



PROGRAMA DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Actualización en Medicina en tiempos de COVID-19

04

Enfermedad ácido péptica:
Qué hay de Nuevo 2021

William Otero R MD FAGA, FACP ⁽¹⁾, Hernando Marulanda ⁽²⁾, Lina Otero ⁽³⁾.

- (1). Profesor Titular de Medicina, Coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Expresidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología, Expresidente Capítulo Central Asociación Colombiana de Medicina Interna. Gastroenterólogo Centro de gastroenterología y Endoscopia, Bogotá Colombia
- (2). Docente de Gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Gastroenterólogo, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá Colombia.
- (3). Gastroenteróloga Universidad Nacional de Colombia, Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá Colombia.

INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo, se revisará el concepto de enfermedad ácido péptica, la importancia y mecanismo de acción de los inhibidores de bomba de protones (IBP), la evidencia sobre sus efectos adversos graves o temidos y finalmente el diagnóstico y manejo de dos entidades altamente prevalentes en la población mundial como son la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la infección por *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*).

ENFERMEDAD ÁCIDO PÉPTICA

La "enfermedad ácido péptica", es una expresión utilizada para referirse a las entidades cuya patogénesis está relacionada fundamentalmente con un imbalance entre los mecanismos de defensa del esófago, el estómago y el duodeno, versus "el ácido y la pepsina" (1), figura 1.

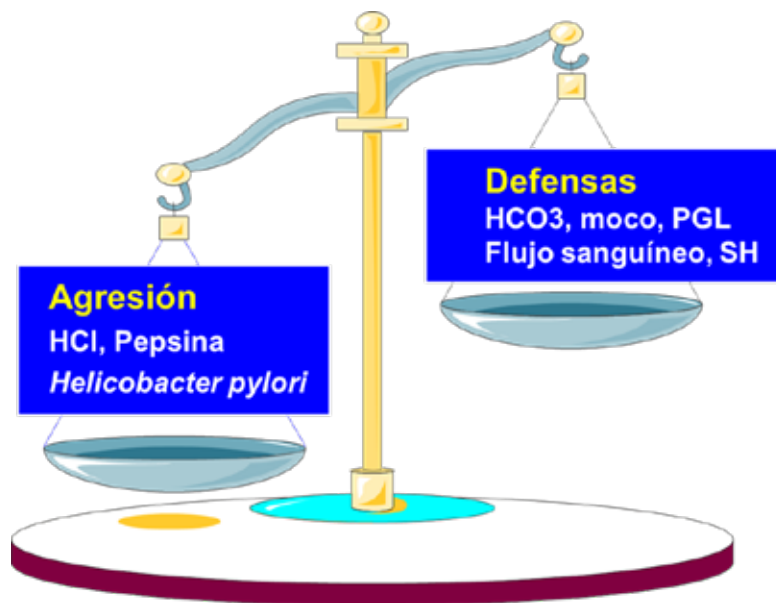


Figura 1. Fisiopatología de la "enfermedad ácido péptica".

HCl: ácido clorhídrico, HCO₃: bicarbonato, PGL: prostaglandinas, SH: sulfidril

De esta manera, "enfermedad ácido péptica", no es una designación específica para una entidad única, sino que es una "sombrija" que cubija diferentes enfermedades, las cuales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Enfermedades ácido-pépticas

Entidades Clínicas
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Úlceras pépticas por anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) o aspirina
Úlceras por <i>H. Pylori</i>
Úlceras pépticas idiopáticas
Dispepsia funcional
Síndrome de Zollinger Ellison
Úlceras por estrés

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) representan uno de los avances más importantes de la farmacología en las últimas décadas fundamentalmente por haber contribuido a disminuir notablemente las hospitalizaciones y mortalidad por complicaciones del tracto digestivo superior y son los medicamentos de elección para el tratamiento de las enfermedades ácido pépticas (1). Sin estos medicamentos, los pacientes con ERGE tendrían mayor deterioro de la calidad de vida.

Estos medicamentos son los más prescritos en gastroenterología y están entre los cinco más vendidos en Estados Unidos (USA) (2). En ese país, las ventas anuales superan 7000 millones de dólares y a nivel mundial 13 mil millones, sin incluir las ventas libres sin prescripción médica (3,4). El omeprazol fue el primer IBP desarrollado (1985) y está en la lista de medicamentos esenciales de la OMS (5).

Efecto de inhibidores de bomba de protones.

Los IBPs son medicamentos potentes y altamente selectivos de la enzima H^+, K^+ -adenosintrifosfata (ATPasa), localizada en la célula parietal del estómago (6). Esta enzima cataliza el paso final en la secreción de ácido clorhídrico en respuesta a estímulos neurocrinos, paracrinos y endocrinos (7). Estos, estimulan sus respectivos receptores localizados en la membrana basolateral de la célula parietal y responden a la estimulación de la acetilcolina, histamina y la gastrina (8). La gastrina es un potente activador de las células enterocromafines que liberan histamina, la cual, activa el receptor localizado en la superficie basolateral de la célula parietal (9). El paso final en la secreción de ácido gástrico es la activación de la enzima H^+, K^+ ATPasa, comúnmente referida como la bomba de protones (10). La bomba de protones intercambia los iones de hidrógeno intracelulares por iones de potasio luminales para mantener así la electroneutralidad intracelular

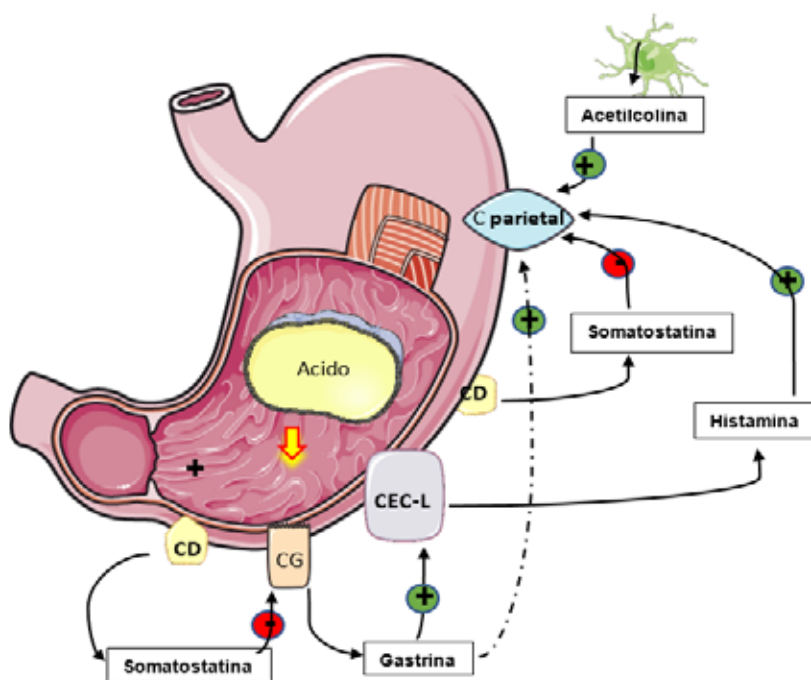


Figura 2. Fisiología de la secreción ácida

Tomado y modificado de Helgadottir H, Int J Mol
Tomado y modificado de referencia 13.

(11). La estimulación de la enzima H^+ , K^+ ATPasa es la vía final común para la secreción ácida (12). En la figura 2, se muestran los mecanismos de la secreción normal de ácido (13).

Los antagonistas de los receptores de histamina tan solo bloquean uno de los primeros pasos de la secreción ácida (14), esto explica su ineficacia en lograr aumentar el pH intragástrico en los niveles requeridos (15). Por el contrario, los IBPs bloquean la vía final común (16), se unen covalentemente a las bombas de protones activas en las células parietales, evitando la secreción de ácido y por tanto elevando el pH intragástrico (17). De esta manera se inhibe la retroalimentación negativa mediada por la somatostatina en la liberación de gastrina por las células G antrales (CG), lo que conduce a hipergastrinemia (18). La gastrina ejerce un efecto trófico sobre la mucosa del estómago, causando hiperplasia de células enterocromafines (CEC-L) (19). Los alimentos estimulan la secreción ácida, activando el 80% de las células parietales, por lo cual, los IBPs idealmente deben administrarse 30 minutos antes de las comidas (20). Las bombas son resintetizadas en 36-90 horas (20).

Los IBPs son prodrogas, tienen cubierta entérica que se degrada y libera el medicamento en la segunda porción del duodeno, de ahí se absorbe y van a la circulación sistémica y cuando las bombas de protones se activan y producen ácido clorhídrico, los IBPs ingresan a su canículo secretor (21). Los IBPs, químicamente son bases débiles y se concentran en el sitio más ácido de la economía, como es el canalículo de las células parietales del estómago (22). En ese sitio son "protonados" y se convierten en "sulfenamida", que es la sustancia activa, la cual se liga a residuos de cisteína de la subunidad alfa de la célula parietal (22). Todos los IBP se unen a la cisteína 813 y cada uno se une a una segunda cisteína (Omeprazol a la 882, lansoprazol a la 321, pantoprazol a 892, etc) (22,23). Su vida media es cerca de 1 hora, pero la duración de la inhibición del ácido es de aproximadamente 48 horas por su acción irreversible sobre la H^+ , K^+ ATPasa (21). No todas las bombas se activan simultáneamente, la máxima supresión de la secreción ácida se logra después de cinco días (22). En la figura 3, se muestran los mecanismos básicos de acción de los IBPs.

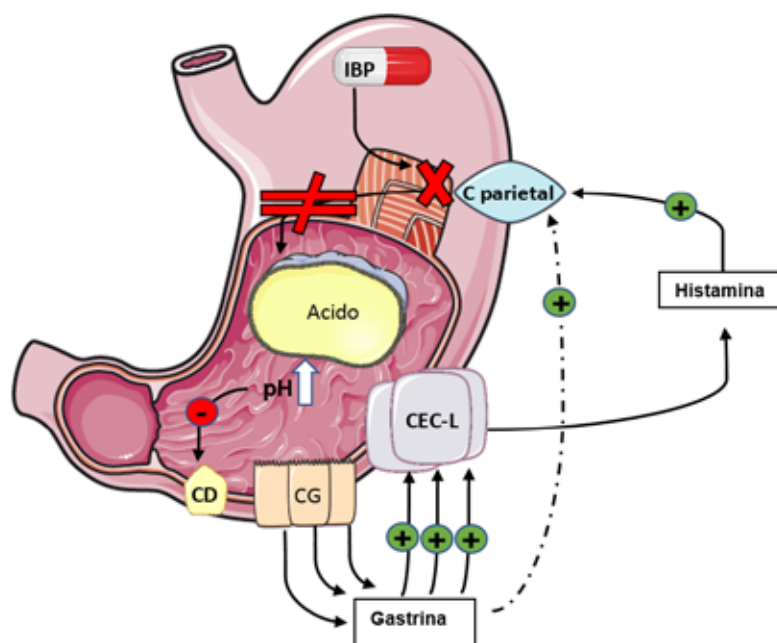


Figura 3. Mecanismo de acción y efectos de los IBPs

Tomado y modificado de referencia 13.

