



### Introducción

*Helicobacter pylori* (HP) es un bacilo gramnegativo que se encuentra en más de la mitad de la población mundial. Su prevalencia muestra alta variabilidad según la región geográfica, etnia, raza, edad y factores socioeconómicos, siendo mayor en países en desarrollo y menor en el mundo desarrollado. En los últimos años se describe descenso de la prevalencia de HP en el mundo (tabla 1).

En los países en desarrollo, la infección por HP constituye un problema de salud pública y la alta prevalencia de la infección exige el desarrollo de intervenciones. Es probable que la vacunación terapéutica sea la única estrategia que logre determinar una diferencia decisiva en la prevalencia e incidencia a nivel mundial. Sin embargo, siempre y cuando los recursos lo permitan, el enfoque a corto plazo sería una estrategia de "diagnosticar y tratar la infección por HP" para aquellos individuos en riesgo de desarrollar úlcera péptica o cáncer gástrico, así como para aquellos con dispepsia problemática y otras patologías asociadas.

El espectro clínico es variable. Los pacientes pueden no tener síntomas o presentar una gastritis aguda o crónica, con 2 tipos posibles: (1) predominantemente antral, que se asocia con hiperclorhidria y úlcera duodenal, o (2) pangastritis asociada con hipoclorhidria y úlcera gástrica. El 15% a 20% de los portadores de HP presentarán úlcera péptica y el 1% evolucionan con cáncer gástrico, pero existe variabilidad regional. Además la presencia de HP incrementa 2 a 6 veces la probabilidad de linfoma MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*, linfoma asociado a mucosa) en comparación con la población general.

En el transcurso de las discusiones de los consensos recientes se generaron las fuerzas de las recomendaciones y los niveles de evidencia que sirven como guía para determinar conductas a seguir, aunque en determinadas situaciones debe evaluarse cada caso particular.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	29/04	14/05

Grados de Recomendación y Nivel de Evidencia (Consenso de Maastrich IV de Florencia)		
Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Tipos de Estudio
<b>A</b>	1	[1a] Revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados con buena metodología
		[1b] Estudios individuales aleatorizados con intervalo de confianza reducido
		[1c] Estudios individuales aleatorizados con riesgo de sesgo
<b>B</b>	2	[2a] Revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados con homogeneidad
		[2b] Estudio individual de cohorte de baja calidad
		[2c] Estudios de cohorte no controlados o estudios ecológicos
<b>C</b>	3	[3a] Revisión sistemática de casos y controles
		[3b] Estudio individual de casos y controles
<b>D</b>	4	Series de casos o casos-controles de baja calidad
<b>E</b>	5	Opinión de expertos sin ninguna crítica explícita

### **Objetivo del Presente Documento**

Establecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible acerca del manejo de la infección por HP, patologías asociadas, indicaciones de erradicación y seguimiento, para ser aplicadas en la atención de pacientes de OSECAC.

### **Epidemiología**

A nivel mundial existen varias cepas de HP que difieren en su virulencia. Los diferentes factores que intervienen, como los vinculados con el huésped y el ambiente, determinan diferencias en la expresión de la enfermedad: la edad, la etnia, el sexo, la geografía y la condición socioeconómica influyen en la incidencia y prevalencia de la infección.

La prevalencia general es alta en los países en desarrollo y más baja en los países desarrollados; además, dentro de un mismo país puede haber una variación igualmente amplia de la prevalencia entre las poblaciones urbanas de mayor nivel económico y las poblaciones rurales. Las principales razones de estas variaciones tienen que ver con las diferencias socioeconómicas entre las poblaciones.

La trasmisión de HP tendría lugar fundamentalmente por las vías oral-oral o fecal-oral. Los factores que intervienen en la prevalencia de la infección incluyen falta de una adecuada higiene, agua potable segura, higiene básica, dietas pobres y superpoblación:

- La prevalencia mundial de la infección por HP es mayor a 50%
- La prevalencia puede variar significativamente entre y dentro de los países
- En general, las tasas de seropositividad para HP aumentan progresivamente con la edad, reflejando un fenómeno de cohorte.
- En los países en desarrollo, la infección por HP es marcadamente más prevalente en edades más jóvenes que en los países desarrollados.

**Prevalencia de HP en el Mundo (Tabla 1)**

País	Edad	Prevalencia	País	Edad	Prevalencia
<b>África</b>			Bangladesh	Adultos	> 90%
Etiopía	2-4	48%	Hong Kong	6-19	13.1%
Etiopía	6	80%	India	0-4	22%
Etiopía	Adultos	> 95%	India	10-19	87%
Nigeria	5-9	82%	India	Adultos	88%
Nigeria	Adultos	91%	India, Sur	30-79	80.0%
	Adultos	70%-90%	Japón, 3 áreas	20-70+	55.4%
<b>América Central</b>			Japón, Occidental	Adultos	70.1%
Guatemala	5-10	51%	Siberia	5	30%
Guatemala	Adultos	65%	Siberia	15-20	63%
México	5-9	43%	Siberia	Adultos	85%
	Adultos	70%-90%	Corea del Sur	16	56.0%
<b>América del Norte</b>			Corea del Sur	≥16	40.6%
Canadá	5-18	7.1%	Sri Lanka	6-19	67%
Canadá	50-80	23.1%	Sri Lanka	Adultos	72%
EEUU y Canadá	Adultos	30%	Taiwan	9-12	11.0%
<b>América del Sur</b>			Taiwan	13-15	12.3%
Bolivia	5	54%	Taiwan	≥25	45.1%
Brasil	6-8	30%		Adultos	50%-80%
Brasil	10-19	78%	<b>Australasia</b>		
Brasil	Adults	82%	Australia	1-59	15.4%
Chile	3-9	36%		Adultos	20%
Chile	Adultos	72%	<b>Europa</b>		
	Adultos	70%-90%	(Oriental)	Adultos	70%
<b>Asia</b>			(Occidental)	Adultos	30%-50%
Bangladesh	0-2	50-60%	Albania	16-64	70.7%
Bangladesh	0-4	58%	Bulgaria	1-17	61.7%
Bangladesh	8-9	82%	República Checa	5-100	42.1%
País	Edad	Prevalencia	País	Edad	Prevalencia
Estonia	25-50	69%	Egipto	3	50%
Alemania	50-74	48.8%	Egipto	Adultos	90%
Islandia	25-50	36%	Libia	1-9	50%
Países Bajos	2-4	1.2%	Libia	10-19	84%
Serbia	7-18	36.4%	Libia	Adultos	94%
Suecia	25-50	11%	Arabia Saudita	5-9	40%
Suiza	18-85	26.6%	Arabia Saudita	Adultos	80%
Suiza	18-85	11.9%	Turquía	6-17	64%
<b>Medio Oriente</b>			Turquía	Adultos	80%

