

# Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos

## Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Adult Patients with *Helicobacter pylori* Infection

William Otero R, MD,<sup>1</sup> Alba Alicia Trespalacios R., Bact MSc, PhD,<sup>3</sup> Lina Otero P, MD,<sup>2</sup> María Teresa Vallejo O., MD,<sup>4</sup> Marcela Torres Amaya, QF,<sup>5</sup> Rodrigo Pardo, MD,<sup>6</sup> Luis Sabbagh, MD.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Profesor titular de medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Ex-presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Ex-presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva. Miembro honorario Sociedad Dominicana de Gastroenterología. Miembro Honorario Sociedad Venezolana de Endoscopia Digestiva, Gastroenterólogo, Clínica Fundadores.

<sup>2</sup> Profesora titular, facultad de Ciencias, Universidad Javeriana. Bogotá-Colombia. Directora de posgrados Facultad de Ciencias Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá Colombia.

<sup>3</sup> Especialista en medicina interna, especialista en gastroenterología. Asociación Colombiana de Gastroenterología. Bogotá-Colombia.

<sup>4</sup> Médica cirujana, magister en epidemiología Clínica, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá-Colombia.

<sup>5</sup> Química farmacéuta, magister en epidemiología clínica, doctorado en Salud Pública (e), gerente editorial del Grupo Cochrane de Infecciones Transmisión Sexual. Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá-Colombia.

<sup>6</sup> Médico internista, epidemiólogo, director del Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá-Colombia.

<sup>7</sup> Presidente de la Organización Panamericana de Gastroenterología, presidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, expresidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, director del posgrado en gastroenterología, Fundación Universitaria Sánitas. Bogotá-Colombia.

Contacto: William Otero Regino watoteror@gmail.com

### Resumen

**Objetivo:** brindar una guía de práctica clínica basada en la evidencia más reciente para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* teniendo en cuenta la efectividad y seguridad de las intervenciones dirigidas a pacientes, personal asistencial, administrativo y entes gubernamentales de cualquier servicio de atención en Colombia.

**Materiales y métodos:** esta guía fue desarrollada por un equipo multidisciplinario con apoyo de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, el Grupo Cochrane ITS y el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Se desarrollaron preguntas clínicas relevantes y se realizó la búsqueda de guías nacionales e internacionales en bases de datos especializadas. Las guías existentes fueron evaluadas en términos de calidad y aplicabilidad; una de ellas cumplió los criterios de adaptación, por lo que se decidió adaptar 4 preguntas clínicas y construir 10 *de novo*. El Grupo Cochrane realizó la búsqueda sistemática de la literatura. Las tablas de evidencia y recomendaciones fueron realizadas con base en la metodología GRADE. Las recomendaciones de la guía fueron socializadas en una reunión de expertos con entes gubernamentales y pacientes.

**Resultados:** se desarrolló una guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la infección de *Helicobacter pylori* en Colombia.

**Conclusiones:** la erradicación de *H. pylori*, curará las úlceras pépticas asociadas al mismo, la gastritis crónica sin atrofia o metaplasia intestinal y contribuirá a disminuir el riesgo de cáncer gástrico, que es la primera causa de muerte por cáncer en Colombia.

### Palabras clave

*Helicobacter pylori*, diagnóstico, tratamiento.

### Abstract

**Objective:** To provide a clinical practice guideline with the latest evidence for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection for patients, caregivers, administrative and government bodies at all levels of care in Colombia.

**Materials and Methods:** This guide was developed by a multidisciplinary team with the support of the Colombian Association of Gastroenterology, Cochrane STI Group and Clinical Research Institute of the Universidad Nacional de Colombia. Relevant clinical questions were developed and the search for national and international guidelines in databases was performed. Existing guidelines were evaluated quality and applicability. One guideline met the criteria for adaptation, so the group decided to adapt 4 clinical questions and to develop 10 *de novo* clinical questions. Systematic literature searches were conducted by the Cochrane Group. The tables of evidence and recommendations were made based on the GRADE methodology. The recommendations of the guide were socialized in a meeting of experts with government agencies and patients.

**Results:** An evidence-based Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection was developed for the Colombian context.

**Conclusions:** The opportune detection and appropriate management of *Helicobacter pylori* would contribute to the burden of the disease in Colombia and its associated diseases.

### Keywords

*Helicobacter pylori*, diagnosis, treatment.

## PROPÓSITO Y ALCANCE

Esta guía de práctica clínica (GPC) está dirigida a los profesionales de la salud que tratan directamente a los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* en cualquier servicio de atención del país; aborda aspectos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta condición con el propósito de otorgar a los profesionales de la salud la más reciente evidencia respecto al diagnóstico, efectividad y seguridad de las diversas opciones terapéuticas, así como establecer pautas de seguimiento. La población objetivo de esta guía son los pacientes mayores de 18 años con sospecha diagnóstica o infección confirmada por *Helicobacter pylori* que sean tratados en cualquier nivel de atención. La guía no incluyó el manejo de pacientes con eventos adversos al tratamiento o pacientes gestantes o en lactancia.

Con el objetivo de brindar recomendaciones para el mejor manejo de la infección de *H. pylori* en Colombia, esta guía está dirigida a todo el personal en salud asistencial y administrativo, así como para aquellos que toman decisiones en salud, aseguradoras, pagadores del gasto en salud y a quienes generan políticas en salud.

## JUSTIFICACIÓN

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afecta al 50% de la población mundial (1) y por lo menos al 80% de la población colombiana (2-4). Es el principal agente etiológico de gastritis crónica, úlceras pépticas y cáncer gástrico (5); en Colombia, este cáncer representa la primera causa de muerte por esta enfermedad en los hombres y la tercera en las mujeres (6). Diversos estudios colombianos han encontrado una alta resistencia de *H. pylori* a los antibióticos usualmente utilizados para erradicarlo (7), lo que probablemente explica que en la actualidad las tasas de erradicación con las terapias utilizadas estén por debajo del 90% (por intención de tratar [ITT]), que es considerado el valor mínimo aceptable para una terapia empírica (8,9). Con la terapia triple estándar, la eficacia alcanzada es de 62%-74% (10-12), con la terapia triple con levofloxacina de 75%-84% (11,12) y con la terapia secuencial de 62% (10). Más recientemente y utilizando terapias con duración de 2 semanas y varios antibióticos, se ha logrado superar el impacto de la resistencia antimicrobiana con una tasa de erradicación superior al 90% (13).

Una encuesta realizada en nuestro país encontró que los médicos no siguen las recomendaciones de los consensos o guías internacionales sino que, de manera intuitiva, prescriben diversos regímenes, que en su mayoría no han sido previamente investigados (14), aunque es posible que esta conducta esté relacionada con la dificultad para tener acceso a las guías y consensos internacionales. Al tener en

cuenta estos antecedentes, la Asociación Colombiana de Gastroenterología consideró pertinente elaborar la presente guía de práctica clínica sobre *H. pylori* con el fin de consolidar la información internacional con respecto al diagnóstico, esquemas de tratamiento de primera línea, de segunda línea, esquemas clásicos, esquemas nuevos, dosis, optimización de los tratamientos, utilidad de los probióticos, ventajas del cultivo pretratamiento, necesidad del cultivo postratamiento fallido y verificación de la erradicación. El objetivo final es sintetizar la información más relevante, destacar los aspectos prácticos importantes para el manejo de *H. pylori* para que sean de utilidad a la comunidad médica nacional. Una amplia difusión de esta guía es uno de los compromisos adicionales de nuestra Asociación Colombiana de Gastroenterología.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El grupo desarrollador de la guía (GDG) diseñó una metodología rápida para la elaboración de esta guía. Para mayor información, la versión larga de la misma se encuentra en <http://www.gastrocol.com/>. El GDG contó con la participación de expertos temáticos en gastroenterología, medicina interna, bacteriología, química farmacéutica, salud pública y diseño de políticas, así como expertos epidemiólogos. De igual forma, el GDG recibió apoyo por parte de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia y el Grupo Cochrane STI; este último realizó la búsqueda sistemática de la literatura y la consecución de los artículos de estudios primarios.

El GDG realizó una búsqueda sistemática de la literatura con el objeto de identificar todas las GPC nacionales e internacionales que abordaran el manejo de pacientes con infección por *H. pylori*. La búsqueda se realizó en TRIP database, Medline, EMBASE, Biblioteca Cochrane, Lilacs y literatura gris. Se evaluó la calidad de las GPC recuperadas con el instrumento AGREE II (13). Una vez se obtuvo la calidad global de cada guía, se construyó una matriz de decisión que examinó el tipo de guía, fecha de publicación, concordancia de los objetivos y alcance de la GPC (14). Con base en los resultados de la matriz de decisión, se consideró que 4 preguntas de la *Guidelines for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea, 2013* eran susceptibles de ser adaptadas al contexto colombiano. Adicionalmente se realizaron diez preguntas *de novo*.

Todas las preguntas a desarrollar se estructuraron en formato PICO (población, intervención, comparación y desenlaces). El primer paso fue la búsqueda metódica de revisiones sistemáticas publicadas de las bases de datos especializadas hasta junio del 2015. Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas fueron evaluadas con la herra-

mienta AMSTAR (15). La síntesis de los estudios seleccionados se realizó a través de la construcción de los perfiles de evidencia en [www.guidelinedevelopment.org](http://www.guidelinedevelopment.org) y los niveles de evidencia fueron graduados según la clasificación GRADE (alta, moderada, baja y muy baja) (16,17).

