

Helicobacter pylori: ¿Cómo tratarla en América Latina en el 2019?

Autor William Otero¹ , Eddy Johanna Buitrago L² , Lina Otero P³ 

1 Profesor Titular de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Correo-e: waoateror@gmail.com ORCID: [0000-0002-6825-9014](https://orcid.org/0000-0002-6825-9014)

2 Médico Internista, Universidad Javeriana, Fellow de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. ORCID: [0000-0003-0655-9780](https://orcid.org/0000-0003-0655-9780)

3 Médico Internista, Gastroenteróloga. Universidad Nacional de Colombia, Centro de Gastroenterología y Endoscopia. Bogotá, Colombia. ORCID: [0000-0001-7396-2946](https://orcid.org/0000-0001-7396-2946)

Afiliación

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2019; 73(3): 90-98.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 22/03/2019

Fecha de revisión: 17/04/2019

Fecha de Aprobación: 06/05/2019

Resumen

La *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), infecta al 60% de la población mundial. Con la amplia utilización de antibióticos para múltiples enfermedades, el microorganismo cada día ha desarrollado resistencia a los mismos. En Latinoamérica, hay alta prevalencia los antibióticos más frecuentemente utilizados. En la presente revisión narrativa, se discuten los aspectos básicos de los esquemas de erradicación, destacando la importancia de la adecuada supresión del ácido clorhídrico cuando se utilicen antibióticos pH dependientes. Así mismo, se dan recomendaciones para erradicar la infección en Latinoamérica. Se discute que faltan estudios para poder recomendar los probióticos como adyuvantes a las terapias actuales.

Palabras clave: Helicobacter, antibióticos, resistencia, terapias.

Helicobacter pylori: HOW TO TREAT IT IN LATIN AMERICA IN 2019?

Summary

Helicobacter pylori (*H.pylori*), infects 60% of the world's population. With the extensive use of antibiotics for multiple diseases, the microorganism has developed resistance to them every day. In Latin America, the most frequently used antibiotics are high. In the present narrative review, the basic aspects of eradication schemes are discussed, highlighting the importance of adequate suppression of hydrochloric acid when pH dependent antibiotics are used. Likewise, recommendations are given to eradicate the infection in Latin America. It is argued that

studies are lacking to be able to recommend probiotics as adjuvants to current therapies.

Key words: Helicobacter, antibiotics, resistance, therapies.

Introducción

En el mundo 60% de la población se encuentra infectada por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)⁽¹⁾. La mayor prevalencia reportada se encuentra en países en vía de desarrollo, siendo las áreas más afectadas África (79.1%), América Latina y el Caribe (63.4%) y Asia (54.7%) (1). Esta infección es la principal causa de gastritis crónica (GC)⁽²⁻⁷⁾. El 20% de los infectados presentan enfermedades clínicamente manifiesta⁽³⁾, tales como úlceras pépticas (15-17%), cáncer gástrico (CG) (1-3%), linfoma gástrico tipo MALT(<0.1%) y dispepsia por *H.pylori* (1-3%)⁽²⁻⁷⁾. Hasta el 90% de CG, son secundarios a *H.pylori*⁽¹⁾. En 1994 y 2009, la OMS calificó a *H.pylori* carcinógenos tipo 1⁽⁸⁾. *H.pylori*, también produce tres enfermedades hematológicas: trombocitopenia inmune, anemia ferropénica y anemia por deficiencia de B12⁽³⁻⁷⁾. Se asocia positivamente con cáncer de colon⁽⁹⁾ y negativamente con enfermedad inflamatoria intestinal⁽¹⁰⁾ y enfermedad por reflujo gastroesofágico⁽¹¹⁻¹³⁾. Con estas últimas entidades, se ha encontrado asociación pero no se ha demostrado causalidad. La eliminación de *H.pylori*, trae los beneficios mostrados en la tabla 1.

Tabla 1. Beneficios de la erradicación de *H.pylori*.

Característica	Beneficio
Úlceras pépticas gastroduodenales por <i>H.pylori</i>	Cicatrizo la úlcera y reduce el riesgo de recaída
Uso de AINEs o aspirina	Reduce el riesgo de úlceras y de sangrado por las mismas
En utilizadores crónicos de IBPs	Disminuye el riesgo de que la gastritis antral se convierta en corporoantral
Cáncer gástrico previo avanzado (tratado por cirugía) o temprano (tratamiento por cirugía o endoscopia)	Disminuye el riesgo de CG metacrónicos
Linfoma MALT de bajo grado	Curación de la enfermedad confinada a la mucosa (Lugano 1-2) y que no tenga la mutación API2-MALT1, (78 vs 22%) ⁽¹⁴⁾
Gastritis crónica OLGA/OLGIM 0-II	Cura la gastritis crónica, puede regresar la atrofia del cuerpo gástrico. Detiene la progresión de la inflamación y el daño crónico de la mucosa reduciendo el riesgo de CG en el futuro, si al momento de la erradicación no hay atrofia generalizada o metaplasia intestinal. La erradicación puede considerarse una estrategia de profilaxis primaria y secundaria para el cáncer gástrico. En OLGA/OLGIM III y IV, disminuye el riesgo de CG en una menor magnitud
Dispepsia por <i>H.pylori</i>	Desaparición de los síntomas después de 6 meses del tratamiento. El NNT es de 14. Actualmente también se discute si la mejoría se debe a la erradicación de <i>H.pylori</i> o a modificación del microbioma
Historia familiar de CG	Reduce riesgo de CG en el futuro
Anemia ferropénica, anemia megaloblática, trombocitopenia inmune	Mejoría de las anemias y aumento del número de plaquetas