Los IBPs son clasificados como de primera generación (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) los cuales son metabolizados en la enzima CYP2c19 del citocromo P450 y de segunda generación (esomeprazol y rabeprazol), que no son metabolizados en ese sistema enzimático (23). Con base en el polimorfismo genético del CYP 2C19, las personas se clasifican como metabolizadores lentos o pobres, intermedios, rápidos y ultrarápidos (23, 25). En los pacientes metabolizadores rápidos, las dosis convencionales de los IBPs de primera y segunda generación pueden ser menos eficaces en la erradicación de *H. Pylori* (26) y el control de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (27). Los IBP de tercera generación son los inhibidores competitivos de potasio (P-CABS), como el vonoprazan y el tegoprazan (28-30), los cuales a diferencia de los de primera y segunda generación, no son prodrogas, se unen competitivamente de manera reversible al sitio de unión del potasio en la ATPasa y la máxima inhibición de ácido se logra inmediatamente con la primera dosis (31). Se concentran 100.000 veces más en el espacio canalicular de la célula parietal que en la sangre,

en contraste con 1000 veces la concentración de los IBPs de primera y segunda generación (32). Se consideran los IBPs más eficaces desarrollados hasta el momento (33), pero aún no están disponibles en occidente. Vonoprazan se comercializa en Japón, Filipinas, Singapur, Tailandia y Malasia y el Genoprazan en Corea del Sur. Este año, 2020, se iniciarían los primeros estudios en Estados Unidos y en Europa, pero no fue posible por la pandemia de Covid-19.

SEGURIDAD DEL USO DE IBPS A LARGO PLAZO

Desde su introducción en la medicina clínica, en la década de los 80s, los IBPs han sido considerados medicamentos seguros, estimándose que menos de 1-2% de los pacientes presentan náuseas, cefalea, dolor abdominal, o diarrea que obliguen a suspenderlos (34). Sin embargo, en la última década han surgido preocupaciones por la aparición de informes reiterados sobre efectos adversos serios de los IBPs, cuando se administran por largos períodos (34). Los efectos adversos serios, frecuentemente imputados a los IBPs, se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Efectos adversos atribuidos al uso prolongado de los IBPs

Neumonía
Infección por <i>Clostridioides difficile</i>
Infarto agudo del miocardio
Mortalidad aumentada de origen cardiovascular
Osteoporosis
Fracturas óseas
Deficiencias nutricionales
Cáncer gástrico
Demencia
Insuficiencia renal crónica

Diversas alteraciones fisiopatológicas, han sido destacadas, como causantes o contribuyentes para los diversos efectos indeseables de los IBPs, entre las cuales sobresalen las siguientes (35).

Hipoclorhidria: efecto directo de la supresión ácida, se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones (36), fracturas en pacientes con osteoporosis (37), mal absorción de nutrientes y vitaminas con repercusiones hematológicas y neurológicas (38).

Idiosincrática: son efectos secundarios impredecibles. El más relevante es la insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica, secundaria a nefritis intersticial (39).

Interacción farmacocinética: Está relacionada con los efectos sobre el citocromo P450 (CYP450) y sus posibles interacciones medicamentosas (40). La combinación más estudiada es el uso concomitante con clopidogrel, ante la posibilidad de interacción con su metabolito activo que genera mayores desenlaces cardiovasculares graves (41) el resultado de extensas investigaciones y robusta evidencia científica ha desestimado dicha asociación con cualquier IBP (42).

Hipergastrinemia: Sus implicaciones están relacionadas con los efectos tróficos de la gastrina provocando la formación de pólipos gástricos (44). Es discutido si pudiera inducir cáncer gástrico o si actúa como un cofactor, que desencadenan cambios premalignos. Esta asociación hasta la fecha no se ha demostrado con rigor científico (45,46). Un tema en particular,

que actualmente es foco de investigación es la alteración que generan sobre la microbiota intestinal (47). Un metanálisis que incluyó 26 estudios observacionales, con 29382 pacientes, describe un aumento del 74% (OR 1.74; IC del 95%, 1.40-2.16) en el riesgo de sobrecrecimiento bacteriano, e infección por Enterobacterias y enterococos resistentes a la vancomicina (48).

No obstante que existan mecanismos potenciales que podrían explicar algunos efectos adversos serios de los IBPs, los principales datos sobre los "efectos nocivos" de los IBPs, han sido obtenidos de bases de datos, analizadas con propósitos administrativos y reclamaciones (1,4,8). En ese tipo de información, no es posible identificar factores de confusión escondidos, son estudios retrospectivos, no hay aleatorización y no se pueden comparar los expuestos y no expuestos a los IBPs (1,4,8). Adicionalmente los estudios observacionales frecuentemente disparan falsas alarmas especialmente cuando la fuerza de la asociación es baja (en estudios de casos y controles OR menor a 3 y en estudios de cohorte RR menor a 2) (49). Muchos expertos coinciden en que, hasta el momento para la mayoría de ellos, sólo se ha encontrado asociación, pero no se ha demostrado causalidad (50-54).

La demostración de la causalidad requiere el cumplimiento de diversas circunstancias, muchas de las cuales fueron magistralmente descritas por Sir Bradford Hill hace más de medio siglo (55). En la tabla 3, se muestran los criterios que Bradford Hill consideró importantes para atribuir a un factor de riesgo una consecuencia.

Tabla 3. Criterios de causalidad de Bradford Hill

Criterio	Comentario
Analogía:	<i>Exposiciones similares producen el efecto que se está estudiando</i>
Gradiente biológico:	<i>A mayor exposición mayor incidencia del efecto. Sin embargo, es posible que la sola presencia del factor de riesgo desencadene el efecto</i>
Coherencia:	<i>El hallazgo no contradice lo demostrado</i>
Especificidad	<i>Otras causas potenciales del efecto no están presentes y por lo tanto el potencial factor de riesgo sería la única causa posible del efecto o la consecuencia que se está estudiando</i>
Temporalidad:	<i>El potencial agente causal, debe estar presente antes del efecto</i>
Fuerza de la asociación	<i>Magnitud del OR (Odds ratio) y del RR (riesgo relativo).</i>
Consistencia	<i>Los hallazgos coherentes son encontrados por diferentes investigadores en diferentes lugares y con diferentes muestras. En todas las investigaciones los resultados son similares</i>
Plausibilidad biológica	<i>Es básicamente la fisiopatología o los mecanismos por los cuales los factores de riesgo inducen o producen un efecto. Sin embargo, este criterio puede no estar presente ya que la fisiopatología es incompleta y lo más frecuente es que no se tengan las explicaciones para todas las alteraciones observadas en medicina y en las ciencias. Lo más frecuente en biología es que se observe un efecto y por el momento no se tenga la explicación definitiva de los mecanismos subyacentes que expliquen el problema</i>
Experimento clínico	<i>Evidencia definitiva. Es la forma más rigurosa para demostrar la causalidad o etiología</i>

En la tabla 4, se muestran algunos de los datos más importantes sobre el comportamiento de los efectos adversos y algunos criterios de Bradford Hill (55).

Tabla 4. Efectos adversos atribuidos a los IBPs

Efecto adverso	Plausibilidad biológica	Fuerza de la asociación OR	Consistencia de la asociación
Riesgo de factura	Incierto	Débil <2	Contradictoria
Deficiencia de B12	Hipoclorhidria disminuye disociación B12	Desconocido	Contradictoria
Deficiencia de calcio	Hipoclorhidria disminuye liberación de Ca ionizado	Desconocido	Contradictoria
Neumonía	<< HCl favorece bacterias en estómago, broncoaspiración	Débil <2	Contradictoria
Enfermedad renal Crónica	Incierta	Débil <2	Contradictoria
Demencia	Incierta	Débil <2	Contradictoria
Infecciones entéricas	<< HCl evita destrucción de microorganismos	Moderado 2-4	Consistente

Tomado y modificado de referencias 51 y 54.

En la tabla 4, se puede observar que en la mayoría de las publicaciones sobre los diferentes efectos adversos, la asociación de los mismos con IBP es menor de 2 y además no todos los estudios coinciden en los resultados. Esto permite inferir que existen sesgos y variables de confusión no identificadas. Con la calidad de esas investigaciones no se puede afirmar que los IBPs produzcan esas consecuencias (51,54).

Para sortear las diversas debilidades de los diferentes estudios, hay meta-análisis, recientes sobre los efectos adversos más frecuentemente atribuidos a los IBPs. Con respecto a osteoporosis, un reciente metanálisis, no pudo demostrar de manera consistente que los IBPs produzcan pérdida ósea mineral y su conclusión fue que se requieren más estudios (56). En demencia un metanálisis publicado este año, no confirmó que los IBPs están asociados a esta entidad (57). Los informes previos sobre la asociación entre IBPs y esta entidad, probablemente se debe a variables de confusión "escondidas" o no controladas

como son enfermedades cardiovasculares o depresión y los medicamentos utilizados para su tratamiento. La máxima jerarquía de la evidencia, son los ensayos clínicos y recientemente se ha publicado el más importante ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, que incluye pacientes de Latinoamérica (23%) que fue diseñado para determinar la asociación y la causalidad entre pantoprazol y los efectos más frecuentemente atribuidos a los IBPs (44). En este ensayo clínico con más de 53000 pacientes y seguimiento de 3 años, pacientes que recibían ribaroxaban o aspirina, se aleatorizaron a pantoprazol versus placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre pantoprazol y placebo con respecto a efectos adversos (neumonía, infección por *Clostridium difficile*, fracturas, atrofia gástrica, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular, demencia, hospitalizaciones y todas las causas de muerte), excepto para infecciones entéricas (1.4% vs 1%), con un OR de 1.33 (IC95% 1.01-1.75).

En pacientes con insuficiencia renal crónica el omeprazol puede asociarse con progresión de la falla renal, con una HR de 7.34 (IC 95% 3.94-13.71) en quienes los consumen versus quienes no lo hacen (58). Los resultados de este estudio de Brasil, son muy importantes ya que implicarían que en pacientes con insuficiencia renal sería prudente establecer la real necesidad e utilizar IBP y por lo tanto evitar utilizarlos si no hay indicación.

No obstante la mala calidad de la información, tanto en revistas médicas especializadas como en la prensa y televisión, los médicos frecuentemente suspenden o no inician los IBPs incluso en patologías en las cuales son claramente necesarios. En un reciente estudio se encontró que la mayoría de los médicos Internistas piensan que los IBPs tienen múltiples efectos adversos serios y frecuentemente los suspenden incluso en casos con indicaciones correctas (59). Ante

esta situación, realmente alarmante, los expertos consideran que es importante y urgente que los médicos de cuidado primario sean instruidos sobre las indicaciones correctas e incorrectas de los IBPs, así como también enfatizar en que hasta el momento no se ha demostrado que estos medicamentos tengan las consecuencias indeseables, que estudios de mala calidad le han atribuido (60). Por todo lo anterior, es importante enfatizar en la necesidad de gastroprotección para evitar úlceras y sangrado en pacientes con alto riesgo para los mismos (61) tabla 3.

INDICACIONES DE LOS IBPS

Las indicaciones y duración de las prescripciones de los IBPs, tales como períodos cortos, (menor a dos meses), indefinidos y situaciones clínicas en las cuales no están indicados (62,63) se muestran en la tabla 5, 6 y 7. Las prescripciones incorrectas representan del 60% de todas las prescripciones de los IBPs (63).

Tabla 5. Prescripción de los IBPs por períodos cortos (< 2 meses).