### **Patogenia**

El HP es un microorganismo que carece de diversas vías biosintéticas, pero que se adapta al microambiente del estómago por largos periodos de tiempo, depositándose sobre la capa de mucus de la mucosa gástrica. Expresa enzimas como la catalasa, ureasa y oxidasa, puede metabolizar la glucosa y, además, genera amonio a través de la degradación de la urea; este fenómeno, sumado a las condiciones de pH del estómago, hacen que su supervivencia y su virulencia sean mayores, sobre todo en cepas portadoras de los genes *CagA* y *VacA* que potencian su carcinogenesis.

El mecanismo de adquisición o transmisión de HP es poco conocido, aunque se sabe que sólo coloniza a humanos y algunos primates. La colonización y posterior infección puede traer aparejadas múltiples patologías gastrointestinales (gastritis aguda o crónica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, cáncer gástrico y linfoma MALT, entre otras).

### **Patologías Asociadas y No Asociadas con HP**

#### **Acidez y Dispepsia Funcional**

- La erradicación de HP produce un alivio sintomático a largo plazo en 1 de 12 pacientes con dispepsia funcional y es mejor que cualquier otro tratamiento (1a, grado A). Es más rentable (costo-efectiva) en regiones de alta prevalencia.
- HP puede disminuir o incrementar la secreción ácida según la distribución gástrica de la inflamación (2b, grado B)

#### **HP y Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)**

- HP no tiene efecto en la severidad sintomatológica, los síntomas, la recurrencia ni la eficacia del tratamiento en ERGE y su erradicación. Tampoco exacerba la ERGE ni afecta la eficacia del tratamiento (1a, grado A)
- Estudios epidemiológicos mostraron baja asociación entre la prevalencia de HP y la severidad de la ERGE y la incidencia de adenocarcinoma esofágico (2a, grado B)

#### **HP y Antiinflamatorios no Esteroides (AINE)**

- La infección por HP incrementa el riesgo de úlceras gastroduodenales complicadas y no complicadas asociada con AINE y a úlceras con bajas dosis de aspirina ([AAS] 2a, grado B)
- La erradicación de HP reduce el riesgo de úlceras gastroduodenales complicadas y no complicadas asociadas con AINE y a úlceras con bajas dosis de AAS (1b, grado A)
- La erradicación de HP es beneficiosa antes de empezar tratamiento con AINE y es mandatoria en historia previa de úlcera péptica (1b, grado A)

- La sola erradicación de HP no reduce la incidencia de úlceras gastroduodenales en paciente que reciben AINE a largo plazo; se requiere además tratamiento continuo con inhibidores de la bomba de protones ([IBP], 1b, grado A)
- Se debe pesquisa HP en pacientes que reciben AAS con historia de úlcera péptica; la incidencia de sangrado es baja en estos sujetos luego de la erradicación, incluso en ausencia de tratamiento gastroprotector (2b, grado B)

**Los AINE y el HP son factores independientes para el desarrollo de úlcera péptica, siendo infrecuente en pacientes que no los presentan.**

#### **HP e IBP**

- El tratamiento a largo plazo con IBP en pacientes HP positivos se asocia con desarrollo de gastritis a predominio corporal que acelera la pérdida de glándulas y lleva a una gastritis atrófica (1c, grado A)
- La erradicación de HP en pacientes con tratamiento prolongado con IBP cura la gastritis, previniendo la progresión a gastritis atrófica sin reducir el riesgo de cáncer gástrico (1b, grado A)

#### **HP y Metaplasia Intestinal**

- La función corporal gástrica mejora luego de la erradicación, pero la regresión de la atrofia no está demostrada (2a, grado B)
- No hay evidencias de que la erradicación de HP haga regresar la metaplasia intestinal (2a, grado B)

#### **HP y MALT**

- La erradicación de HP es la primera línea de tratamiento en linfoma MALT (1a, grado A). **En el linfoma MALT (estadio I-II de Lugano), la erradicación permite la curación en 60% a 80% de los casos**

#### **HP y Enfermedad Extradigestiva**

- Existe evidencia de que HP está asociado con la etiología de la anemia ferropénica inexplicada (1a, grado A), la púrpura trombocitopenica idiopática (1b, grado A) y déficit de vitamina B<sub>12</sub> (3b, grado B), por lo que debe ser pensada la asociación y erradicar.
- La erradicación en pacientes HP positivos mejora la biodisponibilidad de tiroxina y L-dopa (2b, grado B)

### HP y Úlcera Péptica

- En úlceras duodenales no complicadas, no se recomienda prolongar la terapia con IBP luego del tratamiento contra HP (1a, grado A).
- En cambio, en úlceras gástricas y úlceras duodenales complicadas, se recomienda el tratamiento prolongado con IBP (1b, grado A).
- Además las úlceras gástricas deben tener seguimiento con endoscopia para evaluar su curación. El tratamiento erradicador debe empezarse ni bien comience la alimentación en úlceras pépticas sangrantes (1b, grado A)

### Condiciones Especiales

**HP e Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH):** los trabajos acerca de la prevalencia de HP en pacientes VIH positivos son heterogéneos. En Argentina, en el estudio de Olmos y colaboradores (n = 209), no se encontraron diferencias en cuanto a la prevalencia entre VIH positivos y negativos, aunque muchos describen menor prevalencia en VIH positivos. En el estudio de Fu-Jing y colaboradores se observó que los pacientes VIH positivos con recuento de linfocitos T CD4 < 200/μL tenían menor prevalencia de HP que los que presentaban recuentos mayores, lo cual podría estar explicado por otras infecciones oportunistas que compiten con HP por la colonización y por los múltiples esquemas antibióticos realizados.