## NIVEL DE EVIDENCIA

### Calidad global de la evidencia GRADE

Calificación	Juicio	Características
A	Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado
B	Moderada ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado
C	Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado
D	Muy baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto

La graduación de la fuerza y dirección de cada recomendación se determinó con base en el nivel de evidencia y otras consideraciones adicionales que fueron revisadas en pleno por el GDG, el ente gestor y los grupos de interés. Este ejercicio se desarrolló mediante la construcción de una mesa de trabajo que generó la fuerza de la recomendación de acuerdo con:

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>SE RECOMIENDA HACERLO</b>
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>SE SUGIERE HACERLO</b>
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>SE SUGIERE NO HACERLO</b>
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>SE RECOMIENDA NO HACERLO</b>
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del Grupo Desarrollador de la Guía.

Las recomendaciones de la guía fueron socializadas en una reunión de expertos, entes gubernamentales y pacientes.

## RECOMENDACIONES GENERALES

### Diagnóstico

#### **Pregunta 1: ¿cuál es la utilidad de las pruebas invasivas y no invasivas en el diagnóstico y/o verificación de erradicación de *Helicobacter pylori*?**

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda el test respiratorio con urea marcada con <sup>13</sup> C (NO radiactivo) o <sup>14</sup> C (mínimamente radiactivo), o en su defecto antígenos fecales para el diagnóstico y confirmación de la erradicación de <i>H. pylori</i> . <b>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</b>
Fuerte a favor	En pacientes a quienes se les realiza una endoscopia digestiva alta por cualquier indicación clínica, el diagnóstico se debe hacer en las biopsias gástricas (test de ureasa rápida, histología). <b>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</b>
Fuerte a favor	Se recomienda suspender los medicamentos y las sales de bismuto u otros antibióticos dentro de los 15 días previos a la realización de la prueba para evitar falsos negativos. <b>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</b>
Fuerte a favor	Cuando la endoscopia de vías digestivas altas se indica en pacientes dispépticos, debe recolectarse una muestra del antro y cuerpo gástrico para análisis histológico y/o test de ureasa. <b>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</b>
Punto de buena práctica	Las instituciones públicas y privadas deben garantizar el acceso a las pruebas diagnósticas

La revisión sistemática (RS) de Ling y colaboradores (18) evaluó la exactitud diagnóstica del test de aliento de urea con <sup>13</sup>C (<sup>13</sup>C TAU) comparado con endoscopia o serología en pacientes con dispepsia sin signos de alarma o pacientes con infección por *H. pylori*. Los autores encontraron que la sensibilidad de <sup>13</sup>C TAU fue del 95% (IC 95% con rango de 90,1-97,5) con especificidad del 91,6% (IC 95% con rango de 81,3-96,4) y LR+ y LR negativo de 11,3 (IC 95% con rango de 4,8-26,6) y 0,05 (IC 95% con rango de 0,03-0,11) respectivamente. Para la verificación de la erradicación a las 6 semanas y 6 meses, la sensibilidad fue 98,9% y la especificidad fue 99,6% (p > 0,05). Calidad de la evidencia: muy baja.

Adicionalmente, la RS realizada para la GPC sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* en Corea evaluó la utilidad de los métodos no invasivos en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y reportó que la prueba de aliento de urea presentó una alta frecuencia de falsos negativos en pacientes que consumieron antibióticos

o inhibidores de la bomba de protones (IBP) previamente o durante la prueba (11). Calidad de la evidencia: baja.

De manera consistente con los resultados anteriores, el tercer consenso brasilero de *Helicobacter pylori* apoya el uso del test de aliento con úrea marcada y la prueba de antígeno fecal con la recomendación de suspender los medicamentos antiseoretos y antibióticos al menos 2 semanas antes del examen. En lo referente a las pruebas invasivas, el consenso determinó que en los pacientes dispépticos con indicación de endoscopia, se deben tomar en esta muestras del antro y cuerpo gástrico para realizar pruebas de identificación de *H. pylori* mediante histología o test de ureasa (10). Calidad de la evidencia: muy baja.

## Tratamiento

### Pregunta 2: ¿cuál es la efectividad y seguridad de la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* guiada por susceptibilidad determinada por cultivo en comparación con la terapia empírica?

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda el tratamiento de primera línea con base en las pruebas de susceptibilidad. <b>Calidad de la evidencia: baja</b> ⊕⊕○○
Débil en contra	Se sugiere que el tratamiento de segunda línea no se haga con base en los resultados de pruebas de susceptibilidad. <b>Calidad de la evidencia: muy baja</b> ⊕○○○
Punto de buena práctica	Si localmente se dispone de pruebas de susceptibilidad, bien sea con cultivo o con pruebas moleculares, sería recomendable tratar la infección con base en esos resultados
Punto de buena práctica	Es deseable que el tratamiento de primera línea tenga la máxima eficacia posible para evitar la inducción de resistencias secundarias y para exponer menos pacientes a un segundo tratamiento

La revisión de López y colaboradores (19) evaluó la efectividad y seguridad de la terapia guiada por susceptibilidad antibiótica en comparación con el tratamiento empírico en pacientes con infección por *H. pylori* que requirieran tratamiento de primera o segunda línea. El estudio compiló 10 ensayos clínicos y 3 estudios no aleatorizados, los cuales reportaron que en pacientes que fueron tratados por primera vez, el tratamiento guiado por susceptibilidad presentó una mayor frecuencia de erradicación en comparación con el tratamiento empírico (89,2% versus 77,3%, RR: 1,16 IC 95% con rango de 1,10 a 1,23), con frecuencia global de eventos adversos (EA) entre el 6% al 38%. Para el tratamiento de segunda línea, no fueron reportadas diferencias estadísticamente significativas entre las 2 aproxi-

maciones terapéuticas (tratamiento guiado: 81,6%, tratamiento empírico: 60,5%, IC 95% 1,11, IC 95% con rango de 0,82 a 1,51) y la frecuencia global de EA estuvo entre el 2% al 65%. Calidad de la evidencia: baja.

### Pregunta 3: ¿cuál debe ser la duración del tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*?

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor	7	Se recomienda que los esquemas de erradicación de <i>H. pylori</i> tengan una duración de 14 días. <b>Calidad de la evidencia: baja</b> ⊕⊕○○

Una RS de la literatura evaluó la efectividad y seguridad de 7, 10 y 14 días de tratamiento de erradicación en pacientes con infección confirmada por *H. pylori*. La revisión encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de la terapia de 14 días sobre 7 días en el subgrupo de terapias triples (RR 0,66, IC 95% con rango de 0,60 a 0,74, EA RR 1,20 IC 95% con rango de 1,06 a 1,37), terapias cuádruples de antagonistas del receptor H2 de histamina (ARH2) + bismuto (RR 0,49, IC 95% con rango de 0,36 a 0,67); a favor de 14 días sobre 10 días en el subgrupo de terapia triple (RR 0,72, IC 95% con rango de 0,58 a 0,9) y a favor de 10 días sobre 7 días en el subgrupo de terapia triple (RR 0,80, IC 95% con rango de 0,72 a 0,89) (20). Calidad de la evidencia: baja.

### Pregunta 4: ¿cuál es el esquema de tratamiento de primera línea en la erradicación de *Helicobacter pylori*?

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda la terapia secuencial o la terapia triple estándar durante 14 días como tratamiento de primera línea. <b>Calidad de la evidencia: muy baja</b> ⊕○○○
Débil a favor	Se sugiere cualquier inhibidor de bomba de protones como parte de la terapia de erradicación. <b>Calidad de la evidencia: muy baja</b> ⊕○○○
Punto de buena práctica	En cada región se debe tener en cuenta la resistencia a los antibióticos y utilizar la terapia local con mayor eficacia demostrada
Punto de buena práctica	Con claritromicina, la resistencia debe ser inferior de 15% para utilizar las terapias empíricas. Si no hay resistencia a claritromicina o esta es baja (5% o menos), la terapia de 10 días puede ser eficaz
Punto de buena práctica	Con metronidazol, si la resistencia es superior a 40%, no se debe utilizar en las terapias de primera línea, excepto con terapias cuádruples con bismuto

**Terapia secuencial:** una RS evaluó la efectividad y seguridad de la terapia secuencial en comparación con la terapia triple estándar en pacientes con infección por *H. pylori* sin

tratamiento previo. La revisión encontró una mayor erradicación en el grupo que recibió terapia secuencial (84,1% versus 75,1%, RR 1,13, IC 95% con rango de 1,09 a 1,17) sin encontrar diferencias en la frecuencia de eventos adversos (19% versus 18,2%, RR 1,01, IC 95% con rango de 0,91 a 1,13) (21). Calidad de la evidencia: moderada.

**Terapia triple estándar:** una RS evaluó la efectividad y seguridad de la terapia triple estándar en comparación con terapias duales, triples o cuádruples en pacientes con infección por *H. pylori*. La revisión no reportó diferencias estadísticamente significativas al comparar la erradicación de terapia triple con la terapia dual, con terapia cuádruple, con otras terapias triples ni en la frecuencia de eventos adversos ( $p > 0,05$ ) (22). Calidad de la evidencia: muy baja.

