenterol Latinoam* [en línea]. 2017 Dic [citado 30 Jun 2022];47(4): 288-296. Disponible en: <https://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2017/Vol-47-N4/Vol47N4-PDF09.pdf>
28. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez G, Torres-López J, Abdo-Francis JM, et al. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea]. 2018 Jul [citado 30 Jun 2022];83(3): 325-341. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-iv-consenso-mexicano-sobre-helicobacter-articulo-S0375090618301307>
29. Galicia Poblet G, Alarcón Cavero T, Alonso Pérez N, Borrell Martínez B, Botija Arcos G, Cilleruelo Pascual ML, et al. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en la edad pediátrica. *Anales de Pediatría* [en línea]. 2021 Nov [citado 30 Jun 2022];95(5): p 383.e1-383.e9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.05.014>
30. Narayanan M, Reddy K, Marsicano E. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Mo Med* [en línea]. 2018 May [citado 2 Jul 2022];115(3): 219-224. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140150/?report=reader>
31. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2020 Feb [citado 1 Jul 2022];26(5): 466-477. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v26/i5/466.htm>

32. Pan G, Wang X, Wang Y, Li R, Li G, He Y, et al. *Helicobacter pylori* promotes gastric cancer progression by upregulating semaphorin 5A expression via ERK/MMP9 signaling. *Mol Ther Oncolytics* [en línea]. 2021 Jun [citado 3 Jul 2022]; 22 (1): 256-264. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.06.002>
33. Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *J Gastrointest Canc* [en línea]. 2021 Mar [citado 3 Jul 2022]; 52(1): 23-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00518-5>
34. Fernandez-Botran R, Wellmann IA, Une C, Méndez-Chacón E, de Rodas EH, Bhandari B, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori*/CagA antibodies in Guatemalan gastric cancer patients: Association of seropositivity with increased plasma levels of pepsinogens but not soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Am J Trop Med Hyg* [en línea]. 2020 Jul [citado 4 Jul 2022]; 103(1): 260-265. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0934>
35. Arslan N, Yilmaz Ö, Demiray-Gürbüz E. Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2017 Abr [citado 1 Jul 2022]; 23(16): 2854-2869. Disponible: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i16/2854.htm>
36. Akar M, Aydin F, Kayman T, Abay S, Karakaya E. Detection of *Helicobacter pylori* by invasive tests in adult dyspeptic patients and antibacterial resistance to six antibiotics, including rifampicin in Turkey. Is clarithromycin resistance rate decreasing? *Turk J Med Sci* [en línea]. 2021 Jun [citado 1 Jul 2022]; 51(3): 1455-1464. Disponible en: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol51/iss3/70/>
37. Huh CW, Kim BW. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* [en línea]. 2018 Nov [citado 2 Jul 2022]; 72(5): 229-236. Disponible en: <https://doi.org/10.4166/kjg.2018.72.5.229>
38. Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* [en línea]. 2019 Mar [citado 2 Jul 2022]; 380(12): 1158-1165. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1710945>
39. Kong S, Chen H, Huang K, Jin D, Zhang G, Ye F. Antibiotic susceptibility-guided reuse of levofloxacin-based therapy in a penicillin-allergic patient for *Helicobacter pylori* infection: A case report. *Medicine* [en línea]. 2021 Mar [citado 2 Jul 2022]; 100(10): p e24915. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/03120/Antibiotic_susceptibility_guided_reuse_of.44.aspx

