



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE
LA TRIPLE TERAPIA ESTÁNDAR VS
CUÁDRUPLE PARA EL TRATAMIENTO
DE LA INFECCIÓN POR
HELICOBACTER PYLORI EN EL
HOSPITAL CENTRAL FAP

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN
EN GASTROENTEROLOGÍA

CARLOS EDUARDO VERGARA
GUTIERREZ

LIMA - PERÚ

2025

ASESOR

DR. LUIS JORGE HUERTA MERCADO TENORIO

JURADO DE TESIS

DR. ANTONIO ORMEA VILLAVICENCIO

PRESIDENTE

MG. JORGE ENRIQUE ROJAS VERA

VOCAL

MG. GIULIANA MAS UBILLUS

SECRETARIO

Dedicatoria

*A Gaby y Oliver que me dan un
motivo para sonreír cada día.*

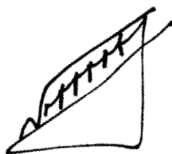
Agradecimiento

A mi familia por su apoyo

Fuentes de financiamiento

Tesis autofinanciada

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	17	SETIEMBRE	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	VERGARA GUTIERREZ CARLOS EDUARDO		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN MEDICINA CON MENCIÓN		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2020		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA TRIPLE TERAPIA ESTÁNDAR VS CUÁDRUPLE PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN EL HOSPITAL CENTRAL FAP		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	TESIS		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	937052390		
E-mail	carlos.vergara@upch.pe		



Firma del egresado
DNI 43412538

INDICE

I. Introducción	01
II. Objetivos	06
III. Marco teórico	07
IV. Metodología	81
V. Resultados	87
VI. Discusión	91
VII. Conclusiones	99
VIII. Recomendaciones	100
IX. Referencias bibliográficas	101

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) representa un problema de salud pública global, debido a su alta prevalencia y asociación con enfermedades como gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico. La creciente resistencia antibiótica ha reducido la eficacia de esquemas tradicionales como la terapia triple estándar, lo que ha motivado el uso de alternativas como la terapia cuádruple con bismuto. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia de un esquema con cuádruple con bismuto simplificado con respecto al esquema triple clásico. Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo y no aleatorizado, que incluyó 295 pacientes diagnosticados con *H. pylori* entre 2018 y 2019, confirmados mediante biopsia gástrica o test de aliento con C14. De ellos, 239 eran pacientes naïve y 56 presentaban antecedentes de fracaso terapéutico. En la cohorte naïve, la terapia cuádruple basada en bismuto, doxiciclina, metronidazol e IBP alcanzó una tasa de erradicación del 83.5%, significativamente superior a la observada con el esquema triple (67.9%). En pacientes con fracaso previo, la terapia cuádruple mantuvo una eficacia del 71.9%. Los resultados respaldan el uso de una terapia cuádruple simplificada como tratamiento empírico de primera línea en el contexto peruano en lugar de esquemas triples por su baja eficacia. Este estudio aporta evidencia local valiosa y subraya la necesidad de actualizar protocolos institucionales y promover nuevas investigaciones adaptadas a las condiciones clínicas del país.

Palabras clave:

Helicobacter pylori erradicación, terapia cuádruple, doxiciclina, bismuto, Perú, tratamiento empírico, resistencia antibiótica.

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection remains a global public health concern due to its high prevalence and association with chronic gastritis, peptic ulcer disease, and gastric cancer. Increasing antibiotic resistance has diminished the effectiveness of traditional regimens such as standard triple therapy, prompting the adoption of alternatives like bismuth-based quadruple therapy. This study aimed to evaluate the efficacy of a simplified bismuth-based quadruple regimen compared to the classic triple therapy. A descriptive, retrospective, non-randomized study was conducted, including 295 patients diagnosed with *H. pylori* between 2018 and 2019, confirmed by gastric biopsy or C14 urea breath test. Of these, 239 were treatment-naïve and 56 had a documented history of therapeutic failure. Among naïve patients, the simplified quadruple regimen—consisting of bismuth subsalicylate, doxycycline, metronidazole, and a standard-dose proton pump inhibitor—achieved an eradication rate of 83.5%, significantly higher than the 67.9% observed with triple therapy. In previously treated patients, the quadruple regimen maintained an eradication rate of 71.9%. These findings support the use of simplified bismuth-based quadruple therapy as a first-line empirical treatment for *H. pylori* infection in the Peruvian setting, especially considering the limited efficacy of standard triple therapy. The study provides valuable local evidence and highlights the need to update institutional treatment protocols and encourage further research tailored to national clinical realities.

Keywords:

Helicobacter pylori, eradication, quadruple therapy, doxycycline, bismuth, antibiotic resistance, Peru, empirical treatment.

I. INTRODUCCIÓN

I.1 Antecedentes

La infección por *H. pylori* constituye una pandemia silenciosa que afecta a más del 50% de la población mundial, alcanzando cifras superiores al 80% en países en vías de desarrollo. En regiones como América Latina, donde las condiciones de salubridad, acceso a agua potable y niveles de hacinamiento varían ampliamente, esta infección representa un reto constante para los sistemas de salud pública. En el Perú, diversos estudios han reportado una prevalencia significativamente elevada, especialmente en zonas rurales y comunidades con menor acceso a servicios sanitarios básicos.

H. pylori es una bacteria gramnegativa, con forma espiralada y alta motilidad, que coloniza el epitelio gástrico humano. Su principal mecanismo de supervivencia en el ambiente ácido del estómago es la producción de ureasa, enzima que hidroliza la urea en amoníaco, generando un microambiente alcalino que protege a la bacteria³. La infección se adquiere generalmente en etapas tempranas de la vida, y sin intervención terapéutica, tiende a persistir de forma crónica. Entre los factores de riesgo establecidos para su adquisición destacan el bajo nivel socioeconómico, la convivencia en hogares hacinados, el nacimiento en países endémicos, y el compartir camas o utensilios entre varios niños.

La presencia crónica de *H. pylori* en el estómago da inicio a una cascada de alteraciones en la mucosa gástrica, descrita clásicamente como la “secuencia de Correa”: inflamación crónica, atrofia, metaplasia intestinal, displasia y, finalmente,

carcinoma gástrico. Esta secuencia patológica ha sido ampliamente documentada en estudios histopatológicos y epidemiológicos, estableciendo la relación causal entre la infección por *H. pylori* y el cáncer gástrico. De hecho, *H. pylori* fue clasificado como carcinógeno tipo I por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) en 1994.

El cáncer gástrico es la quinta neoplasia más frecuente a nivel mundial; sin embargo, en el Perú representa un problema aún más relevante: ocupa el segundo lugar en incidencia y el primero en mortalidad por cáncer. Esto evidencia la necesidad urgente de implementar estrategias eficaces de prevención primaria y secundaria. La erradicación de *H. pylori*, como medida de prevención primaria, ha demostrado reducir significativamente el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, especialmente en poblaciones de alto riesgo.

A pesar de que las guías clínicas internacionales han establecido criterios claros para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori*, la elección del esquema terapéutico ideal continúa siendo un desafío. Desde el consenso de Maastricht I en 1997, la triple terapia estándar, basada en un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina, fue considerada el tratamiento de primera línea. Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha documentado un incremento sostenido en la resistencia a claritromicina y metronidazol, reduciendo de manera significativa la eficacia de esta estrategia. Un metaanálisis global reportó tasas de resistencia a claritromicina superiores al 15% en muchas regiones, lo que representa el umbral para evitar el uso empírico de esta terapia.

La resistencia antibiótica presenta variaciones regionales importantes, lo que ha motivado la recomendación de adaptar los esquemas de tratamiento según la epidemiología local. En el Perú, estudios recientes han mostrado tasas de resistencia a claritromicina superiores al 20% y a metronidazol por encima del 40%. A esto se suma la limitada disponibilidad de pruebas de susceptibilidad antibiótica en la práctica clínica diaria, lo que obliga a seleccionar los tratamientos de forma empírica, sin una base microbiológica sólida.

Frente a esta situación, las guías clínicas actuales, como Maastricht V, el Consenso de Asia-Pacífico y las recomendaciones de la ACG, proponen abandonar la triple terapia como tratamiento inicial en regiones con alta resistencia, favoreciendo el uso de esquemas cuádruples. La terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) ha demostrado mayor eficacia en múltiples estudios, incluso en pacientes con tratamientos fallidos previos. Asimismo, se han desarrollado esquemas alternativos como las terapias secuenciales o con quinolonas, aunque su disponibilidad y costo limitan su uso en ciertos contextos.