**HP y Embarazo:** existen controversias y no demasiada evidencia para tratar la infección por HP durante el embarazo. Por lo tanto, se sugiere esperar para realizar el tratamiento en el posparto. En caso de que la paciente presente una úlcera péptica, se le puede ofrecer tratamiento con sucralfato e IBP más seguros, como el lanzoprazol.

**HP y Rosácea:** la rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica y recurrente, caracterizada por presencia persistente o transitoria de eritema centofacial, telangiectasias y, a menudo, pápulas y pústulas. Algunos autores han relacionado la aparición y gravedad de estas lesiones con la infección por HP, mientras que otros han descrito mejoría tras la erradicación, pero los resultados de los estudios son controvertidos. Aunque el tratamiento erradicador de HP se asocia en algunos estudios con optimización de las manifestaciones clínicas de la rosácea, es preciso tener en cuenta que el tratamiento recomendado para este proceso incluye antibióticos (orales y tópicos), por lo que no puede descartarse que dicho beneficio se deba a un efecto inespecífico del tratamiento antibiótico, no relacionado con la erradicación de HP. **En pacientes con rosácea no se recomienda investigar y tratar la infección por HP.**

**HP y Urticaria Crónica:** la urticaria crónica es un proceso inflamatorio de la epidermis superficial que algunos autores han relacionado con la infección por HP, aunque esta



asociación constituye un tema notablemente controvertido. Se han publicado 2 estudios observacionales con posterioridad a la revisión de Shakouri y colaboradores; en el protocolo de Campanati (n = 11) se encontró mejoría en las lesiones 4 semanas después de la erradicación de HP, pero la falta de controles posteriores no permite asegurar que dicha mejoría no sea debida al efecto inespecífico de los antibióticos. El otro estudio, llevado a cabo por Akashi y colaboradores, incluyó 17 pacientes con un seguimiento de entre 1 y 4 meses, no pudiendo encontrar diferencias entre el grupo con éxito y fracaso de la erradicación. **En pacientes con urticaria crónica no se recomienda investigar y tratar la infección por HP.**

### **Estrategia de Pesquisa y Tratamiento**

- La estrategia de “testear y tratar” la infección por HP es apropiada para la dispepsia no estudiada en poblaciones con alta prevalencia de HP, esto es, mayor a 20% (1a, grado A)
- Los *tests* más utilizados para testear y tratar son el *test* del aire espirado (95% de sensibilidad y especificidad) y el antígeno fecal (94% de sensibilidad, 92% de especificidad); pueden utilizarse algunos *tests* serológicos (2a, grado B). Se recomienda esta estrategia en particular en **pacientes jóvenes sin signos de alarma y con bajo riesgo de cáncer gástrico.**

### **Diagnóstico**

Las pruebas diagnósticas para detectar la infección por HP incluyen métodos endoscópicos y no endoscópicos. Las técnicas utilizadas pueden ser directas (cultivo, demostración microscópica del microorganismo) o indirectas (utilizando ureasa, antígenos fecales, o una respuesta de anticuerpos como marcador de enfermedad: tabla 2).

La elección del examen depende en gran medida de la disponibilidad y el costo; además, hay que distinguir entre los análisis utilizados para establecer el diagnóstico de infección y aquellos que buscan confirmar la erradicación de esa infección.

Otras variables importantes son la situación clínica, prevalencia de la infección en la población, probabilidad de la infección antes del análisis, diferencias en la realización del *test* y factores que puedan incidir en los resultados de los análisis, tales como el uso de tratamiento contra la secreción y antibióticos.

**Pruebas para Detectar la Infección por HP (tabla 2)**

<b>Pruebas con endoscopia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba rápida de ureasa (PRU)</li> <li>• Histología</li> <li>• Cultivo*</li> <li>• Hibridación <i>in-situ</i> por fluorescencia (FISH)</li> <li>• Enfoque molecular: reacción en cadena de la polimerasa (PCR)</li> </ul>
<b>Exámenes sin endoscopia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de antígenos fecales (SAT por su sigla en inglés)**</li> <li>• Prueba serológica por digitopunción</li> <li>• Serología de sangre total***</li> <li>• Prueba de aliento con urea marcada con C<sup>13</sup></li> <li>• Prueba de aliento con urea marcada con C<sup>14</sup></li> </ul>

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Comentarios
Prueba rápida de ureasa	>98%	99%	99%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rápida y barata</li> <li>- Menor sensibilidad después del tratamiento</li> </ul>
Histología	>95%	>95%		<ul style="list-style-type: none"> <li>- La detección mejora por el uso de tinciones especiales, como Warthin Starry, tinción de plata; o se puede usar la tinción más barata de Hematoxilina y Eosina (HyE) o el Protocolo de Tinción de Giemsa</li> </ul>
Cultivo				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Altamente específico, mala sensibilidad si no se dispone de medios de transportes adecuados</li> <li>- Requiere experiencia y pericia</li> <li>- Caro; a menudo no disponible</li> </ul>
PCR				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensible y específica</li> <li>- No normalizada</li> <li>- Considerada experimental</li> </ul>
Serología ELISA	85-92%	79-83%	64%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menos exacta y no identifica infección activa</li> <li>- Predictor confiable de infección en países en desarrollo (de alta prevalencia)</li> <li>- No recomendada después del tratamiento</li> <li>- Barata y fácilmente disponible</li> </ul>
Prueba de aliento con urea C <sup>14</sup> y C <sup>13</sup> radiactivo	95%	96%	88%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomendada para el diagnóstico de <i>Hp</i> antes del tratamiento</li> <li>- Prueba preferida para confirmar erradicación</li> <li>- No se realiza dentro de las 2 semanas del tratamiento con IBP* o dentro de las 4 semanas con terapia antibiótica</li> <li>- Disponibilidad variable</li> </ul>
Antígenos fecales	95%	94%	84%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se usan con frecuencia a pesar de su alta sensibilidad y especificidad antes y después del tratamiento</li> <li>- Deberían tener un lugar más prominente, ya que son baratos y no invasivos</li> </ul>
Prueba serológica por digitopunción				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muy mala y no puede igualar la serología ELISA</li> </ul>