Después de varias décadas de intensa investigación, todavía no se dispone de un esquema de erradicación que sea eficaz en todos los pacientes. Las causas del fracaso terapéutico son diversas e incluye las siguientes: alta tasa de resistencia a los antibióticos, cumplimiento de los tratamientos, insuficiente inhibición de la secreción de ácido y múltiples nichos de crecimiento. *H.pylori*, se aloja y se protege fuertemente de los antibióticos en diversos sitios tales como el moco gástrico, la superficie del epitelio, la base de las criptas y el interior de células epiteliales⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. De todos esos factores el más

determinante es la resistencia a los antibióticos. Las “reglas básicas” de la actualidad para erradicar *H.pylori* se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Reglas básicas para erradicar *H.pylori*.

Acción	Observación
Utilizar 4 medicamentos, excepto cuando se utiliza terapia DUAL con Amoxicilina e IBP	Aprovechar el sinergismo de los antibióticos que actúan en diferentes sitios y momentos de la replicación del microorganismo
Tratamiento durante 14 días	Para llegar a los diferentes sitios de crecimiento
Utilizar máxima inhibición de ácido: Omeprazol 40 mg dos veces al día o equivalentes con los diferentes IBPs	
No repetir macrólidos o quinolonas si ya fueron utilizados en esquemas previos fallidos	Después de un tratamiento fallido, se desarrolla resistencia secundaria a esos antibióticos
Utilizar los esquemas con eficacia local independientemente de consensos internacionales o meta-análisis. La eficacia mínima exigida es 95% por protocolo y >90% por intención de tratar	

Antibióticos

Desde hace varias décadas, son pocos los antibióticos utilizados, los cuales son básicamente: amoxicilina, tetraciclina, claritromicina (500 mg dos veces al día), metronidazol (500 mg tres o 4 veces al día), bismuto (subsalicilatos 2 tabletas de 262 mg dos veces al día), furazolidona (100 mg tres veces al día), quinolonas (levofloxacin, sitafloxacin, gatifloxacin) y rifabutina^(3-6,16,19-22). Las dosis de estas últimas son más recientemente las quinolonas: levofloxacin (500 mg 1v/día), sitafloxacin (100 mg 2v/día), gatifloxacin, moxifloxacin (400 mg 1v/día) y rifabutina (150 mg 2v/día)^(21,22). Los esquemas se construyen con combinaciones y dosis variables de los antibióticos mencionados, asociados a altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP)^(3,6,16,19,20,23,24).

El incremento en la resistencia bacteriana ha hecho más difícil la erradicación de *H.pylori*. Es así como en Francia, se ha encontrado resistencia primaria a claritromicina, levofloxacin y metronidazol del 22.2, 15.4 y 45.9% respectivamente⁽²⁴⁾. Cuando se documentó exposición previa a claritromicina y metronidazol, la resistencia aumentó a 73.9 y 78.3% respectivamente⁽²⁴⁾. Este escenario se ha visto reflejado en la mayoría de las regiones a nivel mundial⁽²⁵⁾, incluyendo Latinoamérica⁽²⁶⁾.

Las fluoroquinolonas (levofloxacina), macrólidos (claritromicina) e imidazoles (metronidazol), tienen resistencia cruzada con los de la misma clase⁽²⁰⁻²²⁾. La eficacia de las terapias triples ha disminuido a un 60-70%^(3,6,16,19,20), por lo cual ya no se recomienda su uso en la población latina, puesto que el objetivo del tratamiento es que alcance una tasa de curación mínima del 90%⁽¹⁶⁾. La resistencia a amoxicilina y a tetraciclina es de 0-2% y menor a 1% respectivamente, a furazolidona <3% y a rifabutina de 0.6 a 1.3%⁽²⁸⁾. Por esta baja resistencia, son los antibióticos más frecuentemente utilizados. La amoxicilina se puede optimizar administrándola tres o cuatro veces al día para mantener niveles terapéuticos durante 24 horas en vez de la administración tradicional de dos veces al día^(29,30).

Inhibición de la secreción de ácido

Se ha demostrado que la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico mejora la eficacia de los tratamientos de erradicación^(16,20,21,23). La tabla 3, describe los efectos de la supresión de ácido clorhídrico.

Tabla 3. Efectos de la supresión de ácido clorhídrico.

