

Tratamiento y manejo de la infección por *Helicobacter pylori*

Alejandro Villalón F.¹, Diego Reyes P.², Javier Ortiz O.², Vicente Gándara F.³, Luis A. Díaz P.¹, Javier Chahuán A.¹, Margarita Pizarro R.¹ y Arnoldo Riquelme P.^{1,4}

¹Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 3 de noviembre de 2020
Aceptado: 12 de noviembre de 2020

Correspondencia a:

Dr. Arnoldo Riquelme
Profesor Titular
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
a.riquelme.perez@gmail.com

Treatment and management of *Helicobacter pylori* infection

Helicobacter pylori infection is a global health problem. Its presence has been associated with the development of digestive diseases including peptic ulcer and gastric cancer, and extra-digestive diseases like thrombocytopenic purpura. There are different methods for its investigation, both invasive through a sample obtained by endoscopy; and non-invasive tests. There are specific conditions to indicate its eradication, but since it is considered a type I carcinogen by the WHO, it is currently being proposed to carry out massive eradication, in order to reduce gastric cancer mortality. There are different eradication regimens based on proton pump inhibitors combined with at least 2 antibiotics for at least 14 days, each with different efficacy. International consensus suggest using regimens that achieve an eradication rate greater than 90% and avoiding the use of clarithromycin in places with resistance greater than 15%. In Chile, the Ministry of Health ensures the free eradication of *Helicobacter pylori* to patients with peptic ulcers with standard triple therapy (amoxicillin, clarithromycin and omeprazole). National studies have shown that the eradication efficacy achieved with this regimen is 63% with 26% resistance to clarithromycin. This suggests that this scheme should be abandoned for other therapies that have shown a higher rate of eradication, such as dual therapy, concomitant quadruple therapy, and quadruple therapy with bismuth. This review addresses the rationale and up-to-date evidence behind the currently recommended eradication therapies and we will propose management algorithms in an attempt to homogenize the management of these patients.

Key words: *Helicobacter pylori*, treatment, antibiotic resistance.

Resumen

La infección por *Helicobacter pylori* es un problema de salud mundial. Su presencia se ha asociado al desarrollo de patologías digestivas, destacando la úlcera péptica y el cáncer gástrico, y extradigestivas, como el púrpura trombocitopénico idiopático. Existen distintos métodos para su pesquisa, tanto invasivos a través de una muestra obtenida mediante endoscopia; como no invasivos. Existen indicaciones específicas para indicar su erradicación, pero al ser considerado un carcinógeno tipo I por la OMS, es que actualmente se plantea realizar erradicación masiva, para así lograr disminuir la mortalidad por cáncer gástrico. Existen distintos esquemas de erradicación basados en inhibidores de bomba de protones y la combinación de al menos 2 antibióticos por al menos 14 días, cada uno con diferente eficacia. Los consensos internacionales sugieren utilizar esquemas que logren una tasa de erradicación mayor del 90% y abandonar el uso de claritromicina en lugares con resistencia mayor de 15%. En Chile, el Ministerio de Salud asegura la erradicación gratuita de *Helicobacter pylori* a pacientes con úlcera péptica con la triterapia estándar (amoxicilina, claritromicina y omeprazol). Estudios nacionales han demostrado que la eficacia de erradicación lograda con ese esquema es de 63% con 26% de resistencia a claritromicina. Esto sugiere que se debe abandonar este esquema por otras terapias que han demostrado mayor tasa de erradicación como la dual, cuadriterapia concomitante y cuadriterapia con bismuto. La presente revisión abordará la racionalidad y la evidencia actualizada detrás de las terapias de erradicación actualmente recomendadas y plantearemos algoritmos de manejo en un intento de homogeneizar el manejo de estos pacientes.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, tratamiento, resistencia antibiótica.

Introducción

La bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un patógeno gram negativo cuyos mecanismos intrínsecos permiten su supervivencia en un medio ácido, como el gástrico, que participa en la génesis de gastritis y enfermedad ulcerosa péptica¹. Su erradicación se asocia a reducción de complicaciones y necesidad de cirugía, principalmente en este último escenario². Pero su presencia no sólo se asocia a patología gástrica benigna, ya que, el año 1994 fue reconocido como carcinógeno tipo I por la Organización Mundial de la Salud (OMS)³, asociándose su presencia al desarrollo de cáncer gástrico (CG), siendo reconfirmado el año 2009⁴.

Es una infección global (se estima que 50% de la población se encuentra infectada), con distinta prevalencia entre latitudes, dependiendo principalmente de factores raciales, factores socioeconómicos y culturales; observándose una mayor prevalencia en países en vía de desarrollo⁵⁻⁸. Nuestro país destaca en Latinoamérica por ser una zona de alta prevalencia, cercana al 70%⁹⁻¹⁰.

Microbiológicamente, *H. pylori* corresponde a una bacteria espiroidea flagelada poseedora de la enzima ureasa, que le permite transformar urea a dióxido de carbono y amoníaco, con lo que alcaliniza el medio ácido en que se encuentra, atravesando la capa de mucus para finalmente alcanzar la superficie apical del epitelio gástrico¹¹. Además, cuenta con factores de adherencia como la proteína de membrana BabA (Con escasa expresión entre las cepas), factores de virulencia como HP-NAP, Islotes de patogenicidad como Cag-PAI y la Citotoxina vacuolizante VacA¹². Más del 95% de los sujetos desarrollará gastritis crónica tras infectarse con *H. pylori* sea esta una pangastritis o una gastritis de predominio antral¹³, en su mayoría asintomática¹⁴ y en ocasiones se asocia a distintas patologías digestivas¹⁵ como el linfoma MALT¹⁶ y extradigestivas como púrpura trombocitopénico idiopático (PTI). La infección por *H. pylori*, produce una reacción inflamatoria persistente en la mucosa gástrica que lleva a cambios moleculares que favorecen el proceso de carcinogénesis, siendo este proceso fluido por factores propios de la bacteria como por factores del huésped^{17,18}.