La adherencia al tratamiento es otro factor crítico para el éxito terapéutico. Esta puede verse afectada por la complejidad del régimen, los efectos adversos, el nivel educativo del paciente y las barreras culturales. En el contexto peruano, donde el acceso a la información y a medicamentos puede ser desigual entre áreas urbanas y rurales, estos factores adquieren especial relevancia.

El uso de bismuto como parte del esquema terapéutico ofrece ventajas importantes: posee actividad antimicrobiana directa contra *H. pylori*, mejora la cicatrización de la mucosa gástrica y potencia el efecto de los antibióticos asociados. Asimismo, la resistencia bacteriana al bismuto no ha sido reportada de manera significativa, lo que lo convierte en una alternativa valiosa frente al aumento de la resistencia a otros fármacos.

A pesar de estas ventajas teóricas, la eficacia real de los esquemas terapéuticos puede variar según las características de la población atendida y el contexto institucional. En el Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú (HCFAP), hasta el momento, no se cuenta con evidencia comparativa local sobre la eficacia de la terapia triple frente a la terapia cuádruple con bismuto. Esta carencia limita la capacidad de tomar decisiones clínicas basadas en datos propios, y obliga a extrapolar recomendaciones de guías internacionales que no siempre se ajustan al perfil de resistencia y adherencia de nuestra población.

I.2 Planteamiento del problema

Ante la alta prevalencia de la infección por *H. pylori* y el aumento sostenido de la resistencia a los antibióticos más utilizados, se hace necesario conocer qué esquema terapéutico resulta más eficaz en nuestra realidad. En particular, no existe evidencia local que compare directamente la eficacia de la triple terapia estándar y la terapia cuádruple con bismuto en pacientes nunca tratados (naïve) y en aquellos con fracaso terapéutico previo en el HCFAP.

I.3 Justificación del estudio

En contextos donde no se realizan pruebas rutinarias de sensibilidad antibiótica, como en muchos hospitales del Perú, la elección del tratamiento para *H. pylori* se basa en la evidencia disponible y en la experiencia clínica. Este estudio busca generar evidencia local actualizada que permita identificar el esquema terapéutico más efectivo en la población atendida en el HCFAP. Así, se podrá mejorar la calidad de atención médica, reducir los fracasos terapéuticos y disminuir el riesgo de progresión hacia complicaciones graves como el cáncer gástrico.

I.4 Pregunta de investigación

¿Qué tratamiento resulta más eficaz para la erradicación de *H. pylori* en pacientes atendidos en el HCFAP entre 2018 y 2019: la triple terapia estándar o la terapia cuádruple con bismuto?

II. OBJETIVOS

II.1 Objetivo general

- Comparar la eficacia de la triple terapia estándar y la terapia cuádruple con bismuto para la erradicación de *H. pylori* en pacientes atendidos en el HCFAP entre los años 2018 y 2019.

II.2 Objetivos específicos

- Determinar la tasa de erradicación de *H. pylori* con la terapia cuádruple con bismuto en pacientes naïve y con fracaso terapéutico previo.

III. MARCO TEÓRICO

III.1 Antecedentes históricos

H. pylori es una bacteria gramnegativa, bacilar curva, que presenta de cuatro a seis flagelos unipolares que le otorgan gran motilidad. Mide aproximadamente entre 2,5 a 5 micras de largo y 0,5 micras de ancho, y es microaerofílica. Su movilidad le permite atravesar la capa de moco gástrico y adherirse al epitelio gástrico, donde coloniza de forma crónica.¹

La bacteria fue descubierta en 1982 por Barry Marshall y Robin Warren, quienes observaron la presencia de microorganismos curvos en la mucosa gástrica de pacientes con gastritis y úlcera péptica. Su hallazgo contradijo la creencia dominante de que ninguna bacteria podía sobrevivir en el ambiente ácido del estómago, y posteriormente demostraron su rol patógeno en enfermedades gastroduodenales mediante experimentación directa.²

Esta bacteria coloniza preferentemente el epitelio del antro gástrico, aunque puede extenderse a otras regiones del estómago. Su capacidad de sobrevivir en un entorno extremadamente ácido se debe principalmente a la producción de la enzima ureasa, que convierte la urea en amoníaco y dióxido de carbono, neutralizando localmente el ácido gástrico y creando un microambiente favorable para su supervivencia.³

III.2 Fisiopatología de la infección

III.2.1 Factores bacterianos

Helicobacter pylori posee diversos factores que le permiten colonizar exitosamente la mucosa gástrica y desarrollar su potencial patogénico. Su movilidad, facilitada

por flagelos unipolares, le permite atravesar el moco gástrico y acercarse al epitelio. Esta capacidad depende de proteínas como FlaB y FliD, cuya alteración puede producir cepas inmóviles. Además, la bacteria utiliza quimiorreceptores para detectar sustancias como mucina, urea o aminoácidos, orientándose hacia nichos óptimos de colonización.^{3,4,5}

La ureasa es otro elemento crucial: al hidrolizar la urea en amoníaco y CO₂, crea un microambiente alcalino que neutraliza el ácido gástrico, facilitando la supervivencia bacteriana. También contribuye a la inflamación al inducir daño celular y activar la respuesta inmune. Las proteínas de la membrana externa (OMPs) intervienen en la adhesión a las células epiteliales, el transporte de nutrientes y la evasión inmunológica. Proteínas como BabA, SabA y OipA cumplen funciones específicas en la interacción con el huésped y en la resistencia a antibióticos. *H. pylori* puede modular la expresión de estas OMPs, favoreciendo la persistencia de la infección.^{3,4,5}

Finalmente, destacan los factores de virulencia CagA y VacA. CagA interfiere con la señalización celular, promueve proliferación y desorganización epitelial, y se asocia con un mayor riesgo de cáncer gástrico. VacA genera vacuolas intracelulares, induce apoptosis y suprime la respuesta inmunitaria. Ambas toxinas actúan sinérgicamente, exacerbando la inflamación y el daño gástrico.^{3,4,5,7}

III.2.6 Factores del huésped

La manifestación clínica y la distribución anatómica de la infección por *H. pylori* no dependen únicamente de los factores bacterianos, sino también de características individuales del huésped. Uno de los determinantes clave es la capacidad de secreción de ácido clorhídrico. En individuos hipersecretores, es decir, aquellos con mayor número y actividad de células parietales, la infección suele localizarse en el antro gástrico, dando lugar a gastritis antral, la cual se asocia con mayor frecuencia a úlcera duodenal.³ En estos casos, la acidez extrema del cuerpo gástrico inhibe la colonización bacteriana. Por el contrario, en personas hiposecretoras, *H. pylori* puede colonizar tanto el antro como el cuerpo gástrico, originando una gastritis pangástrica o corporo-antral que se asocia con mayor riesgo de úlcera gástrica y adenocarcinoma gástrico intestinal.^{6,7}

De esta manera, a pesar de inducir una respuesta inflamatoria robusta, tanto humoral como celular, *H. pylori* puede persistir indefinidamente en el estómago. Esta capacidad de evasión inmunológica se debe a una combinación de factores, incluyendo la variabilidad antigénica, la secreción de proteínas inmunomoduladoras, y la inhibición de la activación linfocitaria y de la fagocitosis por células del sistema inmune. Esta persistencia prolongada contribuye al mantenimiento de la inflamación crónica y al desarrollo progresivo de lesiones premalignas.⁷

La infección por *H. pylori* se adquiere típicamente durante la infancia, especialmente en los primeros cinco años de vida, y suele persistir de forma crónica

si no se trata adecuadamente.^{9,10} Las principales rutas de transmisión propuestas son la oral-oral y la fecal-oral, aunque también se ha sugerido la vía gástrica – oral a través del vómito. En condiciones de baja salubridad, la contaminación del agua y los alimentos con heces humanas portadoras de *H. pylori* es una fuente frecuente de contagio. Asimismo, compartir utensilios, cepillos dentales o alimentos entre miembros de una misma familia, especialmente entre madres y niños, facilita la diseminación de la bacteria por vía oral. El sitio primario de infección es la mucosa del antro gástrico, donde la bacteria se adhiere a las células epiteliales gracias a sus mecanismos de motilidad, quimiotaxis y adhesión. Entre los factores de riesgo más relevantes para la adquisición de la infección se encuentran el bajo nivel socioeconómico, el hacinamiento, el número elevado de convivientes, el consumo de agua no tratada, y las malas condiciones de saneamiento básico. Estos factores explican por qué la prevalencia de *H. pylori* es marcadamente más alta en países en vías de desarrollo, y por qué muchas infecciones se adquieren dentro del núcleo familiar en edades tempranas.^{10,11}

III.3 Epidemiología

La infección por *H. pylori* es una de las enfermedades infecciosas crónicas más comunes en el mundo, con una prevalencia estimada superior al 50% de la población global. Sin embargo, su distribución varía considerablemente por regiones. En África, países como Nigeria y Etiopía reportan tasas mayores al 85%. En América Latina, la prevalencia también es alta, con Bolivia (83%) y Colombia (79%) entre los más afectados. En Asia, las cifras superan el 90% en países como Bangladesh y Pakistán, mientras que en China e India oscilan entre el 55% y 70%.