Niveles de pH	Consecuencias
pH ácido	Disminuye la actividad antimicrobiana de amoxicilina, claritromicina y levofloxacina y disminuyen su vida media ^(29,30)
Supresión de HCl	Disminuye el volumen de distribución de los antibióticos y por lo tanto mayor concentración de los mismos ^(20,21)
pH de 3-6	<i>H.pylori</i> no se replica
pH de 6-7	Alta replicación de <i>H.pylori</i> y mayor vulnerabilidad a los antibióticos

Los IBPs son utilizados como parte de todos los esquemas de erradicación de *H.pylori*. Los IBP tradicionales se metabolizan en grado variable determinado por el sistema enzimático hepático CYP2C19⁽²⁹⁾. Con base en la velocidad de inactivación del IBP, hay “metabolizadores lentos” y “metabolizadores rápidos” del IBP. Los primeros inactivan muy lentamente el IBP y este produce una profunda inhibición de ácido, por el contrario, el “metabolizador rápido” los destruye rápidamente, lo cual impide una adecuada supresión del HCl y por lo tanto no se eleva el pH^(29,30).

Dentro de los IBPs, el vonoprazan tiene un efecto más rápido y más sostenido en la inhibición de la secreción de ácido, logrando elevar el pH gástrico más frecuentemente por encima de 6 comparado con los otros IBP, sumado a que no es influido por el tipo de metabolizador de IBP del paciente^(34,35).

Optimización de los antibióticos

La eficacia del tratamiento se puede aumentar de diferentes formas. Se ha demostrado que la adición del bismuto a diferentes terapias aumenta la tasa de erradicación, el mecanismo no está claro, pero se ha encontrado que el subcitrate de bismuto coloidal impide que los protones del microambiente ingresen al citoplasma de *H.pylori*, con lo cual, se aumenta su pH interior, favoreciendo su replicación^(38,39) y por lo tanto, la acción de los antibióticos. Al aumentar el pH intra-bacteriano, se complementaría el efecto de las altas dosis de los IBP⁽⁵²⁾.

La resistencia in vitro a metronidazol, independientemente de su magnitud, puede “vencerse” utilizando dosis mínima de 1.5 gramos o adicionando bismuto^(16,20-22). Con respecto a claritromicina y levofloxacina, la adición de bismuto aumenta la eficacia en 30 a 40%, si adicionalmente el tratamiento se extiende a 14 días, incluso en cepas resistentes, como ha sido recientemente demostrado en China y en Europa^(38-40, 42). En España, se encontró que un esquema de terapia triple con levofloxacina mas bismuto dos veces al día, como terapia de segunda línea, tuvo eficacia de 91.1%(IC95%87-95%)⁽⁴³⁾

En Colombia con tratamiento de 14 días, combinando amoxicilina 875 mg tres veces al día, claritromicina 500 mg dos veces al día, subsalicilato de bismuto 2 tabletas dos veces al día y esomeprazol 40 mg dos veces al día, se obtuvo erradicación de 91.6% (55/60 pacientes).⁽⁴¹⁾

Recientemente en un estudio piloto con 50 pacientes tratados por 14 días, con levofloxacina 500 mg una vez al día, amoxicilina 500 mg cuatro veces al día, subsalicilato de bismuto 2 tabletas dos veces al día y esomeprazol 40 mg dos veces al día, se logró una tasa de erradicación ITT de 92% (IC95% 89-94%).⁽⁴⁴⁾

En la tabla 4 se describen las estrategias actuales para aumentar la eficacia de los tratamientos anti *H.pylori*,^(14,20,21,29).

Esquemas de erradicación

Actualmente, ninguno de los esquemas de erradicación tiene eficacia de 100%, la eficacia mínima requerida para administrar un tratamiento es de 90% por ITT (intención de tratar)⁽³⁻⁶⁾. Para lograr este objetivo, los últimos consensos coinciden en que todos los esquemas de tratamiento deben ser durante 14 días^(3-6,45) excepto los que contienen rifabutina cuya duración puede ser de 10 días^(3-6,20).

Los IBPs convencionales logran la máxima inhibición de ácido después de 3-5 días y es a partir de ese momento cuando teóricamente empieza la mejor actividad de los antibióticos⁽²¹⁻²³⁾. La terapia secuencial no es recomendada⁽⁵⁻⁸⁾.

Tabla 4. Optimización de terapias para erradicar *H.pylori*

Variable	Optimización	Objetivo
Amoxicilina	Dosificación 3-4 veces al día 500 mg cada seis horas u 850 mg tres veces al día	Mantener niveles del antibiótico durante 24 horas
IBP	Esomeprazol 40 mg dos o tres veces al día Vonoprazan	Elevar el pH por encima de 6-7 para que se aumente la replicación de <i>H.pylori</i>
Bismuto	Adicionarlo a terapias triples	Aumentar eficacia 30-40% cuando hay resistencia a Claritromicina y levofloxacina y también en terapias de rescate con rifabutina
Metronidazol	Dosificación mínima de 1500 mg/día	“Vencer la resistencia” encontrada <i>in vitro</i>
Duración	14 días	Atacar las diferentes poblaciones de <i>H.pylori</i> , en sus diferentes nichos

La terapia cuádruple clásica con bismuto, es el esquema más antiguo con eficacia esperada de 95%, independientemente del nivel de resistencia al metronidazol^(3-6,21,22). Se administra durante 14 días y consta de IBP dos veces al día + bismuto subsalicilato (550 mg 4v/día) + metronidazol (500 mg 3v/día) + Tetraciclina HCl (500 mg 4v/día)^(3-6,21,22,31,46). La mayor dificultad con su uso es la cantidad de tabletas que deben ingerirse. Cuando se prescribe por 7-10 días y la resistencia a metronidazol es mayor a 30%, su éxito disminuye a menos de 90%^(20,21). Estudios asiáticos han encontrado que el bismuto dos veces al día, tiene eficacia similar a cuatro veces al día^(46,48,49). Otras terapias cuádruples con bismuto se pueden construir adicionado bismuto a las terapias triples tradicionales de IBP mas dos antibióticos (amoxicilina más Claritromicina o levofloxacina o metronidazol).