Al tratarse de un microorganismo, se debe demostrar su existencia, es así como existen múltiples métodos diagnósticos, tanto invasivos como no invasivos. Entre los no invasivos, contamos con:

a) Prueba de aire espirado con urea marcada con ¹³C o ¹⁴C, que tiene una elevada sensibilidad (> 90%) y especificidad (> 90%) al ser comparada con pruebas invasivas. Para su ejecución el paciente debe, en ayuno, consumir una cápsula o líquido que con-

tiene urea marcada con carbono, ¹³C no radiactivo o ¹⁴C radioactivo. Si *H. pylori* está presente en el estómago, la ureasa bacteriana metaboliza la urea desprendiendo dióxido de carbono marcado, el cual es detectado en el aire espirado¹⁹.

- b) Examen de antígeno en deposiciones, el cual se realiza con anticuerpos monoclonales y tiene sensibilidad y especificidad similar a la prueba de aire espirado, siendo de gran utilidad especialmente para determinar la erradicación de la bacteria posterior al tratamiento²⁰.
- c) Serología, la cual se basa en la detección de anticuerpos circulantes anti-*H. pylori* en suero o plasma. Con esta prueba no es posible distinguir entre infección pasada o activa, y es principalmente usada en estudios epidemiológico de prevalencia²¹.

En contraste, los exámenes invasivos requieren el uso de biopsias de mucosa gástrica obtenidas a través de endoscopia. Entre ellos tenemos:

- a) Prueba rápida de ureasa (PRU): Detecta infección activa y consiste en depositar una biopsia gástrica en un medio rico en urea. Si *H. pylori* está presente en la muestra, la ureasa bacteriana transforma la urea en amoníaco y se genera un cambio colorimétrico mediado por la alcalinización del medio. Esta prueba tiene una sensibilidad mayor de 80% y una especificidad mayor del 95%, pero presenta falsos negativos en contexto de uso de IBP o anti-bióticos²².
- b) Histología: Se puede detectar la presencia de *H. pylori* en una muestra de biopsia gástrica usando distintas tinciones como hematoxilina-eosina o Giemsa modificado con el uso de inmunohistoquímica²³.
- c) Cultivo de *H. pylori*: Técnica poco utilizada de manera rutinaria dado que es laboriosa y cara, cuya principal ventaja sobre las anteriores es que permite realizar pruebas in vitro de susceptibilidad²⁴.
- d) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Es una técnica de biología molecular en expansión que permite junto con detectar material genético bacteriano, evaluar genes patógenos y genes específicos de resistencia antibiótica, utilizando para ello, una biopsia gástrica obtenida durante la endoscopia digestiva alta para estos fines o una biopsia gástrica recuperada de la misma muestra obtenida para la prueba rápida de ureasa²⁵, alcanzando sensibilidad hasta 100% y especificidad 98%²⁶, lo que podría situarla como nuevo estándar de oro²⁴. Dada su naturaleza, sería de especial utilidad en pacientes con uso reciente de inhibidores de bomba de protones (IBP) o antibióticos y en caso de fracaso a esquema empírico de erradicación de primera o segunda línea.

Artículo de Revisión

Erradicación de *H. pylori*

Erradicar esta bacteria se asocia a múltiples beneficios (Tabla 1)²⁷ sin estar exento de efectos adversos como Injuria hepática inducida por drogas (*Drug Induced Liver Injury*: DILI)²⁸ o diarrea por *Clostridium difficile*²⁹.

Existen diferentes indicaciones para prescribir terapia de erradicación, descritas en Tabla 1. Evidencia reciente ha demostrado que las estrategias de tamizaje y erradicación masivas de *H. pylori* reducen significativamente la incidencia y mortalidad por CG en regiones con prevalencias altas de esta patología^{30,31}. Una revisión sistemática y metaanálisis reciente estableció un NNT de 72 y 21 para prevenir un caso de CG en participantes asintomáticos y con antecedentes de resección endoscópica de CG etapas iniciales, respectivamente, y de 135 para prevenir una muerte por CG³⁰, por lo que constituyen estrategias costo-efectivas en estas poblaciones. El beneficio observado en sujetos con antecedentes de resección endoscópica de CG se ha replicado en otros estudios en los que se reporta una reducción de 50% en la incidencia de CG metacrónico tras un seguimiento a 5,9 años³² y un aumento en la supervivencia³³ en comparación al grupo control. Adicionalmente, se ha establecido que las estrategias masivas de erradicación de *H. pylori* permitirían reducir la prevalencia de condiciones premalignas, úlcera péptica y dispepsia, extrapolando el beneficio de estas estrategias a regiones con prevalencias bajas a intermedias de CG^{31,34}.

Pese a los beneficios reportados por estas estrategias, existe incertidumbre respecto al efecto del tratamiento de erradicación de *H. pylori* sobre la microbiota comensal y la resistencia bacteriana³⁵. Pese a ello, se ha demostrado que el tratamiento de erradicación de *H. pylori* permite revertir la disbiosis inducida por esta infección, mediante la reducción de la población de cepas carcinogénicas asociadas, la selección de bacterias probióticas y el *down re-*

gulation de mecanismos de resistencia antibiótica, restaurando la microbiota normal^{30,35}. Además, se ha establecido que no existirían mayores efectos sobre la microbiota luego de seis meses de finalizado el tratamiento³⁵. Además, si bien algunas revisiones sistemáticas y meta-análisis han reportado una mayor tasa de mortalidad por cualquier causa en los grupos de tratamiento de erradicación de *H. pylori*, no existirían diferencias significativas en comparación al grupo control³⁶. Esto apoyaría la indicación de erradicación masiva (Incluyendo pacientes asintomáticos), especialmente en países con elevada prevalencia de infección por *H. pylori* y de cáncer gástrico. Así, tras erradicación masiva por 14 años, se ha logrado disminuir la prevalencia de infección de 64,2% a 15% y la incidencia de cáncer gástrico a la mitad (53% a 25%)³¹; además de mejorar la disbiosis producida por la misma infección^{35,37} y sin el desarrollo de cepas de *Escherichia coli* resistentes a antimicrobianos³⁷. Lo anterior corresponde a un escenario similar a la realidad de nuestro país, por lo cual, su implementación pudiese significar un beneficio neto a la salud pública nacional. Estas estrategias surgen como una opción especialmente útil frente a la disponibilidad limitada de estudios endoscópicos, dado su mayor sensibilidad, especificidad, costo-efectividad y facilidad de implementación en comparación a estas últimas^{31,38}.