- La eficacia diagnóstica de los antígenos fecales (*test* monoclonal) es equivalente a la del *test* del aire espirado (1a, grado A)
- Los *tests* serológicos no son todos equivalentes; sólo la serología IgG puede ser utilizada (1b, grado B)
- La serología IgG se puede utilizar en los pacientes que realizaron tratamiento antibiótico reciente, aquellos que toman IBP, en úlcera sangrante y en lesiones premalignas y malignas gástricas (1b, grado B)
- **La serología IgG validada es en la que el método utilizado es ELISA**

Las pruebas serológicas no dan tan buenos resultados como las pruebas respiratorias o antígenos fecales, en particular en las áreas de baja prevalencia. En Occidente, su menor valor predictivo positivo plantea la inquietud de si no se estarían administrando antibióticos innecesariamente por basarse en las pruebas serológicas. Sin embargo, esta visión tradicional no es totalmente aplicable a países con alta prevalencia de HP. En un área de baja prevalencia, la serología no da tan buenos resultados, por lo cual una prueba negativa tiene más valor que una prueba positiva. En una área de alta prevalencia puede resultar aceptable el uso de una prueba serológica positiva.

Se requiere un proceso riguroso de identificación y exclusión de la infección por HP:

- En los países desarrollados:
  - está disminuyendo el uso de la estrategia de diagnóstico y tratamiento para pacientes jóvenes que se presentan con dispepsia.
  - habitualmente se prefiere el uso inmediato de un antisecretor (IBP) como primera línea cuando la prevalencia de HP es menor a 20%.
  - un enfoque que sigue siendo lógico para los individuos de 50 años y más, es realizar una endoscopia para excluir una neoplasia gastrointestinal alta y pruebas para detección de infección por HP si no se encuentra neoplasia.
  - en los países con un alto riesgo de cáncer gástrico deberían realizarse pruebas para detectar infección por HP en los pacientes más jóvenes.
- En los países en desarrollo donde las tasas de úlceras o las tasas de cáncer gástrico son elevadas, resulta más apropiado utilizar el enfoque empírico de diagnosticar y tratar o la endoscopia inicial que comenzar el tratamiento con un IBP.

#### **Punto de buena práctica**

Se debería asegurar que los pacientes sometidos a la prueba de aliento, la prueba de antígenos fecales o endoscopia no hayan recibido IBP o antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 durante por lo menos las 2 semanas previas al examen (1b, grado A) y antibióticos durante las 4 semanas anteriores a los exámenes. Si no fuera posible la suspensión de IBP se puede utilizar la serología IgG (2b, grado B)

### **Tratamiento de la Infección**

La finalidad de la erradicación de HP es curar la úlcera péptica y reducir el riesgo de cáncer gástrico en el curso de la vida. Si bien el cáncer gástrico está aumentando, fundamentalmente en los países en desarrollo debido a un aumento de la longevidad, la erradicación de la infección por HP tiene el potencial de reducir el riesgo de aparición de esta afección.

No se sabe con certeza en qué etapa de la historia natural de la infección se evitar el cáncer gástrico con la erradicación de HP. Los factores que es preciso considerar al elegir un enfoque de tratamiento particular pueden variar según el continente, país o región. El manejo de la infección por HP en las áreas de alta prevalencia debería ser similar al de las áreas de baja prevalencia (tabla 3).

#### **Factores a Considerar en Elección del Esquema Terapéutico (tabla 3)**

- Prevalencia de la infección por *Hp*
- Prevalencia del cáncer gástrico
- Resistencia a los antibióticos
- Nivel de costos y presupuesto disponible
- Disponibilidad de bismuto
- Disponibilidad de endoscopia, pruebas de *Hp*
- Etnia
- Alergias y tolerancias medicamentosas
- Tratamientos anteriores, resultados
- Efectividad de los tratamientos locales
- Facilidad de administración
- Efectos adversos
- Dosis recomendadas, duración del tratamiento

### **Predictores de Respuesta al Tratamiento**

Los más importantes son **la adherencia al tratamiento y la resistencia antibiótica**, aunque se postulan otros como el tabaquismo, el alcohol y la dieta. Es importante que los médicos expliquen la importancia de la correcta toma de antibióticos en dosis e intervalos propuestos, debido a la posibilidad de falla al tratamiento y eventual resistencia antibiótica. Además se debe comentar que es común que los antibióticos le generen ciertos efectos adversos como diarrea, sabor metálico, dispepsia y cefaleas.

La **resistencia antibiótica** es un factor clave en el fracaso de la erradicación y la recrudescencia de la infección por HP. Las tasas de resistencia son altas en los países en desarrollo y están aumentando en naciones desarrolladas. Los antibióticos utilizados deben ser considerados cuidadosamente, en especial cuando haya resistencia antibiótica conocida. Para la elección de un esquema erradicador es necesario conocer la prevalencia de resistencia antibiótica a la claritromicina y, además, saber si el paciente es alérgico a la penicilina.

Los esquemas que pueden utilizarse son:

- **Triples** (IBP+ 2 antibióticos)
- **Cuádruples con bismuto** (IBP + metronidazol + tetraciclina + bismuto)
- **Concomitantes** (o cuádruples sin bismuto o IBP + 3 antibióticos)
- **Secuenciales** (primero IBP + un antibiótico por 5 días; luego IBP + otro antibiótico por 5 días)

No existen datos actualizados de Argentina en cuanto a resistencia antibiótica a claritromicina; la última descrita es de 2006 con una tasa de 24%. Sin embargo se sugiere erradicar con el esquema triple clásico de áreas de baja resistencia.