Por otro lado, en Europa, se observan tasas elevadas en el Este (Rumania >60%) y considerablemente menores en el Oeste (Reino Unido <35%). En América del Norte, Estados Unidos y Canadá reportan prevalencias entre 25% y 35%. Finalmente, Oceanía (Australia y Nueva Zelanda) presenta las cifras más bajas, con tasas inferiores al 25%.^{12,13}

En el Perú, la infección por *H. pylori* tiene una distribución ampliamente extendida y niveles de prevalencia elevados. Un estudio realizado en Lima Metropolitana halló una tasa de infección del 79% en pacientes con dispepsia atendidos en hospitales públicos.¹⁴ En otras regiones, como Cusco y Arequipa, las prevalencias reportadas oscilan entre 70% y 80%, mientras que en áreas rurales y en la selva, como Huancavelica y Ucayali, las cifras pueden superar el 85%, especialmente en niños y adolescentes. En un estudio poblacional realizado en San Juan de Lurigancho, se encontró una prevalencia de 51.6% en niños menores de cinco años, reflejando una alta tasa de adquisición temprana.^{15,16} Además, un análisis nacional asoció los niveles de prevalencia con condiciones como el acceso limitado al agua potable, el hacinamiento y el bajo nivel educativo.^{17,18}

III.4 Consecuencias de la infección

III.4.1 Dispepsia funcional

La dispepsia es una de las manifestaciones clínicas más comunes en pacientes infectados por *H. pylori*. Se estima que entre el 10% y 20% de los adultos *experimentan* síntomas dispépticos en algún momento, y una proporción considerable de ellos alberga la bacteria. Aunque la relación entre *H. pylori* y

dispepsia funcional no es completamente comprendida, se ha postulado que la infección puede inducir una respuesta inflamatoria leve en la mucosa gástrica, alterando la motilidad y la sensibilidad visceral. Diversos ensayos clínicos han mostrado que la erradicación de *H. pylori* puede mejorar los síntomas dispépticos en una fracción de pacientes, lo que respalda su inclusión como primera línea de manejo en las guías internacionales de dispepsia no investigada.¹⁹

III.4.2 Gastritis crónica y atrofia gástrica

Una de las consecuencias histológicas más comunes de la infección por *H. pylori* es la gastritis crónica activa, que se define como un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas en la lámina propia. Con el tiempo, la inflamación persistente conduce a atrofia de las glándulas gástricas, lo que implica pérdida funcional de células oxínticas y principales. Este proceso de atrofia gástrica puede permanecer silente durante años, pero representa un estadio avanzado en la cascada precancerosa descrita por Correa. Estudios histológicos han demostrado que la erradicación temprana de la bacteria puede detener e incluso revertir parcialmente el proceso atrófico, especialmente en pacientes sin metaplasia establecida.^{20,21}

III.4.3 Metaplasia intestinal y displasia

En casos de infección crónica prolongada, el daño epitelial inducido por *H. pylori* puede desencadenar cambios adaptativos como la metaplasia intestinal, donde el epitelio gástrico es reemplazado por células del tipo intestinal, tanto delgado como colónico. Este cambio representa un mecanismo de defensa ante el daño persistente,

pero también constituye un paso crítico hacia la carcinogénesis. A medida que progresa, la metaplasia puede evolucionar a displasia, caracterizada por alteraciones citológicas y con potencial maligno. Ambos procesos son considerados lesiones precancerosas, y su presencia indica un mayor riesgo de desarrollo de adenocarcinoma gástrico, especialmente del tipo intestinal.²¹

III.4.4 Úlcera gástrica y duodenal

La asociación entre *H. pylori* y enfermedad ulcerosa péptica está sólidamente establecida. La bacteria altera el equilibrio entre factores lesivos (como el ácido y pepsina) y defensivos (moco, bicarbonato y flujo sanguíneo) de la mucosa gástrica y duodenal. En el caso de la úlcera duodenal, la infección suele estar acompañada de una hipersecreción ácida y gastritis antral sin atrofia, lo cual incrementa el riesgo de lesión en el bulbo duodenal. En cambio, la úlcera gástrica se asocia a gastritis pangástrica con atrofia, donde la alteración de la mucosa permite el contacto directo del ácido con el epitelio vulnerable.²¹

III.4.5 Cáncer gástrico

La infección por *H. pylori* es el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, particularmente del tipo intestinal. La cascada de Correa describe la progresión desde gastritis crónica, atrofia, metaplasia, displasia y finalmente transformación maligna. *H. pylori* ha sido clasificado como carcinógeno tipo I por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) desde 1994. Se estima que entre el 60% y 90% de los casos de cáncer gástrico no cardial están relacionados con esta infección. La erradicación temprana de *H. pylori* reduce

significativamente el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, especialmente si se realiza antes de la aparición de atrofia y metaplasia.²³

III.5 Métodos diagnósticos

El diagnóstico de *H. pylori* puede realizarse mediante métodos invasivos y no invasivos. Dentro de los métodos invasivos, la biopsia gástrica obtenida por endoscopia es fundamental, ya que permite la aplicación de diversas técnicas diagnósticas sobre el mismo tejido. La evaluación histológica mediante tinciones específicas permite visualizar directamente la presencia del microorganismo en la mucosa gástrica y valorar los cambios inflamatorios asociados. El test rápido de ureasa, por su parte, se basa en la capacidad enzimática de *H. pylori* para hidrolizar la urea, liberando amoníaco y aumentando el pH del medio; este cambio es detectado visualmente a través de un viraje de color, lo que permite una identificación rápida y económica en el entorno hospitalario. Finalmente, el cultivo microbiológico, aunque menos utilizado en la práctica rutinaria debido a su complejidad técnica y requerimientos específicos de incubación microaerófila, representa el método diagnóstico definitivo al permitir la identificación directa de la bacteria y la realización de pruebas de sensibilidad antibiótica. Estos métodos, si bien altamente efectivos, dependen de la disponibilidad de equipos endoscópicos, personal entrenado y condiciones adecuadas de laboratorio, lo que condiciona su uso en determinados centros hospitalarios del Perú, incluyendo el HCFAP.

III.5.1 Métodos Invasivos

III.5.1.1 Endoscopia

La endoscopia digestiva alta cumple un rol particularmente importante en el diagnóstico de la gastritis por *H. pylori*, dada su estrecha asociación con la carcinogénesis gástrica. No obstante, diversos estudios han demostrado que las técnicas convencionales de imagen endoscópica, como la endoscopia con luz blanca, presentan limitaciones para identificar cambios inflamatorios sutiles en la mucosa gástrica. En respuesta a esta limitación, ha surgido un creciente interés en optimizar la visualización de las alteraciones patológicas mediante tecnologías avanzadas que permitan detectar la infección por *H. pylori* en tiempo real durante el procedimiento. Esta capacidad diagnóstica directa podría reducir significativamente los costos relacionados con el diagnóstico y tratamiento.