Lograr la erradicación de la infección por *H. pylori* no es algo sencillo, por esto no existen recomendaciones universales respecto al esquema a utilizar. El consenso de Maastricht¹³ recomienda que las terapias de erradicación se basen en la asociación de dosis altas de IBP y al menos a dos antibióticos, con o sin sales de bismuto, los cuales deben ser escogidos teniendo en cuenta la tasa de resistencia antimicrobiana local.

En Chile, el Ministerio de salud incorporó a las Garantías Explícitas de Salud (GES) la terapia de erradicación de *H. pylori* a pacientes con úlcera péptica³⁹,

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

Úlcera péptica gastroduodenal por <i>H. pylori</i>	Promueve cicatrización y reduce riesgo de recurrencia
Usuario crónico de AINEs o Aspirina®	Reduce riesgo de úlcera y de sangrado péptico
Antecedente de Cáncer gástrico (CG) avanzado o incipiente tratado	Disminuye riesgo de CG metacrónico
Linfoma MALT de bajo grado	Curación de la enfermedad confinada a la mucosa
Dispepsia con <i>H. pylori</i> positivo	Remisión de síntomas 50% vs 30% placebo
Antecedente familiar de CG	Reduce riesgo de CG a futuro
Gastritis crónica estadio OLGA/OLGIM 0-II	Cura gastritis crónica y puede generar regresión de atrofia corporal. Detiene progresión de inflamación y disminuye riesgo de CG futuro.
Manifestaciones hematológicas (PTI, Anemia ferropriva)	Mejoría de anemia y plaquetopenia

Adaptado de (27).

entregando como primera línea de terapia estándar con claritromicina, amoxicilina e IBP cada 12 h (triterapia) con una duración recomendada de 14 días.

Racionalidad detrás de la terapia de erradicación

Inhibición de la secreción ácida

La inhibición farmacológica de la secreción de ácido clorhídrico mejora la actividad de los diferentes esquemas de erradicación al disminuir el volumen de distribución, generando mayor concentración gástrica^{40,41}. A pH ácido disminuye la actividad antimicrobiana de amoxicilina, levofloxacino y claritromicina⁴², mientras que a pH cercano a neutro (6-7) aumenta la tasa de replicación de *H. pylori* favoreciendo el efecto antibiótico⁴³. El uso de IBP en dosis altas aumenta la tasa de erradicación de la triterapia estándar por 7 días⁴⁴. Existen polimorfismos del citocromo CYP2C19 que influyen en la eficacia farmacológica de los IBP, así en áreas con tasas elevadas de metabolizadores rápidos de IBP, como Europa y América⁴⁵, se recomienda el uso de esomeprazol o rabeprazol en dosis altas. El advenimiento de vonoprazan, un inhibidor competitivo de canal de potasio con efecto supresor de la secreción ácida, ha demostrado lograr respuesta inmediata, sostenida y potente comparado con esomeprazol o rabeprazol⁴⁶ con incremento de al menos el 15% en las tasas de erradicación con esquemas antibióticos idénticos, solo cambiando el supresor ácido⁴⁷.

Terapia antibiótica

El concepto clave es que no existe un esquema de erradicación universal, más bien, la elección de esta depende de factores del sujeto –como el uso previo de antibióticos– y de la bacteria –perfil de resistencia–.

Consideraciones actuales para erradicar

H. pylori

Resistencia antibiótica

Globalmente, se ha reportado una reducción de la efectividad de la triterapia asociada principalmente a un incremento en la resistencia antimicrobiana. El consenso de Maastricht V/Florence recomienda utilizar esquemas con logren una tasa de erradicación $\geq 90\%$ y el uso de claritromicina en áreas en que la tasa de resistencia no supere el 15%¹³.

a. Claritromicina

Un estudio de cohorte prospectivo en Santiago de Chile, reportó una tasa de erradicación de 63% con triterapia estándar y un 26% de resistencia a claritromicina⁴⁸. Un metaanálisis de los mismos autores, que incluía dos estudios previos junto con su propia

muestra poblacional, señala una tasa de resistencia a claritromicina combinada de 31,3%. Considerando que una de las principales causas de muerte por cáncer en Chile es el cáncer gástrico, estas cifras son inaceptables como control de la infección por un patógeno reconocido como carcinógeno tipo 1 por la OMS. Por lo cual, la triterapia debe abandonarse como primera línea de tratamiento en Chile, al menos en zonas con demostrada resistencia a claritromicina mayor al 15%.

b. Amoxicilina

Antibiótico bactericida⁴⁹ cuyos niveles no son permanentes al indicarse en posología doble dosis, se recomienda administrar tres o cuatro veces al día^{42,50}.

c. Metronidazol

Antibiótico bactericida⁵¹ con resistencia in vitro cercana al 41,8%⁵² que se logra vencer al utilizar dosis iguales o mayores a 1.500 mg al día. Se ha usado cada 12 u 8 h según distintos esquemas⁵³.

d. Sales de Bismuto

Fármaco utilizado como antiácido o antidiarreico por sus propiedades antiinflamatorias intestinales, adsorbentes y bactericidas a nivel local. Posee un rol en la terapia contra la infección por *H. pylori* al impedir la entrada de protón hacia el intracelular, generando un pH cercano a neutro lo que favorece la replicación bacteriana, volviéndola más susceptible a los antimicrobianos. Su adición a los esquemas de primera línea mejora la eficacia frente a cepas resistentes a claritromicina⁵⁴. La sal de bismuto con más evidencia a nivel internacional es el subcitrato de bismuto⁵⁵, especialmente tras el desarrollo de Pylera^{®56}, una terapia simplificada que contiene subcitrato de bismuto, metronidazol y tetraciclina en una sola cápsula; ambas terapias no se encuentran disponibles en Chile. La experiencia local se basa en el uso de subsalicilato de bismuto, tanto en comprimidos (Bisbacter[®]), como en suspensión (Gastroaliv[®]). En el primer caso, existe evidencia de su eficacia en esquema de erradicación de segunda línea, como cuadriterapia asociado a esomeprazol, tetraciclina y metronidazol, con 85% de erradicación⁴⁸ luego del fracaso a triterapia estándar. En el caso de Gastroaliv[®], se cuenta con datos aún no publicados de registro de seguimiento de terapia de erradicación en Región Metropolitana, donde se observaron tasas de erradicación de 97% utilizando como primera línea cuadriterapia con bismuto asociado a esomeprazol, amoxicilina y metronidazol. Ambos esquemas utilizaron 1.048 mg diarios de subsalicilato de bismuto por 14 días. El subsalicilato de bismuto debiera usarse con precaución en pacientes usuarios de otros salicilatos (como aspirina[®]) y evitarse en caso de alergia conocida a ellos.