**Terapia triple con levofloxacina:** una RS que comparó la efectividad y seguridad de la terapia triple basada en levofloxacina con la terapia triple estándar en pacientes con infección por *H. pylori* sin tratamiento previo no encontró diferencias significativas en la erradicación del microorganismo (81,5% versus 77,2%, OR 1,28, IC 95% con rango de 0,88 a 1,85) ni en la frecuencia de EA (OR 0,87, IC 95% con rango de 0,59 a 1,29) (23). Calidad de la evidencia: muy baja. La adición de sales de bismuto a una triple terapia de 14 días puede lograr una eficacia del 91% (38).

**Terapia triple con moxifloxacina:** la revisión de Zhang y colaboradores no encontró diferencias estadísticamente significativas en la erradicación de *H. pylori* en los pacientes con infección por esta bacteria sin tratamiento previo que recibieron terapia triple o cuádruple con moxifloxacina en comparación con terapias cuádruple con o sin bismuto (84,2% versus 73,4%, OR 1,80, IC 95% con rango de 0,71 a 4,55), aunque encontró una menor frecuencia de EA en el grupo que recibió moxifloxacina (OR 0,45, IC 95% con rango de 0,26 a 0,77) (24). Calidad de la evidencia: muy baja.

**Inhibidores de la bomba de protones (IBP):** una RS evaluó la efectividad de los inhibidores de protones de primera y segunda generación en pacientes con infección por *H. pylori* sin tratamiento previo. La revisión reportó una mayor erradicación en los pacientes que recibieron esomeprazol en comparación con los IBP de primera generación (82,3% versus 77,6%, OR 1,32, IC 95% con rango de 1,01 a 1,73), sin encontrar diferencias entre ambos IBP de segunda generación (rabeprazol 76,7%, esomeprazol

78,7%, OR 0,90, IC 95% con rango de 0,70 a 1,1). La revisión no incluyó desenlaces adicionales (25). Calidad de la evidencia: muy baja.

**Pregunta 5: ¿cuál es el esquema de tratamiento de segunda línea?**

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda utilizar por lo menos 2 antibióticos distintos a los utilizados en la primera línea. <b>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</b>
Débil a favor	Se sugiere terapia triple con moxifloxacina, levofloxacina o cuádruple con bismuto si estos no fueron utilizados en la primera línea de tratamiento. <b>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</b>
Punto de buena práctica	Las triples terapias con quinolonas no mostraron eficacia mayor al 80%, por lo tanto se recomienda la adición de sales de bismuto a estas terapias para vencer la resistencia la levofloxacina incluso tan altas como 25%.

**Terapia triple con moxifloxacina:** la revisión de Zhang y colaboradores (24) que evaluó la efectividad y seguridad de la terapia basada en el uso de moxifloxacina en terapias triples o cuádruples en comparación con terapias cuádruples con o sin bismuto en pacientes con infección por *H. pylori* encontró diferencias en el subgrupo de segunda línea a favor de la moxifloxacina (erradicación: 73,3% versus 60,2%, OR 1,78, IC 95% con rango de 1,16 a 2,73; eventos adversos: OR 0,45, IC 95% con rango de 0,26 a 0,77). Calidad de la evidencia: muy baja.

**Terapia cuádruple con bismuto:** una RS (26) evaluó la efectividad y seguridad de la terapia cuádruple de bismuto + IBP + 2 antibióticos en comparación con la terapia triple estándar en pacientes con infección por *H. pylori*. La revisión no encontró diferencias entre los grupos en la erradicación de la bacteria (77,6% versus 68,9%, DR 0, IC 95% con rango de -1,2% a 13%) ni en EA. Calidad de la evidencia: baja.

**Levofloxacina – amoxicilina:** una RS evaluó la efectividad y tolerabilidad de la terapia triple basada en levofloxacina y amoxicilina en comparación con la terapia cuádruple en pacientes con infección por *H. pylori* provenientes de Europa y Asia. La revisión no reportó diferencias en la erradicación (76,5% versus 67,4%, OR 1,59, IC 95% con rango de 0,98 a 2,58), con una menor frecuencia de eventos adversos en el grupo de levofloxacina–amoxicilina (RR 0,39, IC 95% con rango de 0,18 a 0,86) (27). Calidad de la evidencia: muy baja.

## Pregunta 6: ¿cuál es la efectividad y la seguridad de las terapias coadyuvantes en el tratamiento?

Recomendación	No.	Resumen
Débil a favor	12	Se sugiere la utilización de probióticos o rebamipida como coadyuvantes para la erradicación de <i>H. pylori</i> . <b>Calidad de la evidencia: moderada</b> ⊕⊕⊕○
Débil a favor	13	Se sugiere que los pacientes reciban tratamiento periodontal, además de la terapia de erradicación de <i>H. pylori</i> para disminuir la persistencia de este microorganismo. <b>Calidad de la evidencia: baja</b> ⊕⊕○○
Punto de buena práctica	✓	La remisión para profilaxis odontológica se puede realizar antes, durante o después de la terapia de erradicación de <i>H. pylori</i>

**Probióticos:** la revisión sistemática de Zheng y colaboradores (28) evaluó la efectividad y seguridad de la suplementación del tratamiento de erradicación con probióticos que contuvieran especies del género *Lactobacillus* en pacientes con infección por *H. pylori*. Los autores encontraron diferencias en la erradicación a favor del grupo que recibió probióticos (RR 1,14, IC 95% con rango de 1,06 a 1,22), sin diferencias significativas en la frecuencia de EA (p >0,05). Calidad de la evidencia: moderada.

**Rebamipida:** una RS evaluó la efectividad de la suplementación con rebamipida en el tratamiento de erradicación en pacientes con infección por *H. pylori*. La revisión encontró diferencias en la erradicación (OR 1,59, IC 95% con rango de 1,14 a 2,22) (29). Calidad de la evidencia: muy baja.

**Terapia periodontal:** una revisión sistemática (30) evaluó la efectividad del tratamiento periodontal (cepillado, limpieza interdental, raspado y alisado radicular, y uso de clorhexidina) más la terapia de erradicación en pacientes con infección por *H. pylori*. La revisión encontró que el tratamiento periodontal disminuye la persistencia de *H. pylori* en comparación con la terapia de erradicación sola (31,6% versus 77,5%, RR 0,37, IC 95% con rango de 0,21 a 0,64), sin reportar desenlaces de seguridad. Calidad de la evidencia: baja.

### Consideraciones especiales del tratamiento

#### Tratamiento en sospecha de resistencia antimicrobiana

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda que las terapias de erradicación en zonas de alta resistencia a los antibióticos básicos (claritromicina, metronidazol) sean la terapia cuádruple con bismuto o terapias concomitantes. <b>Calidad de la evidencia: baja</b> ⊕⊕○○

Punto de buena práctica	Al momento de decidir qué tratamiento utilizar, es necesario que el médico tenga en cuenta los antibióticos a los cuales <i>H. pylori</i> es resistente en su área de trabajo. Se debe incorporar este concepto para elegir el mejor tratamiento empírico para eliminar esta bacteria
-------------------------	---

Se encontraron 3 RS que evaluaron la efectividad y seguridad de diversos tratamientos en poblaciones con resistencia antimicrobiana con infección por *H. pylori*. Las revisiones encontraron que en el grupo con resistencia a la claritromicina, la terapia secuencial presentó una mayor erradicación sobre la terapia triple estándar (80,9% versus 40,7%, RR 1,98, IC 95% con rango de 1,50 a 2,62) (21) y sin diferencias en comparación con la terapia cuádruple con bismuto (58,3% versus 85,7%, DR -0,274, IC 95% con rango de -0,599 a 0,184) (31). En el subgrupo con resistencia a nitroimidazoles, la terapia triple por 14 días fue superior a la terapia secuencial (terapia secuencial 72,7%, terapia triple 89,1%, DR -0,164, IC 95% con rango de -0,328 a -0,0014), sin diferencias significativas en la comparación de terapia secuencial versus terapia cuádruple basada en bismuto (p >0,05) (31). En el subgrupo con resistencia a claritromicina y metronidazol no se encontraron diferencias entre las comparaciones de terapia secuencial versus terapia triple y terapia secuencial versus terapia cuádruple (31). Adicionalmente, otra de las revisiones evaluó la eficacia del tratamiento cuádruple versus la terapia triple estándar ajustando la frecuencia de resistencia a la claritromicina mediante metarregresión, la cual no influencia la resistencia a este medicamento en la eficacia del régimen terapéutico (r = 0,17) (26). Calidad de la evidencia: baja.

#### Dosis de claritromicina

Recomendación	Resumen
Débil a favor	Se sugiere utilizar 1 dosis de claritromicina de 500 mg al día, en vez de la misma dosis 2 veces al día. <b>Calidad de la evidencia: baja</b> ⊕⊕○○
Punto de buena práctica	Hasta el momento no se ha demostrado que la resistencia a claritromicina se pueda "vencer" aumentando la dosis, sin embargo, disminuir la dosis tradicional a la mitad puede necesitar estudios específicos en lugares de alta resistencia a este antibiótico

La revisión de Harb y colaboradores que evaluó la efectividad y seguridad de la dosis de claritromicina en pacientes con infección por *H. pylori* que recibieran esquemas que incluyeran este medicamento encontró que el grupo que recibió la mitad de la dosis de presentó una menor frecuencia de EA (RR 0,67, IC 95% con rango de 0,60 a 0,75) en

comparación de la dosis completa, sin encontrar diferencias significativas en la erradicación (mitad de dosis: 82,5%, dosis estándar: 83,4%, RR 0,98, IC 95% con rango de 0,95 a 1,02) (32). Calidad de la evidencia: baja.