<i>Erradicación H. Pylori</i>	Aumenta la concentración y eficacia de los antibióticos (64)
Úlceras pépticas sangrantes	En estas entidades, se utilizan dosis altas de IBP. La dosis actual recomendada es el protocolo de Hong Kong (65). La dosis recomendada es 80 mg IV bolo inicial (Omeprazol, pantoprazol o esomeprazol), seguido de 8 mg/hora en infusión continua, hasta cuando se realice la endoscopia digestiva alta (65).
Úlceras pépticas no sangrantes	
Profilaxis de úlceras de estrés	Hospitalizados en UCI e intubados, TCE severo, quemaduras >30% superficie corporal
Dispepsia funcional	Definida como dolor abdominal > 1 mes con o sin náuseas, vómito, llenura posprandial o llenura precoz, en ausencia de patología estructural evidente a la endoscopia alta o imágenes abdominales según cada caso individual (66)
Esofagitis eosinofílica sin respuesta a IBP	

UCI: unidad de cuidados intensivos, TCE: trauma craneoencefálico, *H. Pylori*:

Tabla 6. Por períodos indefinidos

Esofagitis C y D (Los Ángeles)
Esófago de Barrett
Úlcera péptica idiopática
Profilaxis en consumidores de AINES Anticoagulantes, esteroides, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina
Profilaxis en consumidores de aspirina o clopidogrel
Esofagitis eosinofílica con respuesta positiva a IBP
Enfermedad de Zollinger Ellison

Tabla 7. Patologías sin indicación de IBPs (> 60% prescripciones)

Pancreatitis aguda o crónica	
Cirrosis descompensada	En cirrosis avanzada están contraindicados por el riesgo de predisponer a peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática En pacientes con cirrosis y ligadura de várices, los IBPs disminuyen el riesgo de resangrado y muerte dentro de 30 días de la ligadura (67)
Hospitalizados en sala general	
“Polimedicados”	Pacientes con cuatro o más medicamentos para enfermedades sistémicas

En conclusión, los IBPs son medicamentos esenciales y constituyen el estándar de oro para el manejo de las diferentes patologías “ácido-pépticas”. Los múltiples efectos adversos de los IBPs, no han sido demostrados y hasta el momento solo se han encontrado asociaciones,

pero no causalidad. En la inmensa mayoría no se cumplen los criterios de causalidad de Bradford Hill. Es urgente que los médicos tengan conocimiento de las indicaciones correctas de los IBPs, así como también los escenarios clínicos en los cuales no hay indicación para los mismos.

REFERENCIAS

1. Lanás-Gimeno A, Hijos G, Lanás Á. Proton pump inhibitors, adverse events and increased risk of mortality. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:1043-1053.
2. List of top 50 prescription drugs filled in the US. RetailMeNot Rx Saver. 2018
3. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Intern Med* 2010; 170 : 747 – 8).
4. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How?. *Am J Gastroenterol.* 2018 Apr;113(4):519-528.
5. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Accessed April 19, 2020) January 17, 2019.
6. Chu, S.; Schubert, M.L. Gastric secretion. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2013, 29, 636–641.
7. Lindberg, P.; Brandstrom, A. Wallmark, B.; Mattsson, H.; Rikner, L.; Homann, K.J. Omeprazole: The first proton pump inhibitor. *Med. Res. Rev.* 1990; 10: 1–54.
8. Savarino, V.; Di Mario, F.; Scarpignato, C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol. Res.* 2009; 59: 135–153.
9. Gedda, K.; Scott, D.; Besancon, M.; Lorentzon, P.; Sachs, G. Turnover of the gastric H⁺K⁽⁺⁾-adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion. *Gastroenterology* 1995,109, 1134–1141.
10. Roy, VM, Russell RC, Coy DH. Kastin AJ, et al. Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet* 1974, 2, 1106–1109.
11. Cui G, Waldum HL. Physiological and clinical significance of enterochroman-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J. Gastroenterol.* 2007, 13, 493–496.
12. Abe K, Tani K, Fujiyoshi Y. Conformational rearrangement of gastric H⁺, K⁺-ATPase induced by an acid suppressant. *Nat Commun* 2011; 2:155.
13. Helgadóttir H, Björnsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5469.
14. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2616 -2620.
15. Hedenström, H., Alm, C., Kraft, M. and Grahnén A. Intra-gastric pH after oral administration of single doses of ranitidine effervescent tablets, omeprazole capsules and famotidine fast-dissolving tablets to fasting healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1137-1141.

16. Junghard O, Hassan-Alin M, Hasselgren G. The effect of the area under the plasma concentration vs time curve and the maximum plasma concentration of esomeprazole on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:453-458.
17. Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:963-978.
18. Bakke, I.; Qvigstad, G.; Sandvik, A.K.; Waldum, H.L. The CCK-2 receptor is located on the ECL cell, but not on the parietal cell. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001, 36, 1128–1133.
19. Bloom SR, Mortimer CH, Thorner MO, Besser GM, Hall R, Gomez-Pan A, Roy VM, Russell RC, Coy DH, et al. Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet* 1974; 2:1106–1109.
20. Hatlebakk, J.G.; Katz, P.O.; Camacho-Lobato, L.; Castell, D.O. Proton pump inhibitors: Better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14:1267–1272.
21. Blanton WP, Wolfe M. Proton Pump Inhibitor en Wolfe M, Lowe RC (Edit). *Pocket Guide Gastrointestinal Drugs* 2014:15-30.
22. Lerardi E, Losurdo G, La Fortezza RF, Principi M, Barone M, Di Leo A. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness *World J Gastroenterol* 2019; 25(34): 5097-5104.
23. Shin, JM, Vagin, O, Munson K. et al. Molecular mechanisms in therapy of acid-related diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008; 65:264-281.
24. Shin, J.M.; Kim, N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2013, 19, 25–35.
25. Arevalo A, Trespalacios AA, Otero W. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy. *Helicobacter* 2019; *Helicobacter.* 2019; 24:e12574.
26. Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(21): 6400–6411
27. Hillman, R. Yadlapati, A. J. Thuluvath, M. A. Berendsen, J. E. Pandolfino A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2017; 30(9): 1–15.
28. Scarpignato C, Hunt RH. The potential role of potassium-competitive acid blockers in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(4):344-355.
29. Scarpignato C, Sloan JA, Wang DH, Hunt RH. Gastrointestinal pharmacology: practical tips for the esophagologist. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 Aug 21. doi: 10.1111/nyas.14447. Online ahead of print.
30. Mori H, Suzuki H. Role of Acid Suppression in Acid-related Diseases: Proton Pump Inhibitor and Potassium competitive Acid Blocker. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25:6-14.

31. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Z. Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future. *Dig Dis*. 2020;38(2):104-111.
32. Hunt RH, Scarpignato C. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):570-590.
33. Miwa H, Igarashi A, Teng L, Uda A, Deguchi H, Tango T. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux Disease. *J Gastroenterol* 2019; 54:718–729.
34. Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz PO. Proton pump inhibitors: the good, bad and ugly. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2020; 30:239-51.
35. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: An update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2008, 64, 935–951.
36. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010, 139, 1115–1127.
37. Xie Y, Bowe B, Yan Y, et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019; 365: 1580.
38. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2012, 107, 1001–1010.
39. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hipfracture. *JAMA* 2006, 296, 2947–2953.
40. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. 2016, 73, 410–416.
41. Myers, R.P.; McLaughlin, K.; Hollomby, D.J. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am. J. Gastroenterol*. 2001, 96, 3428–3431.
42. Sibbing, D.; Morath, T.; Stegherr, J.; Braun, S.; Vogt, W.; Hadamitzky, M.; Schomig, A.; Kastrati, A.; von Beckerath, N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb. Haemost*. 2009, 101, 714–719.
43. Shiraev, T.P.; Bullen, A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. 2018, 27, 443–450.
44. Moayyedi, P.; Eikelboom, J.W.; Bosch, J.; Connolly, S.J.; Dyal, L.; Shestakovska, O.; Leong, D.; Anand, S.S.; Stork, S.; Branch, K.R.H.; et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019, 157, 682–691.
45. Waldum, H.L.; Hauso, O, Brenna, E.; Qvigstad, G.; Fossmark, R. Does long-term profound inhibition of gastric acid secretion increase the risk of ECL cell-derived tumors in man? *Scand. J. Gastroenterol*. 2016, 51, 767–773.

46. Cheung, K.S.; Chan, E.W.; Wong, A.Y.S.; Chen, L.; Wong, I.C.K.; Leung, W.K. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: A population-based study. *Gut* 2018, 67, 28–35.
47. Revaiah PC, Kochhar R, Rana SV, et al. Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics. *JGH Open*. 2018; 2: 47–53.
48. Willems RPJ, van Dijk K, Ket JCF, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms: A Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA Intern Med*. 2020; e200009. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0009.
49. Grimes DA, Schulz KF. False Alarms and pseudo-epidemic. The limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol* 2012; 120:920-7.
50. Elías E, Targownik LE. The Clinician’s Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events. *Drugs*. 2019; 79(7):715-731.
51. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How?, *Am J Gastroenterol* 2018; 113:519-28.
52. Schuber ML. Proton pump inhibitors: placing putative adverse effects in proper perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2019, 35:509–516.
53. Vaezi M, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017; 153:35-48.
54. Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis*. 2016; 48:851-9.
55. Hill AB. The Environment and Disease: ¿Association or Causation?». *Proc Royal Soc Med* 1965; 58 (5): 295-300.
56. Aleraj S, Alhowti S, Ferwana M, Abdulmajeed I A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bone Rep*. 2020;13:100732. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100732.
57. Cooksey R, Kennedy J, Dennis MS, Escott-Price V, Lyons RA, Seaborne M, Brophy S. Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. *PLoS One*. 2020 Sep 18;15(9):e0237676. doi: 10.1371/journal.pone.0237676.
58. Guedes JVM, Aquino JA, Castro TLB, Augusto de Moraes F, Baldoni AO, Belo VS, Otoni A. Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One*. 2020 Mar 4;15(3):e0229344. doi: 10.1371/journal.pone.0229344.
59. Kurlander JE, Rubenstein JH, Richardson CR, Krein SL, De Vries R, Zikmund-Fisher BJ, Yang YX, Laine L, Weissman A, Saini SD. Physicians’ Perceptions of Proton Pump Inhibitor Risks and Recommendations to Discontinue: A National Survey. *Am J Gastroenterol*. 2020 May;115(5):689-696.

60. Longstreth GF. Internists' Misconceptions About PPIs: Increasing Knowledge and Implementing Guidelines. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):681-682.
61. Kanno T, Moayyedi P. Who needs Gastroprotection in 2020?. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020 Nov 11:1-17. doi: 10.1007/s11938-020-00316-9. Online ahead of print.
62. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016;14:179.
63. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Z. Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future *Dig Dis* 2020;38:104–111.
64. Otero W, Buitrago J, Otero L. *Helicobacter pylori*: ¿Cómo tratarla en América Latina en el 2019? *Revista GEN (Venezuela)* 2019; 73(3): 90-98.
65. Kim JS, Kim BW, Kim DH, Park CH, Lee H, Joo MK, Jung DH, Chung JW, Choi HS, Baik GH, Lee JH, Song KY, Hur S. Guidelines for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gut Liver*. 2020;14(5):560-570.
66. Luquez Mindiola A, Otero Regino W, Schmulson M. Diagnostic and therapeutic approach to dyspepsia and functional dyspepsia: what's new in 2019?. *Rev gastroenterol Peru* 2019;39 (2):141-52.
67. Ghaz H, Patel P, Stancampiano F, Patel S, Fox EA, Yousaf MB, Omer M, Heckman MG, Spiegel MR, Palmer WC. Proton-pump-inhibitor use associated with lower short-term rebleeding and mortality in patients receiving esophageal variceal band ligation: a retrospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;32(12):1571-1578.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), es una entidad, crónica y recurrente, que se desarrolla cuando el contenido del estómago se devuelve espontáneamente hacia el esófago, faringe, laringe o pulmones y produce síntomas molestos y/o complicaciones (1,2). Afecta hasta el 25% de la población mundial (3), siendo más frecuente en Estados Unidos (USA) (18-29%) y Europa (9-26%) y menos frecuente en ASIA (2.5.7.8%) (3).