Artículo de Revisión

Duración

El régimen de 14 días de triterapia ha demostrado mejorar la tasa de erradicación en 5-6% comparado con el régimen de 7 días⁵⁷. En terapias cuádruples con o sin bismuto asociado, la extensión de la duración a 14 días se asocia a mejor tasa de erradicación⁵⁸. La Tabla 2²⁷ resume los principales puntos de optimización de la terapia de erradicación de *H. pylori*.

Recomendaciones según la evidencia

Primera línea de tratamiento

En el caso de Chile, dado el perfil de resistencia antibiótica, el consenso Maastricht V/Florence recomienda como primera línea de tratamiento para la erradicación *H. pylori*, la cuadriterapia con bismuto o la cuadriterapia concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol) por 14 días¹³. Esto ha sido reconocido en múltiples estudios posteriores al consenso. Una revisión sistemática, comparó la tasa de erradicación de *H. pylori*, según intención de tratar, entre la cuadriterapia concomitante y la triterapia estándar, concluyendo que la cuadriterapia concomitante es superior a la triterapia, considerando periodos de tratamiento similares⁵⁹. Por su parte, un estudio prospectivo demostró la eficacia de la cuadriterapia concomitante en la población chilena, reportando una tasa de erradicación del 92%⁶⁰. Recientemente, como alternativa a la cuadriterapia concomitante y las terapias basadas en bismuto, un estudio randomizado, demostró la eficacia de la terapia dual basada en IBP y amoxicilina en altas dosis, como esquema de primera línea⁶¹. Del mismo modo, otro estudio randomizado mostró que la terapia dual es igualmente efectiva, más segura y menos costosa que la cuadriterapia basada en bismuto, apoyando su uso como primera línea de tratamiento⁶².

Segunda línea de tratamiento

En casos de fracaso a la primera línea de tratamiento, se recomienda la cuadriterapia basada en bismuto como una opción de segunda línea^{13,63} reemplazando amoxicilina por tetraciclina. En nuestro medio, con este esquema, se logra una tasa de erradicación del 85%⁴⁸.

Situaciones especiales

a. Alérgicos a penicilina

En este grupo de pacientes en áreas de alta resistencia a la claritromicina, el consenso Maastricht V/Florence¹³ recomienda como primera línea de tratamiento la cuadriterapia basada en bismuto, con tetraciclina y metronidazol. En casos de fracaso a este tratamiento, pueden emplearse esquemas de triterapia o cuadriterapia con levofloxacino. La erradicación lograda con terapias que contienen levofloxacino podría ser mayor de 90%, en zonas con baja resistencia, pero también se ha descrito aumento de resistencia a quinolonas debido a su frecuente uso en infecciones urinarias, especialmente en mujeres. Esta resistencia es alrededor de 20% en Europa, 15% en América y 10 % en Asia⁶⁴. Un estudio chileno en vías de publicación evidenció una tasa de resistencia a quinolonas de 38,6% en mujeres, con especial énfasis en las mayores de 60 años. Por esta razón, levofloxacino se reserva para segunda línea, después del fracaso de claritromicina o metronidazol⁶⁵.

b. Fracaso a esquema de segunda línea

Como grupo, recomendamos realizar estudio de resistencia antibiótica según disponibilidad, ya sea cultivo o PCR.

Siempre debe corroborarse erradicación luego de que se indica una terapia idealmente con test no invasivo, salvo necesidad perentoria de nuevo estudio endoscópico, como es en el caso de úlcera gástrica

Tabla 2. Optimización de terapia *H. pylori*

Variable	Optimización	Objetivo
Claritromicina	No utilizar en triterapia, con resistencia $\geq 15\%$	Evitar fracaso de terapia y generar más resistencia
Amoxicilina	Dosificación 3-4 veces al día (1 g)	Mantener niveles estables del antibiótico durante 24 h
Levofloxacino	Usar en zonas de baja resistencia	Erradicación en pacientes alérgicos a amoxicilina
Tetraciclina	Adicionar a esquemas con bismuto en alérgicos a amoxicilina	Erradicación luego de falla de tratamiento de primera línea
Bloqueo ácido	Esomeprazol 40 mg cada 12 h o vonoprazan	Elevar el pH gástrico a 6-7
Bismuto	Adicionar a triterapia	Aumenta eficacia ante resistencia a Claritromicina o Levofloxacino
Metronidazol	Adicionar a triterapia, dosis mínima 1.500 mg día	Aumentar eficacia al "vencer resistencia <i>in vitro</i> "
Duración	14 días	Aumentar la tasa de erradicación

Adaptado de (27).

con *H. pylori* positivo, recordando siempre la suspensión de inhibidores de bomba de protones 2 semanas previo al examen¹³.

Las Figuras 1 y 2 ilustran algoritmos de trata-

miento sugeridos para nuestra población según lo descrito anteriormente y las Figuras 3-6 corresponden a recetas tipo para indicar una terapia de erradicación adecuada a nuestra realidad.