## Tratamiento en comorbilidades específicas

### Pregunta 8: ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* para la prevención de lesiones gástricas malignas y premalignas?

Recomendación	Resumen
Débil a favor	Se sugiere tratamiento de erradicación de <i>H. pylori</i> para disminuir la incidencia global del cáncer gástrico en todos los pacientes en quienes se identifique esta infección. <b>Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○</b>
Punto de buena práctica	La infección por <i>H. pylori</i> causa daño crónico, potencialmente irreversible en la mucosa gástrica. Para considerar la iniciación del tratamiento, los pacientes deben recibir información de los efectos adversos de los tratamientos, así como también de las complicaciones asociadas a la infección por <i>H. pylori</i> , para que él participe en la decisión de erradicar esta infección. La disminución del CG es clara cuando la gastritis es superficial en poblaciones asiáticas. Faltan estudios en otras latitudes para definir cuál es el beneficio de generalizar esta estrategia.

**Incidencia de cáncer gástrico:** una revisión sistemática (33) evaluó el efecto del tratamiento de erradicación de *H. pylori* en el pronóstico histológico de lesiones gástricas en pacientes adultos. La revisión encontró que el tratamiento para la erradicación de *H. pylori* redujo la incidencia total de cáncer gástrico (RR 0,70, IC 95% con rango de 0,49 a 0,99), cáncer gástrico metacrónico (RR 0,52, IC 95% con rango de 0,31 a 0,87), atrofia (RR 0,25, IC 95% con rango de 0,08 a 0,81), progresión histológica de la atrofia gástrica (RR 0,82, IC 95% con rango de 0,68 a 0,99), sin encontrar cambios en la incidencia de cáncer gástrico una vez instaurada la metaplasia intestinal (RR 0,88, IC 95% con rango de 0,59 a 1,31). Calidad de la evidencia: moderada.

**Incidencia de cáncer gástrico en pacientes sanos y asintomáticos:** la revisión de Wong y colaboradores (34) encontró una reducción global de la incidencia de cáncer gástrico en los pacientes que recibieron tratamiento de erradicación (RR 0,66, IC 95% con rango de 0,46 a 0,95), sin encontrar diferencias en los subgrupos con lesiones precursoras o preneoplásicas. Calidad de la evidencia: muy baja.

### Pregunta 9: ¿cuál es el efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico?

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda la erradicación de <i>H. pylori</i> en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico porque no modifica los síntomas de la entidad. <b>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</b>

Una RS de 2012 evaluó con 10 ensayos clínicos la mejoría de los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y esofagitis esofágica en pacientes tratados para la erradicación del *H. pylori*. No se encontró diferencia significativa para la ERGE sintomática (OR 0,81, IC 95% con rango de 0,56-1,17, p = 0,27) o evidencia endoscópica de la esofagitis por reflujo (OR 1,13; IC 95% con rango de 0,72 - 1,78; p = 0,59) entre los 2 grupos. Calidad de la evidencia: baja (35).

### Pregunta 10: ¿cuál es el efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en los pacientes con dispepsia?

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda la erradicación de <i>H. pylori</i> en pacientes con dispepsia. <b>Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○</b>
Punto de buena práctica	En los pacientes con dispepsia por <i>H. pylori</i> se aliviarían los síntomas de dispepsia. Esta población correspondería a 1 de cada 12 pacientes con dispepsia e infección con <i>H. pylori</i> . La erradicación de la infección podría disminuir en el futuro el riesgo para otras patologías relacionadas con la infección

Una RS de 2014 evaluó los efectos a largo plazo de la erradicación de *H. pylori*. Se incluyeron 14 ensayos clínicos controlados (ECC) de Europa, Asia del este, Oceanía, Norteamérica y Suramérica, y se evaluaron los esquemas para la erradicación de *H. pylori* comparados con placebo y procinéticos solos. El análisis de los 2993 pacientes mostró que aquellos que recibieron terapia de erradicación presentaron una mayor probabilidad de mejoría en los síntomas de dispepsia comparado con el grupo control (OR 1,38, IC 95% con rango de 1,18-1,62); en el análisis por subgrupos, los pacientes de las Américas mostraron una mejoría mayor (OR 1,43, IC 95% con rango de 1,12 - 1,83, 1238 pacientes). La RS no identificó desenlaces de calidad de vida o eventos adversos. Calidad de la evidencia: moderada (36).

**Pregunta 11: ¿cuál es el efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en los pacientes con antecedente de úlcera péptica?**

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda investigar y erradicar <i>H. pylori</i> en todos los pacientes con antecedente de úlcera péptica complicada o no, con sangrado. <b>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</b>

La RS desarrollada para la GPC Coreana sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección de *Helicobacter pylori*, 2013, evaluó el beneficio de erradicar esta bacteria en pacientes con antecedente de úlcera péptica. Se encontró que su erradicación es un tratamiento eficaz para la prevención de úlceras pépticas y la recurrencia de las mismas, la cual usualmente oscila entre 60% y 100%, sin embargo, con la erradicación de *H. pylori* esta tasa de recurrencia se reduce a menos del 5%. Calidad de la evidencia: baja.

**Pregunta 12: ¿cuál es el efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en los pacientes que van a tomar de manera crónica antiinflamatorios no esteroideos (AINES)?**

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda la erradicación de <i>H. pylori</i> en pacientes que van a iniciar el consumo crónico de AINES o aspirina. <b>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</b>
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de IBP en pacientes mayores de 65 años que consumen crónicamente AINES o aspirina para disminuir el riesgo de úlceras pépticas. <b>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</b>

La RS desarrollada para la GPC Coreana sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* recomienda el tratamiento de erradicación en los pacientes que consumen de manera crónica AINES debido a que la erradicación reduce el riesgo de úlcera péptica. De manera consistente, el tercer consenso brasilero de *Helicobacter pylori* soporta dicha recomendación teniendo en cuenta que el uso de AINES aumenta 4,89 veces el riesgo de úlcera péptica y la presencia de *H. pylori* concomitante aumenta 6,13 veces el riesgo de sangrado gastrointestinal. Calidad de la evidencia: baja.

**Pregunta 13: ¿cuál es la utilidad de la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con linfoma MALT de alto y bajo grado?**

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda la erradicación de <i>H. pylori</i> en pacientes con antecedente de linfoma MALT de bajo grado, con compromiso confinado a la mucosa y la submucosa, y en quienes presenten la mutación de gen API2-MALT1. <b>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</b>
Punto de buena práctica	Todos los pacientes con linfoma MALT gástrico deben recibir tratamiento de erradicación

La RS desarrollada para la GPC Coreana sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* recomienda el tratamiento de erradicación en los pacientes que presentan linfoma MALT confinado a la mucosa y submucosa, dado que la frecuencia de favorabilidad del tratamiento se encuentra entre el 60% al 80% (11, 37). Adicionalmente, para los pacientes en los que no se obtenga remisión de la enfermedad con la erradicación de *H. pylori*, la guía recomienda el uso de otros tratamientos (resección quirúrgica, quimioterapia, radioterapia) (11). Calidad de la evidencia: baja.

**Pregunta 14: ¿cuál es el efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en los pacientes con anemia ferropénica?**

Recomendación	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda la erradicación de <i>H. pylori</i> en pacientes con anemia ferropénica a quienes se les hayan descartado las otras causas de esta anemia. <b>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</b>
Punto de buena práctica	En todos los pacientes con anemia ferropénica es necesario descartar las causas más frecuentes de la misma (sangrados ginecológicos, enfermedad renal crónica, enfermedades inflamatorias crónicas, pérdidas gastrointestinales)

La revisión sistemática desarrollada para la GPC Coreana sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección de *Helicobacter pylori*, 2013, y el tercer consenso brasilero de *Helicobacter pylori* apoyan la erradicación de esta bacteria en pacientes con anemia ferropénica en quienes no ha podido ser determinada la etiología, debido a la asociación sugerida entre esta patología y la infección por *H. pylori* (10, 11).



## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

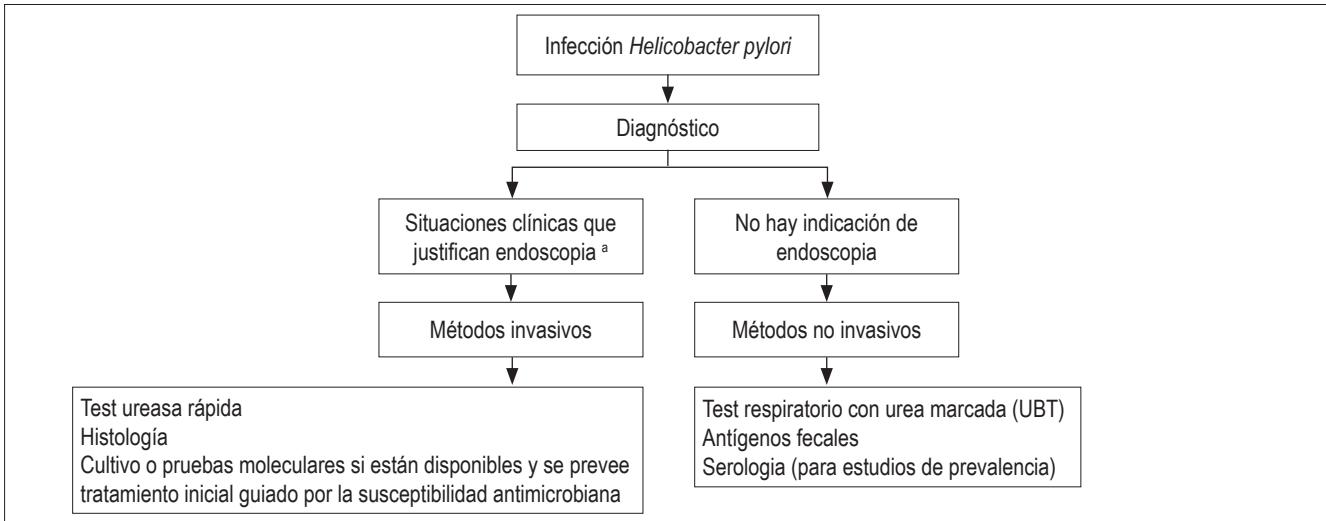
Los autores declaran no tener conflictos de interés, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema, y no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones. El doctor William Otero, declara haber sido conferencista de los siguientes laboratorios:

Abbott-Lafrancol, Biotoscana, Janssen, Tecnofarma y Procaps.

## FUENTE DE FINANCIACIÓN

La presente guía fue desarrollada mediante un convenio de extensión entre la Asociación Colombiana de Gastroenterología y la facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

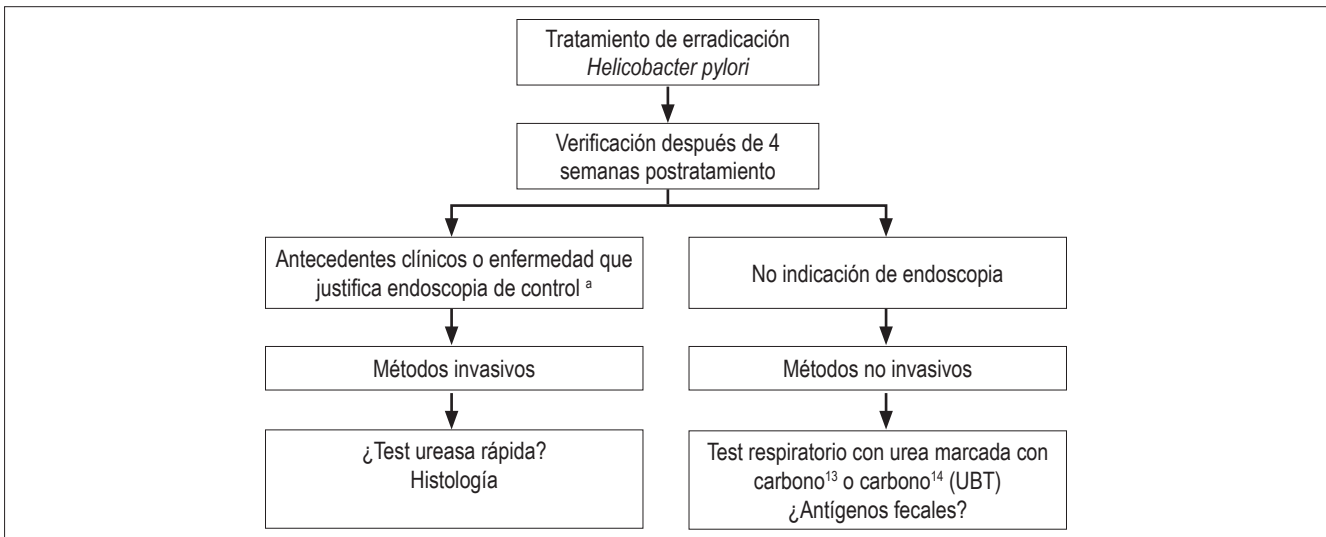
## ALGORITMO 1. DIAGNÓSTICO.



a. Dispepsia no investigada, dispepsia que no responde al tratamiento, úlcera péptica, linfoma MALT, anemia ferropénica de causa no clara, antecedente familiar de cáncer gástrico en primer grado, antecedente de cáncer gástrico que recibió manejo quirúrgico.

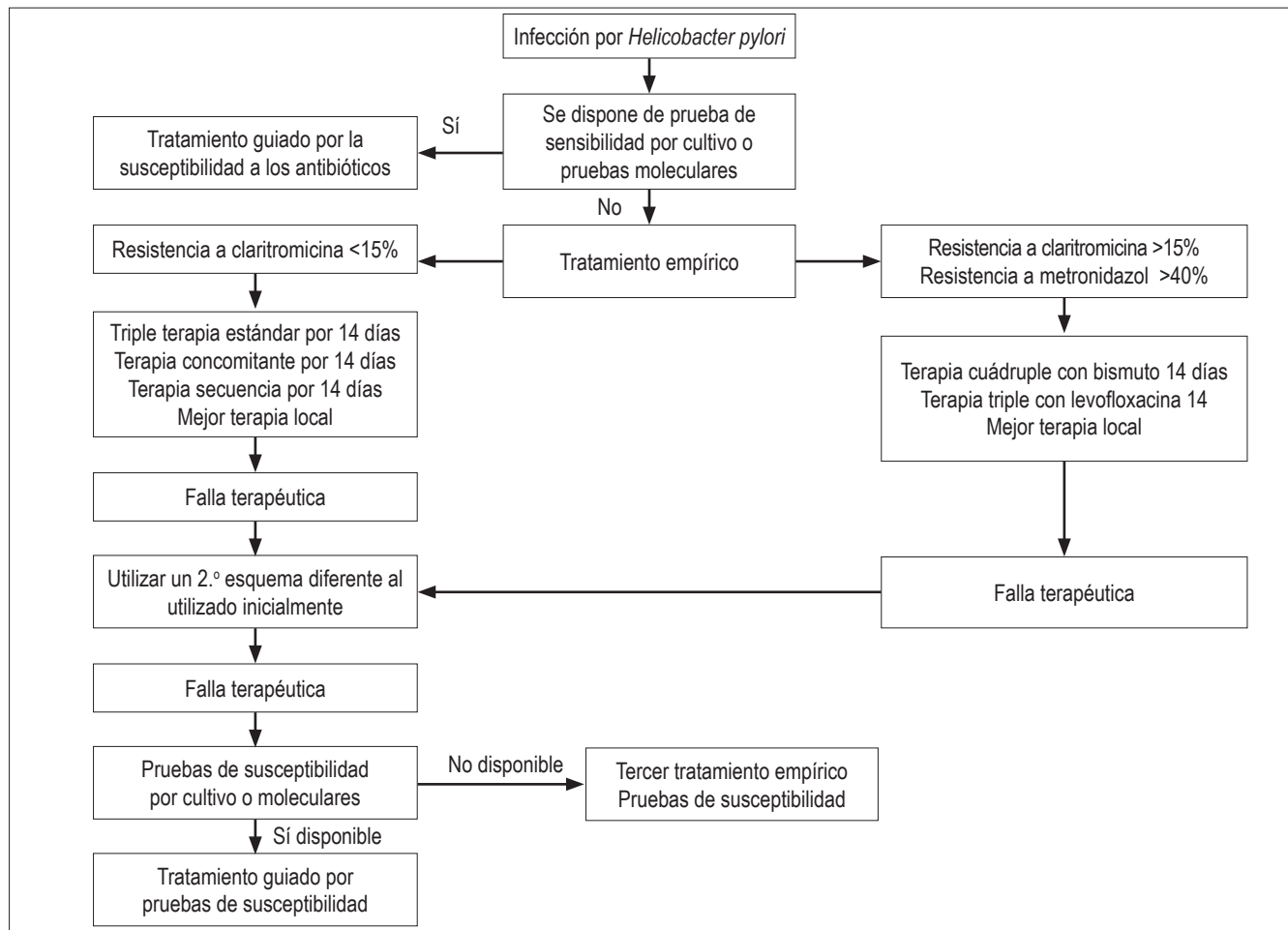
En casos en que no se pueda realizar una endoscopia por alteraciones posquirúrgicas como el *bypass* gástrico, se podría utilizar antígenos fecales.

## ALGORITMO 2. VERIFICACIÓN DE LA ERRADICACIÓN DE LA INFECCIÓN DESPUÉS DEL PRIMER TRATAMIENTO.



a. Úlcera gástrica previa complicada con o sin sangrado, linfoma MALT, resección endoscopia de cáncer temprano, displasia gástrica o seguimiento de atrofia gástrica extensa (OLGA III, IV).