40. Shah SC, Iyer PG, Moss SF, AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: Expert review. *Gastroenterology* [en línea]. 2021 Abr [citado 3 Jul 2022];160(5): 831-1841. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.059>
41. Boltin D, Levi Z, Gingold-Belfer R, Gabay H, Shochat T, Niv Y, et al. Impact of previous exposure to macrolide antibiotics on *Helicobacter pylori* infection treatment outcomes. *Am J Gastroenterol* [en línea]. 2019 Jul [citado 5 Jul 2022];114(6): 900-906. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2019/06000/Impact_of_Previous_Exposure_to_Macrolide.18.aspx
42. Lara Icaza JD, Castro TT, Fuenmayor Boscán A. *Helicobacter pylori*, esquemas de tratamiento y su efectividad en la actualidad. *RECIAMUC* [en línea]. 2020 Dic [citado 5 Jul 2022];4(4): 113-124. Disponible en: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.\(4\).diciembre.2020.113-124](https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(4).diciembre.2020.113-124)
43. Molina-Infante J, Corti R, Doweck J, McNicholl AG, Gisbert JP. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam* [en línea]. 2017 Abr [citado 7 Jul 2022];47(1): 75-85. Disponible en: <https://www.actagastro.org/numeros-antteriores/2017/Vol-47-N1/Vol47N1-PDF15.pdf>
44. Gisbert JP. Rifabutin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review. *Pathogens* [en línea]. 2021 Dic [citado 7 Jul 2022];10 (1): 15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823349/pdf/pathogens-10-00015.pdf>
45. Arango-Gil IS, Martínez A, Echeverry-Chica J, Pérez-Cala TL. Rifabutina: terapia de rescate eficaz para la infección por *Helicobacter pylori*, revisión de la literatura actual. *Médicas UIS* [en línea]. 2022 May [citado 7 Jul 2022];35(1): 31-42. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revmed.v35n1-2022003>
46. Avalos García R, Vanterpool Héctor M, Morales Díaz M, Lamoth Wilson I, Prendes Huerta A. Nuevos retos en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev. Med. Electrón* [en línea]. 2019 Jul [citado 8 Jul 2022];41(4): 979-992. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000400979&lng=es
47. Harris PR, Calderón-Guerrero OG, Vera-Chamorro JF, Lucero Y, Vasquez M, Ogata SK, et al. Adaptación a la realidad de Latinoamérica de la guía clínica NASPGHAN/ESPGHAN 2016 sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de Infección por *Helicobacter pylori* en pediatría. *Rev. chil. Pediatr* [en línea]. 2020 Oct [citado 8 Jul 2022];91(5): 809-827. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000500809&lng=es

48. Macha JM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and clinical characteristics of women with low-risk early pregnancy attending hospitals in Dodoma city [tesis de Maestría de Medicina en Obstetricia y Ginecología en línea]. Dodoma: University of Dodoma; 2020. [citado 10 Jul 2022]. Disponible en: <http://41.78.64.25/bitstream/handle/20.500.12661/2849/JOHN%20MAKUSARO%20MACHA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
49. Malik R, Guleria K, Kaur I, Sikka M, Radhakrishnan G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy - A pilot study. *Indian J Med Res* [en línea]. 2011 Ago [citado 10 Jul 2022];134(2): 224-231. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181024/>
50. Wylie MR, Windham IH, Blum FC, Wu H, Merrell DS. In vitro antibacterial activity of nimbolide against *Helicobacter pylori*. *J Ethnopharmacol* [en línea]. 2022 Mar [citado 11 Jul 2022];285: p 114828. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114828>
51. Escobedo Belloc MA. Resistencias a antibióticos de cepas de *Helicobacter pylori* aisladas en un hospital de tercer nivel del noreste de México. [tesis en Especialidad de Gastroenterología en línea]. Nuevo León: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2018. [citado 11 Jul 2022]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/19299/>
52. Wang YH, Gong XL, Liu DW, Zeng R, Zhou LF, Sun XY, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori* heteroresistance in gastric biopsies and its clinical relevance. *Front. Cell. Infect. Microbiol* [en línea]. 2022 Feb [citado 11 Jul 2022];11: 819506. Disponible: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.819506>
53. Liyen Cartelle A, Uy PP, Koehler TE, Yap JEL. Persistent *Helicobacter pylori* infection: An insight to the limitations of current clinical practice. *Cureus* [en línea]. 2020 Dic [citado 11 Jul 2022];12(12): p e12309. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/45651-persistent-helicobacter-pylori-infection-an-insight-to-the-limitations-of-current-clinical-practice>
54. Zullo A, de Francesco V, Bellesia A, Vassallo R, D'Angelo A, Scaccianoce G, et al. Bismuth-based quadruple therapy following *Helicobacter pylori* eradication failures: A multicenter study in clinical practice. *J Gastrointest Liver Dis* [en línea]. 2017 Sep [citado 13 Jul 2022];26(3): 225-229. Disponible en: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/976>
55. Saracino IM, Pavoni M, Zullo A, Fiorini G, Saccomanno L, Lazzarotto T, et al. Antibiotic resistance and therapy outcome in *Helicobacter pylori* eradication failure patients. *Antibiotics* [en línea]. 2020 Mar [citado 13 Jul 2022];9(3): 121. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030121>