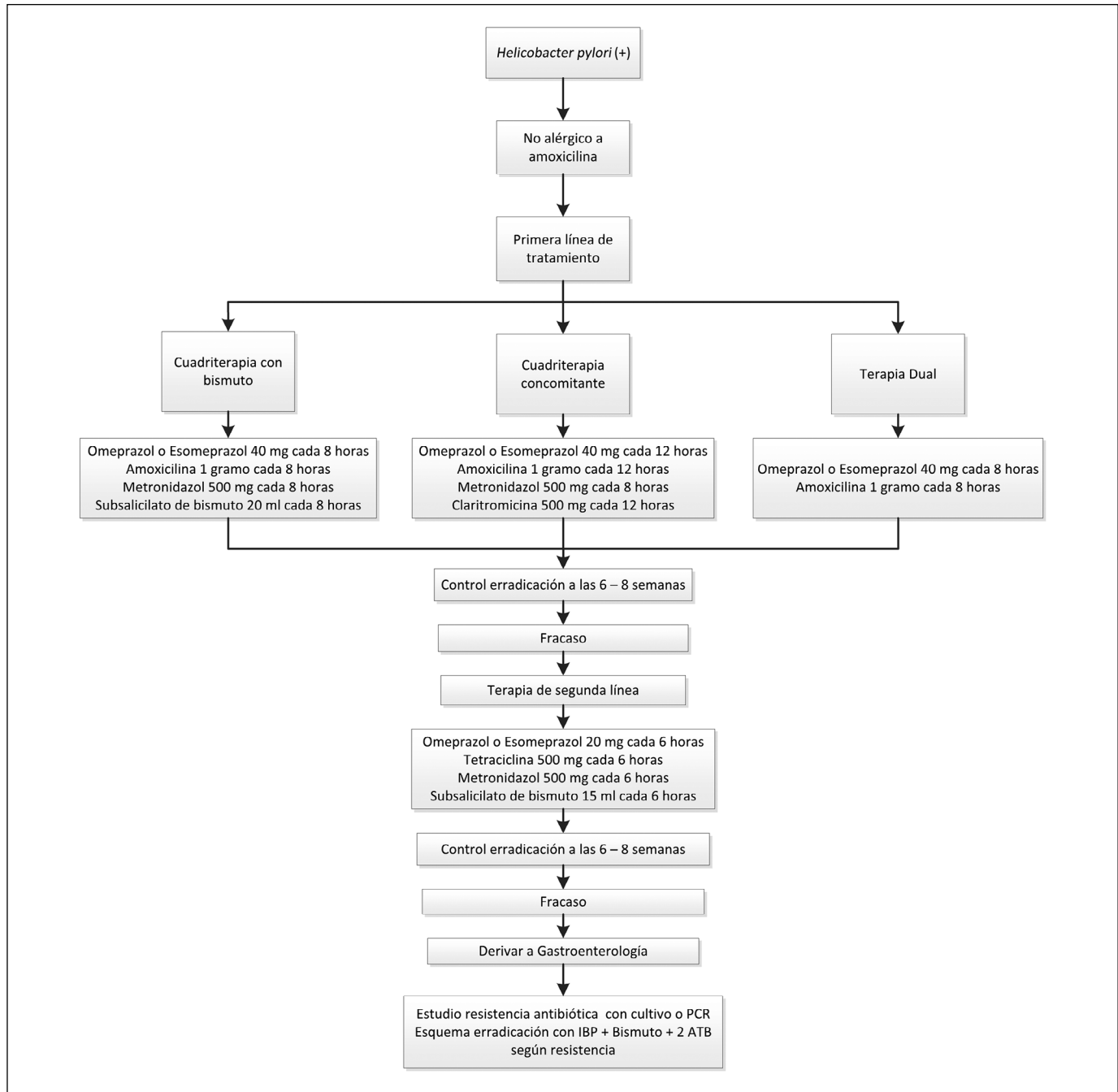


Figura 1. Esquema tratamiento infección por *H. pylori* en pacientes no alérgicos a penicilina. Los esquemas propuestos pueden variar en dosis de cada fármaco: inhibidores de bomba de protones (esomeprazol y dosis altas ≥ 80 mg/día, tienen mayor efectividad); amoxicilina (3 g al día se considera dosis alta, y en terapia dual, triple o cuadriterapia, tiene mayor efectividad); metronidazol (≥ 1.000 mg/día, se considera dosis alta y tiene mayor efectividad, por lo que en cuadriterapias puede ser utilizada dosis de 500 mg cada 12 h o cada 8 h); y subsalicilato de bismuto -Gastroaliv®- (262 mg en 15 mL cada 6 h o 349,3 mg en 20 mL cada 8 h debiendo completar una dosis de 1.048 mg diarios).