Una de las técnicas más prometedoras es el Narrow Band Imaging (NBI), que utiliza una fuente de luz láser y ha abierto nuevas posibilidades no solo para la detección de lesiones precancerosas, sino también para la identificación de *H. pylori*. El sistema LASEREO, desarrollado en Tokio por Fujifilm, combina dos fuentes de luz láser y ofrece cuatro modos de observación: WLI, Blue Laser Imaging (BLI), BLI-bright y Linked Color Imaging (LCI). Estas modalidades proporcionan imágenes endoscópicas más brillantes y con mayor contraste, facilitando la detección de inflamación, atrofia y lesiones tempranas de cáncer gástrico.

Un estudio comparativo demostró que el uso de LCI permitió una mejor sensibilidad y especificidad para la detección de *H. pylori* (85.8% y 93.3%, respectivamente) en comparación con la WLI convencional (74.2% y 81.7%).²⁴

Asimismo, la endoscopia de magnificación (ME) es otra herramienta diagnóstica que permite predecir la infección en función del patrón vascular y glandular de la mucosa. Un metaanálisis reciente confirmó su elevada precisión diagnóstica, tanto con luz blanca como con cromoendoscopia, aunque su uso generalizado está limitado por la necesidad de entrenamiento especializado en la interpretación de las imágenes.²⁵

III.5.1.2 Test rápido de la ureasa

El test rápido de ureasa es una prueba diagnóstica ampliamente utilizada que se basa en la detección de la actividad de la enzima ureasa producida por *H. pylori*. Esta enzima hidroliza la urea contenida en el reactivo del test, liberando amoníaco, lo que incrementa el pH del medio y produce un cambio de color detectable mediante el indicador fenol rojo.

El test rápido de ureasa es una prueba de bajo costo, rápida y generalmente con alta especificidad, por lo que ha sido recomendada por el Consenso Maastricht V como método válido para el diagnóstico primario de la infección. Sin embargo, no se recomienda su uso para evaluar erradicación tras el tratamiento, debido a su limitada sensibilidad y elevada tasa de falsos negativos.²⁶

La sensibilidad del test rápido de ureasa varía entre el 85% y el 95%, mientras que su especificidad alcanza entre el 95% y el 100%, de acuerdo a estudios realizados con pruebas comerciales como CLOTest y HpFast. La sensibilidad mejora si se toman biopsias del antro y del cuerpo gástrico simultáneamente. Aun así, puede verse afectada negativamente cuando el número de bacterias es bajo (menos de 10^4), cuando las muestras se obtienen de zonas atróficas o con metaplasia, o si el paciente ha recibido tratamiento con antibióticos, bismuto (en las últimas 4 semanas) o IBP (en las últimas 2 semanas). Además, condiciones como úlceras sangrantes pueden reducir su sensibilidad hasta en un 70%.²⁶

Aunque los resultados falsos positivos son poco comunes, pueden ocurrir por la presencia de otras bacterias ureasa-positivas en el estómago, como *Staphylococcus capitis*, *Streptococcus salivarius* y *Proteus mirabilis*. En conclusión, un resultado positivo en el test rápido de la ureasa confirma la presencia de *H. pylori* y justifica el inicio del tratamiento erradicador; sin embargo, un resultado negativo no excluye la infección, y se recomienda confirmar con otro método diagnóstico complementario.

III.5.1.3 Cultivo

El cultivo bacteriológico de *H. pylori* a partir de biopsias gástricas permite obtener información valiosa sobre el microorganismo. Este método no solo posibilita el aislamiento e identificación de cepas puras, sino que también permite el estudio de sus características morfológicas, bioquímicas y factores de patogenicidad, así como

la evaluación de su perfil de resistencia antibiótica. Esta última función resulta particularmente relevante en contextos de fracaso terapéutico o en regiones con alta prevalencia de resistencia primaria, razón por la cual el Consenso Maastricht V recomienda su uso en áreas donde la resistencia a claritromicina supera el 20% o tras el fracaso de terapias de segunda línea.²⁷

No obstante, el cultivo es un método técnicamente exigente. Requiere la toma de al menos dos biopsias gástricas, idealmente del antro y del cuerpo gástrico, y el cumplimiento estricto de condiciones de transporte y procesamiento para mantener la viabilidad bacteriana. El material debe sembrarse el mismo día de su obtención y ser incubado bajo condiciones microaerofílicas con concentraciones de oxígeno menores o iguales al 5%. Posteriormente, se identifican las colonias y se determina su sensibilidad frente a antibióticos como amoxicilina, claritromicina y metronidazol.²⁷

En condiciones óptimas, la especificidad del cultivo alcanza el 100%, aunque su sensibilidad es variable, oscilando entre 50% y 90%. Los resultados falsos negativos pueden deberse a factores técnicos (mala calidad de la muestra, retraso en el transporte, exposición al oxígeno, errores en la técnica) o a condiciones clínicas del paciente, como carga bacteriana baja, sangrado digestivo alto, o consumo reciente de IBP, antibióticos, sales de bismuto o antagonistas H₂. Se recomienda suspender estos medicamentos al menos cuatro semanas antes del procedimiento. En algunos casos, se sugiere incluso esperar tres meses para optimizar el rendimiento del cultivo. A pesar de su complejidad y costo, el cultivo

continúa siendo el único método que permite guiar terapias personalizadas basadas en sensibilidad antibiótica, lo que lo convierte en una herramienta de alto valor clínico.²⁷

III.5.1.4 Histología

La histología continúa siendo uno de los métodos diagnósticos más utilizados y confiables para la detección de *H. pylori*, especialmente cuando la indicación clínica requiere la realización de una endoscopia digestiva alta. Esta técnica permite la visualización directa del microorganismo en la mucosa gástrica y el análisis morfológico del tejido, lo que brinda información adicional sobre la presencia de inflamación, atrofia, metaplasia intestinal o displasia, elementos fundamentales para evaluar el riesgo de progresión a cáncer gástrico. La histología es, por tanto, no solo un método diagnóstico, sino también una herramienta pronóstica.²⁸

Diversas tinciones han sido desarrolladas para mejorar la detección de *H. pylori* en cortes histológicos. Aunque la coloración de hematoxilina-eosina es de uso rutinario, su sensibilidad es limitada (alrededor del 66%) y su especificidad subóptima (88%). Por ello, se emplean tinciones selectivas como Warthin–Starry, Dieterle, Giménez, McMullen, naranja de acridina y, especialmente, Giemsa, que ha demostrado ser la más utilizada a nivel mundial debido a su bajo costo, reproducibilidad y buena sensibilidad. En contextos clínicos más complejos, como en pacientes con inflamación activa sin visualización evidente del bacilo, se puede recurrir a técnicas de inmunohistoquímica, las cuales permiten detectar *H. pylori* en densidades bacterianas muy bajas o en presencia de metaplasia intestinal y gastritis

atrófica extensa. Sin embargo, su costo elevado y disponibilidad limitada restringen su uso a laboratorios especializados.²⁸

La precisión de este método diagnóstico depende de múltiples factores: la calidad del corte histológico, la distribución del bacilo en la mucosa gástrica, el tipo de tinción utilizado y la localización anatómica de las biopsias. El Consenso Maastricht V recomienda suspender antibióticos y sales de bismuto al menos cuatro semanas antes del procedimiento, y los IBP dos semanas antes, para evitar falsos negativos derivados de una reducción en la carga bacteriana o su migración hacia zonas menos típicas. Además, se ha descrito que la sensibilidad del método disminuye significativamente en áreas de metaplasia intestinal y atrofia, ya que *H. pylori* tiende a desaparecer en esos contextos, lo que limita su visualización, incluso con tinciones especializadas.²⁸

Para mejorar el rendimiento diagnóstico, se recomienda obtener múltiples biopsias de distintas zonas del estómago. El sistema de clasificación de Sydney actualizado sugiere la toma de cinco muestras: dos del antro (una de la curvatura menor y otra de la mayor, a 2–3 cm del píloro), dos del cuerpo (una de la curvatura menor a 4 cm del ángulo y otra de la curvatura mayor a 8 cm del cardias) y una de la incisura angular. Esta estrategia permite una evaluación más completa de la gastritis, así como una mejor caracterización de la distribución del bacilo. En pacientes tratados con IBP o con antecedentes de úlceras sangrantes, *H. pylori* puede relocalizarse del antro hacia el cuerpo gástrico, especialmente hacia la curvatura mayor, donde se han reportado sensibilidades superiores al 95%.³³

La sensibilidad global de la histología varía entre el 50% y el 95%, dependiendo del sitio y número de biopsias, de la densidad bacteriana, y del método de tinción empleado. No obstante, bajo condiciones óptimas, la sensibilidad puede alcanzar el 91–93%, y la especificidad aproximarse al 100%. Cabe resaltar que, a pesar de su alto rendimiento diagnóstico, la histología no se recomienda como método de control post-tratamiento, dado que requiere endoscopia invasiva y puede resultar en falsos negativos si el bacilo ha sido parcialmente erradicado o desplazado.²⁹

Un beneficio adicional de la histología es su capacidad para clasificar la gastritis de acuerdo con sistemas estandarizados como OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) y OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia), los cuales permiten estratificar el riesgo de progresión hacia adenocarcinoma gástrico. Esto convierte a la histología en una herramienta no solo diagnóstica, sino también de vigilancia y planificación terapéutica.²⁰

En resumen, la histología representa uno de los pilares en el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, gracias a su alta especificidad, capacidad para evaluar la mucosa gástrica en profundidad y detectar lesiones precancerosas. No obstante, es un método que requiere experiencia técnica, recursos especializados y no está exento de limitaciones en ciertas condiciones clínicas. Su indicación debe ser individualizada, y sus resultados interpretados dentro de un contexto clínico amplio.