56. Li XH, Huang YY, Lu LM, Zhao LJ, Luo XK, Li RJ, et al. Earlygenetic diagnosis ofclarithromycinresistance in *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol [en línea]. 2021 Jun [citado 14 Jul 2022];27(24): 3595-3608. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v27/i24/3595.htm>
57. Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. Eur J Clin Invest [en línea]. 2018 Ene [citado 14 Jul 2022];48(1): p e12857. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/eci.12857>
58. Liu A, Wang Y, Song Y, Du Y. Treatmentwithcompoundlactobacillus acidophilusfollowedby a tetracycline- and furazolidone-containingquadrupleregimen as a rescuetherapyfor*Helicobacter pylori* infection. Saudi J Gastroenterol [en línea]. 2020 Mar [citado 15 Jul 2022];26(2): 78–83. Disponible en: https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_589_19
59. de Francesco V, Zullo A, Gatta L, Manta R, Pavoni M, Saracino IM, et al. Rescuetherapiesfor*Helicobacter pylori* infection in Italy.Antibiotics [en línea]. 2021 May [citado 15 Jul 2022];10(5): 525. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050525>
60. Apostolopoulos P, Ekmektzoglou K, Vlachou E, Chounta E, Dimopoulos K, Theofanopoulou A, et al. 10-day versus 14-day quadrupleconcomitantnonbismuththerapyforthetreatmentof*Helicobacter pylori* infection: Resultsfrom a randomized prospective study in a highclarithromycinresistance country. J Clin Gastroenterol [en línea]. 2020 Jul [citado 16 Jul 2022];54(6):522-527. Disponible en: https://journals.lww.com/jcge/Abstract/2020/07000/10_Day_Versus_14_Day_Quadruple_Conco_mitant.9.aspx
61. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V spanishconsensusconferenceon*Helicobacter pylori* infectiontreatment. GastroenterolHepatol [en línea]. 2022 May [citado 16 Jul 2022];45(5): 392-417. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.07.011>
62. Sahury S, Meoño S, Rodríguez L, Pineda S, Sánchez M. Utilidad de la terapia de rescate en la erradicación de *Helicobacter pylori*: longitudinal retrospectivo. Rev. méd. Hondur [en línea]. 2021 Jun [citado 16 Jul 2022];89(1): 10-16. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2021/pdf/Vol89-1-2021-3.pdf>
63. Lin TF, Hsu PI. Second-line rescuetreatmentof*Helicobacter pylori* infection: Where are wenow?World J Gastroenterol [en línea]. 2018 Oct [citado 17 Jul 2022];4(40):4548-4553. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i40/4548.htm>

64. Yang T, Hu R, Tang X, Shen Y, Tay A, Pi X, et al. Susceptibility-guided bismuth quadruple therapies for resistant *Helicobacter pylori* infections. Precision Clinical Medicine [en línea]. 2020 Mar [citado 17 Jul 2022];3(2): 127-135. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbaa010>
65. Kong S, Huang K, Wang J, Wang X, Yang N, Dong Y, et al. Efficacy of tailored second-line therapy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with clarithromycin-based treatment failure: A multicenter prospective study. Gut Pathog [en línea]. 2020 Ago [citado 17 Jul 2022];12(39): 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13099-020-00378-1>
66. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. Gut [en línea]. 2017 Ene [citado 18 Jul 2022];66(1):6-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
67. Mori H, Suzuki H. Update on quinolone-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol [en línea]. 2020 Abr [citado 18 Jul 2022];26(15):1733-1744. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v26/i15/1733.htm>
68. Luo L, Huang Y, Liang X, Ji Y, Yu L, Lu H. Susceptibility-guided therapy for *Helicobacter pylori*-infected penicillin-allergic patients: A prospective clinical trial of first-line and rescue therapies. Helicobacter [en línea]. 2020 Ago [citado 19 Jul 2022];25(4): p e12699. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12699>
69. Sue S, Sasaki T, Kaneko H, Irie K, Kondo M, Maeda S. *Helicobacter pylori* rescue treatment with vonoprazan, metronidazole, and sitafloxacin in the presence of penicillin allergy. JGH Open [en línea]. 2021 Ene [citado 19 Jul 2022];5(2):307-311. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12492>
70. Ribaldone DG, Fagoonee S, Astegiano M, Durazzo M, Morgando A, Sprujevnik T, et al. Rifabutin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A long-term prospective study in a large cohort of difficult-to-treat patients. J Clin Med [en línea]. 2019 Feb [citado 19 Jul 2022];8(2):199. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm8020199>
71. Kuo CJ, Lin CY, Le PH, Chang PY, Lai CH, Lin WR, et al. Rescue therapy with rifabutin regimen for refractory *Helicobacter pylori* infection with dual drug-resistant strains. BMC Gastroenterol [en línea]. 2020 Jul [citado 20 Jul 2022];20(1): 218. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01370-4>