Las terapias híbridas constan de dos fases consecutivas de 7 días^(46,47). En los primeros 7 días: IBP + amoxicilina en dosis estándar u optimizadas (3 o 4 veces al día) mas IBP dos veces al día y en la última semana los medicamentos de la primera semana más dos antibióticos adicionales, usualmente claritromicina (500 mg) + Metronidazol/Tinidazol (500 mg): todos dos veces al día. La eficacia de esta terapia es del 97%⁽⁴⁸⁾. Cuando la resistencia combinada a claritromicina y a metronidazol, es superior al 9% (resistencia dual), la eficacia lograda es menor al 90%⁽⁴⁶⁾. Recientemente en Colombia, se estudió una terapia híbrida de 15 días con una tasa de erradicación de 94,65% (IC95% 82,3-98,5%) en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, 90.2% (IC95%77.4-96.1%) cuando un tratamiento previo había fallado, 87.5 % (IC95% 3.9-96.5%) y 70.6% (IC95% 45.8-86.7%) si tres tratamientos previos habían fallado⁽⁵⁰⁾. Los medicamentos

utilizados fueron Amoxicilina 500 mg 4v/día + Esomeprazol 40 mg 2v/día por 15 días. Últimos diez días, Subsalicilato de Bismuto 2 tabletas 2v/día + Doxiciclina (Vibramicina®) 100 mg 2v/día.

La terapia concomitante más utilizada es IBP más amoxicilina más claritromicina más metronidazol^(3-6,21). El fundamento para utilizar esta terapia, es que la resistencia dual (simultánea para claritromicina y metronidazol), no es frecuente^(3-6, 21,29). De esa manera, el metronidazol eliminará las poblaciones de *H.pylori* resistentes a claritromicina y al contrario, este eliminará, las resistentes a metronidazol⁽⁵¹⁾. La eficacia de esta terapia es de 88-90%⁽²⁰⁻²²⁾.

El esquema recomendado para cada país o región es el que en ese sitio, haya mostrado mayor eficacia independientemente de los consensos, guías internacionales^(21,48) o meta-análisis⁽²¹⁾, puesto que cada región tiene su perfil de resistencia y de metabolismo de los IBPs^(21,22) y dado que no todos los estudios incluidos han evaluado la susceptibilidad pre-tratamiento a los diferentes antibióticos, un requisito exigido en las investigaciones sobre terapias de erradicación de *H.pylori*⁽²²⁾.

Terapias de primera línea

Es el tratamiento que se da por primera vez en un paciente que no ha recibido tratamiento previo. Idealmente se debería basar en pruebas de susceptibilidad, a los antibióticos tradicionales (claritromicina, levofloxacina, metronidazol y ocasionalmente amoxicilina, tetraciclina y furazolidona) bien sea por cultivo o por pruebas moleculares logrando mayor eficacia^(3-6,21,45,52).

Si la terapia de primera línea se personalizara con base en la susceptibilidad a claritromicina o levofloxacina, la tasa de éxito sería de 95% y así, sólo el 5% iría a una segunda terapia, con lo cual se evitaría exponer más personas a más antibióticos. Lamentablemente, el cultivo y las pruebas moleculares no están disponibles en la mayoría de los países y por lo tanto, se necesita recurrir desde el comienzo a un tratamiento empírico cuya elección debe tener en cuenta el patrón de resistencia de *H.pylori*^(3-6,20,46). Un reciente estudio encontró igual eficacia cuando se comparó una terapia basada en susceptibilidad con la terapia cuádruple clásica con bismuto, con tasas de erradicación de 97% (IC 95% 95-99.1%) y 94.3% (IC 95% 89.4-99.1%) respectivamente en el análisis modificado por ITT, con una diferencia no significativa entre ellos (p= 0.32)⁽⁵³⁾.