III.5.2 Métodos no invasivos

III.5.2.1 Test de urea en aliento

El test de aliento con urea marcada con carbono-13 (^{13}C -UBT por sus siglas en inglés) es considerado uno de los métodos no invasivos más precisos para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. Su principio se basa en la capacidad de la ureasa, una enzima producida por *H. pylori*, para hidrolizar la urea ingerida por el paciente, la cual se encuentra marcada con el isótopo no radiactivo ^{13}C . Este proceso libera amoníaco y dióxido de carbono marcado ($^{13}\text{CO}_2$), que es absorbido por la mucosa gástrica, pasa a la circulación sistémica, y es eliminado posteriormente por los pulmones. El aire exhalado es recolectado antes y después de la ingestión de la urea, y se analiza para detectar el incremento de $^{13}\text{CO}_2$, el cual se expresa como “delta over baseline” (DOB). El valor del DOB se correlaciona positivamente con la carga bacteriana, permitiendo no solo confirmar la infección, sino también estimar su intensidad.³⁰

La administración del test suele acompañarse de un jugo cítrico (por ejemplo, de limón o naranja), que retrasa el vaciamiento gástrico y prolonga el contacto de la urea con la mucosa gástrica, mejorando así la sensibilidad diagnóstica. El análisis de las muestras de aire puede realizarse mediante espectrometría de masas o espectroscopía infrarroja; esta última representa una alternativa más accesible y económica, con una precisión comparable. La dosis estándar utilizada es de 75 mg de urea marcada con ^{13}C . Bajo condiciones óptimas, la sensibilidad del ^{13}C -UBT varía entre 96% y 100%, y su especificidad entre 93% y 100%, consolidándolo

como una de las pruebas más fiables para la detección de *H. pylori*, tanto en adultos como en población pediátrica.³⁰

Por su parte el carbono-14 (^{14}C) comparte el mismo principio diagnóstico, pero la principal diferencia entre ambos radica en la naturaleza del isótopo utilizado. Mientras que el ^{13}C es un isótopo estable y no radiactivo, el ^{14}C es radiactivo, aunque de baja energía. Por esta razón, el ^{13}C -UBT es considerado más seguro, especialmente en poblaciones vulnerables como niños, mujeres embarazadas y pacientes que requieren evaluaciones repetidas. En términos de sensibilidad y especificidad, ambos métodos muestran valores elevados y comparables, generalmente superiores al 90%, aunque la disponibilidad de equipos de detección y la regulación local influyen en su implementación. El ^{14}C -UBT tiene la ventaja de requerir equipos menos costosos y puede ser más accesible en ciertos entornos, pero su uso está limitado por preocupaciones bioéticas y regulatorias debido a la exposición a radiación. En contraste, el ^{13}C -UBT ha ganado preferencia mundial y es el método recomendado por la mayoría de consensos internacionales, como Maastricht V, tanto para diagnóstico inicial como para confirmación post-erradicación, siempre que el equipo técnico esté disponible. Por lo tanto, aunque ambos métodos son válidos, el ^{13}C -UBT se posiciona como el estándar de oro actual por su perfil de seguridad, aceptabilidad y rendimiento diagnóstico.³⁰

El UBT con urea marcada con ^{14}C (^{14}C -UBT) ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para la detección de *H. pylori*, con valores que oscilan entre 88% y 100% de sensibilidad y 95% a 100% de especificidad, dependiendo del protocolo

utilizado y las condiciones clínicas del paciente. Su eficacia diagnóstica es comparable a la del ^{13}C -UBT, especialmente cuando se aplican criterios estrictos de preparación previa, como la suspensión de antibióticos, IBP y sales de bismuto. La precisión del ^{14}C puede verse afectada por factores como el vaciamiento gástrico rápido o la presencia de hipoclorhidria, aunque en general se mantiene como una herramienta robusta en contextos clínicos donde no se dispone de equipos de espectrometría o infrarrojos para el análisis del isótopo ^{13}C . A pesar de su excelente rendimiento, su uso se ha visto limitado por el empleo de un isótopo radiactivo, incluso en dosis mínimas consideradas seguras (alrededor de 1 μCi , equivalente a una exposición inferior a una radiografía de tórax), lo cual restringe su aplicación en poblaciones pediátricas, embarazadas o en estudios de seguimiento repetidos. No obstante, en centros con experiencia y adecuada supervisión, el ^{14}C -UBT continúa siendo una herramienta confiable y accesible para el diagnóstico de *H. pylori*, especialmente en regiones con limitaciones tecnológicas.³¹

A pesar de su alto rendimiento, el test puede arrojar resultados falsos positivos en situaciones particulares, como tras procedimientos endoscópicos recientes con toma de biopsias, en pacientes sometidos a resección gástrica, o con secreción gástrica significativamente reducida (hipoclorhidria o aclorhidria). También pueden generarse resultados erróneos por la presencia de bacterias ureasa-positivas en la boca o el estómago. En contraste, los falsos negativos suelen deberse a errores en la recolección o almacenamiento de las muestras de aire, actividad física intensa en las horas previas, o la administración reciente de fármacos que afectan la carga bacteriana.³¹

Para garantizar resultados confiables, se recomienda suspender los IBP al menos dos semanas antes de la prueba, y los antibióticos o compuestos con bismuto cuatro semanas antes. En contextos clínicos complejos, como tras el tratamiento erradicador, el UBT se mantiene como el método de elección para confirmar la erradicación, dado que no se ve afectado por lesiones residuales de la mucosa ni requiere procedimientos invasivos.³¹

En resumen, el los test de ureasa destacan por su alta sensibilidad, especificidad, reproducibilidad y facilidad de uso, lo que lo convierte en una herramienta diagnóstica ideal tanto en la práctica clínica diaria como en contextos epidemiológicos o de seguimiento post-tratamiento. Su aplicación es cada vez más frecuente en instituciones peruanas con capacidad técnica adecuada, incluida la práctica habitual del HCFAP. El estudio actual se realizó con un equipo que utiliza ¹⁴C.