### ALGORITMO 3. TRATAMIENTO INICIAL DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*.



### REFERENCIAS

- IARC. 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.
- Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2012 Sep;17 Suppl 1:1-8.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646-64.
- Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer - the IARC Working Group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Dec;28(6):1107-14.
- Graham DY. *Helicobacter pylori* update: Gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):719-31 e3.
- Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5191-204.
- Camargo MC, Garcia A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernandez-Garcia T, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: A systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014 Apr;109(4):485-95.
- Hopkins RJ. In search of the Holy Grail of *Helicobacter pylori* remedies. *Helicobacter*. 2001 Jun;6(2):81-3.
- Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter*. 2007 Aug;12(4):275-8.
- Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, Parente JM, do Carmo Friche Passos M, Moraes-Filho JP. 3rd Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2013 Apr;50(2).
- Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;29(7):1371-86.
- Gómez M, Otero W, Gutiérrez Ó. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Encuesta en un grupo de médicos generales y especialistas en Colombia. *Rev Col Gastroenterol*. 2007;22(1):7-16.
- AGREE C. Instrumento AGREE II Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica. *Guiasalud*; 2009 [updated 2009; cited 2015]; Available from: <http://www.>

- guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias\_Practica\_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf.
14. Social MdlP, Colciencias, Bogotá CdEeIeSdlFSFd, Harvard EdSPdlUd. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2010 [cited 2015. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>].
  15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
  16. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009 May;64(5):669-77.
  17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.
  18. Ling D. Carbon-13 urea breath test for *Helicobacter pylori* infection in patients with uninvestigated ulcer-like dyspepsia: An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013;13(19):1-30.
  19. Lopez-Gongora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Munoz N, et al. Systematic review and meta-analysis: Susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jun 14.
  20. 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.
  21. Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther*. Jan 7.
  22. Wang B, Lv ZF, Wang YH, Wang H, Liu XQ, Xie Y, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 28;20(40):14973-85.
  23. Ye CL, Liao GP, He S, Pan YN, Kang YB, Zhang ZY. Levofloxacin and proton pump inhibitor-based triple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 May;23(5):443-55.
  24. Zhang G, Zou J, Liu F, Bao Z, Dong F, Huang Y, et al. The efficacy of moxifloxacin-based triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Braz J Med Biol Res*. 2013 Jul;46(7):607-13.
  25. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole versus first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep;36(5):414-25.
  26. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*. 2013;88(1):33-45.
  27. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, De Lorenzo A, et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes versus quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 28;18(40):5669-78.
  28. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: Evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013 Sep;105(8):445-53.
  29. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec;29 Suppl 4:20-4.
  30. Bouziane A, Ahid S, Abouqal R, Ennibi O. Effect of periodontal therapy on prevention of gastric *Helicobacter pylori* recurrence: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2012 Dec;39(12):1166-73.
  31. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;347:f4587.
  32. Harb AH, Chalhoub JM, Abou Mrad R, Sharara AI. Systematic review and meta-analysis: Full- versus half-dose anti-microbials in clarithromycin-based regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jul;42(2):131-41.
  33. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: Evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2015 Jan 22.
  34. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):187-94.
  35. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: A meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):241-7.
  36. Gisbert JP, Calvet X, Ferrandiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M. [Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec;35(10):725 e1-38.
  37. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993 Sep 4;342(8871):575-7.
  38. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, 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; early Rel. Doi:10.1111/apt.13128

## ANEXO

### Glosario

**Terapia triple estándar (TTE).** Es una terapia compuesta por un inhibidor de bomba de protones (IBP 2v/día) combinado con amoxicilina (1gr 2v/día) y claritromicina (500 mg 2v/día) o metronidazol (500 mg 2v/día) durante 7, 10 o 14 días (1-2). Es la terapia recomendada desde el primer consenso de Maastricht en 1997 (1) hasta el consenso IV (2); también ha sido recomendada por otras asociaciones (3) y consensos de diferentes países (3-5). En el IV consenso de Maastricht, se mantiene la recomendación de la TTE como terapia de primera línea con la condición de que la claritromicina se utilice si la resistencia local a la misma es baja (<15%), y si es alta (>15%) la terapia de inicio sería una terapia cuádruple con bismuto (2). Las tasas de erradicación logradas van desde 97% a 50% cuando las cepas son sensibles o resistentes a la claritromicina, respectivamente (4). Por las bajas tasas de erradicación, algunos autores la consideran obsoleta (4); sin embargo, otros expertos la siguen considerando de primera línea para zonas con baja prevalencia de resistencia a la claritromicina (2). La resistencia al metronidazol puede ser “vencida” adicionando bismuto (5). En tratamientos con duración de 14 días, la eficacia se mantiene aun con resistencia a la claritromicina del 15% (4).

**Terapia triple con levofloxacina.** Terapia conformada por un IBP más amoxicilina y levofloxacina durante 10 -14 días (4, 6). Es recomendada para zonas con baja resistencia a levofloxacina (13%) (3); en zonas con alta resistencia, se recomienda adicionar bismuto (2v/día) ya que puede mantener la eficacia incluso cuando la resistencia a esta quinolona llegue al 25% (3). En España, recientemente se encontró que el esquema de terapia triple con levofloxacina + bismuto 2 veces al día como terapia de segunda línea, tuvo eficacia de 91,1% (IC 95% con rango de 87%-95%) (7).

**Terapia secuencial.** Combinación de IBP (2v/día) + amoxicilina (1gr 2v/día) durante 5-7 días iniciales, seguidos de IBP (2v/día) más claritromicina (500 mg 2v/día) más metronidazol/tinidazol (500 mg 2v/día) durante 5-7 días (4, 6). La eficacia varía de 84,3% a 97% con duración de 10 o 14 días, respectivamente, con cepas sensibles a claritromicina y de 67% con cepas resistentes (8, 9). Con tasas de resistencia a metronidazol de 20%, la duración de 10 días pierde eficacia y también la de 14 días cuando la resistencia a este antibiótico es de 40% (4).

**Terapia concomitante.** Es una terapia cuádruple que combina un IBP con 3 antibióticos (sin bismuto), con duración

de 5, 10 o 14 días (4, 10-12). Las combinaciones son variables: una combinación es IBP + amoxicilina (1gr) + claritromicina (500 mg) + metronidazol/tinidazol (500 mg), todos 2 veces al día; esta combinación tiene eficacia promedio de 90% (11, 13) y no es recomendable como terapia de primera línea con resistencias a metronidazol mayores a 60% (Suramérica, China, Irán, India) (4). Al cambiar la claritromicina por levofloxacina, se tiene una concomitante con levofloxacina (4, 11-14), y esta administrada durante 5 días, ha demostrado eficacia con resistencia a este antibiótico de 20%-25% y con resistencia a metronidazol menor al 50% (4, 14); administrada por 14 días no disminuye su eficacia cuando hay resistencia aislada a claritromicina o a metronidazol (6). Cuando hay resistencia a estos 2 antibióticos (dual), la eficacia es del 78% (6, 14). Otra terapia concomitante es la llamada terapia LOAD, que consiste en la combinación de levofloxacina (250 mg con el desayuno) + omeprazol (40 mg en ayunas) + nitazoxanida (500 mg 2v/día) + doxiciclina (100 mg con la cena) durante 7 a 10 días (15). La tasa de erradicación fue de 89,4% y 88,9% con duración de 7 y 10 días, respectivamente. Sin embargo, se necesitan más estudios para la recomendación rutinaria.

**Terapia híbrida.** Es una terapia secuencial y concomitante que combina 2 fases consecutivas de 7 días (4, 6). En los primeros 7 días: IBP + amoxicilina (1 gr), ambos 2 veces al día y últimos 7 días IBP + amoxicilina (1 gr) + claritromicina (500 mg) + metronidazol/tinidazol (500 mg), todos 2 veces al día. La eficacia de este esquema es del 97% (16). Cuando la resistencia combinada a claritromicina y a metronidazol es superior al 9%, la eficacia lograda es menor al 90% (4).

**Terapia híbrida reversa o inversa.** Es similar a la híbrida mencionada arriba y en las mismas dosis pero invirtiendo los componentes en las 2 fases (17): en los primeros 7 días se dan los 3 antibióticos y el IBP (IBP + amoxicilina + claritromicina + metronidazol/tinidazol) y en los últimos 7 días IBP + amoxicilina. La eficacia de esta nueva terapia es del 95% (17).

**Terapia miscelánea.** Consiste en la combinación de varios medicamentos en altas dosis por 15 días, administrados en 3 segmentos de 5 días cada uno (18). Durante los primeros 5 días es lansoprazol (30 mg 2v/día) + amoxicilina (1 gr 2v/día) + metronidazol (500 mg 3v/día); segundo segmento (día 6-10): lansoprazol (30 mg 1v/día) + metronidazol (500 mg 3v/día); tercer segmento (día 11-15): lansoprazol (30 mg 2v/día) + claritromicina (500 mg 2v/día) + metronidazol (500 mg 3v/día). En un estudio piloto, la eficacia de este esquema por intención de tratar fue 91% (IC 95% con rango de 90%-98,3%) (18). Se necesitan más estudios.

**Terapia cuádruple con bismuto.** Es el esquema eficaz más antiguo (6). Combina durante 14 días: IBP 2 veces al día + subsalicilato de bismuto (550 mg 4v/día) + metronidazol (500 mg 3v/día) + tetraciclina HCl (500 4v/día) (3, 4); con duración de 14 días la eficacia esperada es de 95% o más, independientemente del nivel de resistencia al metronidazol (6). La dificultad más importante para su implementación es la cantidad de tabletas (1, 6). El éxito disminuye a menos del 90% con duración de 7-10 días y resistencia al metronidazol de al menos 30% (4). En Asia se ha encontrado que el bismuto 2 veces al día, en vez de 4 veces, mantiene igual eficacia (5).