### Regímenes de Primera Línea

#### **Triple terapia: IBP + 2 antibióticos (amoxicilina y claritromicina, o metronidazol y claritromicina)**

- Utilizados y aceptados a nivel mundial
- La terapia estándar en base a IBP fracasa en 30% de los pacientes; las tasas de erradicación han caído a 70% a 80% en los últimos años, en parte debido al aumento de la resistencia a la claritromicina.
- Las altas dosis de IBP aumentan un 6% a 10% los porcentajes de erradicación de HP (1b, grado A)
- La extensión del tratamiento de erradicación a 10 días eleva el porcentaje de erradicación en un 4% y a 14 días, en un 5% a 6% (1a, grado A)
- El esquema IBP + claritromicina + metronidazol es equivalente en cuanto a erradicación al esquema IBP + amoxicilina + claritromicina (1a, grado A)

#### **En cuanto a las áreas de baja prevalencia de resistencia antibiótica a claritromicina (menor a 20 %) se sugieren:**

- **IBP doble dosis + claritromicina 500 mg cada 12 h + amoxicilina 1g cada 12 h por 10 a 14 días, o**
- **Cuádruple con bismuto si está disponible (IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 8 h + tetraciclina 500 mg cada 8 h o doxiciclina 100 mg cada 12h + subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h por 10 a 14 días; 1a, grado A), o**

- Esquema concomitante o cuádruple sin bismuto (IBP doble dosis + claritromicina 500 mg cada 12 h + amoxicilina 1g cada 12 h + metronidazol 500 mg cada 8h por 10 a 14 días)

**En cuanto a la alta prevalencia de resistencia antibiótica a claritromicina (mayor a 20%) se sugieren los esquemas:**

- **Cuádruple con bismuto si está disponible (IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 8 h + tetraciclina 500 mg cada 8 h o doxiciclina 100 mg cada 12 h + subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h por 10 a 14 días; 1a, grado A) o**
- Esquema cuádruple secuencial sin bismuto (IBP doble dosis + amoxicilina 1 g cada 12 h por 5 días y IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 8 h + claritromicina 500 mg cada 12 h por 5 días), o
- Concomitante (cuádruple sin bismuto) IBP doble dosis + amoxicilina 1 g cada 12 h + metronidazol 500 mg cada 8 h + claritromicina 500mg cada 12 h por 10 a 14 días)

La terapia cuádruple con bismuto (IBP + bismuto + 2 antibióticos: amoxicilina + claritromicina o metronidazol + tetraciclina) puede ser más barata y más fácil de ingerir que la terapia triple, con tasas de erradicación equivalentes o superiores. La tetraciclina también es un medicamento eficaz contra HP y se la puede recomendar en los regímenes de erradicación; no sólo es eficaz contra HP, sino que tiene además baja resistencia y es barata. Sin embargo, el bismuto no está disponible en todos los países; en Argentina no forma parte del Programa Médico Obligatorio. En las conclusiones del consenso Maastricht III se concluyó que las tasas de erradicación y los intervalos de confianza para la terapia cuádruple basada en bismuto y la terapia triple estándar son en términos generales similares y que la terapia basada en bismuto es considerablemente más barata que varias de las otras opciones. Sin embargo, se advierte que:

- se ha partido del supuesto que el subsalicilato de bismuto y el subcitrate de bismuto coloidal son equivalentes
- son mal absorbidos (inferior a 1%)
- no se conoce el mecanismo de acción
- en la década del 1970, las sales de bismuto se acompañaron de neurotoxicidad con altas dosis durante periodos prolongados; esto ha llevado a que las terapias con bismuto hayan sido desterradas de algunos países, como Francia y Japón

### Regímenes de Segunda Línea

En cuanto a las áreas de baja prevalencia de resistencia antibiótica a claritromicina (menor a 20%), se sugiere:

- **IBP doble dosis + amoxicilina 1 g cada 12 h + levofloxacin 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días, o**
- **cuádruple con bismuto si está disponible (IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 8 h + tetraciclina 500 mg cada 8 h o doxiciclina 100 mg cada 12 h + subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h por 10 a 14 días; 1a, grado A)**

En cuanto a la alta prevalencia de resistencia antibiótica a claritromicina (mayor a 20%), se sugiere:

- **IBP doble dosis + amoxicilina 1 g cada 12 h + levofloxacin 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días, o**
- **cuádruple con bismuto si está disponible (IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 8 h + tetraciclina 500 mg cada 8 h o doxiciclina 100 mg cada 12 h + subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h por 10 a 14 días; 5, grado D)**

### Regímenes de Tercera Línea (Baja y Alta Resistencia a claritromicina)

En Argentina existe falta de disponibilidad de furazolidona y rifabutina, al tiempo que no se dispone de evidencia clara sobre la terapia de tercera línea. Por lo tanto, se sugiere evaluar adherencia al tratamiento erradicador y si hay uso de drogas genéricas. Si no hubo adecuado cumplimiento se propone repetir segunda línea de tratamiento por 14 días. Si existe buena adherencia se podría intentar realizar **cuádruple esquema (IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 8 h + tetraciclina 500 mg cada 8 h o doxiciclina 100 mg cada 12 h + subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h por 10 a 14 días)**.

La opción de IBP doble dosis + furazolidona 200 mg cada 12 h + levofloxacin 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días no está disponible en Argentina. En los casos en que se halla utilizado de primera línea a la claritromicina y segunda línea un cuádruple esquema con bismuto, se puede indicar como tercera línea un triple esquema con levofloxacin. En el caso de fallo de tercera línea debe evaluarse si realmente es imprescindible realizar erradicación según el cuadro clínico del paciente si fuere necesario; si existe disponibilidad debería realizarse test de susceptibilidad antibiótica con cultivo de HP a partir de biopsias gástricas (no disponible en Argentina).

### Alérgicos a Penicilina

#### Regímenes de primera línea:

- En áreas de baja prevalencia de resistencia a claritromicina (menor a 20%) se sugiere IBP doble dosis + claritromicina 500 mg cada 12 h + metronidazol 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días.
- En cuanto a la alta prevalencia de resistencia a claritromicina (mayor a 20%) se sugiere cuádruple esquema con bismuto si está disponible (IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 8 h + tetraciclina 500 mg cada 8 h o doxiciclina 100 mg cada 12 h + subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h por 10 a 14 días), o bien IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 12 h + tetraciclina 500 mg cada 8 h por 10 a 14 días

#### Regímenes de segunda línea:

- En áreas de baja prevalencia de resistencia a claritromicina (menor a 20%) se sugiere IBP doble dosis + claritromicina 500 mg cada 12 h + levofloxacina 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días.
- En cuanto a las áreas de alta prevalencia de resistencia a claritromicina (más de 20%) se sugiere IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 12 h + levofloxacina 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días

### Erradicación en Áreas con Bajos Recursos

En áreas de alta prevalencia con recursos limitados, se puede hacer un intento de erradicación de HP en condiciones clínicas apropiadas. Dado el alto costo de los medicamentos, pueden utilizarse alternativas a las combinaciones de triple terapia con IBP, utilizando formulaciones genéricas como furazolidona. Se agrega que, en el mundo, se está haciendo cada vez más frecuente el uso de formas genéricas de IBP (tabla 4).