III.5.2.2 Test de antígenos fecales

El test de detección de antígeno en heces es una herramienta no invasiva utilizada tanto para el diagnóstico primario de *H. pylori* como para la confirmación de erradicación tras el tratamiento. Su principio se basa en la identificación directa de antígenos bacterianos en muestras fecales del paciente, y puede realizarse mediante ensayo inmunoenzimático (EIA) o mediante métodos de inmunocromatografía (ICA). Entre ambos, el EIA ofrece una mayor fiabilidad diagnóstica, y dentro de estos, las pruebas que utilizan anticuerpos monoclonales presentan una mayor

sensibilidad y especificidad que aquellas basadas en anticuerpos policlonales. En estudios recientes, las pruebas comerciales más confiables han reportado una sensibilidad del 95.5% y especificidad del 97.6%, consolidando al SAT como una alternativa eficiente, accesible y ampliamente aplicable en contextos clínicos y comunitarios.³²

El procedimiento requiere una pequeña cantidad de heces, que puede ser recolectada en el domicilio del paciente y enviada al laboratorio en un momento conveniente. Las muestras pueden conservarse congeladas a -20°C por tiempos prolongados sin afectar la precisión del resultado. No obstante, mantener la muestra a temperatura ambiente por más de 48 a 72 horas puede reducir significativamente la sensibilidad del test hasta valores cercanos al 69%. Asimismo, no se recomienda realizar la prueba durante episodios de diarrea o con deposiciones acuosas, debido a la dilución del antígeno. En casos de estreñimiento, el tránsito lento puede deteriorar el antígeno y generar falsos negativos.³²

Como ocurre con otros métodos diagnósticos indirectos, es indispensable suspender la administración de antibióticos y bismuto al menos cuatro semanas antes, así como los IBP dos semanas antes de realizar la prueba, para evitar interferencias que reduzcan la carga antigénica detectable. Para confirmar erradicación, se recomienda esperar al menos 30 días tras la finalización del tratamiento. Las causas más comunes de resultados falsos negativos incluyen: distribución irregular del antígeno en las heces, baja carga bacteriana gástrica, sangrado digestivo activo y destrucción del antígeno por tránsito intestinal prolongado.³²

El test de detección de antígeno en heces ha demostrado ser particularmente útil en población pediátrica, en la que la realización de endoscopías puede ser técnicamente más compleja o limitada por consideraciones éticas o clínicas. Su bajo costo, facilidad de recolección y alta precisión lo posicionan como una prueba de gran utilidad en contextos hospitalarios y comunitarios, especialmente en países con recursos limitados.

III.5.2.3 Serología

La serología es un método diagnóstico no invasivo que permite detectar la presencia de anticuerpos específicos frente a *H. pylori* en suero. La colonización gástrica por *H. pylori* genera una respuesta inmune sistémica, con producción de inmunoglobulinas detectables aproximadamente entre la tercera y cuarta semana posterior a la infección. Los métodos disponibles incluyen ELISA, aglutinación con látex y Western blot, siendo el ELISA el más empleado a nivel global. Este evalúa la presencia de anticuerpos IgG, IgA e IgM, aunque dada la naturaleza crónica de la infección, únicamente la detección de IgG se considera válida para el diagnóstico clínico.³³

Una de las principales ventajas de la serología es su accesibilidad: se trata de una prueba ampliamente disponible, de bajo costo, rápida, sin necesidad de equipamiento especializado y no afectada por el uso reciente de antibióticos, IBP, sales de bismuto ni por hemorragias digestivas o atrofia de la mucosa gástrica. Sin embargo, presenta importantes limitaciones, especialmente en el contexto del

seguimiento postratamiento, dado que los títulos de IgG pueden mantenerse elevados durante meses o incluso años después de una erradicación exitosa, lo que impide distinguir entre una infección activa y una pasada. Además, existe riesgo de falsos positivos por reacciones cruzadas con otros antígenos bacterianos o en áreas de baja prevalencia, donde el valor predictivo positivo del test disminuye significativamente.³³

La sensibilidad y especificidad del test serológico son variables entre estudios. Una revisión sistemática reportó una sensibilidad del 85% y especificidad del 79%, mientras que otros estudios han documentado sensibilidades entre 76% y 84%, y especificidades que oscilan entre 79% y 90%. En consecuencia, aunque puede utilizarse como herramienta de cribado o diagnóstico primario, se recomienda confirmar los resultados positivos con métodos más precisos como el UBT, la prueba de antígeno en heces o métodos histológicos, especialmente en poblaciones con prevalencia <40%.³³

III.5.4 Métodos disponibles en Perú

En el contexto peruano, la disponibilidad de métodos diagnósticos para *H. pylori* varía según el nivel de complejidad del establecimiento de salud. En hospitales de referencia y centros especializados, es común el uso de pruebas invasivas como la biopsia gástrica obtenida por endoscopia digestiva alta, principalmente evaluada mediante tinción de hematoxilina-eosina, dada su accesibilidad, bajo costo y amplia implementación en los servicios de anatomía patológica. No obstante, el empleo de

tinciones especiales como Giemsa o inmunohistoquímica es más limitado, y suele reservarse para casos complejos o instituciones con mayor capacidad técnica.

Entre los métodos no invasivos, el ^{14}C -UBT se ha consolidado como una herramienta ampliamente utilizada en el país, especialmente adultos con síntomas dispépticos sin indicación inmediata de endoscopia. Su implementación ha sido posible gracias a la adquisición progresiva de equipos de análisis por en hospitales públicos de nivel terciario, lo que ha mejorado la capacidad diagnóstica nacional y ha favorecido su inclusión en protocolos clínicos.

En el HCFAP, las dos principales estrategias diagnósticas empleadas para la detección de *H. pylori* incluyen la biopsia gástrica con tinción de hematoxilina-eosina y el ^{14}C -UBT. Ambas pruebas forman parte del algoritmo rutinario de evaluación para pacientes con síntomas dispépticos o antecedentes de úlcera gástrica, y su uso combinado permite un abordaje diagnóstico integral, balanceando precisión y accesibilidad. En el presente estudio, se utilizaron exclusivamente estos dos métodos para la identificación de la infección, reflejando la práctica clínica habitual en la institución.

III.6 Tratamientos de la infección por *H. pylori*

III.6.1 Antiácidos

La supresión de la secreción ácida gástrica constituye un pilar fundamental en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, ya que permite optimizar el efecto de los antibióticos, favorecer la regeneración de la mucosa gástrica y mejorar la tasa de erradicación. En un medio ácido, la actividad de algunos antimicrobianos se ve limitada, y la propia bacteria puede adoptar formas latentes menos susceptibles al tratamiento. Por ello, el uso de IBP se ha integrado como componente esencial en todos los esquemas terapéuticos actuales, al elevar el pH intragástrico por encima de 6, creando un ambiente más favorable para la acción bactericida y mejorando la biodisponibilidad de ciertos antibióticos como la amoxicilina y la claritromicina.

En los últimos años, la elección del IBP y la dosis empleada han cobrado particular importancia, dado que existen diferencias en la potencia inhibitoria, la farmacocinética y la influencia del genotipo CYP2C19 del paciente sobre su metabolismo. Asimismo, la aparición de nuevos fármacos como los inhibidores de la bomba de potasio ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas, al ofrecer una supresión ácida más rápida, potente y sostenida. En esta sección se abordarán las principales características farmacológicas de los inhibidores ácidos empleados en el tratamiento de *H. pylori*, incluyendo tanto los IBP clásicos como los más recientes P-CAB, con énfasis en su mecanismo de acción, perfil de eficacia y consideraciones clínicas relevantes para su uso racional.³⁶

Los polimorfismos genéticos en las enzimas del citocromo P450, particularmente CYP2C19, han sido reconocidos como un factor determinante en la variabilidad de

respuesta al tratamiento contra *H. pylori*. Esta enzima está involucrada en el metabolismo de los IBP, fármacos fundamentales para la erradicación del microorganismo, ya que suprimir eficazmente la secreción ácida gástrica permite una mayor estabilidad de los antibióticos y una actividad óptima. La actividad enzimática del CYP2C19 varía según el genotipo, categorizándose a los pacientes en metabolizadores ultrarrápidos, rápidos, normales o lentos. Los metabolizadores rápidos tienden a tener niveles plasmáticos más bajos de IBP, lo que puede reducir la eficacia del tratamiento erradicador, mientras que los metabolizadores lentos presentan concentraciones más altas y una supresión ácida más prolongada, lo que favorece mejores tasas de erradicación.³⁶

En la población peruana, la presencia del alelo CYP2C19*17, asociado con una mayor actividad enzimática, se ha reportado en aproximadamente 4.1% de los casos, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3, que codifican una enzima de función reducida, están presentes en 5.9% y 0%, respectivamente. Estos hallazgos indican una predominancia de metabolizadores normales, aunque se debe considerar la existencia de una proporción significativa de metabolizadores rápidos, lo cual puede afectar negativamente los resultados terapéuticos si no se ajusta la dosis del IBP o se seleccionan formulaciones menos dependientes del metabolismo hepático, como el rabeprazol o esomeprazol. Por ello, el conocimiento del perfil genético de los pacientes podría convertirse en una herramienta valiosa para individualizar el tratamiento y mejorar las tasas de erradicación, especialmente en contextos donde la resistencia antibiótica es elevada.^{37,38}