Cuando la resistencia a claritromicina, es menor de 15%, se recomienda utilizar este antibiótico en terapia triple de 14 días^(3-6,45). Si es mayor a 15%, la opción sería reemplazarla por levofloxacina⁽³⁻⁶⁾. Cuando la resistencia a esta última es mayor al 20%, la opción sería adicionar bismuto, para construir una terapia cuádruple. En Colombia la tasa de resistencia a claritromicina es del 20.5%⁽⁵⁴⁾, a levofloxacina 27.3%⁽⁵⁵⁾ y a metronidazol superior al 80%⁽⁵⁶⁾. Por lo tanto, una opción para nuestro medio, sería adicionar subsalicilato de bismuto, dos tabletas, dos veces al día, a las terapias triples de 14 días. Otras terapias elegibles serían la terapia cuádruple clásica con

bismuto, terapias híbridas o terapias concomitantes. Las terapias cuádruples con bismuto, no necesitan pruebas de susceptibilidad⁽³⁾. En la figura 2, se muestran las diferentes terapias de primera línea que sugerimos para Latinoamérica destacando las terapias cuádruples que deben utilizarse.⁽⁵⁷⁾

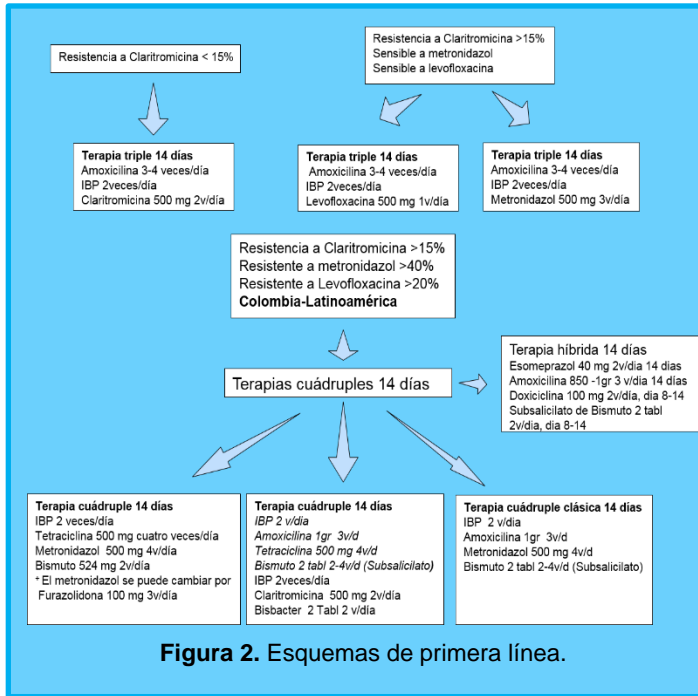


Figura 2. Esquemas de primera línea.

Otras Terapias cuádruples

Adicionándole bismuto a las terapias triples tradicionales. Los esquemas serían IBP dos veces al día más amoxicilina 500 mgs 4 veces al día o 1gr tres veces al día más bismuto (subsalicilato 2 tabletas dos veces al día) más claritromicina 500 mg dos veces al día o metronidazol 500 mg tres veces al día o levofloxacina 500 mg una vez al día.

Terapias de segunda y tercera línea

Cualquiera no utilizado en la primera línea. Así mismo, se elegirán los de tercera línea.

Terapias de salvamento o rescate

Cuando tres tratamientos previos han fallado se debe recurrir a las terapias cuarta línea llamadas de "salvamento" o de "rescate"^(6,20). Estos esquemas utilizan furazolidona o rifabutina^(3-6,20). La furazolidona es medicamento inhibidor de la monoamino oxidasa, se utiliza en terapias cuádruples con bismuto 2 a cuatro veces al día con amoxicilina o tetraciclina más IBP^(51,58,59), la dosis recomendada es 100 mg tres veces al día y los esquemas de 14 días son más eficaces^(51,56,58).

Su eficacia de más del 95% se ha verificado en China, con esquemas asociados a bismuto, amoxicilina y lansoprazol^(61,62) y en nuestro medio hace dos décadas se utilizó este medicamento en terapia cuádruple por 14 días y se obtuvieron tasas de erradicación de 86% (IC95% 65-94%) con amoxicilina⁽⁵⁹⁾ y 91% con tetraciclina⁽⁵⁹⁾. A pesar de la eficacia⁽⁵⁸⁾ y seguridad demostrada⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾, la furazolidona es un medicamento subutilizado.

La rifabutina se recomienda en dosis de 150 mg dos veces al día⁽⁶⁹⁾ asociado con amoxicilina más IBP por 10 días^(3,5). La eficacia del esquema de 10 días es similar al de 14 días y superior al de 7 días^(81,95-98). La adición de bismuto a la terapia triple mencionada, aumentó la eficacia a 96.6%⁽⁷¹⁾. La rifabutina puede producir mielotoxicidad, con leucopenia asociada, sin embargo, al suspenderla hay completa recuperación completa⁽⁶⁹⁾. Otra terapia de salvamento, es la terapia "dual" por 14 días con IBP tres veces al día (media hora antes de cada comida) y Amoxicilina 1gramo después de cada comida⁽⁵⁾. Los diferentes esquemas de terapia de rescate, se muestran en la tabla 6^(20,22).

Pacientes alérgicos a penicilina

En pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda terapia cuádruple con bismuto (IBP, Metronidazol, Tetraciclina, bismuto)^(3,5,6). Si la resistencia a claritromicina es baja (<15%), se podría utilizar triple terapia con claritromicina y metronidazol mas IBP por 14 días^(3,51). En Japón, un esquema de siete días con claritromicina 200 mg 2v/día mas vonoprazan 20 mg 2v/día mas metronidazol 200 mg 2v/día logró una eficacia por ITT y PP de 92.9% y 92.9% respectivamente versus 46.2% y 54.6% respectivamente en quienes recibieron el mismo esquema pero con un IBP convencional⁽⁷¹⁾.