Artículo de Revisión

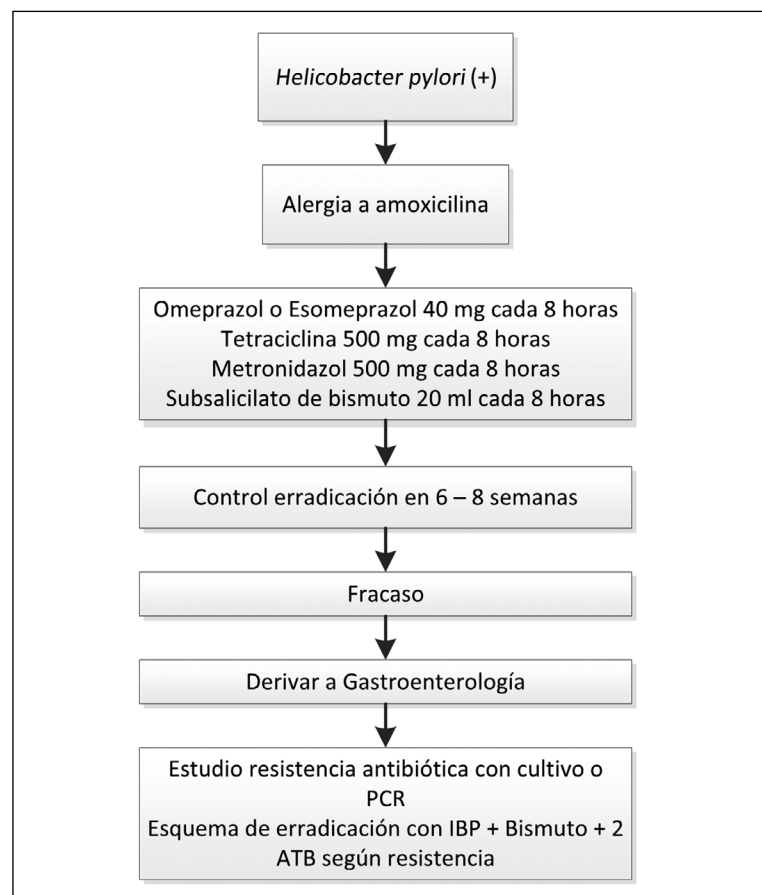


Figura 2. Esquema de tratamiento infección por *H. pylori* en pacientes alérgicos a penicilina. El esquema propuesto puede variar en dosis: inhibidores de bomba de protones (esomeprazol y dosis altas ≥ 80 mg/día, tienen mayor efectividad); tetraciclina (≥ 1.000 mg/día al día se considera dosis alta, y existen esquemas de 250 mg cada 6 h, o 500 mg cada 6 u 8 h); metronidazol (≥ 1.000 mg/día, se considera dosis alta y tiene mayor efectividad, por lo que puede ser utilizada dosis de 250 mg cada 6 h, o 500 mg cada 8 h); y subsalicilato de bismuto -Gastroaliv®- (262 mg en 15 mL cada 6 h o 349,3 mg en 20 mL cada 8 h debiendo completar una dosis de 1.048 mg diarios). Adicionalmente, esquemas de cuadriterapias con inhibidores de bomba de protones, tetraciclina, metronidazol y bismuto, han demostrado efectividad en tratamientos por 10 a 14 días.

Terapias emergentes

Existen estudios que muestran efecto favorable de algunos probióticos contra *H. pylori*; el mecanismo de acción incluiría refuerzo de la barrera de la mucosa, competencia por la adhesión e inmunomodulación. El uso de estos probióticos aún es controversial y su efecto se ha estudiado siempre asociado al tratamiento estándar reforzando la erradicación y, en algunos trabajos logrando disminuir los efectos adversos farmacológicos⁶⁶; actualmente no son recomendados por las sociedades internacionales. Otra línea de investigación emergente es el uso de nanopartículas como parte de la terapia contra *H. pylori* resistente, utilizando su capacidad de transporte de sustancias,

Nombre:
Rut:
Dirección:

Esquema de erradicación de *Helicobacter pylori*

<p>Terapia dual:</p> <p>Esomeprazol 40 mg cada 8 h por 14 días</p> <p>Amoxicilina 1 g cada 8 h por 14 días</p>	<p>Modo de uso:</p> <p>1 comprimido de 40 mg o 2 comprimidos de 20 mg 30 min antes del desayuno, almuerzo y cena</p> <p>2 comprimidos de 500 mg (con comidas) al desayuno, almuerzo y cena</p>
<p>Efectos adversos más frecuentes: Presencia en 35,48% de los casos. De ellos, 45,4% dolor abdominal, 31,8% diarrea, 22,72% náuseas y 18,1% insomnio (datos no publicados).</p>	<p>Efectos adversos más frecuentes: Pueden ocurrir ocasionalmente en su totalidad. Ocasionalmente dolor abdominal y deposiciones líquidas y en pocas veces mareos e insomnio (datos no publicados).</p>
<p>Eficacia reportada: Tasa de erradicación lograda en 88,57% de los casos (intervalo de confianza 73,13 - 95,67) en población chilena (datos no publicados).</p>	
<p>_____ Firma del médico</p>	

Figura 3. Receta terapia dual.

Nombre:
Rut:
Dirección:

Esquema de erradicación de *Helicobacter pylori*

<p>Cuadriterapia concomitante:</p> <p>Omeprazol o Esomeprazol 40 mg cada 12 h por 14 días</p> <p>Amoxicilina 1 g cada 12 h por 14 días</p> <p>Metronidazol 500 mg cada 8 h por 14 días</p> <p>Claritromicina 500 mg cada 12 h por 14 días</p>	<p>Modo de uso:</p> <p>1 comprimido 30 min antes del desayuno y 1 comprimido 3-4 h posterior a última comida</p> <p>2 comprimidos de 500 mg (con comidas) al desayuno y a la cena</p> <p>1 comprimido (con comidas) desayuno-cena</p> <p>1 comprimido (con comidas) al desayuno y a la cena</p>
<p>Efectos adversos más frecuentes: Presencia en 24% de los casos. De ellos, 66,6% dolor abdominal, 20,8% vulvovaginitis, 20,8% diarrea, 10,4% náuseas y 10,4% disgeusia⁶⁶.</p>	<p>Efectos adversos más frecuentes: Pueden ocurrir ocasionalmente en su totalidad. Frecuentemente dolor abdominal, ocasionalmente infección vaginal o deposiciones líquidas y en pocas veces mareos y mal sabor en la boca.</p>
<p>Eficacia reportada: Tasa de erradicación lograda en 93,75% de los casos (intervalo de confianza 78,07 - 98,44) en población chilena (datos no publicados).</p>	
<p>_____ Firma del médico</p>	

Figura 4. Receta cuadriterapia concomitante.

Sociedad Chilena de Gastroenterología

Nombre:
Rut:
Dirección:

Esquema de erradicación de *Helicobacter pylori*

<p><u>Cuadriterapia con bismuto:</u></p> <p>Esomeprazol 40 mg cada 8 h por 14 días</p> <p>Amoxicilina 1 g cada 8 h por 14 días</p> <p>Metronidazol 500 mg cada 8 h por 14 días</p> <p>Subsalicilato de bismuto (jarabe) 20 ml cada 8 h por 14 días</p>	<p><u>Modo de uso:</u></p> <p>1 comprimido de 40 mg o 2 comprimidos de 20 mg 30 min antes del desayuno, almuerzo y 3-4 h posterior a última comida.</p> <p>2 comprimidos de 500 mg (con comidas) al desayuno-almuerzo-cena.</p> <p>1 comprimido (con comidas) desayuno-almuerzo-cena.</p> <p>1 cucharada sopera + 1 cucharadita al desayuno-almuerzo y cena</p>
--	---

<p>Efectos adversos más frecuentes: Presencia en 63,41% de los casos. De ellos, 65,38% dolor abdominal, 42,3% náuseas, 30,7% diarrea y 19,2% vómitos (datos no publicados).</p>	<p>Efectos adversos más frecuentes: Pueden ocurrir frecuentemente en su totalidad. Frecuentemente dolor abdominal, ocasionalmente mareos y deposiciones líquidas, en pocas veces vómitos (datos no publicados).</p>
--	--

Eficacia reportada: Tasa de erradicación lograda en **97,62%** de los casos (intervalo de confianza 84,81 - 99,67) en población chilena (datos no publicados).