Los síntomas clásicos de la ERGE, son pirosis y regurgitación (4). Se considera que la ERGE está presente cuando esos síntomas se presentan tres o más veces a la semana (3,4). Normalmente existe reflujo gastroesofágico asintomático durante y después de las comidas, el cual contribuye a eliminar patógenos (5). La pirosis es la sensación de quemadura o ardor retro-esternal, que se irradia a la garganta (5). Se le considera el síntoma necesario para el diagnóstico clínico de ERGE (6). La regurgitación es la sensación de movimiento del contenido gástrico hacia la hipo faringe y/o un

líquido de sabor amargo en la boca (6,7). La pirosis es el síntoma clínico más importante en la ERGE y es el objetivo primario del tratamiento en los ensayos clínicos y en la práctica diaria (8). El alivio de la regurgitación no es considerado un objetivo primario, en la mayoría de las investigaciones sobre ERGE (9). Ambos síntomas pueden coexistir en la ERGE, aunque su mecanismo de producción y su respuesta al tratamiento son diferentes. La regurgitación responde menos a la terapia supresora de ácido (6). En la pirosis la inhibición de la secreción de ácido tiene una ganancia terapéutica de 42% versus 17% en la regurgitación (6). El efecto placebo en la pirosis es 17% y en la regurgitación 42% (6). La regurgitación puede persistir en 13-25% de los pacientes en quienes la pirosis se controla con la supresión de ácido (6). Estos síntomas alteran notablemente la calidad de vida del paciente, aunque la pirosis tiene mayor impacto sobre la misma (10). La pirosis y la regurgitación no son sinónimos de ERGE, ya que también pueden ser producidas por otras entidades (11), tabla 1.

Tabla 1. Causas de pirosis y regurgitación

ERGE sin erosiones esofágicas	Endoscopia digestiva sin erosiones en el esófago
ERGE con erosiones esofágicas	Endoscopia digestiva con esofagitis grado C o D de los Ángeles
Esofagitis eosinofílica	Biopsias esofágicas con ≥ 15 eosinófilos por campo de gran poder
Esofagitis infecciosa	Viral: citomegalovirus, Herpes simple Hongos: <i>Candida albicans</i>
Esofagitis por pastillas	Antibióticos: doxiciclina tetraciclina Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) Bifosfonatos, potasio quinidina
Trastorno motor del esófago	Acalasia, espasmo esofágico o esófago de "Jackhammer", aperistalsis
Trastorno funcional del esófago	Hipersensibilidad al reflujo Pirosis funcional

Tomado y modificado de referencia (9).

Tabla 2. Posibles manifestaciones extra-esofágicas de la ERGE

Laringofaríngeas	Respiratorias	Otras
Globus faríngeo	Tos crónica	Escurrecimiento posnasal
Ardor faríngeo	Fibrosis pulmonar	Dolor torácico atípico
Faringitis	Asma	Sinusitis
Laringospasmo	EPOC	Otitis media
Laringitis	Neumonía recurrente	Erosiones dentales
Disfonía	Rechazo trasplante pulmonar	
Aclaramiento crónico de garganta		
Carraspeo		
Cáncer laríngeo		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Tomado y modificado de referencias 12 y 13.

Existe la posibilidad de que la ERGE tenga manifestaciones extra-esofágicas (12,13). Sin embargo, no hay evidencia definitiva sobre las mismas y para la mayoría solo existe asociación y no causalidad demostrada (12,13). Las posibles manifestaciones extra-esofágicas, se muestran en la tabla 2.

Existe controversia sobre la historia natural de la ERGE y si cada fenotipo permanece de esa manera y se han propuesto dos modelos hipotéticos sobre el curso de la misma (14). Una hipótesis considera que la ERGE es un "espectro continuo" que se inicia como NERD y con el tiempo, aparece el compromiso progresivo de la mucosa esofágica incluyendo esófago de Barrett y otras complicaciones

como úlceras y estenosis esofágica (15,16), figura 1.

Este modelo sugiere que la ERGE independientemente de su presentación clínica y endoscópica, tiene fisiopatología similar. Sin embargo, actualmente se considera que la ERGE es una entidad compleja en cuya fisiopatología intervienen diversos factores, con grado variable de importancia (17).

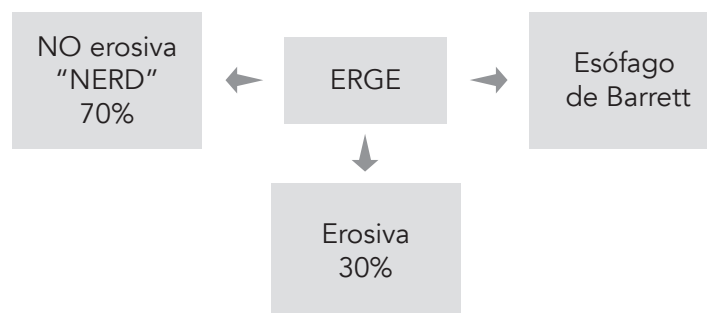
El otro modelo hipotético, se considera que la ERGE tiene tres fenotipos: enfermedad no erosiva ("NERD", Non Erosive Reflux Disease), enfermedad erosiva y esófago de Barrett (EB) (14,17,18), los cuales cambian muy poco en el tiempo. En la figura 2, se muestran los fenotipos y la prevalencia de los mismos.

Figura 1. Modelo de espectro continuo de la ERGE.



Tomado y modificado de ref. 15.

Figura 2. Fenotipos de la ERGE



Varios expertos consideran que lo más probable es que la ERGE tenga este último comportamiento, ya que, en la primera endoscopia, estos tres patrones son identificados y cuando un paciente con enfermedad erosiva suspende el tratamiento y tiene recaída, lo hace con erosiones y no con NERD, además el EB no se devuelve y en la práctica el NERD no progresa a erosiones (14,17,18).

En la ERGE participan diversos mecanismos sucesivos que involucran el esfínter esofágico inferior (EEI), el cuerpo del esófago y el sistema nervioso central (19-21), así como también, los mecanismos de defensas del esófago y el microbioma esofágico (21). Los factores mejor estudiados y demostrados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Mecanismos involucrados en la ERGE

Relajaciones espontáneas transitorias del esfínter esofágico inferior	
Hernia hiatal por deslizamiento	
Aumento de la distensibilidad de la unión gastroesofágica	
Bolsillo ácido	
Vaciamiento gástrico demorado	
Obesidad	
Material refluido	La principal causa de los síntomas se debe al ácido clorhídrico refluido hacia el esófago. Sin embargo, en pacientes con síntomas persistentes a pesar de correcta utilización de los IBPs, la persistencia de los síntomas puede ser secundaria a reflujo débilmente ácido o débilmente alcalino (22). Aunque lo más probable es que ese cuadro de pirosis refractario sea deba a uno de dos trastornos funcionales: Hipersensibilidad al reflujo o pirosis funcional (26).

Diagnóstico. El diagnóstico presuntivo de la ERGE se basa fundamentalmente en los síntomas típicos (pirosis y regurgitación). Las guías internacionales recomiendan, que en pacientes con síntomas típicos y sin síntomas de alarma, se deberían iniciar IBP empíricamente (23). En cambio, cuando hay síntomas o signos de alarma, se debe realizar endoscopia de manera inmediata (23). Los síntomas de alarma incluyen disfagia, pérdida de peso, sangrado, anemia, vómito recurrente y pérdida de peso. Si el paciente mejora, lo más probable es que el paciente tenga ERGE (24). Con base en las recientes recomendaciones, el diagnóstico definitivo de ERGE se establece cuando hay pirosis y la endoscopia demuestra esofagitis grado C o D de los ángeles, hay estenosis o esófago de Barrett mayor a 1 cm o cuando se identifica el reflujo gastroesofágico mediante impedaciometría-pH-metría (25). Con base en lo anterior y teniendo en cuenta que en nuestro continente es muy frecuente el cáncer gástrico y adicionalmente que la endoscopia digestiva alta es mucho menos costosa que en USA y que en Europa, consideramos que todo paciente adulto con síntomas de ERGE debe ser sometido a endoscopia alta ya que permitiría hacer el diagnóstico de acuerdo con la definición del conenso de Lyon (25). El 70% de los pacientes con ERGE tienen NERD y el 30% tiene compromiso esofágico (18). Las características de la endoscopia

en una paciente con reflujo son muy importantes ya que cuando un paciente con pirosis no mejora con dos dosis de IBP y la endoscopia es normal, lo más probable es que tenga superpuesto un trastorno funcional como la "hipersensibilidad al reflujo normal" o "pirosis funcional" (26-28)

Tanto el NERD como la ERGE con compromiso esofágico tienen superpuesto trastorno funcionales y este concepto tiene impacto en el manejo de estos pacientes en la práctica diaria. Las características diagnósticas de los pacientes con los trastornos funcionales que semejan la ERGE, se muestran en la tabla 4.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con ERGE, debe ser personalizado (ya que existen múltiples factores que determinan el comportamiento de la entidad en cada paciente (29). Los factores más importantes que modifican la expresión de la ERGE y permiten elegir el manejo son los siguientes: síntoma predominante, y respuesta o no a los IBPs, hallazgos endoscópicos (esofagitis, esófago de Barrett, hernia hiatal), pruebas ambulatorias de monitoreo de pH esofágico y función esofágica. No obstante, la importancia de los factores antes mencionados para caracterizar cada paciente y decidir el mejor tratamiento, consideramos que, en cuidado primario, los

Tabla 4. Trastornos funcionales esofágicos similares a ERGE.

Piros refractaria	Características
Hipersensibilidad al reflujo	Impedaciometría-pH-metría negativa para reflujo gastroesofágico, asociación positiva de síntomas. Esto es, coincide la aparición de pirosis con el ascenso normal de ácido al esófago, sin que el tiempo de exposición esofágica al ácido sea patológico. El tratamiento para estos pacientes es con neuromoduladores viscerales (amitriptilina 12.5 a 25 mg una o dos veces al día, imipramina, gabapentin)
Pirosis funcional	Impedaciometría-pH-metría esofágica negativa y negativa la asociación positiva de síntomas. Tratamiento Neuromoduladores viscerales

pacientes pueden tener un manejo inicial general y según la respuesta al tratamiento, se optaría por remitir a un gastroenterólogo experto en ERGE. A continuación, resumimos lo que consideramos podría ser el enfoque y manejo de un paciente con ERGE en el cuidado primario.

Medidas generales. Las únicas medidas generales que han demostrado eficacia son las siguientes: bajar de peso si el índice de masa corporal es mayor a 25, dejar de fumar y no acostarse hasta que hayan transcurrido dos a tres horas después de comer (30). Otras “modificaciones del estilo de vida”, se basan en estudios observacionales con múltiples sesgos, de mala calidad y la “tradicción oral” (31) y por lo tanto se necesitan estudios de buena calidad (30,31). Las recomendaciones generales tradicionales sin evidencia se muestran en la tabla 5.