III.6.1.1 Omeprazol

El omeprazol fue el primer IBP desarrollado y aprobado para su uso clínico, y continúa siendo uno de los fármacos más ampliamente utilizados en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición irreversible de la enzima H^+/K^+ -ATPasa ubicada en las células parietales gástricas, lo que bloquea la secreción de ácido clorhídrico y eleva el pH gástrico por encima de 4, creando un ambiente óptimo para la actividad de los antibióticos administrados de forma concomitante. La elevación sostenida del pH gástrico mejora la estabilidad de antibióticos como la amoxicilina y la claritromicina, facilita la replicación bacteriana (ya que *H. pylori* es más susceptible en fase de crecimiento activo) y reduce la mucosidad gástrica, lo que optimiza la penetración del tratamiento en el nicho bacteriano.³⁹

La biodisponibilidad oral del omeprazol es cercana al 30–40% en la primera dosis, pero puede aumentar a más del 60% con dosis repetidas debido a su acumulación en los canalículos secretores. Sin embargo, su metabolismo hepático está influenciado por el polimorfismo genético del citocromo P450 (principalmente CYP2C19), lo cual puede producir variabilidad interindividual en la eficacia del tratamiento. En pacientes metabolizadores ultrarrápidos, los niveles plasmáticos del fármaco pueden ser subóptimos, disminuyendo su capacidad para alcanzar un pH gástrico adecuado durante 24 horas. Esta variabilidad ha llevado al desarrollo de nuevos IBPs con perfiles farmacocinéticos más estables, aunque el omeprazol sigue siendo una opción válida y disponible en la mayoría de los esquemas terapéuticos recomendados por guías internacionales.³⁹

Por su amplia disponibilidad, bajo costo y experiencia clínica acumulada, el omeprazol continúa siendo el IBP más utilizado en países en vías de desarrollo, incluyendo Perú, tanto en esquemas triples como cuádruples de erradicación. Se recomienda su administración dos veces al día, a dosis de 20–40 mg, al menos 30 minutos antes de las comidas para asegurar su eficacia máxima.³⁹

III.6.1.2 Lansoprazol

Lansoprazol es IBP ampliamente utilizado en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, gracias a su capacidad para suprimir eficazmente la secreción gástrica de ácido clorhídrico. Lansoprazol se administra generalmente por vía oral y presenta una biodisponibilidad del 80–90%, con una vida media corta de aproximadamente 1.5 horas, aunque sus efectos antisecretorios persisten más allá de su vida plasmática debido a su unión covalente con la bomba de protones.

Estudios farmacodinámicos han mostrado que lansoprazol posee una potencia inhibitoria comparable a la de otros IBP, con un inicio de acción relativamente rápido. A diferencia de omeprazol, su metabolismo hepático a través del sistema enzimático CYP2C19 parece generar menor variabilidad interindividual, lo que se traduce en una inhibición más constante del ácido gástrico, incluso en metabolizadores rápidos. Además, lansoprazol ha demostrado propiedades antiinflamatorias e incluso cierto efecto bactericida directo contra *H. pylori* in vitro, lo cual podría contribuir a su eficacia clínica en esquemas de erradicación.⁴⁰

En varios estudios clínicos y metaanálisis, los regímenes terapéuticos que incluyen lansoprazol han mostrado tasas de erradicación equivalentes a las de otros IBP, especialmente cuando se emplea una dosis adecuada (30 mg dos veces al día) y se combina con antibióticos como claritromicina y amoxicilina. No obstante, al igual que otros inhibidores de bomba, su eficacia puede verse afectada por polimorfismos en el CYP2C19, aunque en menor grado que omeprazol. En resumen, lansoprazol es una opción eficaz y bien tolerada dentro del arsenal terapéutico para la erradicación de *H. pylori*, particularmente útil en contextos donde se requiere una acción rápida y consistente sobre la acidez gástrica.⁴⁰

III.6.1.3 Pantoprazol

El pantoprazol es un IBP ampliamente utilizado en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, debido a su eficacia para suprimir la secreción ácida gástrica. El pantoprazol se administra en forma de profármaco y se activa en el medio ácido del canalículo secretor gástrico, donde se une covalentemente a residuos de cisteína de la bomba de protones.⁴¹

Una de las características distintivas del pantoprazol es su menor dependencia del sistema enzimático del citocromo P450, en particular de la isoenzima CYP2C19, en comparación con otros IBP como el omeprazol o el lansoprazol. Esta menor variabilidad metabólica lo convierte en una opción especialmente útil en poblaciones con alta prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos, como ocurre en ciertas poblaciones asiáticas. Esta propiedad le otorga un perfil más predecible de eficacia, con una supresión ácida sostenida independientemente del fenotipo genético del paciente.⁴¹

Estudios farmacodinámicos han demostrado que el pantoprazol tiene una vida media plasmática corta (aproximadamente 1 hora), pero sus efectos supresores del ácido se prolongan por más de 24 horas debido a su unión irreversible a la enzima blanco. Además, presenta una buena tolerabilidad, bajo potencial de interacción con otros fármacos y una menor incidencia de efectos adversos, lo cual favorece su inclusión en esquemas terapéuticos de erradicación de *H. pylori*, tanto en primera línea como en tratamientos de rescate.⁴¹

III.6.1.4 Esomeprazol

Esomeprazol es el isómero S del omeprazol y pertenece al grupo de los IBP de segunda generación. Su desarrollo se centró en mejorar la farmacocinética y la biodisponibilidad del omeprazol racémico. En comparación con su antecesor, el esomeprazol muestra una menor variabilidad interindividual, lo que permite concentraciones plasmáticas más estables y una mayor inhibición de la secreción ácida gástrica. Esto se traduce en una elevación más sostenida del pH gástrico, condición fundamental para la estabilidad de los antibióticos utilizados en el tratamiento de *H. pylori*, así como para la eficacia de la terapia erradicadora.⁴¹

La biodisponibilidad del esomeprazol alcanza hasta un 89% en dosis repetidas, con una vida media de eliminación de 1 a 1.5 horas. Se metaboliza principalmente en el hígado por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4, aunque la influencia del polimorfismo del CYP2C19 es menor en comparación con otros IBP, lo que lo convierte en una opción más confiable en poblaciones con alta prevalencia de metabolizadores rápidos. Esta característica ha sido destacada por consensos

internacionales como Maastricht V y las guías de Toronto, que lo consideran uno de los IBP más eficaces en la erradicación de *H. pylori*.⁴¹

III.6.1.5 Inhibidores de bomba de potasio

Los P-CABs por sus siglas en inglés (potassium-competitive acid blockers), son una clase de fármacos antiseoretos que actúan de forma reversible y no dependiente del pH sobre la H^+/K^+ -ATPasa gástrica, bloqueando competitivamente el sitio de unión del potasio. Esta acción directa permite una supresión del ácido más rápida, más potente y más prolongada en comparación con los IBP tradicionales, lo cual mejora el entorno gástrico para la acción de los antibióticos durante la erradicación de *H. pylori*.⁴²

El representante más ampliamente utilizado es vonoprazán, aprobado inicialmente en Japón, el cual ha demostrado tasas de erradicación superiores en comparación con esquemas basados en IBP estándar. En una revisión sistemática y metaanálisis de 10 estudios, los esquemas basados en vonoprazán lograron una tasa de erradicación del 91.4%, frente al 74.8% con IBP en terapia triple de primera línea. De igual forma, en pacientes con fracasos previos o con resistencia a claritromicina, vonoprazán ha mostrado resultados significativamente superiores. Otra ventaja relevante es que su eficacia no se ve influenciada por polimorfismos del CYP2C19, a diferencia de los IBP, lo que lo convierte en una opción más predecible en poblaciones con alta proporción de metabolizadores ultrarrápidos.⁴³

Otro fármaco de esta clase es tegoprazan, recientemente aprobado en Corea del Sur, que presenta un perfil farmacodinámico similar. Un estudio comparativo demostró que la terapia triple con tegoprazan logró una tasa de erradicación del 62.9%, comparable a la obtenida con lansoprazol (60.2%) en población coreana.⁴⁹ Aunque los resultados aún no muestran superioridad clara sobre todos los IBP, su perfil farmacológico lo posiciona como una opción prometedora, especialmente en pacientes con fallo terapéutico o alta resistencia antibiótica.⁴⁴

A pesar de su potencial, la disponibilidad de los P-CABs como vonoprazán o tegoprazan sigue siendo limitada en muchos países de América Latina, incluido Perú. No obstante, representan una alternativa emergente con alto potencial para mejorar los resultados terapéuticos en la erradicación de *H. pylori*.