72. Nyssen OP, Vaira D, Saracino IM, Fiorini G, Caldas M, Bujanda L, et al. Experience with rifabutin-containing therapy in 500 patients from the European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *J Clin Med* [en línea]. 2022 Mar [citado 20 Jul 2022];11(6):1658. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11061658>
73. Barreda Costa CS, Barriga Briceño JA, Piccini Larco JR. Efectividad de un nuevo régimen simplificado en la erradicación de *Helicobacter pylori*. Estudio prospectivo realizado en una clínica privada de Lima Metropolitana. *Rev. gastroenterol. Perú* [en línea]. 2017 Jul [citado 20 Jul 2022]; 37(3):225-230. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292017000300005&lng=es
74. Resina E, Gisbert JP. Rescue therapy with furazolidone in patients with at least five eradication treatment failures and multi-resistant *Helicobacter pylori* infection. *Antibiotics* [en línea]. 2021 Ago [citado 21 Jul 2022];10(9): 1028. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091028>
75. Gunaratne AW, Hamblin H, Clancy A, Magat AJMC, Dawson MVM, Tu J, et al. Combination of antibiotics and vonoprazan for the treatment of *Helicobacter pylori* infections—Exploratory study. *Helicobacter* [en línea]. 2021 Oct [citado 21 Jul 2022];26(5): e12830. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12830>
76. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, et al. Effectiveness and safety of vonoprazan versus proton pump inhibitors for second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and meta-analysis. *Digestion* [en línea]. 2021 Ene [citado 21 Jul 2022];102(3):319-325. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000504939>
77. Branquinho D, Almeida N, Gregório C, Casela A, Manuel-Donato M, Tomé L. Twelve-day quintuple regime containing four antibiotics as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication in the central region of Portugal. *Rev. esp. enferm. dig* [en línea]. 2017 Jun [citado 22 Jul 2022];109(6):430-434. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082017000600006&lng=es.
78. Wang T, Yang X, Li Y, Li L, Liu J, Ji C, et al. Twice daily short-message-based re-education could improve *Helicobacter pylori* eradication rate in young population: A prospective randomized controlled study. *Helicobacter* [en línea]. 2019 Jun [citado 22 Jul 2022];24(3): p e12569. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12569>
79. Menéndez-Morales DR, Chapas-González RR, Ligorri-a-Goicolea MR, Barrios-Lupitou LC. Erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple estándar de primera línea. *Ciencia, Tecnología y Salud* [en línea]. 2018 Jul [citado 25 Jul 2022];5(1): 54–62. Disponible en: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v5i1.381>