Medicamentos. El “gold standard” es la inhibición de la secreción de ácido con IBPs de primera o segunda generación en ayunas. Desde el primer momento es absolutamente importante que el paciente disminuya de peso si tiene IMC superior a 25, debe dejar de fumar, corregir el estrés. Si el paciente no mejora con una dosis de IBP administrada media hora antes del desayuno, se puede administrar una segunda dosis antes de la cena durante 8 semanas. Diversos estudios han demostrado que cuando un paciente con síntomas de ERGE toma IBP dos veces al día y continúa con pirosis, 75 (28) a 90% (32), tienen un trastorno funcional superpuesto y una opción sería adicional empíricamente al IBP un neuromodulador visceral o solicitar impedanciometría-pHmetría esofágica para documentar el trastorno funcional y desprescribir el IBP (34). En esos pacientes el tratamiento

Tabla 5. Recomendaciones tradicionales en ERGE sin evidencia científica

Recomendación	Comentario
Acostarse en decúbito lateral izquierdo	Diversos estudios han demostrado que, en decúbito lateral izquierdo, hay menos relajaciones espontáneas transitorias del esfínter esofágico inferior. Sin embargo esta recomendación exigiría que el paciente permanezca toda la noche en esa posición, algo imposible de lograr, ya que permanentemente las personas cambian de posición mientras están dormidas.
No jugos ácidos, no cítricos, no coca cola, no condimentos, no panes, comer cada rato y “por poquitos”	Consideraciones teóricas, sin evidencia demostrada
Elevar la cabecera e la cama	Algunas publicaciones han demostrado mejoría de síntomas nocturnos, sin embargo, más de la mitad de los pacientes pueden presentar efectos adversos importantes como insuficiencia venosa en miembros inferiores y alteraciones de la columna vertebral cervical y dorsal (32), Inestabilidad de la cama e incomodidad para el cónyuge que no tiene ERGE.

sería con neuromoduladores viscerales (26,35). Cuando un paciente es refractario a IBP (dos dosis al día en ayunas y antes de cena) no mejora, el primer paso es identificar si la endoscopia es normal (18). Si el esófago es normal, el 50% de estos pacientes tiene "NERD" (ERGE verdadera con esófago normal) y la otra mitad un trastorno funcional, de los cuales 60% es pirosis funcional y 40% hipersensibilidad al reflujo (18).

Ante un paciente refractario con ERGE refractario, consideramos que es importante tener en cuenta las patologías que simulan ERGE, mostradas en la tabla 1. Teniendo en cuenta el alto costo de Impdanciometria-pH-metria, la evidencia de la superposición de un trastorno funcional,

consideramos que optimizando el tratamiento se puede lograr la mejoría en casi el 90% de los pacientes. Nuestra propuesta se muestra en la figura 3 y se basa en una investigación reciente de nuestro grupo (36).

En pacientes refractarios, recientemente se demostró que una forma especial de colesevelam (un quelante de ácidos biliares), mejoró significativamente la pirosis y la regurgitación (37). En este ensayo clínico, se incluyeron 280 pacientes los cuales se aleatorizaron al quelante de ácidos biliares y a placebo

Tratamiento quirúrgico. Está indicado cuando un paciente responde adecuadamente al

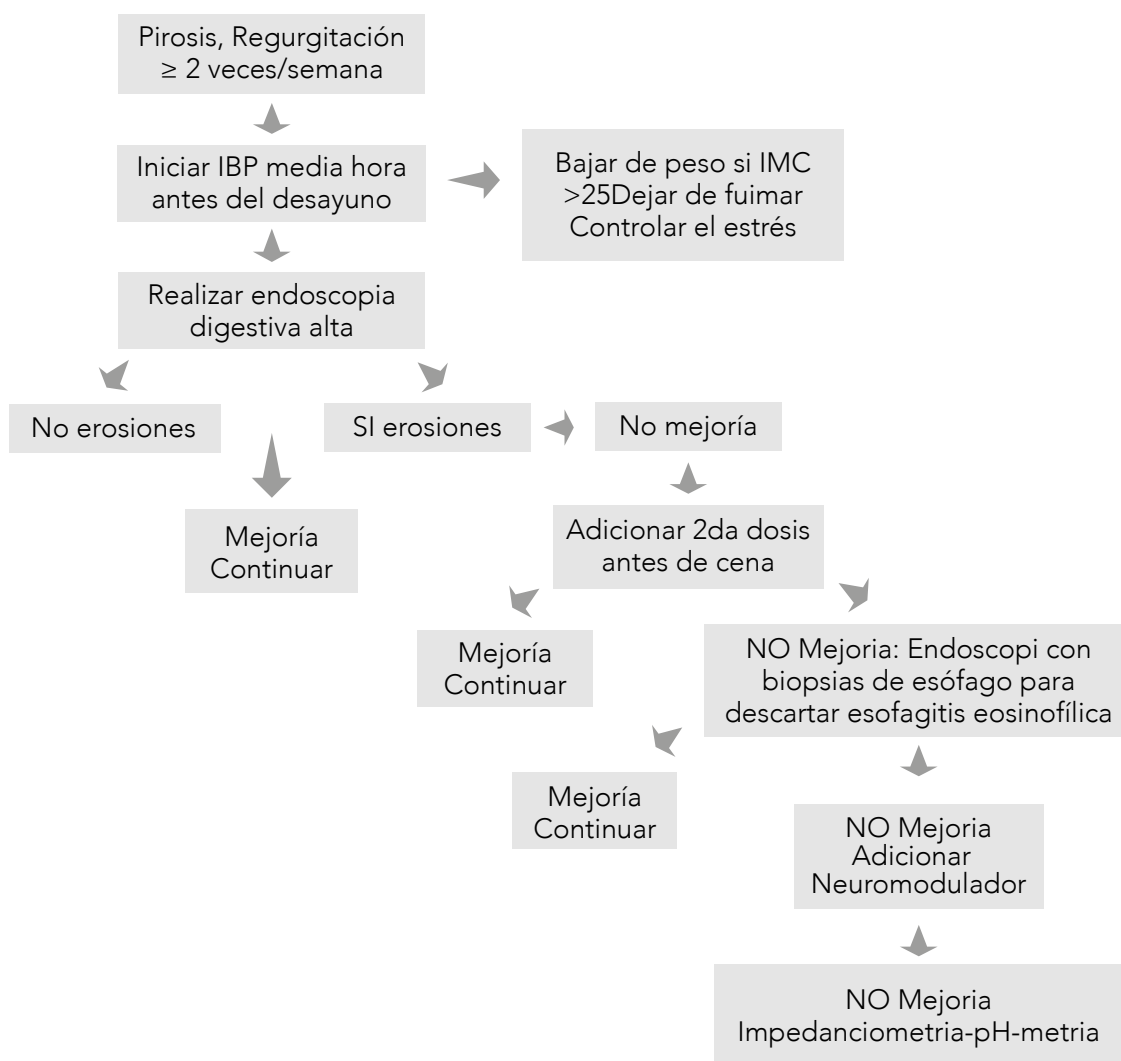


Figura 3. Optimización del tratamiento de la ERGE

tratamiento con IBPs pero no desea continuar tomando medicamentos o presenta alergias o efectos adversos indeseables al IBP. Otra importante indicación, es la existencia de hernia hiatal grande.

CONCLUSIÓN

La ERGE es una entidad multifactorial, que en realidad es una "familia de síndromes", cuyas manifestaciones están influidas por el contenido

gástrico que espontáneamente se devuelve al estómago debido a incompetencia del esfínter esofágico inferior, especialmente relajaciones espontáneas transitorias, empeoradas por la presencia de hernia hiatal (38). Es una entidad crónica recurrente, que altera notablemente la calidad de vida y cuyo tratamiento debe ser personalizado, siendo los pilares del mismo la inhibición del ácido gástrico con IBPs y en casos seleccionados la cirugía (38).

REFERENCIAS

1. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-28.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.
3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80.
4. Richter JE, Rubinstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154:267-76.
5. Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1399-1412
6. Bell RCW. Management of regurgitation in patients with gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36:336-43.
7. Talley NJ, Irani MZ. Optimal management of severe symptomatic gastroesophageal reflux disease. *J Intern Med* 2020, Epub ahead Jul 21
8. Kahrilas PJ. Regurgitation in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 9:37-39.
9. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1419-25.
10. Lee SW, Lien HC, Lee TY, et al. Heartburn and regurgitation have different impacts on life quality of patients with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20:12277-82.
11. Gabbard S, Vijayvargiya S. Functional heartburn: An underrecognized cause of PPI-refractory symptoms. *Clev Clin J Med*. 2019 ;86(12):799-806.
12. Barrett CM, Patel D, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2020;30: 361–376
13. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now?. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1018–1029.
14. Shah A, Shibli F, Kitayama Y, Fass R. The Natural Course of Gastroesophageal Reflux Disease: A Critical Appraisal of the Literature. *J Clin Gastroenterol* 2021; 55:12–20.

15. El-Serag HB, Sonnenberg A. Associations between different forms of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1997; 41:594–599.
16. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996; 111:85–92.
17. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:767-776.
18. Patel D, Fass R, Vaezi M. Untangling Nonerosive Reflux Disease From Functional Heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr 1:S1542-3565(20)30434-1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.057. Online ahead of print.
19. Zachariah RA, Goo T, Lee RH. Mechanism and Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2020;30: 209–226.
20. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154:277–288
21. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2020; octubre 20 Epub ahead on line.
22. Sung HJ, Cho YK, Moon SJ, et al. Role of acid and weakly acidic reflux in gastroesophageal reflux disease off proton pump inhibitor therapy. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18(3):291–297.
23. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(3):308–328.
24. Young A, Kumar MA, Thota PN. GERD: A practical approach. *Clev Clin J Med* 2020; 87:223-30.
25. Gyawali CP, Peter J, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018; 67:1351-62.
26. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368–79.
27. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):495–503.
28. Abdallah J, George N, Yamasaki T, Ganocy S, Fass R. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1073-1080.
29. Yadlapati R, Pandolfino JE. Personalized approach in the work-up and management of gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2020; 30:227-238.
30. Castillo R, Otero W, Tresplacios AA. Impacto de las medidas generales en el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Una Revisión Basada en la Evidencia. *Rev Col Gastroenterol* 2015; 30:431-446.

31. Otero W. Respuesta a carta al editor. Medidas generales y enfermedad por reflujo Gastroesofágico. *Rev Col Gastroenterol* 2016; 31:182-5.
32. Villamil Morales IM, Gallego-Ospina DM, Otero-Regino W. Impacto de la elevación de la cabecera de la cama en los síntomas de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico: estudio aleatorizado simple-ciego (IBELGA). *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(6):310-321.
33. Gyawal CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154:302–318.
34. Yadlapati R, Masihi M, Prakash C, Carlson DA, Kahrilas PJ, Nix BD, et al. Ambulatory Reflux Monitoring Guides Proton Pump Inhibitor Discontinuation in Patients With Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Clinical Trial. *Gastroenterology* 2021; 160:174–182.
35. Overlap Between GERD and Functional Esophageal Disorders-a Pivotal Mechanism for Treatment Failure. Fass OZ, Fass R. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(1):161-164.
36. Lozano J, Otero W, Marulanda H. Manejo personalizado de la ERGE Acta Medica Colombiana, 2021, sometido a publicación.
37. Vaezi MF, Fass R, Vakil N, et al. IW-3718 reduces heartburn severity in patients with refractory gastroesophageal reflux disease in a randomized trial. *Gastroenterology* 2020;158:2093-103.
38. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Katzka DA, Kahrilas PJ. *BMJ.* 2020;371:m3786

HELICOBACTER PYLORI EN CUIDADO PRIMARIO EN 2021

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. Pylori*), es una bacteria Gram negativa, micro-aerofílica, cultivada por primera vez por Warren y Marshall en 1983 (1). Se considera que es la infección bacteriana crónica más frecuente en el mundo (2). Está presente en el 60% de la población mundial, con mayor prevalencia en África (79.1%), América Latina y el Caribe (63.4%) y Asia (54.7%) y menos frecuente en Suiza (19%) (2). Posterior al 2000, la prevalencia ha disminuido en Europa (48.8% vs 39.8%) y en Norte América (42.7% vs 26.6%) (18). Recientemente se ha documentado que, en América Latina,

la prevalencia es 57.7% en niños, 48.3% en adolescentes y 69% en adultos (3).