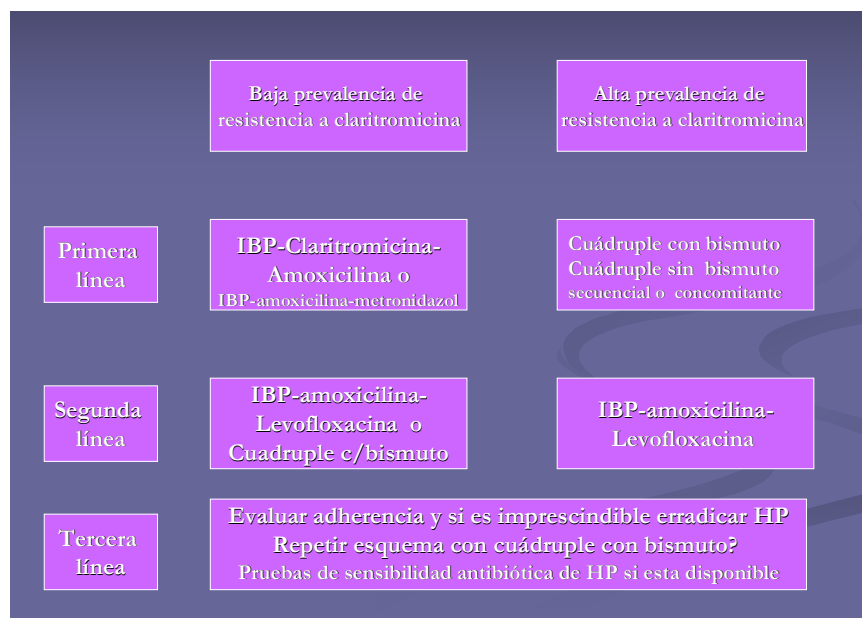
La furazolidona tiene lugar en el régimen de tratamiento de HP en los países en desarrollo con alta prevalencia de HP y recursos limitados. Se destaca que es la droga con el costo más bajo entre los medicamentos anti-HP, es eficaz y tiene tasas bajas de resistencia. Sin embargo, aunque ha sido recomendada como opción alternativa por las Conferencias de Consenso Latinoamericano (2000), el Segundo Consenso Brasileño (2005), las propuestas de la OMGE (2006) y el Tercer Consenso Chino (2008), se admite que no se conoce su mecanismo de acción. Además, se vincula con posibles efectos genotóxicos y carcinogénicos en animales. El fármaco ya no se encuentra disponible en Estados Unidos y la Unión Europea.



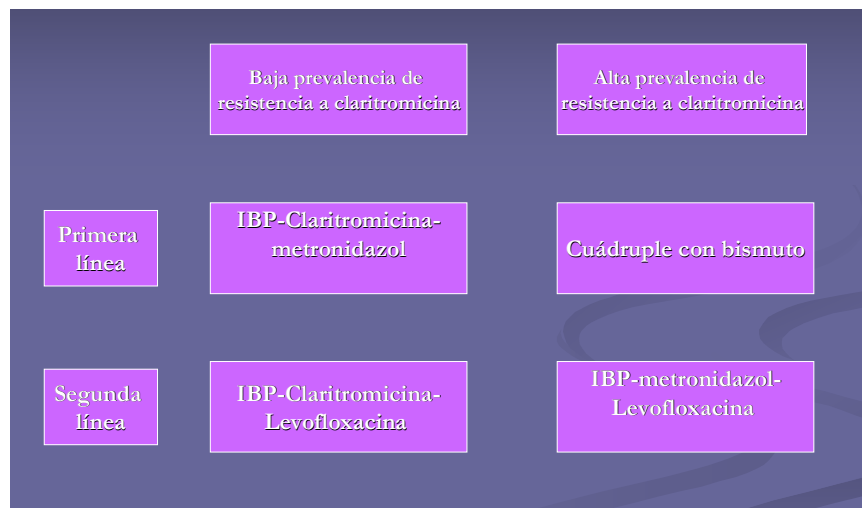
**Regímenes Alternativos de Erradicación para Reducir Costos (Tabla 4)**

Regímenes alternativos	Recomendado por
<ul style="list-style-type: none"> <li>7 o 10 días de duración en vez de 14 días para la terapia triple estándar</li> </ul>	Maastricht III
<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia cuádruple en vez de triple (Si se dispone de bismuto)</li> </ul>	Maastricht III
<ul style="list-style-type: none"> <li>IBP + furazolidona + tetraciclina (Opción de bajo costo)</li> </ul>	Consenso Brasileño y Latinoamericano
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rabeprazol + levofloxacina + furazolidona</li> </ul>	Coelho y col., Aliment Pharmacol Ther 2005;21:783–7
<ul style="list-style-type: none"> <li>Furazolidona + amoxicilina + omeprazol + citrato de bismuto</li> </ul>	Darian (Irán)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Furazolidona + amoxicilina + omeprazol</li> </ul>	Massart (Irán)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Furazolidona + lansoprazol + claritromicina</li> </ul>	Coelho y col., Aliment Pharmacol Ther 2003;17:131–6
<ul style="list-style-type: none"> <li>IBP + rifabutina + amoxicilina</li> </ul>	Xia y col., Expert Opin Pharmacother 2002;3:1301–11 Guías del Segundo Consenso Asia-Pacífico para la Infección por <i>Helicobacter pylori</i>