80. Martínez Retana LA, Sáenz Osorio NE, Ramos López JD, Echeverría Orellana OL, Sandoval García LF, Pablo Gomez RC. Algoritmos en Gastroenterología Unidad de Gastroenterología Hospital Roosevelt [en línea]. Guatemala: Hospital Roosevelt, Unidad de Gastroenterología, Algoritmos en Gastroenterología; 2019 [citado 25 Jul 2022]. Disponible en: <https://gastroenterologia.hospitalroosevelt.gob.gt/assets/documents/Algoritmos%20en%20Gastroenterologi%CC%81a%20-%20Hospital%20Roosevelt%202019.pdf>
81. Urrutia Baca V, Gómez Flores R, de la Garza Ramos M, Tamez Guerra P, Lucio Saucedo D. Enfoque inmunoinformático para diseñar una nueva vacuna oral basada en epítomos contra *Helicobacter pylori*. RCFB [en línea]. 2019 Abr [citado 26 Jul 2022]. Disponible en: <https://rcfb.uanl.mx/index.php/rcfb/article/view/238/229>
82. Zhang J, Han C, Lu WQ, Wang N, Wu SR, Wang YX, et al. A randomized, multicenter and noninferiority study of amoxicillin plus berberine vs tetracycline plus furazolidone in quadruple therapy for *Helicobacter pylori* rescue treatment. *J Dig Dis* [en línea]. 2020 May [citado 27 Jul 2022]; 21(5):256-263. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12870>
83. Zhong MF, Li J, Liu XL, Gong P, Zhang XT. TCM-Based therapy as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-Analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine Dis* [en línea]. 2022 Feb [citado 28 Jul 2022]; 2022: 11. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/5626235>
84. Badr MT, Omar M, Häcker G. Comprehensive integration of genome-wide association and gene expression studies reveals novel gene signatures and potential therapeutic targets for *Helicobacter pylori*-induced gastric disease. *Front Immunol* [en línea]. 2021 Feb [citado 29 Jul 2022]; 24 (12):624117. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.624117>

ANEXOS

Anexo 1. Términos de búsqueda para tratamiento de rescate de *Helicobacter pylori*

Tabla 1. Términos de búsqueda para tratamiento de rescate en <i>Helicobacter pylori</i>			
DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados
“ <i>Helicobacter pylori</i> ”; “Efectos de los Fármacos”; “Patogenicidad”; “Resultado del Tratamiento”; “Farmacorresistencia Bacteriana”	“ <i>Helicobacter pylori</i> ”; “Drug effects”; “Pathogenicity”; “Treatment Outcome”; “Drug Resistance, Bacterial”; “Drug therapy”	Efectos de los fármacos, patogenicidad	“Efectos del tratamiento farmacológico”; “Infectividad”; “Efectividad del Tratamiento”; “Resistencia Bacteriana a Antibióticos”

Fuente: Construcción propia

Anexo 2. Matriz de tipo de artículos según tipo de estudio

Tabla 2. Matriz de tipo de artículos utilizados según tipo de estudio		
Tipo	Término utilizado	No. De artículos
Todos los artículos	Sin filtro	84
Metaanálisis	“Metaanálisis” (DeSC) “Meta-Analysis”	7
Estudios de cohorte	“cohort studies” [MeSH]	5
Redes de Comunicación de Computadores	“Redes de Comunicación de Computadores” (DeSC) “Computer Communication Networks”	1
Estudio descriptivo revisión	Review	30
Reporte de Caso	“Case reports” (MeSH)	2
Estudio multicéntrico	“Multicenter study” (MeSH)	3
Ensayo controlado aleatorizado	“randomized controlled trial” (MeSH)	2
Guía práctica	“Practice Guideline” (MeSH)	14
Ensayo clínico	“Clinical trial” (MeSH)	13
Estudio Observacional	“Observational study” (MeSH)	3
Casos y controles	“Case and control study” (MeSH)	1