H. Pylori sólo infecta el epitelio gástrico, produciendo gastritis crónica en todos los infectados (4,5). Desde el consenso de Kioto, la gastritis asociada a *H. Pylori*, se considera una enfermedad infecciosa (4,5). Una vez establecida la infección, sólo desaparece cuando se erradica con antibióticos o cuando se produce atrofia o metaplasia extensas, las cuales impiden la viabilidad de *H. Pylori* (4,5). En la inmensa mayoría los infectados (85%), la infección por *H. Pylori*, es asintomática y sólo en el 10-15% restante puede aparecer una enfermedad clínica (6), figura 1.

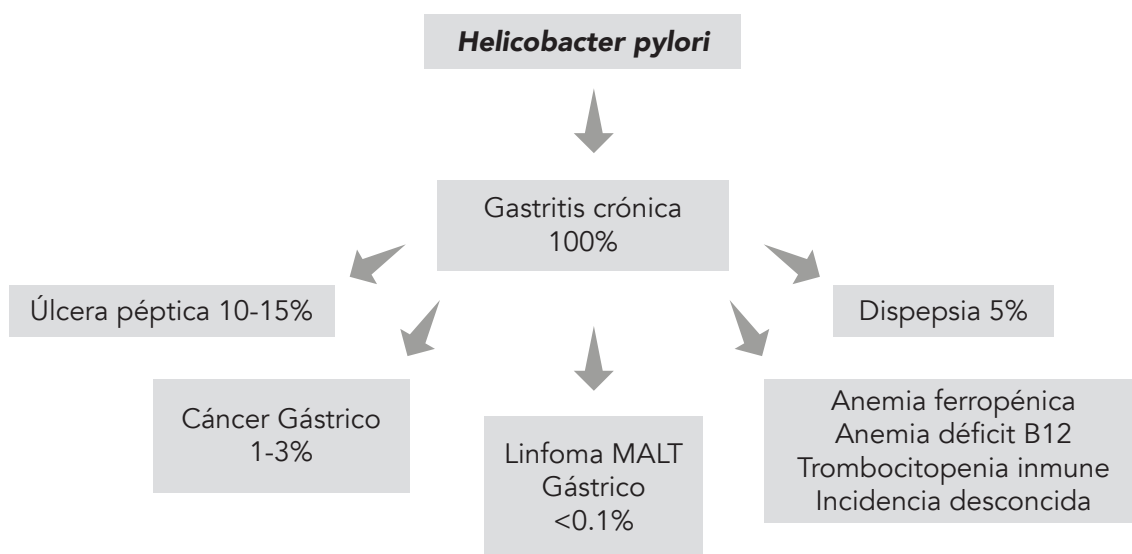


Figura 1. Consecuencias de la infección por *Helicobacter pylori*

Las consecuencias finales de la infección dependen de múltiples factores tales como las características genéticas del huésped, su estilo de vida (sal, no frutas, no verduras), la microbiota y el tipo de *H. Pylori* infectante (4,5, 7,8). No es posible identificarlos individuos que tendrán enfermedades por *H. Pylori*, por lo cual, se recomienda que todos los adultos infectados deben recibir terapia de

erradicación independiente de la presencia o no de síntomas (4,5,9). En los niños se recomienda tratarlo en situaciones específicas, cuando existan entidades clínicas producida por la infección (10). La gastritis que sólo afecta al antro gástrico está relacionada con úlceras duodenales y la que afecta tanto el antro como el cuerpo, se asocia con úlceras gástricas y cáncer gástrico (11).

H. Pylori es la principal causa de cáncer gástrico, siendo responsable del 90% de los mismos (12). El 10% restantes de los CG son secundarios a virus de Epstein Barr y a otras causas menos frecuentes que incluyen los cánceres hereditarios (12). En 1994 y 2009, la Organización Mundial de la salud (OMS), ha declarado a *H. Pylori* como un carcinógeno definido o tipo 1 (13). Comparativamente, a nivel mundial, *H. Pylori* produce más cánceres gástricos que los

hepatocarcinomas producidos por el virus de la Hepatitis B y el virus de la hepatitis C juntos (14)

IMPACTO DE LA ERRADICACIÓN DE *H. PYLORI*

De manera consistente se ha demostrado que erradicar *H. Pylori*, cura diversas entidades (15) y disminuye el riesgo de CG (4, 5, 8, 9,16). Los beneficios derivados de la erradicación de *H. Pylori*, se muestran en la tabla 1.

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

Úlceras pépticas gastroduodenales por <i>H. Pylori</i>	Cicatriz la ulcera y reduce sus recurrencias
Uso de AINEs o aspirina	Reduce el riesgo de úlceras pépticas y el de las mismas
En utilizadores crónicos de IBPs como por ejemplo los que tienen enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	Disminuye el riesgo de que la gastritis antral se convierta en gastritis corporeo-antral (pangastritis) al avanzar proximalmente hacia el cuerpo gástrico. En pacientes con ERGE que tomarán IBP por largos períodos, se recomienda que se erradique <i>H. Pylori</i>
Cáncer gástrico previo avanzado (tratado por cirugía) o temprano (tratamiento por cirugía o endoscopia)	Disminuye el riesgo de nuevos CG
Linfoma MALT de bajo grado	Curación de la enfermedad confinada a la mucosa (Lugano 1-2) y que no tenga la mutación API2-MALT1, (78 vs 22%) (15)
Gastritis crónica OLGA/OLGIM 0-II Y cáncer gástrico. OLGA (Operative Link for Gastritis Assesment) es la forma de evaluar la extensión de la atrofia del estómago cuando se toman 5 biopsias (dos del cuerpo, dos del antro y una de la incisura angularis) y OLGIM es la forma de determinar la gravedad de la metaplasia intestinal (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assesment).	Cura la gastritis crónica, puede regresar la atrofia del cuerpo gástrico. Detiene la progresión de la inflamación y el daño crónico de la mucosa reduciendo el riesgo de CG en el futuro, especialmente si al momento de la erradicación no hay atrofia generalizada o metaplasia intestinal. La erradicación es la principal estrategia de profilaxis primaria y secundaria para el cáncer gástrico. En OLGA/OLGIM III y IV, también disminuye el riesgo de CG, aunque en menor proporción que en los estadios menos severos (0-II)
Dispepsia por <i>H. Pylori</i>	Desaparición de la dispepsia en 1 de cada 14 pacientes, en el seguimiento de 6-12 meses. Se desconoce si la mejoría se debe a la desaparición de <i>H. Pylori</i> o al efecto de los antibióticos sobre el microbioma
Historia familiar de CG	Reduce riesgo de CG
Anemia ferropénica, anemia megaloblática, trombocitopenia inmune	Mejoría de las anemias y del recuento de plaquetas
"By pass gástrico" en Y de Roux	Como la mayor parte del estómago estará por fuera de la visión de una endoscopia convencional, recomendamos que antes de ser operado, se erradique <i>H. Pylori</i> , para evitar que en el futuro, en ese estómago infectado y excluido pueda aparecer una úlcera con o sin complicaciones o un cáncer gástrico secundario a <i>H. Pylori</i>

Tomada y modificada de referencia 15.

En un trabajo reciente realizado en islas Matsu de Taiwán (17), se demostró que la erradicación masiva *H. Pylori*, disminuyó en 53% la incidencia de CG y en 23% la mortalidad. Entre más temprano se erradique *H. Pylori*, es mayor la disminución del riesgo de CG (18,19). Cuando no hay atrofia ni metaplasia (gastritis leve), la erradicación de *H. Pylori* previene el CG en 75% versus 35% si hay gastritis avanzada (18,19). En el más reciente meta-análisis de Cochrane que incluyó seis ensayos clínicos controlados de Asia y uno de Colombia, se encontró que globalmente la erradicación previene el 46% de los CG (20). En un reciente estudio Americano, en el Hospital de Veteranos, se demostró que la erradicación de *H. Pylori* disminuyó la incidencia de CG en 76% cuando los individuos fueron correctamente

tratados y la erradicación de la infección adecuada verificada (21).

TRATAMIENTO

Existe acuerdo universal de erradicar *H. Pylori* en todos los pacientes infectados (4, 5, 8, 9, 12,16). Sin embargo, por la alta resistencia de *H. Pylori* a los antibióticos, frecuentemente se necesitan más de un solo tratamiento (5,22,24-27). La frecuente y alta resistencia de *H. Pylori* a los antimicrobianos, es la consecuencia del uso indiscriminado de los mismos tanto en humanos (5,15) como en veterinaria (28). Otros factores son la utilización de esquemas de erradicación sub óptimos y el incumplimiento de los pacientes. Las recomendaciones básicas con respecto a las terapias de erradicación (Varios 29) muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones sobre las terapias para erradicar *H. Pylori*

Tratamiento durante 14 días	Para lograr acceder a todos los sitios de crecimiento de <i>H. Pylori</i>
Utilizar 4 medicamentos. Excepto cuando se utiliza terapia DUAL con altas dosis de amoxicilina y de IBP o terapia triple con rifabutina.	Aprovechar el sinergismo de los antibióticos que actúan en diferentes sitios y momentos de la replicación del microorganismo. La amoxicilina es un antibiótico al cual rara vez <i>H. Pylori</i> desarrolla resistencia (no tiene B lactamasa) y su actividad es dependiente de un pH no ácido.
Utilizar la máxima inhibición de ácido. Omeprazol 40 mg dos veces al día o dosis equivalentes de los otros IBPs	A mayor pH, mejor actividad de los antibióticos como amoxicilina, claritromicina y levofloxacina.
No repetir macrólidos o quinolonas si ya fueron utilizados en esquemas previos fallidos	En el interrogatorio, se debe precisar, si previamente el paciente ha utilizado claritromicina o quinolonas para otras infecciones. Si los ha recibido, esto medicamentos no deben utilizarse porque <i>H. Pylori</i> , desarrolla resistencia secundaria a los mismos
Utilizar los esquemas que en ese país o países similares de la región hayan demostrado eficacia.	Los consensos internacionales y resultados de los meta-análisis no deben ser la guía para todos los países, excepto si suficientes investigaciones locales han sido incluidas en esas publicaciones.

Tomado y modificado de referencia 15.

ANTIBIÓTICOS

Par erradicar *H. Pylori*, el arsenal de antibióticos, es relativamente pequeño y los antibióticos más utilizados se muestran en la tabla 3.

Los diferentes esquemas son combinaciones con dosis variables de los antibióticos mencionados, asociados a altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (15, 22-27).

Tabla 3. Antibióticos utilizados para erradicar *H. Pylori*.