Probióticos

La OMS define los probióticos como micro-organismos vivos que administrados en dosis adecuadas, producen efectos benéficos en el ser humano⁽⁷²⁾. En el tratamiento para erradicar *H.pylori*, se ha intentado adicionar probióticos para aumentar la eficacia de los antibióticos y disminuir los efectos adversos⁽⁷⁴⁾. Los estudios realizados adicionan probióticos a las terapias triples con eficacias bajas y logran aumentar el éxito 10 a 12%⁽⁷⁵⁾. Sin embargo, no logran lograr eficacias superiores al 90%.⁽⁷³⁻⁷⁶⁾ La mayoría de los estudios han evaluado el efecto de los probióticos con la terapia triple clásica, la cual por su baja eficacia ya no se recomienda^(77, 78,79). Lo ideal sería realizar estudios adicionando el probiótico a las terapias cuádruples que tienen eficacia superior al 90% y determinar si esa alcanza el 100%.⁽⁸⁰⁾

Actualmente se desconoce qué probiótico individual, o mezclas de los mismos son eficaces, como tampoco las dosis y duración. Hasta el momento, ningún consenso recomienda utilizar probióticos⁽³⁻⁶⁾. En nuestra opinión los probióticos aumentan los

costos del tratamiento, sin aumentar sustancialmente la eficacia de los esquemas eficaces⁽⁸⁰⁾ y el beneficio con los mismos se ha visto con terapias triples con eficacia original inferior al 90%.

Cuándo el cultivo

La evidencia disponible es que las terapias de primera línea basadas en cultivo, son superiores a las empíricas, pero no se ha demostrado su utilidad en terapias de segunda y tercera línea⁽⁸¹⁾. En un estudio de Taiwán se encontró que, en terapias secuenciales de tercera línea, la eficacia fue superior cuando se eligió con base en pruebas moleculares, con una tasa de éxito de 93.3% versus 72.6% con terapias empíricas^(82,83). Sin embargo, en un reciente meta-análisis⁽⁸¹⁾, no se encontró superioridad en terapias de tercera línea cuando esa se eligió con base en pruebas de susceptibilidad versus de manera empírica, siendo el éxito de 78 versus 80% (p=ns). Con tres tratamientos empíricos sucesivos (primera, segunda y tercera línea), la erradicación acumulada fue 99.5% (IC 95% 98.2-99.8%) de 500 pacientes⁽⁸³⁾. Las eficacias respectivas de las terapias utilizadas fueron: 70% (IC95% 65-76%), 74% (IC95% 66-81%) y 76% (IC95% 55-89%). Así, utilizando terapias sucesivas empíricas se puede lograr erradicar la infección en la mayoría de los pacientes. En cada país o región, se deben estudiar cuáles serían las terapias sucesivas elegibles para lograr esa tasa acumulada de éxito cercana al 100%, puesto que después de varios esquemas fallidos, los resultados de los cultivos, no han permitido elegir la próxima terapia. En un trabajo de Portugal se encontró que después de dos terapias fallidas, el éxito de las terapias guiadas por cultivo, fue 59%⁽⁸⁵⁾.

Verificación de la erradicación

La erradicación se debe verificar después de 4 semanas de terminado el tratamiento^(3,6,45). Se recomiendan métodos no invasivos como el test de aliento (UBT: Urea Breath Test) o prueba de antígenos fecales, con anticuerpos monoclonales.

Para evitar falsos negativos, en las pruebas de verificación, es necesario que el paciente no consuma IBP en las dos semanas previas a la realización de la misma, ni bismuto o antibióticos cuatro semanas antes^(3,6). Ni el test de ureasa rápida ni la serología se recomiendan para verificar la erradicación^(3,45). Tampoco se recomienda verificar la erradicación con endoscopia digestiva alta excepto cuando esta se necesite para el seguimiento de la enfermedad inicial (úlceras gástricas, linfoma MALT gástrico o cáncer gástrico)⁽⁴⁵⁾. En tales circunstancias, *H.pylori* se investiga con histología. Cuando el microorganismo no se detecta con esa tinción que tiene sensibilidad de 69-93% y especificidad de 87-90%^(3,45), se debe seguir investigando con Giemsa o coloraciones de plata^(45,86). La inmunohistoquímica se recomienda en las siguientes circunstancias: negatividad con HE y Giemsa, pero con inflamación activa^(45,86). En la tabla 7 se muestran los errores más frecuentes con respecto al tratamiento de *H.pylori*.

Tabla 7. Errores frecuentes en el tratamiento de *H.pylori*.