Fuente: Construcción propia

Anexo 3. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

Tabla 3. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados		
Buscadores	Término utilizado	
	Español	Inglés
Google Academic	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> AND Resultado del Tratamiento • Tratamiento de <i>Helicobacter pylori</i> AND Embarazo • Riesgos de <i>Helicobacter pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> AND Treatment Outcome • Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> AND Pregnancy • Risk <i>Helicobacter pylori</i>
PubMed		<ul style="list-style-type: none"> • Helicobacter Infections AND Drug therapy • Helicobacter Infections AND Treatment Outcome • Helicobacter Infections AND Anti-Bacterial Agents • <i>Helicobacter pylori</i> And Immunology • <i>Helicobacter pylori</i> AND Complications • <i>Helicobacter pylori</i> AND Guatemala • <i>Helicobacter pylori</i> and epidemiology • Helicobacter Infections AND Drug resistance • Helicobacter Infections AND Drug effects
Mendeley		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> • <i>Helicobacter pylori</i> AND gastric cancer • Molecular Mechanism of <i>Helicobacter pylori</i> • Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection
Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez”	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> • Infección por <i>Helicobacter pylori</i> • <i>Helicobacter pylori</i> AND Erradicación de la Enfermedad 	
EBSCO		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> • <i>Helicobacter pylori</i> infections • Treatment Regimen for <i>Helicobacter pylori</i> • <i>Helicobacter pylori</i> in Guatemala
ELSEVIER	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> • Manejo de la Infección por <i>Helicobacter pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> • Management of <i>Helicobacter pylori</i>
SCIELO	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> • Manejo de la Infección por <i>Helicobacter pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i> • Management of <i>Helicobacter pylori</i>

Fuente: Construcción propia

SIGLARIO

- **A:** amoxicilina
- **ADN:** ácido desoxirribonucleico
- **AINE:** antiinflamatorio no esteroideo
- **Anti-H2:** antagonista de los receptores H2
- **APROFAM:** Asociación pro Bienestar de la Familia
- **ARNr:** ácido ribonucleico ribosomal
- **B:** sales de bismuto
- **BID:** dos veces al día
- **C:** Claritromicina
- **CagA:** gen A asociado a la citotoxina
- **CASP1:** Caspasa-1
- **CG:** cáncer gástrico
- **DGLA:** ácido dihomo-gamma-linolénico
- **E:** Esomeprazol
- **ESPGHAN:** Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
- **E-test:** prueba de susceptibilidad de difusión de gradiente
- **F:** Furazolidona
- **G:** gramos
- **GyrA:** ADN girasa A
- **H. pylori:** *Helicobacter pylori*
- **IBP:** inhibidores de bomba de protones
- **IL-8:** Interleucina-8
- **L:** Levofloxacin
- **Le:** antígenos de Lewis
- **LPS:** Lipopolisacáridos
- **M:** Metronidazol
- **MALT:** linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica
- **Mg:** miligramos
- **MIC:** concentraciones inhibitorias mínimas
- **MMP9:** Metaloproteinas de matriz 9
- **NASPGHAN:** Asociación Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica
- **OMP:** familia de proteínas de membrana externa
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OR:** Odds ratio

- **PBP:** proteínas fijadoras de penicilina
- **PCN:** penicilina
- **PCR:** reacción en cadena de la Polimerasa
- **PG:** Plasminógeno
- **QID:** cuatro veces al día
- **R:** Rifabutina
- **SLAGHNP/LASPGHAN:** Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
- **SMRE:** seguimiento por reeducación basada en mensajes cortos
- **T:** Tetraciclina
- **TID:** tres veces al día
- **TLR:** receptor tipo Toll
- **UGD:** úlcera gástrica o duodenal
- **VacA:** gen que codifica una citotoxina vacuolizante

ÍNDICE COMPLEMENTARIO

Índice de cuadros

Cuadro 1 Prevalencia general de <i>Helicobacter pylori</i>	2
Cuadro 2. Esquemas sugeridos para tratamiento inicial para <i>Helicobacter pylori</i>	23
Cuadro 3. Recomendaciones basadas en las Guías Internacionales de Tratamiento de Rescate de segunda línea de <i>Helicobacter pylori</i> , según distintos entes y para distintos años	34
Cuadro 4. Tasa de erradicación por protocolo de <i>Helicobacter pylori</i>	39

Índice de imágenes

Imagen 1, Mapa de prevalencia general de <i>Helicobacter pylori</i> en América	3
Imagen 2, Factores asociados a falla terapéutica de <i>Helicobacter pylori</i>	30
Imagen 3, Regímenes de rescate sugeridos por el Colegio Americano de Gastroenterología...	33
Imagen 4, Algoritmo de manejo pediátrico de <i>Helicobacter pylori</i>	38
Imagen 5, Regímenes de tratamiento para <i>Helicobacter pylori</i>	48