Antibióticos	Comentarios
Amoxicilina	1gr 3-4 veces al día. Se prefiere esta frecuencia de administración porque permite niveles del antibiótico durante 24 horas, en contraste con la administración dos veces al día, con la cual, hay muchas horas entre dosis y dosis, sin niveles de antibióticos en sangre. La amoxicilina actúa mejor en un pH no ácido. <i>H. Pylori</i> rara vez hace resistencia a este antibiótico (0-2%). Por su mejor actividad a pH no ácido y la exótica resistencia de <i>H. Pylori</i> , ha resurgido el interés en la terapia dual, combinándolo con altas dosis de IBP.
Tetraciclina	500 mg 3-4 veces al día. Al igual que la amoxicilina, <i>H. Pylori</i> rara vez es resistente a Tetraciclina. Resistencia informada 0-2%
Claritromicina	500 mg dos veces al día. Actúa mejor en un pH no ácido. Mundialmente hay resistencia creciente y superior al 15%
Metronidazol (2-5,61-65). y también	500 mg tres o 4 veces al día. Mundialmente hay altas tasas de resistencia, En Latinoamérica superior al 70-80%. Sin embargo, con dosis mínima de 1.500 mg, se vence la resistencia
Bismuto	Subsalicilatos 2 tabletas de 262 mg dos veces al día. <i>H. Pylori</i> no hace resistencia a este antibiótico. Durante su consumo, las heces y mucosa oral puede ser oscuras, color que desaparece al dejar de tomarlo
Quinolonas	Levofloxacin (500 mg 1v/día), Sifloxacina (100 mg 2v/día), Gatifloxacina, moxifloxacina (400 mg 1v/día). A nivel mundial hay alta resistencia a levofloxacina 20-25%. Recientemente la FDA (30) y la agencia Europea de Medicamentos (EMA) (31), han llamado la atención sobre graves efectos adversos que incluyen hipoglicemia severa y lesiones de tendones, músculos y articulaciones, así como también somnolencia y depresión, por lo cual se ha desaconsejado su uso a menos que no exista disponibilidad de otros antimicrobianos. Recientemente ha concluido que no se deben prescribir quinolonas ni fluroquinolonas para tratar enfermedades leves o autolimitadas y reservarlas solo para las infecciones en las cuales no existan otras alternativas terapéuticas o para infecciones graves como neumonías, ántrax o peste, en las que el beneficio supere los riesgos. Expertos españoles (32), consideran que las alertas emitidas por FDA, EMA, son muy importantes, sin embargo, <i>H. Pylori</i> , puede tener consecuencias serias como úlceras pépticas y cáncer gástrico y por tanto su utilización en esta infección, debería reservarse exclusivamente como rescate ante fracasos terapéuticos previos. En nuestra opinión, en la actualidad serían muy pocos los escenarios, que justificarían utilizar quinolonas, teniendo en cuenta las diferentes opciones terapéuticas para erradicar <i>H. Pylori</i> .
Furazolidona	100 mg tres veces al día. <i>H. Pylori</i> rara vez hace resistencia a este antibiótico (< 3%). Es un excelente antimicrobiano para las terapias de rescate cuando tres o cuatro esquemas previos han fracasado (15)
Rifabutina	150 mg 2v/día) (27) Excelente medicamento, rara vez hay resistencia la mismo (0.6-1.3%) (33).

NECESIDAD DE LA MÁXIMA INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN DE ÁCIDO

H. Pylori se replica cuando el pH está entre 6-7 (neutro) y no lo hace a pH ácido (15, 5,24), en el cual, se puede convertir en formas cocoides resistentes a antibióticos (29). Estos hallazgos fundamentan la recomendación de aumentar el pH gástrico utilizando dosis altas de IBPs (15, 29, 34). En la tabla 4, se muestran las consecuencias de los diferentes pHs del estómago.

En un meta-análisis se encontró que, en terapias triples, las dosis altas son más eficaces que dosis usuales (82% vs 74% $p=0.03$) (35). En Italia, se ha demostrado que terapias triples con 40 mg de esomeprazol, son más eficaces que las mismas terapias con 20 mg de (36) (81.9% vs 73.9%). Diversas publicaciones respaldan que, a mayor inhibición de la secreción de ácido, más eficacia de las diferentes terapias (29, 34, 37).

Los IBPs se metabolizan en grado variable por el sistema enzimático hepático CYP2C19 (38). Con base en la velocidad de inactivación, hay “metabolizadores lentos” y “metabolizadores rápidos” del IBP (38). Los primeros inactivan lentamente el IBP, con lo cual se logra una profunda inhibición de ácido, en contraste

los “metabolizadores rápidos” que inactivan rápidamente los IBPs, tienen limitada inhibición del ácido (38, 39). El metabolismo rápido y ultra-rápido de los IBPs, pueden influir en el fracaso del tratamiento, por lo cual, en tales casos, se necesita aumentar la dosis de los IBPs que se metabolizan en ese sistema enzimático son los IBPs de primera generación (Omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) (40). Los de segunda generación (rabeprazol, esomeprazol) no son influidos por ese sistema enzimático (41). En Colombia más del 75% de la población son metabolizadores rápidos y ultra-rápidos (41).

El más reciente y más potente IBP es el vonoprazan, un IBP de tercera generación que bloquea la unión del potasio (K) a la ATPasa H-K (bomba de protones), por lo cual se le denomina P-CAB (Potassium-Competitive Acid Blocker) (42). Vonoprazan es superior a los IBPs de primera generación en diferentes terapias de erradicación de *H. Pylori* (43,44). Este medicamento está disponible en Japón desde el 2014, pero todavía no se ha comercializado en occidente. Se esperaba que este año (2020), se iniciaran los primeros ensayos clínicos en USA y Europa, pero al parecer fueron suspendidos por la pandemia COVID19.

Tabla 4. Consecuencias del pH intragástrico.

Niveles de pH	Consecuencias
pH ácido	Disminución de la actividad de amoxicilina, claritromicina y levofloxacina
Supresión de HCl	Disminución del volumen de distribución de los antibióticos, con mayor concentración de ellos (63,64)
pH de 3-6	Disminución o no replicación de <i>H. Pylori</i> , aparición de formas cocoides resistentes a los antibióticos
pH de 6-7	Favorece replicación de <i>H. Pylori</i> , haciéndolo más susceptible a la acción de los antibióticos, mejor actividad de antibióticos sensibles a ácido

Tomado y modificado referencia 15, 29,30.

IMPORTANCIA DE LAS SALES DE BISMUTO

El bismuto, aumenta la eficacia de diferentes terapias (45,46). Se desconoce el mecanismo sinérgico con los otros antibióticos, aunque se ha encontrado que el subcitrate de bismuto coloidal bloquea el ingreso de protones al citoplasma de *H. Pylori*, aumentándose su pH interior, estimulando una mayor replicación y haciéndolo más vulnerable a los antibióticos (47). La adición de bismuto a las terapias con claritromicina o levofloxacina, aumenta la eficacia en 30 a 40%, en tratamientos de 14 días

(48-51), como ha sido demostrado en China y Europa (52-54). En España (51), se demostró que la adición de bismuto dos veces al día, a la terapia triple con levofloxacina, se logra eficacia de 91%(IC95%87-95%).

ESQUEMAS DE ERRADICACIÓN

Existen diferentes terapias de erradicación, dependiendo del número de medicamentos y la forma en que se administran y se combinan. Con base en lo anterior, hay cuádruples, híbridas, triples con rifabutina y terapia dual, tabla 5.

Tabla 5. Esquemas de erradicación

Tipos de terapia 14 días	Comentarios
Cuádruple clásica 14 días	IBP (omeprazol 40 mg u otro IBP en dosis equivalentes) 30 minutos antes del desayuno y de cena + metronidazol (500 mg 3v/día + Tetraciclina HCl (500 4v/día) + Bismuto subsalicilato (550 mg 4v/día). Eficacia 90-95%. En Asia se demostró que el bismuto dos veces al día, es tan eficaz como cuatro veces al día (46,48,49). La tetraciclina se puede cambiar por amoxicilina 1gr tres veces al día y es igualmente eficaz
Cuádruples nuevas.	IBP 2 v/día + Amoxicilina 1gr 3v/día + Tetraciclina 500 mg 4v/día + Subsalicilato de Bismuto 2 tabl 2v/día. IBP 2 v/día + Amoxicilina 1gr 3v/día + Metronidazol 500 mg 4v/día + Subsalicilato de Bismuto 2 tabl 2v/día. Con ambas se ha encontrado eficacia superior a 90%.
Híbrida	Estas terapias consisten en administrar durante 14 días una terapia dual con amoxicilina mas IBP y en la última semana adicionar dos antibióticos. La híbrida reversa consiste en cambiar los antibióticos adicionales para la primera semana. Los dos antibióticos adicionales no deber ser claritromicina o metronidazol por la alta tasa resistencia a ambos.
Cuádruples con claritromicina o levofloxacina	IBP dos veces al día + Amoxicilina 1gr tres veces al día + Claritromicina 500 mg dos veces al día (o levofloxacina 500 mg/1 vez al día) + Subsalicilato de bismuto 2 tabletas con desayuno y comida. A pesar de la resistencia a claritromicina o levofloxacina, la adición de bismuto, incrementa la eficacia 20-30%, alcanzando un éxito satisfactorio.
Terapia triple con rifabutina durante 14 días	Rifabutina 50 mg tres veces al día + amoxicilina 1gr tres veces al día + omeprazol 40 mg, todo tres veces al día (101). La eficacia como tratamiento de primera vez fue 83.8% (IC95%78.4% a 88%). Recientemente este esquema fue aprobado en USA (Talcia®), como terapia empírica de primera línea. La presentación comercial es cápsulas con rifabutina 12.5 mg, amoxicilina 250 mg, omeprazol 10 mg. La posología son cuatro cápsulas juntas tres veces al día (cada 8h)
Terapia Dual amoxicilina más IBP	Amoxicilina 1gr tres veces al día más IBP tres veces al día (media hora antes de cada comida). En primera línea y como rescate ha tenido eficacia superior a 90%. El interés en esta terapia se debe a que <i>H. Pylori</i> rara vez es resistente a amoxicilina y el pH no ácido permite una mejor actividad de este antibiótico.
Concomitantes	Consiste en la utilización de IBP más amoxicilina más claritromicina más metronidazol. Por la alta tasa de resistencia simultánea a claritromicina y a metronidazol (resistencia dual), en la actualidad no es recomendada, porque uno estos antibióticos, se estaría suministrando de manera innecesaria.

TERAPIAS DE PRIMERA, SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA

Las terapias se clasifican como de primera línea (inicial), de segunda línea y de tercera línea, de acuerdo al momento de su administración (5, 22-25). Terapias de salvamento son las terapias utilizadas después de tres tratamientos fallidos.

Idealmente el primer tratamiento debería basarse en pruebas de susceptibilidad (5,15, 22-25). Sin embargo, en mundo real, no es fácil disponer de esas pruebas, (por cultivo o moleculares) y por ello lo usual, es que se utilicen esquemas elegidos empíricamente (5,22-25) los cuales pueden tener eficacia similar a los elegidos con base en pruebas de susceptibilidad (90% con ambas terapias) (55). Aunque las guías internacionales, recomiendan que cuando hay fracasos de terapias previas, las terapias posteriores, deberían guiarse por pruebas de susceptibilidad. Un estudio reciente encontró que una terapia cuádruple durante 14 días, con amoxicilina 1gr tres veces al día más bismuto 220 mg dos veces al día más IBP dos veces al día tuvo eficacia de 95%, que fue estadísticamente similar a 93% de otras terapias basadas en cultivo (56).

Cuando la resistencia a claritromicina es menor a 15% y a metronidazol menor a 40%, estos dos antibióticos, podrían utilizarse en terapias empíricas triples durante 14 días, combinándolos con amoxicilina e IBP (5, 15,22-25). En Latinoamérica en general, hay resistencias

superiores a esis umbrales y por lo tanto no es un continente para utilizar eso antibióticos en terapias de primera línea. Lo mismo siucede con levofloxacina (15). El antecedente de consumo de tetraciclina o amoxicilina, no impide volverlas a utilizar ya que *H. Pylori*, no hace resistencia secundaria a esos antibióticos (5, 22-26,57), como sí sucede con claritromicina y con levofloxacina.

En Latinoamérica, la alta resistencia a claritromicina, levofloxacina y metronidazol impide utilizarlos en terapias triples de primera línea (15). Por lo anterior, consideramos que los esquemas de primera línea para nuestro continente serían las terapias cuádruples o híbridas o terapia dual (58,59) ya mencionadas. La terapia dual, como primera línea, tiene eficacia similar a las terapias cuádruples, y con menos efectos adversos (58,59). Esta terapia dual, también es eficaz como terapia de rescate (59).