Firma del médico

Figura 5. Receta cuadriterapia con bismuto.

Sociedad Chilena de Gastroenterología

Nombre:
Rut:
Dirección:

Esquema de erradicación de *Helicobacter pylori*

<p><u>Cuadriterapia con bismuto:</u></p> <p>Esomeprazol 40 mg cada 8 h por 14 días</p> <p>Tetraciclina 500 mg cada 8 h por 14 días</p> <p>Metronidazol 500 mg cada 8 h por 14 días</p> <p>Subsalicilato de bismuto (jarabe) 20 ml cada 8 horas por 14 días</p>	<p><u>Modo de uso:</u></p> <p>1 comprimido de 20 mg 30 min antes del desayuno, almuerzo, media tarde y 3-4 h posterior a última comida</p> <p>1 comprimido (con comidas) al desayuno y cena</p> <p>1 comprimido (con comidas) desayuno-almuerzo-cena</p> <p>1 cucharada sopera + 1 cucharadita al desayuno-almuerzo y cena</p>
--	--

<p>Efectos adversos más frecuentes: Presencia en 86% de los casos. De ellos, 70% náuseas, 40% dolor abdominal, 15% vómitos y 15% debilidad muscular (Arenas et al). Es posible ver fotosensibilidad, de frecuencia no precisada.</p>	<p>Efectos adversos más frecuentes: Pueden ocurrir frecuentemente en su totalidad. Frecuentemente náuseas, ocasionalmente dolor abdominal, vómitos, fotosensibilidad y debilidad muscular (Arenas et al).</p>
---	--

Eficacia reportada: Tasa de erradicación lograda en **85%** de los casos como esquema de segunda línea en población chilena (Arenas et al).

Firma del médico

Figura 6. Receta terapia con bismuto y tetraciclina.

en este caso antibióticos, evitando su degradación por el ácido gástrico y favoreciendo su llegada a todas las áreas colonizadas por este microorganismo⁶⁷. El previamente nombrado vonoprazan ha demostrado utilidad en el tratamiento de erradicación de cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina⁶⁸ y como terapia de erradicación de segunda línea⁶⁹. Finalmente, se ha explorado el uso de rifabutina con buenos resultados⁷⁰. Este corresponde a un metabolito de la rifampicina, que ha demostrado actividad in vitro contra *H. pylori*, cuyas principales barreras son su baja disponibilidad, alto costo y la asociación a efectos adversos hasta en el 22% de los pacientes (Cefalea, náuseas, etc.) siendo el más temido la mielotoxicidad⁷¹.

Conclusiones

La infección por *H. pylori* es reconocida como un problema mayor de salud pública y en nuestro país es muy prevalente. Se asocia a patología digestiva benigna y maligna. Existen múltiples métodos

diagnósticos, invasivos y no invasivos. La terapia de erradicación logra prevenir complicaciones como hemorragia digestiva y el desarrollo de cáncer gástrico. Existen recomendaciones internacionales que apuntan a lograr un mínimo de 90% de tasa de erradicación con los distintos esquemas, sin existir preferencia por uno en particular. En nuestro medio, dado la tasa de resistencia a claritromicina, se debería abandonar la triterapia estándar optando por regímenes de 14 días con dosis altas de IBP, combinaciones de antibióticos y bismuto o, en caso de que se desee mantener claritromicina, esta debe ser parte de una cuadriterapia concomitante. Una vez completada la terapia, se debe corroborar erradicación y en caso de falla a tratamiento de segunda línea, debe solicitarse evaluación por especialista para determinar resistencia a antibióticos e indicar un esquema personalizado en base al resultado de cultivo o PCR de resistencia. Finalmente, con la evidencia emergente respecto a los desenlaces asociados a “erradicación masiva” en países de alta prevalencia de infección, debería al menos plantearse esta opción en nuestro medio.

Artículo de Revisión

Referencias

- 1.- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1:1273-5.
- 2.- Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA*. 1996;275:622-9.
- 3.- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.
- 4.- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens- Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10:321-2.
- 5.- 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*. 2017;153:420-9.
- 6.- Hu Y, Zhu Y, Lu N-H. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017;7:168.
- 7.- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118:3030-44.
- 8.- Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Domínguez RL, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control*. 2013;24:209-15.
- 9.- Figueroa G, Acuña R, Troncoso M, Portell DP, Toledo MS, Valenzuela J. *Helicobacter pylori* infection in Chile. *Clin Infect Dis*. 1997;25:983-9.
- 10.- Ortega JP, Espino A, Calvo B A, Verdugo P, Pruyas M, Nilsen E, et al. [*Helicobacter pylori* infection in symptomatic patients with benign gastroduodenal diseases: analysis of 5.664 cases]. *Rev Med Chile* 2010;138:529-35.
- 11.- Ansari S, Yamaoka Y. Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. *Helicobacter*. 2017;22:10.1111.
- 12.- Pizarro M. Erradicación de *Helicobacter pylori*, consideraciones clínicas según la edad. *Gastroenterol. latinoam*. 2019;30:18-25.
- 13.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6-30.
- 14.- Mishra S. Is *Helicobacter pylori* good or bad? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:301-4.
- 15.- McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1597-604.
- 16.- Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: *Helicobacter pylori* eradication and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:361-71.
- 17.- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:449-90.
- 18.- Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148:719-31.e3.
- 19.- Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: metaanalysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1305-14.
- 20.- Perri F, Quitadamo M, Ricciardi R, Piepoli A, Cotugno R, Gentile A, et al. Comparison of a monoclonal antigen stool test (Hp StAR) with the 13C-urea breath test in monitoring *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5878-81.
- 21.- Buruoca C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter*. 2013;18:169-79.
- 22.- Uotani T, Graham DY. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Ann Transl Med*. 2015;3:9.
- 23.- Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med*. 2015;3:10.
- 24.- Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol*. 2014;20:12847.
- 25.- Chung WC, Jung SH, Oh JH, Kim TH, Cheung DY, Kim BW, et al. Dualpriming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples in rapid urease test in the detection of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6547-53.
- 26.- Schabereiter-Gurtner C, Hirschl AM, Dragosics B, Hufnagl P, Puz S, Kováč Z, et al. Novel real-time PCR assay for detection of *Helicobacter pylori* infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4512-8.
- 27.- Otero W, Gómez M, Otero L, Trespalacios A. *Helicobacter pylori*: ¿cómo se trata en el 2018? *Rev. gastroenterol. Perú*. 2018;38:54-63.
- 28.- deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ, et al. Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci*. 2016;61:2406-16.
- 29.- Teng C, Reveles KR, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Infection Risk with Important Antibiotic Classes: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci*. 2019;16:630-5.
- 30.- Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and metaanalysis. *Gut*. 2020;69:2113-21.
- 31.- Chiang T-H, Chang W-J, Chen SL-S, Yen AM-F, Fann JC-Y, Chiu SY-H, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2020;gutjnl-2020-322200. Epub ahead of print.
- 32.- Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1085-95.
- 33.- Choi Y, Kim N, Yun CY, Choi YJ, Yoon H, Shin CM, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication after subtotal