**Erradicación de HP según Resistencia a Claritromicina**



### Esquemas de Erradicación en Alérgicos a Penicilina



### Prevención de Cáncer Gástrico

- El riesgo de cáncer gástrico es influenciado por factores de virulencia bacterianos, pero no hay marcadores recomendados en la práctica médica para determinarlos (1a, grado A). Los factores patogénicos bacterianos más importantes son los polimorfismos de expresión de *CagA* y *VacA*.
- La infección por HP es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer gástrico y su eliminación es la estrategia más prometedora para reducir su incidencia (1a, grado A). Es un factor esencial en el 71% a 95% de todos los cánceres gástricos.
- La influencia de los factores ambientales está subordinada al efecto de la infección por HP (1a, grado A). Existe fuerte evidencia para el tabaquismo como factor de riesgo y el adenocarcinoma gástrico cardial, no así con el cáncer no cardial.
- El cáncer gástrico es raro en ausencia de gastritis crónica (2b, grado A)
- La extensión y severidad de la gastritis asociada con atrofia y metaplasia intestinal tienen relación con el cáncer gástrico (2b, grado A). La infección por HP en pacientes con atrofia y metaplasia intestinal aumenta 5 a 6 veces el riesgo de cáncer gástrico, 15 veces el de pangastritis y 34 veces el de la gastritis a predominio corporal.
- La erradicación controla la respuesta inflamatoria y disminuye o anula la progresión de la atrofia y, en ciertos casos, podría revertir la atrofia (1a, grado A), sobre todo a nivel de cuerpo. En cambio, la metaplasia es irreversible.
- La erradicación de HP reduce el riesgo de cáncer gástrico (1c, grado A). En comunidades de alto riesgo de cáncer gástrico, la erradicación preventiva es costo-efectiva (3, grado B)

- El *screening* de “testear y tratar” debe ser realizado en pacientes de alto riesgo (2c, grado A)
- El riesgo de cáncer gástrico puede reducirse más efectivamente con la erradicación antes del desarrollo de condiciones preneoplásicas (1a, grado A)
- Los *tests* serológicos validados para HP y los marcadores de atrofia (como los pepsinógenos) son los mejores métodos no invasivos en pacientes de alto riesgo de cáncer gástrico (1a, grado A)
- La estratificación de riesgo de pacientes con lesiones premalignas debe ser basada en la severidad y localización de las lesiones (2b, grado B)
- Las lesiones preneoplásicas deben ser seguidas endoscópicamente; todavía no se consensuó el tiempo ni el intervalo de seguimiento (2c, grado A)

**La erradicación de HP debe ser realizada en**

- Pacientes con familiares de 1er grado con cáncer gástrico
- Pacientes con antecedentes de cáncer gástrico ya tratados endoscópicamente o con gastrectomía subtotal
- Pacientes con pangastritis severa, gastritis a predominio corporal y severa atrofia
- Pacientes con gastritis crónica con inhibición ácida con IBP > 1 año
- Pacientes con alto riesgo ambiental (tabaquismo severo, trabajo en minas, alta exposición al carbón, cuarzo o cemento)
- Pacientes HP+ con miedo al cáncer gástrico

Niveles de evidencia entre 1 y 4.

**La erradicación de HP para prevenir cáncer gástrico debe ser direccionada a los pacientes de alto riesgo (1c, grado A)**

**Seguimiento Endoscópico de Lesiones Preneoplásicas**

**Cuando existe diagnóstico de anemia perniciosa + gastritis autoinmune tipo A**

**Signos histológicos y serológicos de atrofia total gástrica con hipo o aclorhidria**

**Diagnóstico y resección de adenoma gástrico**

El seguimiento recomendado es para la atrofia moderada a severa es con intervalos de 2 a 3 años y de 3 a 6 meses en displasia gástrica



### **Conclusiones**

HP se encuentra en más de la mitad de la población mundial. Su prevalencia muestra una alta variabilidad según la región geográfica, etnia, raza, edad, y factores socioeconómicos siendo alta en países en desarrollo y más baja en el mundo desarrollado. Aunque en los últimos años se ve una baja de la prevalencia mundial de HP en el mundo, la infección por HP constituye un problema de salud pública.

El 15% a 20% de los portadores de HP presentarán úlcera péptica (es un factor independiente para su desarrollo). Además, el 1% de los pacientes presentarán cáncer gástrico, con variaciones regionales; la infección incrementa 2 a 6 veces la probabilidad de linfoma MALT, en comparación con la población general.

HP se debe tener en cuenta en otras patologías asociadas, como dispepsia no estudiada en regiones de alta prevalencia de infección, dispepsia funcional, púrpura trombocitopenica idiopática, anemia ferropénica de causa inexplicable y déficit de vitamina B12.

La estrategia de “testear y tratar” es apropiada para la dispepsia no estudiada en poblaciones de alta prevalencia de HP (mayor a 20%; 1a, gradoA). El test más utilizado para “testear y tratar” es la prueba del aire espirado y se utiliza en pacientes jóvenes sin signos de alarma y en grupos de alto riesgo de cáncer gástrico.

Para elegir un esquema erradicación se debe tener en cuenta, sobre todo, la resistencia antibiótica y las alergias medicamentosas, explicando al paciente la importancia de la adherencia al tratamiento para evitar fallas terapéuticas. Si bien en Argentina los últimos datos de resistencia a claritromicina son de 24% (2006), el esquema de primera línea sugerido en Latinoamérica es el triple clásico con IBP + claritromicina + amoxicilina.

#### **Régimen de Primera Línea:**

- en áreas de baja prevalencia de resistencia a claritromicina (< 20%): IBP doble dosis + claritromicina 500 mg cada 12 h + amoxicilina 1 g cada 12 h por 10 a 14 días
- ante alta prevalencia de resistencia antibiótica a claritromicina (> 20%): cuádruple con bismuto si está disponible (IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 8 h + tetraciclina 500 mg cada 8 h o doxiciclina 100 mg cada 12 h + subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h por 10 a 14 días; 1a, grado A)

### Régimen de Segunda Línea:

- en áreas de baja prevalencia de resistencia a claritromicina (< 20%): IBP doble dosis + amoxicilina 1 g cada 12 h + levofloxacina 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días
- ante alta prevalencia de resistencia a claritromicina (> 20%) se sugiere IBP doble dosis + amoxicilina 1 g cada 12 h + levofloxacina 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días

### Régimen de Tercera Línea (Baja y Alta Resistencia a Claritromicina)

- Intentar nuevo esquema según adherencia:
  - o Mala adherencia: repetir segunda línea
  - o Buena adherencia: intentar cuádruple con bismuto si está disponible (IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 8 h + tetraciclina 500 mg cada 8 h o doxiciclina 100 mg cada 12 h + subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h por 10 a 14 días)