**Terapia adyuvante con probióticos.** Consiste en adicionar probióticos a una terapia determinada con el propósito de mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos (19-21). La adición de probióticos a la TTE mejora la eficacia en un 8% y también disminuye la severidad de los efectos adversos (20). Con la adición específica de *Saccharomyces boulardii* a la TTE, la erradicación igualmente aumentó 9% y los efectos adversos se disminuyeron en 11,4%, con un NNT de 9 (21).

**Terapia de primera línea.** Tratamiento que se inicia como primera opción en un paciente que no ha recibido tratamiento previo. La más frecuentemente utilizada es la triple terapia estándar (2-4, 22-24); sin embargo, en cada región puede ser diferente de acuerdo con las tasas de resistencia de *H. pylori* a los diferentes antibióticos y a la eficacia verificada de los diferentes esquemas en esa población (2, 4, 6,10).

**Tratamiento de segunda línea.** Es el tratamiento que se ofrece después del fracaso con el primero (2-5). Este segundo tratamiento debe tener por lo menos 1 antibiótico diferente al ofrecido la primera vez.

**Terapia de rescate o de tercera línea o de salvamento.** Es la terapia que se utiliza después del fracaso de 2 tratamientos previos diferentes. Este tercer tratamiento se debe elegir de acuerdo con la susceptibilidad encontrada en un cultivo (2); sin embargo, si no se dispone de estas pruebas (de susceptibilidad basadas en cultivo) o de las de tipo molecular, se puede intentar un tercer tratamiento empírico (25). La conducta de 3 tratamientos empíricos sucesivos debería decidirse después de demostrar, en cada región, los diferentes esquemas que utilizados sucesivamente logran erradicar en el 100% la infección. Los esquemas empíricos de rescate de tercera línea más frecuentemente recomendados son los siguientes: triple terapia con levofloxacina (14 d) o esa misma adicionándole bismuto (cuando hay resistencia a levofloxacina, como se mencionó previamente en *terapia triple con levofloxacina*), terapia cuádruple clásica

con bismuto, tratamientos concomitantes o esquemas que contengan rifabutina (6). La furazolidona ha sido utilizada para remplazar al metronidazol en la terapia cuádruple con bismuto en dosis de 100 mg 3 veces al día y asimismo, la amoxicilina en dosis de 1 gr 3 veces al día se ha utilizado para remplazar la tetraciclina en la terapia cuádruple con bismuto (4); la duración es de 14 días. Diversos estudios realizados en China han demostrado la utilidad de la furazolidona en las terapias de salvamento (4).

**Tratamiento empírico.** Es el tratamiento que se ofrece a un paciente sin tener en cuenta la susceptibilidad de *H. pylori* a los antibióticos (2, 4, 23).

**Tratamiento guiado por la sensibilidad de *H. pylori* a los antibióticos.** Es el tratamiento que se ofrece basado en los resultados de las pruebas de susceptibilidad encontradas en el cultivo o en pruebas moleculares. Idealmente, el tratamiento de primera vez debería ser guiado por las pruebas de susceptibilidad; utilizando terapias de primera línea con base en la susceptibilidad encontrada en el cultivo, la eficacia encontrada por intención de tratar es 94,7% versus 71,9% con terapia empírica (26). Esta ventaja también ha sido demostrada en metaanálisis (27).

**Recurrencia.** Es la reaparición de *H. pylori* después de una prueba negativa realizada por lo menos 6 a 8 semanas después de haber terminado un tratamiento de erradicación (28). Puede ser secundaria a recrudescencia o a una reinfección.

**Recrudescencia.** Es la reaparición de *H. pylori* cuando fue inicialmente indetectable a las 4 semanas de terminar el tratamiento erradicador (28) y se debe a una supresión temporal del microorganismo por el tratamiento recibido (28, 29). Para diferenciarla de una verdadera reinfección se necesita demostrar por técnicas moleculares que la cepa encontrada es igual a la que tenía el paciente antes del tratamiento.

**Reinfección.** Es similar a la recrudescencia, pero se diferencia de esa en que la cepa detectada es diferente molecularmente a la que el paciente tenía antes del tratamiento erradicador (22, 29). La identificación del microorganismo lejos del primer año de la prueba de confirmación negativa sugiere una verdadera reinfección, a diferencia de la recrudescencia que usualmente aparece durante el primer año o un poco después (28).

**Verificación de la erradicación de la infección.** Consiste en realizar una prueba después de 4 semanas de haber terminado el tratamiento de erradicación con el fin de determinar si la infección fue eliminada (2). Los métodos recomendados son pruebas no invasivas, siendo de elec-

ción la prueba respiratoria con urea marcada o antígenos fecales monoclonales si la primera no está disponible (2); sin embargo, la endoscopia está indicada para evaluar una patología primaria (úlceras gástricas, linfoma MALT o resección de cáncer gástrico temprano). Durante los procedimientos endoscópicos se deben tomar por lo menos 7 biopsias muestras para histología para determinar la presencia de *H. pylori* (30). El test de ureasa rápida no se recomienda para verificar la erradicación, ya que su sensibilidad no es del 100% (ver más abajo *test de ureasa rápida*) y por lo tanto, un resultado negativo no excluye la presencia de infección activa (2); de ahí que, como única prueba, se desaconseja para verificar la erradicación. En cualquier prueba de identificación de *H. pylori*, incluyendo la histología, entre otras, pueden producirse resultados falsos negativos por disminución de la densidad bacteriana con la utilización de IBP, bismuto u otros antibióticos (31).

**Serología.** Esta prueba consiste en identificar anticuerpos contra *H. pylori* tipo IgG (infección crónica). Aunque las pruebas actualmente disponibles tienen una exactitud del 90% o más (2), esta prueba no es recomendada para verificar la erradicación ya que puede seguir siendo positiva hasta 1 año después de la desaparición de la infección (32). Es un método utilizado fundamentalmente para investigaciones epidemiológicas sobre prevalencia de la infección, aunque también cuando se investiga infección en pacientes con úlcera péptica sangrante o linfoma MALT gástrico (32).

**Test respiratorio con urea marcada (UBT).** Esta prueba detecta infección activa y es utilizada tanto para el diagnóstico inicial como para verificar la erradicación después del tratamiento (2, 4, 6); la prueba se realiza administrando por vía oral urea marcada con carbono 13 ( $C^{13}$ ) no radiactivo o  $C^{14}$  mínimamente radiactivo (2). Cuando hay *H. pylori*, la urea marcada es hidrolizada por la ureasa del microorganismo produciendo amoniaco y  $CO_2$ , el cual se difunde en la sangre y es eliminado con la espiración; la muestra del aire espirado tiene  $CO_2$  marcado, el cual es detectado con la máquina y dependiendo de su cantidad, el resultado será positivo o negativo, según el cálculo automático que ejecuta la máquina con base en la cantidad de  $C^{12}$  presente en la atmosfera (33). La exactitud de ambas pruebas es similar; la sensibilidad y especificidad son superiores a 95% (33-35), rara vez da resultados falsos positivos y cuando ocurren, se producen en pacientes con mala higiene oral o que tengan bacterias en el estómago que produzcan ureasa, como *Helicobacter heilmanii* (34). Los resultados falsos negativos pueden ocurrir en pacientes que han consumido bismuto u otros antibióticos o IBP por lo menos 2 semanas antes de la prueba (33). Inicialmente hubo preocupación con las pruebas con  $C^{14}$ , sin embargo, con la dosis de 1 micro C1

utilizada en la actualidad, es una prueba segura y desde el punto de vista de la radiación, no tiene restricciones ya que la radioactividad es extremadamente baja y comparable a la radiación natural (36) o 1/60 de una radiografía de tórax (37). Se ha utilizado en niños mayores de 7 años, y no se emplea en menores porque no pueden deglutir la cápsula (37). Por el momento, las pruebas con  $C^{14}$  no se recomiendan en embarazadas; las que tienen  $C^{13}$  sí. La exactitud del UBT negativo es de 98%-100% (38).

**Prueba de antígenos fecales.** Este examen, al igual que el UBT, identifica infección activa y también se utiliza tanto para el diagnóstico inicial como para la verificación de la infección (2, 33). Los anticuerpos monoclonales para la detección de los antígenos de *H. pylori* son más exactos que los policlonales (33); su sensibilidad y especificidad son similares a las del UBT, >95% (33), aunque la primera disminuye con el consumo de bismuto, antibióticos o IBP dentro de los 15 días previos a la prueba (2, 33, 34). Cuando se utiliza en vez del UBT, se recomienda la verificación de la infección después de 6-8 semanas de terminado el tratamiento para disminuir la probabilidad de resultado falso negativo (39).

**Test de ureasa rápida.** Es una prueba indirecta de la presencia de *H. pylori* (40) que se basa en la presencia de ureasa de la bacteria sobre la mucosa gástrica (40). Para su ejecución, se necesita una muestra de mucosa gástrica o de moco, si existe ureasa en la muestra obtenida (proveniente de *H. pylori*), ésta hidrolizará la urea y dará como productos finales amonio y  $CO_2$ . El amonio alcalinizará el medio, y el indicador de pH (rojo fenol) contenido en la solución identificará el cambio de este de amarillo inicial hacia un color rosado o rojo conforme aumenta el pH (40). La densidad de *H. pylori* debe ser por lo menos de  $10^5$  microorganismos (40), aunque el tamaño de la biopsia no influye en el rendimiento de la prueba (utilizando pinzas jumbo *versus* pinzas estándares). La sensibilidad de los diferentes métodos utilizados varía de 80%-100% y la especificidad de 97%-99% (40). A diferencia de la serología, este identifica una infección activa y el rendimiento depende de la cantidad de *H. pylori* presente en el estómago; la contaminación gástrica con contenido alcalino o de la pinza de biopsias con esterilizantes igualmente alcalinos podrían causar falsos positivos. En pacientes con contraindicación absoluta para la práctica de biopsias, un cepillado de la mucosa puede eventualmente contribuir al diagnóstico. Para estos métodos, la utilización de antibióticos (40) o IBP dentro de 2 semanas previas pueden producir falsos negativos (40, 41).