- gastrectomy on the survival rate of patients with gastric cancer: follow-up for up to 15 years. *Gastric Cancer*. 2020;23:1051-1063.
- 34.- Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* Treatment for Gastric Cancer Prevention. *N Engl J Med*. 2018;378:1154-6.
- 35.- Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, Gao J-J, Mejias-Luque R, Zhang L, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut*. 2020;69:1598-607.
- 36.- Gyawali B, Kesselheim AS, D'Andrea E. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer increase all-cause mortality? *Int J Cancer*. 2019;144:411-2.
- 37.- Liou J-M, Chen C-C, Chang C-M, Fang Y-J, Bair M-J, Chen P-Y, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19:1109-20.
- 38.- Kowada A. Cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* test and eradication versus upper gastrointestinal series versus endoscopy for gastric cancer mortality and outcomes in high prevalence countries. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54:685-9.
- 39.- Ministerio De Salud C. Guía Clínica Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente con úlcera péptica. <https://www.minsal.cl/guias-clinicas-20132013>.
- 40.- Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5:321-31.
- 41.- Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H. pylori eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22:e12392.
- 42.- Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology Clinics*. 2010;39:465-80.
- 43.- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59:1143-53.
- 44.- Villoria A, García P, Calvet X, Gisbert J, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008;28:868-77.
- 45.- Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004;95:2-8.
- 46.- Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, Uotani T, Yamade M, Sugimoto M, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP 2C19 genotype. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2016;43:1048-59.
- 47.- Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura 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;65:1439-46.
- 48.- Arenas A, Serrano C, Quiñones L, Harris P, Sandoval M, Lavanderos M, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and effect on *Helicobacter pylori* eradication in a population from Santiago, Chile: cohort study and metaanalysis. *Sci Rep*. 2019;9:20070.
- 49.- Holten KB, Onusko EM. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. *Am Fam Physician*. 2000;62:611-20.
- 50.- 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*. 2014;54:258-66.
- 51.- Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park J, Crowe S, et al. the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2016;43:514-33.
- 52.- González C, García A, Daroch F, Kawaguchi F, Solar H, Rivera N, et al. Susceptibilidad in vitro de cepas de *Helicobacter pylori*: aislamiento de cepas resistentes a claritromicina. *Rev Med Chile* 2001;129:643-6.
- 53.- Kim SY, Chung J-W. Best *Helicobacter pylori* Eradication Strategy in the Era of Antibiotic Resistance. *Antibiotics*. 2020;9:436.
- 54.- Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the firstline regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24:e12565.
- 55.- Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010;15:233-8.
- 56.- Tursi A, Di Mario F, Franceschi M, De Bastiani R, Elisei W, Baldassarre G, et al. New bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with *Helicobacter pylori*: A first Italian experience in clinical practice. *Helicobacter*. 2017;22. Epub 2017 Jan 26.
- 57.- Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD008337.
- 58.- Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol*. 2014;20:10338.
- 59.- Chen M-J, Chen C-C, Chen Y-N, Chen C-C, Fang Y-J, Lin J-T, et al. Systematic review with meta-analysis: concomitant therapy vs. triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1444-57.
- 60.- Rollán MP, Godoy J, Rollán A. Eficacia de terapia concomitante sin bismuto en la erradicación de *Helicobacter pylori* en Chile: Estudio prospectivo. *Gastroenterol latinoam*. 2017;28:165-9.
- 61.- Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, et al. High-dose PPI/amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial. *Helicobacter*. 2019;24:e12596.
- 62.- Yang J, Zhang Y, Fan L, Zhu YJ, Wang TY, Wang XW, et al. Eradication Efficacy of Modified Dual Therapy Compared with Bismuth-Containing Quadruple Therapy as a First-Line Treatment of

Artículo de Revisión

- Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol. 2019;114:437-45.
- 63.- O'Connor A, Liou JM, Gisbert JP, O'Morain C. treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2019. Helicobacter. 2019;24:e12640.
- 64.- Liang C-M, Cheng J-W, Kuo C-M, Chang K-C, Wu K-L, Tai W-C, et al. Levofloxacin-containing second-line anti-*Helicobacter pylori* eradication in Taiwanese real-world practice. Biomed J. 2014;37:326-30.
- 65.- Gisbert J, Romano M, Gravina A, Solís- Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin-and bismuthcontaining quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2015;41:768-75.
- 66.- Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. Appl Microbiol Biotechnol. 2018;102:1-7.
- 67.- Safarov T, Kiran B, Bagirova M, Allahverdiyev AM, Abamor ES. An overview of nanotechnologybased treatment approaches against *Helicobacter pylori*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019;17:829-40.
- 68.- Li M, Oshima T, Horikawa T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, et al. Systematic review with meta-analysis: Vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*. Helicobacter. 2018;23:e12495.
- 69.- 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. 2020:1-7.
- 70.- Graham DY, Canaan Y, Maher J, Wiener G, Hulten KG, Kalfus IN. Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for. Ann Intern Med. 2020;172:795-802.
- 71.- Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:209-21.