N°	Consecuencias
1	Utilizar triple terapia por 7-10 días, aún con resistencia a Claritromicina >15%
2	Repetir el mismo esquema que ya fracasó
3	Presumir que siempre que se da tratamiento <i>H.pylori</i> queda erradicado: <i>hay que verificarlo</i>
4	No verificar la erradicación en pacientes situaciones especiales: cáncer gástrico previo, linfoma MALT, úlcera péptica con o sin complicaciones, trombocitopenia inmune, etc.
5	Inventar tratamientos intuitivamente
6	Considerar que los síntomas digestivos altos se deben a <i>H.pylori</i>
7	Solicitar endoscopias para verificar erradicación de <i>H.pylori</i>
8	Verificar la erradicación con serología
9	Decirle al paciente que <i>H.pylori</i> no se erradica "porque todo el mundo lo tiene".
10	Considerar que <i>H.pylori</i> hace parte de la "flora normal" y es benéfico para salud

Referencias

- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-analysis Gastroenterology 2017, DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022> on line april 27.
- O’Coonor A, O’Morain CA, Ford CA. Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017;on line march 20.
- Malfetheriner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Mangement of Helicobacter pylori infection:The Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2017;112:212-39.
- Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. Gastroenterology 2016;151:51-59.
- Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV conferencia española de consenso sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. Gastroenterol Hepatol 2016;39:697-721.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut 2015;64:1353-67.
- IARC Helicobacter pylori Working Group 2014. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8). Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.

9. Nam JH, Hong CW, Kim BC, Shin A, Ryu KH, Park BJ, et al. Helicobacter pylori infection is an independent risk factor for colonic adenomatous neoplasms. *Causes Control*. 2017;28(2):107-115.
10. Rokkas T, Gisbert JP, Niv Y, O'Morain C. The association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(6):539-50.
11. Rokkas, T., Pistiolas, D., Sechopoulos, P., Robotis I, Margantinis, G. Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta- analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 1413–1417.
12. Moayyedi, P. et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120–1126.
13. Saad, A. M., Choudhary, A. & Bechtold, M. L. Effect of Helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47:129–135.
14. Neumeister P, Troppan K, Raderer M,. Management of Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Dig Dis* 2015;33:11–18
15. Scott D, Weeks D, Melchers K. The life and death of Helicobacter pylori. *Gut* 1998;43 (Suppl 1):S56-S60.
16. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:321-331.
17. Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Biofilm Formation by Helicobacter pylori and its involvement for antibiotic resistance. *Biomed Res Int* 2015;2015:914791.
18. Wang YH, LV ZF, Zhong Y, Liu DS, Chen SP. The internalization of Helicobacter pylori plays a role in the failure of H. pylori eradication. *Helicobacter* 2017; 22: e12324; DOI: 10.1111/hel.12324.
19. Malfertheiner P, Selgrad M. Helicobacter pylori. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30:589-95.
20. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H.pylori eradication therapies. *Helicobacter* 2017;e12392,DOI:10.1111/hel.12392.
21. Graham DY, Dore MP. Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14:577-85.
22. Shiotani A, Lu H, Dore MP., Graham DY. Treating Helicobacter pylori effectively while minimizing misuse of antibiotics. *Clev Clin J Med* 2017; 84:30-8.
23. Villoria A, García P, Calvet X, Gisbert J, Vergara M. Meta-analysis: high dose proton pump inhibitor vs standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:868-77.
24. Ducoumau A, Bénéjat L, Sifré LE, Lehours P, Mégraud F. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:715-8.
25. Thung I, Aramin RH, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514–533.
26. Camargo MC, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernández –García T, et al. The problema of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:485-495.
27. OMS 2017.
28. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209–221.
29. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39:465-80.
30. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Effect of dosing schemes of amoxicillin on eradication rates of Helicobacter pylori with amoxicillin-based triple therapy. *J Clin Pharmacol* 2013; 54:258-66.
31. Bayerdorffer E, Miehlike S, Mannes GA. Double blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1995; 108:1412-7.
32. Zullo A, Ridola L, Francesco VD, et al. High-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a proof of concept study. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28:448–451.
33. Sapmaz F, Kalkan IH, Atasoy P, Basyigit S, Guliter S. A non-inferiority study: modified dual therapy consisting higher doses of rabeprazole is as successful as standard quadruple therapy in eradication of Helicobacter pylori. *Am J Ther*. 2015; [Epub ahead of print].
34. Murakami M, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nisimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439–1446.
35. Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, Miyajima M, Kimura T, Tokutake K, Imai R. More Useful than PPI-Based One as a First-Line Helicobacter pylori Eradication: A Randomized Controlled Trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017, Article ID 4385161, doi.org/10.1155/2017/4385161.
36. Arévalo A, Trespalacios AA, Otero W, manuscrito sometido a publicación.
37. Isaza C, Henao J, Isaza Martínez JH, Sepúlveda JC, Beltrán L. Phenotype-genotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals. *BMC Clinical Pharmacol* 2007;7:6.
38. Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into Helicobacter pylori and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:922-33.

39. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut* 2016; 65:870-8.
40. Sun Q, Liang X, Zheng Q. High efficacy of 14 -day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15:233-8.
41. Otero W, manuscrito en preparación.
42. Cao Z, Chen Q, Zhang W, et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:1185-90.
43. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solis-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:768-75.
44. Otero W, Manuscrito en preparación.
45. Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo M, Torres M, Pardo R, Sabbagh LC. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Col Gastroenterol* 2015; 30(Suppl. 1):17-33.
46. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:177-86.
47. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37 (Supl. 3):42-52.
48. Graham DY, Fagoonee Pellicano R. Increasing role for modified bismuth containing quadruple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017;63:77-9.
49. Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1134-40).
50. Otero W, Gutiérrez O, Saabagh LC: Efectiveness of a hybrid therapy in eradicating *Helicobacter pylori* in a Colombian population. *Gastroenterology* 2016; 150:S246.
51. Graham DY, Laine L. The Toronto *Helicobacter pylori* consensus. *Gastroenterology* 2016; 151:9-12.
52. Park CS, Lee SM, Park CH, Koh HR, Jun CH, Park SY, et al. Pretreatment Antimicrobial Susceptibility-Guided Vs. Clarithromycin-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in a Region with High Rates of Multiple Drug Resistance. *Am J Gastroenterol* 2014;109(10):1595-602.
53. Chen Q, Long X, Ji Y, Liang X, Li D, Gao H, Xu B, Liu M, Chen Y, Sun Y, Zhao Y, Xu G, Song Y, Yu L, Zhang W, Liu W, Graham DY, Lu H. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(11):1385-1394
54. Arévalo A, Trespalacios AA, Otero W, 2017, manuscrito sometido a publicación.
55. Trespalacios-RangéIAA,, Otero W, Arévalo-Galvis A, Raúl A. Poutou-Piñales R, Rimbara E, Graham DY. Surveillance of Levofloxacin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates in Bogotá- Colombia (2009-2014). *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0160007 July 25, 2016 1 /.
56. Cheng H, HU FL. Furazolidone , amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2009;15:860-64.
57. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. *Adv Exp Med Biol.* 2019, april 24,. doi: 10.1007/5584_2019_367.
58. Graham DY, Lu H. Furazolidone in *Helicobacter pylori* therapy: misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18:1-2.
59. Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1134-1140.
60. Segura AM, Gutiérrez O, Otero W, Angel LA, Genta R, Graham DY. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:529-32.
61. Otero W, Gutierrez O, Sierra F. Erradicación de *H pylori* con Terapia Triple: Bismuto, Furazolidona, Tetraciclina. *Acta Med Col.* 1996;21:218, (Res).
62. Hong L, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1134-40.
63. Cheng H, HU FL. Furazolidone , amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2009;15:860-64.
64. Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Lu H. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-metronidazole-and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:802-7.
65. Zullo A, Ierandi E, Hassan C. De Francesco V. Furazolidona-based therapies for *Helicobacter pylori* infection: a pooled data analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2012;18:11-7.
66. Some food additives, feed additives and naturally occurring substances. *IARC Monogra Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1983;31:1-291.
67. Some food additives, feed additives and naturally occurring substances. *IARC Monogra Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1983;31:1-291.
68. Auro A, Sumano H, Ocampo L, Barragán A. Evaluation the carcinogenic effects of furazolidone and its metabolites in two fish species. *Pharmacogenomics J* 2004;4:24-8.

69. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209–221.
70. Ciccaglione AF, Tavani R, Grossi L, et al. Rifabutin containing triple therapy and rifabutin with bismuth containing quadruple therapy for third-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: Two pilot studies. *Helicobacter* 2016;21: 375–381.
71. Ono S, Kato M, Nakagaewa S, Mabe K, Sakamoto N. Vonoprazan improves the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Helicobacter* 2017;e12374, DOI:10.1111/hel.12374.
72. Hill C, Guarner F, Reid G. Expert Consensus document: The international Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use on the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
73. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics and lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter* 2012;17:254–263.
74. Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, et al. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study. *Helicobacter* 2013;18:280–284.
75. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist.* 2016;9:275–289. Published 2016 Dec 7. doi:10.2147/IDR.S117886
76. Molina-Infante J, Gisbert JP. Probiotics for *Helicobacter pylori* eradication therapy: not ready for prime time. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:441–444.
77. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345-4357.
78. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e111030.
79. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Maltheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United Eur Gastroenterol J* 2016;4:546-51.
80. Graham DY. Editorial--Avoiding Unethical *Helicobacter pylori* Clinical Trials: Susceptibility-Based Studies and Probiotics as Adjuvants. *Helicobacter.* 2015;20(5):321–325. doi:10.1111/hel.12244
81. López-Góngora S, Puig I, Calvet I, Villoria A, Baylina M, Muñoz N, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* doi:10.1093/jac/dkv155.
82. Liou JM, Chen CC, Chang CC, Cheng MJ, Hsu SJ, et al. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicenter clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:450–456.
83. Puig I, López-Góngora S, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Sánchez-Delgado J, et al. Systematic review: third-line susceptibility guided treatment for *Helicobacter pylori*. *Ther Adv Gastroenterol* 2016; 9: 437–48.
84. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Jiménez-Alonso I, Moreno-Otero R, Pajares JM. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10 year single center study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27, 346–354.
85. Costa S, Soares JB, Goncalves R. Efficacy and tolerability of culture-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; early rel Sept 6, DOI 10.1097/MEG.0000000000000960.
86. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med* 2015;3(1):10..