### Alérgicos a Penicilina

- Regímenes de primera línea:
  - o En áreas de baja prevalencia de resistencia a claritromicina (< 20%): IBP doble dosis + claritromicina 500 mg cada 12 h + metronidazol 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días
  - o En áreas de alta prevalencia de resistencia a claritromicina (> 20%): cuádruple con bismuto si está disponible (IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 8 h + tetraciclina 500 mg cada 8 h o doxiciclina 100 mg cada 12 h + subcitrate de bismuto 120 mg cada 6 h por 10 a 14 días)
- Regímenes de segunda línea:
  - o En áreas de baja prevalencia de resistencia a claritromicina (< 20%): IBP doble dosis + claritromicina 500 mg cada 12 h + levofloxacina 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días
  - o En áreas de alta prevalencia de resistencia a claritromicina (> 20%): IBP doble dosis + metronidazol 500 mg cada 12 h + levofloxacina 500 mg cada 12 h por 10 a 14 días

El control de la erradicación se hace con *test* del aire espirado evitando la toma de IBP o antagonistas H<sub>2</sub> (2 semanas previas) y antibióticos (4 semanas previas)



**Indicaciones de Erradicación (Recomendación Grado A)**

**Historia de úlcera péptica o antes de comenzar con tratamiento con AINE (1b)**

**Úlceras gastroduodenales complicadas o no, asociadas a AINE o AAS (1b)**

**MALT (1a)**

**Dispepsia no estudiada en regiones de alta prevalencia de HP (1a)**

**Dispepsia funcional (1a)**

**Púrpura trombocitopenica idiopática (1a)**

**Anemia ferropénica de causa inexplicable (1a)**

**Déficit de vitamina B<sub>12</sub> (1a)**

**Voluntad del paciente (5)**

**Indicaciones de Erradicación para Prevención de Cáncer Gástrico (Sujetos de Alto Riesgo)**

**Niveles Variables de Evidencia (1 a 4)**

**Pacientes con familiares de 1 grado cáncer gástrico**

**Pacientes con antecedentes de cáncer gástrico ya tratados endoscópicamente o con gastrectomía subtotal**

**Pacientes con pangastritis severa, gastritis a predominio corporal y severa atrofia.**

**Pacientes con gastritis crónica con IBP por más de 1 año**

**Pacientes con alto riesgo ambientales (tabaquista severo; alta exposición a carbón, cuarzo, cemento; trabajo en minas)**

**Pacientes HP+ con miedo al cáncer gástrico**





## **Bibliografía**

### Guías Base:

1. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. OMGE 2010:1-14.
2. The European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report.2012.
3. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. 2007
4. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. 2013

### Otras Citas:

1. Fialho AB, Braga-Neto MB, Guerra EJ, Fialho AM, Fernandes KC, Sun JL, Takeda CF, Silva CI, Queiroz DM, Braga LL. Low prevalence of H. pylori infection in HIV-positive patients in the northeast of Brazil. BMC Gastroenterol. 2011;19;11:13.
2. Malik R, Guleria K, Kaur I, Sikka M, Radhakrishnan G. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy – A pilot study. Indian J Med Res 2011,134:224-231
3. Bhattarai S, Agrawal S,Rijal A, Majhi S, Pradhan B, Dhakal SS.The Study of Prevalence of Helicobacter Pylori in Patients with Acne Rosacea. Katmandu University Medical Journal 2012,10(4):49-52.
4. Sonnenberg A. Review article: historic changes of Helicobacter pylori-associated diseases. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 329–342.
5. Lv FJ, Luo XL, Meng X, Jin R, Ding HG, Zhang ST. A low prevalence of H pylori and endoscopic findings in HIV-positive Chinese patients with gastrointestinal symptoms. World J Gastroenterol. 2007;13(41):5492-6.
6. 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;347:1-14.
7. Kalach N, Desramé J, Bonnet C, Commegeille P, Couturier D, Chaussade S, Hance P, Dupont C, Raymond R. Helicobacter pylori Seroprevalence in Asymptomatic Pregnant Women in France. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 2002,9(3): 736–737.
8. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):449-90.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012;61(5):646-64.

10. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, Castro-Fernández M, Dominguez-Muñoz E, Elizalde JI, Forné M, Gené E, Gomollón F, Lanás Á, Martín de Argila C, McNicholl AG, Mearin F, Molina-Infante J, Montoro M, Pajares JM, Pérez-Aisa A, Pérez-Trallero E, Sánchez-Delgado J. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(5):340-74
11. Kim JS, Kim BW, Ham JH, Park HW, Kim YK, Lee MY, Ji JS, Lee BI, Choi H. Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Korea: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver*. 2013;7(5):546-51.
12. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62(5):676-82.
13. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, Logan RF, Ford AC, Elliott C, McNulty C, Wilson S, Hobbs FD. *Helicobacter pylori* test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ*. 2008;336(7645):651-4.
14. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359:14–22.
15. Boixeda de Miquel D, Vázquez Romero M, Vázquez Sequeiros E, Foruny Olcina JR, Boixeda de Miquel P, López San Román A, Alemán Villanueva S, Martín de Argila de Prados C. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98(7):501-9.
16. Olmos M, Araya V, Pskorz E, Quesada EC, Concetti H, Perez H, Cahn P. Coinfection: *Helicobacter pylori*/human immunodeficiency virus. *Dig Dis Sci*. 2004;49(11-12):1836-9.
17. Vakil N, Megraud F. Eradication Therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:985–1001.
18. Hatakeyama M, Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005; 96: 835–843.
19. Thukral C, Wolf JL. Therapy insight: drugs for gastrointestinal disorders in pregnant women. *Gastroenterology and Hepatology* 2006;3(5):256-266.
20. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808–1825.
21. Mégraud F, Corti R. Resistencia bacteriana del *Helicobacter pylori* en el mundo en el año 2009. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:282-290.
22. Buzás GM. First-line eradication of *Helicobacter pylori*: are the standard triple therapies obsolete? A different perspective. *World J Gastroenterol*. 2010;16(31):3865-70.



23. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, Dominguez RL, Ferreccio C, Herrero R, Lazcano-Ponce EC, Meza-Montenegro MM, Peña R, Peña EM, Salazar-Martínez E, Correa P, Martínez ME, Valdivieso M, Goodman GE, Crowley JJ, Baker LH. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet*. 2011;378(9790):507-14.
24. Mégraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(11):1333-43.
25. Gisbert JP. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection 2012. *Gastroenterology Research and Practice* 2012 :1-12.