Terapias de segunda y tercera línea. Estas podrían ser cualquiera de las mencionadas, que no se haya utilizado en la terapia de primera vez y la de tercera línea, pueden elegirse de manera similar.

Terapias de rescate o salvamento. Estas son muy pocas e incluyen cuádruples con furazolidona, cuádruples o triples con rifabutina (24) y terapia dual (15,59). Las terapias de salvamento, se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Terapias de rescate o salvamento

Terapias de salvamento	Comentario
Cuádruple con furazolidona (FZLD) 14 días	IBP 2v/d +FZLD 100 mg 3v/día + Amoxicilina 1gr 3v/día (o Tetraciclina 500 mg cada 6h) + subsalicilato de bismuto dos tabletas con el desayuno y con la comida Eficacia >95%
Triple y cuádruple con rifabutina 10-14 días	Rifabutina 150 mg + amoxicilina 1gr + IBP todos dos veces al día. Después de cuatro tratamientos fallidos 73% eficacia en Italia. Con la adición de bismuto se logra 96% de eficacia en tratamiento de 10 días (60).
Terapia Dual	Amoxicilina 1gr tres veces al día más IBP tres veces al día. Eficacia superior a 90% (57).

PACIENTES ALÉRGICOS A PENICILINA

En pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda terapia cuádruple con bismuto (IBP, Metronidazol, Tetraciclina, bismuto) (5,22-25). Si la resistencia a claritromicina es baja (<15%), se podría utilizar triple terapia, asociado a metronidazol e IBP por 14 días (5, 60). En Japón, un esquema de siete días con claritromicina 200 mg 2v/día más vonoprazan 20 mg 2v/día más metronidazol 200 mg 2v/día tuvo eficacia por 92.9% (ITT) y 92.9% (PP) versus 46.2% y 54.6% respectivamente, cuando se utilizó un IBP convencional (61).

PROBIÓTICOS

Existe controversia sobre la utilidad de estos adyuvantes. *Lactobacillus reuteri*, es el probiótico más ampliamente estudiado y combinado con IBP erradicó *H. Pylori* en 12.5% de los pacientes versus 4.1% de placebo más IBP (62). En terapias triples se ha ratificado que este probiótico aumenta la eficacia 10% (80% vs 70% en los controles sin el probiótico) (63) y 78% vs 68% (64). En ninguno de esos estudios se logró la eficacia exigida de 90-95%. En terapias cuádruples, los probióticos no han demostrado que aumenten la eficacia (97% vs 95%, $p=0.4$), con o tampoco el cumplimiento del tratamiento (65,66)

Expertos consideran que los probióticos aumentan los costos del tratamiento, sin aumentar la eficacia cuando el esquema ya tiene excelentes tasas de erradicación como sucede con las terapias cuádruples (67).

VERIFICACIÓN DE LA ERRADICACIÓN DE H. PYLORI

La erradicación debe comprobarse después de cuatro semanas de terminar el tratamiento (5,22-25). Los métodos recomendados son test respiratorio de urea (Urea Breath test o UBT) o los antígenos fecales con anticuerpos monoclonales (5), los cuales identifican infección activa. Para cualquiera de los dos, es necesario que el paciente suspenda el IBP dos semanas antes y los antibióticos, cuatro semanas antes de hacerlos (2-5). Los antiácidos y anti H₂, no es necesario suspenderlos (9). Las pruebas serológicas no se recomiendan porque no identifican infección activa y pueden permanecer positivas muchos meses e incluso años, después de la erradicación de *H. Pylori* (5). La endoscopia solo se recomienda cuando es necesaria para seguimiento de la patología inicial, como por ejemplo cáncer gástrico temprano tratado endoscópicamente, linfoma MALT gástrico o úlcera gástrica (15).

REFERENCIAS

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-analysis *Gastroenterology* 2017, DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022> on line april 27.
3. Curado MP, Moura de Oliveira M, de Araújo Fagundes M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2019; 60:141-8.
4. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64:1353-67.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66:6-30.
6. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter*-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol.* 2020 Nov 16. doi: 10.1146/annurev-pathol-032520-024949. Online ahead of print.
7. Engstrand L, Graham DY. Microbiome and Gastric Cancer. *Dig Dis Sci.* 2020;65(3):865-873.
8. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5191-5204.
9. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Clin GastroenterolHepatol.*2018;16:992-1002.
10. Aguilera Matos I, Diaz Oliva SE, Escobedo AA, Villa Jiménez OM, Velazco Villaurrutia YDC *Helicobacter pylori* infection in children. *BMJ Paediatr Open BMJ* 02 Aug 2020, 4(1): e000679.
11. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5191-5204.
12. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, Hunt RH, Kuipers EJ, Malfertheiner P, Sugano K, Graham DY Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(12):1833-1843.
13. IARC *Helicobacter pylori* Working Group 2014. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8). Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.
14. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8: e180–90.

15. Otero W, Buitrago J, Otero L. *Helicobacter pylori*: ¿Cómo tratarla en América Latina en el 2019? *Revista GEN* 2019; 73(3): 90-98.
16. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, Yeoh KG, Hsu PI, Goh KL, Mahachai V, Gotoda T, Chang WL, Chen MJ, Chiang TH, Chen CC, Wu CY, Leow AH, Wu JY, Wu DC, Hong TC, Lu H, Yamaoka Y, Megraud F, Chan FKL, Sung JJ, Lin JT, Graham DY, Wu MS, El-Omar EM; Asian Pacific Alliance on *Helicobacter* and Microbiota (APAHAM). *Gut*. 2020;69(12):2093-2112.
17. Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, Yen AM, Fann JC, Chiu SY, Chen YR, Chuang SL, Shieh CF, Liu CY, Chiu HM, Chiang H, Shun CT, Lin MW, Wu MS, Lin JT, Chan CC, Graham DY, Chen HH, Lee YC Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2020 Aug 13: gutjnl-2020-322200. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322200. Online ahead of print.
18. Lee YC, Chiang TH, Chou CK et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1113–24.
19. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al. Meta-analysis: ¿can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 121–8.
20. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 7. Art. No.: CD005583. DOI: 10.1002/14651858.CD005583.pub3.
21. Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, et al. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: A large cohort study. *Gastroenterology* 2020; 158:527–36.
22. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212-39.
23. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151:51-59.
24. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV conferencia española de consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39:697-721.
25. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:321-331.
26. Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14:577-85.
27. Shiotani A, Lu H, Dore MP, Graham DY. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. *Clev Clin J Med* 2017; 84:30-8.
28. Veterinaria

29. Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF, Principi M, Barone M, Leo AD. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol*. 2019;25(34):5097-5104.
30. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. Safety Announcement: Food and Drug Administration; 2018 07-10-2018.2. 16/11/2018.
31. EMA. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics: European Medicines Agency; 2018.
32. McNicholl AG, Gisbert JP. Alertas sobre la seguridad de las quinolonas: ¿debemos modificar su prescripción en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(7):461-63.
33. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:209–221.
34. Morcillo JA, Otero W, Gómez M. *Helicobacter pylori*: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación. *Rev Col Gastroenterol* 2018;33 (4):437-47.
35. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: High-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:868-877.
36. De Francesco V, Ridola L, Hassan C, Bellesia A, Alvaro D, Vaira D, Zullo A. Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line *H. Pylori* Eradication. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 147-150.
37. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. Pylori* eradication therapies. *Helicobacter* 2017; e12392, DOI:10.1111/hel.12392.
38. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39:465-80.
39. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Effect of dosing schemes of amoxicillin on eradication rates of *Helicobacter pylori* with amoxicillin-based triple therapy. *J Clin Pharmacol* 2013; 54:258-66.
40. De Francesco V, Ridola L, Hassan C, Bellesia A, Alvaro D, Vaira D, Zullo A. Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line *H. Pylori* Eradication. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 147-150.
41. Arevalo A, Trespalacios AA, Otero W. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy. *Helicobacter* 2019; *Helicobacter*. 2019;24: e12574.
42. Graham DY, Dore MP. Update on the use of vonoprazan: a competitive acid blocker. *Gastroenterology* 2018; 154:462–466.

43. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, Yamamoto H. Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion* 2020 Epub ahead Jan 8.
44. Miftahussurur M, Pratama Putra B, Yamaoka Y. The Potential Benefits of Vonoprazan as *Helicobacter pylori* Infection Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(10):276
45. Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:922-33.
46. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut* 2016; 65:870-8.
47. Park CS, Lee SM, Park CH, Koh HR, Jun CH, Park SY, et al. Pretreatment Antimicrobial Susceptibility-Guided Vs. Clarithromycin-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in a Region with High Rates of Multiple Drug Resistance. *Am J Gastroenterol* 2014;109(10):1595-602.
48. Park CS, Lee SM, Park CH, Koh HR, Jun CH, Park SY, et al. Pretreatment Antimicrobial Susceptibility-Guided Vs. Clarithromycin-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in a Region with High Rates of Multiple Drug Resistance. *Am J Gastroenterol* 2014;109(10):1595-602.
49. Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:922-33.
50. Cao Z, Chen Q, Zhang W, et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:1185–90.
51. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solis-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:768-75.
52. Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:922-33.
53. Sun Q, Liang X, Zheng Q. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15:233-8.
54. Cao Z, Chen Q, Zhang W, et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:1185–90.
55. Chen Q, Long X, Ji Y, Liang X, Li D, Gao H, Xu B, Liu M, Chen Y, Sun Y, Zhao Y, Xu G, Song Y, Yu L, Zhang W, Liu W, Graham DY, Lu H. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Jun;49(11):1385-1394.

56. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Chen Q, Song Y, Li X, Graham DY, Lu H. Susceptibility-guided therapy for *Helicobacter pylori* infection treatment failures. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019; Sept 9. Doi doi: 10.1177/1756284819874922
57. Nasir Saleem N, Howden CW. Update on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Curr Treat Options Gastro* 2020 agosto 10, DOI 10.1007/s11938-020-00300-3. early rel.
58. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, Lu H. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial. *Helicobacter*. 2019 Aug;24(4): e12596.
59. Gao CP, Zhang D, Zhang T, Wang JX, Han SX, Graham DY, Lu H. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020 Aug;25(4): e12692.
60. Graham DY, Laine L. The Toronto *Helicobacter pylori* consensus. *Gastroenterology* 2016; 151:9-12.
61. Ono S, Kato M, Nakagaewa S, Mabe K, Sakamoto N. Vonoprazan improves the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy with a régime consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Helicobacter* 2017; e12374.
62. Dore MP, Bibbò S, Pes GM, Francavilla R, Graham DY. Role of Probiotics in *Helicobacter pylori* Eradication: Lessons from a Study of *Lactobacillus reuteri* Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a Proton-Pump Inhibitor. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019 Article ID 340982.
63. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. Pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2019;14(10): e0223309.
64. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2016; 9:275–289.
65. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, et al. Probiotic supplementation with *Lactobacillus plantarum* and *Pediococcus acidilactici* for *Helicobacter pylori* therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2018;23(5): e12529.
66. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, et al. The “three-in-one” Formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter*. 2018;23(4): e12502
67. Graham DY. Editorial--Avoiding Unethical *Helicobacter pylori* Clinical Trials: Susceptibility-Based Studies and Probiotics as Adjuvants. *Helicobacter*. 2015;20(5):321–325.

Selene[®]
Cuida de ti

ETOX

Gaspan
Pantoprazol 40mg

Transamin

Con el Aval:



PLM[®]
www.medicamentosplm.com.pe