**Diagnóstico de *H. pylori* por histología.** Entre los métodos invasivos, la histología es considerada uno de los más

importantes. La coloración de hematoxilina y eosina (HE) tiene una sensibilidad de 69%-73% y especificidad de 87%-90%, la cual se puede aumentar con coloraciones especiales como Giemsa modificado, coloración de plata de Warthin-Starry, coloración de Genta o coloraciones inmunológicas (42); en la práctica diaria, se recomiendan por lo menos 2 métodos de coloración, siendo HE y Giemsa los más preferidos por su simplicidad, consistencia y costos (42). La inmunohistoquímica se recomienda en las siguientes circunstancias: negatividad con HE y Giemsa, e inflamación activa, biopsias postratamiento de linfomas MALT y cuando no se pueden identificar con certeza formas cocoides u otros organismos (43). Los sitios para las biopsias son los recomendados por el sistema de Sydney actualizado (44): 2 del antro (curva mayor y menor, a 3-4 cm del píloro), 2 del cuerpo (curva menor, 4 cm proximal a la incisura; curva mayor, a 8 cm del cardias) y 1 biopsia de la incisura. En pacientes sin tratamiento, una biopsia de la incisura tiene sensibilidad superior al 90% pero la recomendación en el "mapeo" de Sydney actualizado (42). Al tener en cuenta que en los pacientes crónicamente infectados la metaplasia intestinal y la atrofia comienzan en el antro y se extienden por la curvatura menor, esta no es un buen sitio para investigar *H. pylori*, mientras que la curva mayor sí lo es (42).

**Resistencia primaria.** Resistencia que se observa en *H. pylori* cuando no existe historia de contacto previo con el antibiótico que ese está utilizando (46).

**Resistencia secundaria.** Se define como la resistencia de *H. pylori* cuando hay antecedentes de utilización de un antibiótico en un individuo que falla al tratamiento con el antibiótico previamente usado (46).

**Multiresistencia.** Resistencia de *H. pylori* a más de 1 agente antimicrobiano (46).

**Biofilm o biopelícula.** Comunidad de microorganismos de una o varias especies embebidas en una matriz de polímeros extracelulares producidos por la misma población microbiana y que le permite a esta adherirse a una superficie viva o inerte (46, 47). Los polímeros, al recubrir los microorganismos, los protegen de antimicrobianos y entornos ambientales desfavorables (46, 47). *H. pylori* forma biopelículas en la superficie de la mucosa gástrica en el estómago humano y esas ayudan a explicar el fracaso de la terapia de erradicación (47, 48).

**CYP2C19.** Es una enzima del grupo citocromo P450 que está involucrada en el metabolismo de varios fármacos, incluyendo IBP como omeprazol, esomeprazol y lansopra-

zol (49). El aclaramiento de los fármacos metabolizados por CYP2C19 varía de 5 a 20 veces entre los individuos y los grupos étnicos, debido principalmente a los diferentes polimorfismos genéticos de esa enzima. Existen al menos 27 alelos para CYP2C19, siendo los más ampliamente descritos CYP2C19\*1, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 y CYP2C19\*17 (48). De acuerdo con el polimorfismo genético de esta enzima, los sujetos pueden ser divididos en metabolizadores pobres, intermedios y rápidos; los primeros tienen más alta biodisponibilidad de los IBP que los metabolizadores rápidos. La farmacocinética y farmacodinamia de los IBP dependen del genotipo de CYP2C19 (49). Los niveles plasmáticos de los IBP son significativamente menores y el pH intragástrico es menor en casos de metabolizadores rápidos e intermedios, comparado con (altos niveles del IBP y del pH cuando son) metabolizadores lentos (48, 49). De esta manera, el polimorfismo de CYP2C19 influye en la biodisponibilidad de los IBP y por lo tanto en la eficacia de las terapias de erradicación de *H. pylori*.

## REFERENCIAS

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht consensus report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPSG). Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997; 9:1-15.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA. Management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012; 61:646-64.
3. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol. 2007; 102:1808-25.
4. 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.
5. Lian X, Xu X, Zheng Q, et al. 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.
6. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol. 2014;37 (Supl. 3):42-52.
7. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, 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; early Rel. Doi:10.1111/apt.13128.
8. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first line treatment of *Helicobacter pylori*: A multicenter, open-label, randomized trial. Lancet. 2013; 381:205-13.

9. Gisbert JP, Calvet X, O'connor A, *et al.* Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A critical review. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44:313-25.
10. Malfertheiner P, Selgrad M. *Helicobacter pylori.* *Curr Opin Gastroenterol.* 2014; 30:589-95.
11. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Non bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34:604-17.
12. Federico A, Nardone G, Gravina AG, *et al.* Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 2012; 143:55-61.
13. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, *et al.* Meta-analysis: Four drug, three-antibiotic, non bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2009; 14:109-18.
14. Graham DY, Shiotani A. Which therapy for *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology.* 2012; 143:10-12.
15. Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, *et al.* A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori.* *Am J Gastroenterol.* 2011; 106:1970-5.
16. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter.* 2011; 16:139-45.
17. Hsu P, Wu D. Reverse hybrid therapy versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection- A multi-center, randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2014; 146 (Suppl.1):S398.
18. Sierra F, Forero JD, Rey, *et al.* Pilot study: Miscellaneous therapy in highly successful for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37:1165-71.
19. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: The effect of antibiotic resistance status. On: Sjawewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32:1069-1079.
20. Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori:* A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015 15; 8:6530-43.
21. Sjawewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1069-1079.
22. Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, *et al.* 3<sup>rd</sup> Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori.* *Arq Gastroenterol.* 2013;50 (2).
23. Gisbert JP, Calvet J, Bermejo F, *et al.* III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori.* *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:340-374.
24. Kim SG, Jung HK, Lee HL, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29: 1371-1386.
25. O'connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, *et al.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter.* 2013; 18:58-65.
26. Park CS, Lee S, Park C, *et al.* Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided versus Clarithromycin- based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a region with High rates of multiple drugs resistance. *Am J Gastroenterol.* advance online publication, 5 August 2014.
27. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, *et al.* Systematic review and meta-analysis: Susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015, doi:10.1093/jac/dkv2015.
28. Gisbert J. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing It. A critical review. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:2083 -2099.
29. Zhang YY, Xia HHX, Zhuang ZH, Zhong J. Review article: "true" re-infection of *Helicobacter pylori* after successful eradication-worldwide annual rates, risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 29:145-60.
30. Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, *et al.* 3<sup>rd</sup> Brazilian consensus on *Helicobacter pylori.* *Arq Gastroenterol* 2013;50:81-96.
31. Attumi TA, Graham DY. Follow-up testing after treatment of *Helicobacter pylori* infections: Cautions, caveats, and recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9:373-5.
32. Liu WZ, Xie Y, Cheng H, *et al.* Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis.* 2013; 14:211-21.
33. Patel KA, Howden CW. Update on the diagnosis and management of *Helicobacter pylori* infection in adults. *J Clin Gastroenterol.* 2015; 49:461-7.
34. Gisbert JP, Pajares JM: Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review. *Helicobacter.* 2004; 9:347-68.
35. Raju GS, Smith MJ, Morton D, *et al.* Mini-dose (1microCi) 14C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori.* *Am J Gastroenterol.* 1994; 89:1027-31.
36. Leide-Svegborn S, Stenström K, Olofsson M, *et al.* Biokinetics and radiation doses for carbon-14 urea in adults and children undergoing the *Helicobacter pylori* breath test. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26:573-580.
37. Chey W. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori.* 14C-Urea Breath Test. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000; 29:895-901.
38. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – A critical review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1001-17.
39. Gisbert JP, Pajares JM: Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review. *Helicobacter.* 2004;9:347-68.
40. Uotani T, Graham DY. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Ann Tranl Med.* 2015; 3:9.



41. Siavoshi F, Saniee P, Khalili-samani S, *et al.* Evaluation of methods for *H. pylori* detection in PPI consumption using culture, rapid urease test and smear examination. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):11.
42. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med.* 2015;3 (1):10).
43. Ashton-Key M, Diss TC, Isaacson PG. Detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy and resection specimens. *J Clin Pathol.* 1996;49:107-11.
44. Dixon MF, Genta RM, Radley JH, *et al.* Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1161-81.
45. Pajares J. M., R. Pajares-Villarroya y J.P. Gisbert. *Helicobacter pylori*: resistencia a los antibióticos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99: 63-70.
46. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 268–281.
47. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: From the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004; 2: 95-108.
48. Cammarota G, Branca G, Ardito F, Sanguinetti M, Ianiro G, Cianci R, Torelli R, Masala G, Gasbarrini A, Fadda G, Landolfi R, Gasbarrini G. Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: A clinical trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8:817-820.
49. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39:465-80.