III.6.2 Antibióticos

El tratamiento antibiótico de *H. pylori* representa un desafío clínico considerable debido a múltiples factores. Esta bacteria posee una localización intragástrica profunda, adaptada al moco gástrico y a las criptas de la mucosa, lo que dificulta el acceso de los antibióticos. Además, *H. pylori* presenta una resistencia intrínseca a ciertos antimicrobianos como la vancomicina, trimetoprima y sulfonamidas, por mecanismos que incluyen impermeabilidad de su membrana externa y ausencia de dianas específicas. La erradicación efectiva requiere mantener un pH gástrico ≥ 6 para que los antibióticos, especialmente los que actúan sobre bacterias en fase replicativa como la amoxicilina o el metronidazol, puedan ejercer su acción de forma adecuada.^{45,46,47}

En años recientes, se ha observado una escalada global en las tasas de resistencia a antibióticos clave, en particular la claritromicina, metronidazol y levofloxacino. Esta resistencia se debe, en gran parte, a mutaciones puntuales: por ejemplo, las mutaciones en el gen 23S rRNA generan resistencia a claritromicina; mutaciones en el gen *rdxA* se relacionan con resistencia a metronidazol, y alteraciones en el gen *gyrA* explican la resistencia a quinolonas. Estos mecanismos de resistencia son frecuentemente adquiridos por presión antibiótica previa o uso inadecuado de antibióticos.^{45,46,47}

Debido a estos desafíos, las guías actuales recomiendan el uso de terapias combinadas, que no solo mejoran la eficacia al atacar la bacteria por múltiples vías simultáneamente, sino que también reducen el riesgo de seleccionar cepas resistentes. Estas combinaciones incluyen, típicamente, dos o más antibióticos junto con un potente supresor de ácido (IBP o P-CAB) para optimizar el ambiente gástrico y la biodisponibilidad de los fármacos. En este contexto, una selección racional de los antibióticos basada en patrones locales de resistencia y tolerancia del paciente es fundamental para lograr una erradicación exitosa y prevenir el desarrollo de resistencias adicionales.^{45,46,47}

III.6.2.1 B-lactámicos

Los antibióticos β -lactámicos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. En el caso de *H. pylori*, su blanco principal son las proteínas ligadoras de penicilina (PBP), especialmente la PBP1A, cuya inhibición interfiere con la síntesis de peptidoglicano y genera lisis bacteriana. Entre los β -lactámicos, la amoxicilina es el antibiótico más utilizado en esquemas terapéuticos de

erradicación. Se administra comúnmente a una dosis de 1 g cada 12 horas, aunque en esquemas de alta dosis puede indicarse 750 mg cada 8 horas o incluso 1 g cada 8 horas para maximizar la eficacia, especialmente en zonas de resistencia elevada a otros antibióticos.²²

H. pylori muestra una resistencia intrínsecamente baja a la amoxicilina; sin embargo, se han descrito mecanismos de resistencia adquirida. El principal mecanismo es la alteración de las PBP, especialmente por mutaciones en la *pbp1A*, que disminuyen la afinidad del antibiótico. También se han descrito mecanismos complementarios como la reducción de la permeabilidad de la membrana externa o la sobreexpresión de bombas de eflujo, aunque su papel específico en esta especie es menos claro.⁴⁸

A nivel internacional, la resistencia a amoxicilina se mantiene baja, generalmente menor al 5%, incluso en países con alta prevalencia de resistencia a claritromicina o metronidazol.⁵⁶ En Perú, los estudios disponibles confirman esta tendencia: un estudio realizado en Lima reportó una resistencia del 0–1.3%, lo que permite continuar utilizándola como parte de la terapia empírica de primera línea.⁵⁰

La baja resistencia puede explicarse en parte por el hecho de que amoxicilina requiere múltiples mutaciones simultáneas para generar resistencia clínica significativa, y por su baja tasa de inactivación por β -lactamasas en *H. pylori*. Esta pobre producción de B lactamasa hace innecesaria la incorporación de inhibidores

B lactámicos, como ácido clavulánico o sulbactam ya que no aportan una ventaja significativa.⁵¹

En conjunto, la amoxicilina sigue siendo un pilar terapéutico confiable en la erradicación de *H. pylori*, especialmente cuando se emplea en esquemas de combinación y con una adecuada supresión ácida para potenciar su acción bactericida.

El uso de cefalosporinas es limitado debido a baja penetración gástrica, por lo que no forman parte de los esquemas de tratamiento actual.

III.6.2.2 Macrólidos

Los macrólidos constituyen una clase de antibióticos bacteriostáticos que actúan mediante la inhibición de la síntesis proteica en *H. pylori*. Su mecanismo de acción se basa en la unión irreversible a la subunidad ribosomal 50S, bloqueando la translocación del péptido naciente durante la elongación de la cadena polipeptídica. Este proceso interfiere con la producción de proteínas esenciales para la viabilidad bacteriana, lo que puede comprometer su crecimiento o inducir la muerte celular en cepas susceptibles.

El macrólido más utilizado en la terapia erradicadora es la claritromicina, administrada en dosis de 500 mg cada 12 horas, por 10 a 14 días. La eficacia de este antibiótico está fuertemente influenciada por el pH gástrico, ya que su estabilidad en medio ácido es limitada, lo que refuerza la necesidad de administrar

conjuntamente IBP para garantizar niveles terapéuticos sostenidos en la mucosa gástrica. La azitromicina, aunque posee una vida media más prolongada y buena penetración tisular, ha demostrado menor eficacia en esquemas de erradicación y no es recomendada como agente de primera línea.²²

La resistencia a los macrólidos en *H. pylori* se produce principalmente por mutaciones puntuales en el dominio V del gen 23S del ARN ribosomal. Las mutaciones más frecuentes incluyen A2142G, A2142C y A2143G, las cuales interfieren con el sitio de unión del antibiótico, reduciendo drásticamente su efectividad. Estas mutaciones han sido asociadas con fracasos terapéuticos en esquemas basados en claritromicina. Además, se ha descrito que la exposición previa a macrólidos para infecciones respiratorias comunes (como otitis media o faringitis) puede seleccionar cepas resistentes, lo cual constituye un importante factor de riesgo clínico a considerar antes de prescribir tratamientos empíricos con este antibiótico.⁵²

A nivel mundial, las tasas de resistencia a claritromicina han escalado en la última década. En Europa occidental y Asia oriental, se reportan tasas superiores al 20%, superando el umbral definido por el Consenso Maastricht VI para evitar el uso empírico de regímenes basados en claritromicina. En América Latina, un metaanálisis regional reportó tasas variables entre 13% y 30%, siendo particularmente altas en países como México (29%) y Brasil (27%). En Perú, estudios recientes realizados en Lima y Trujillo han identificado tasas de resistencia de aproximadamente 21–25% en pacientes naïve, y hasta 30–35% en pacientes

previamente tratados. Este panorama limita significativamente el uso empírico de claritromicina en esquemas de primera línea y subraya la necesidad de contar con pruebas de susceptibilidad antibiótica o recurrir a esquemas que incluyan sales de bismuto.^{49,53,54}

III.6.2.3 Nitroimidazoles

Los nitroimidazoles constituyen una familia de antibióticos con actividad contra bacterias anaerobias y algunos protozoos, y desempeñan un rol importante en el tratamiento de *H. pylori*, particularmente en esquemas de segunda línea o en terapias cuádruples con bismuto.²²

El metronidazol y el tinidazol, principales representantes de esta familia, son profármacos que requieren ser reducidos dentro del ambiente anaeróbico de la célula bacteriana para convertirse en metabolitos activos. Una vez reducidos, estos compuestos generan radicales libres que se unen al ADN bacteriano, causando roturas en la doble hélice, inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos y provocando la muerte celular. La acción es más efectiva en condiciones de bajo potencial redox, como las presentes en el estómago colonizado por *H. pylori*.⁵⁵

La resistencia de *H. pylori* a los nitroimidazoles, especialmente al metronidazol, se debe principalmente a mutaciones en genes que codifican enzimas involucradas en la activación del fármaco, como *rdxA* (oxidorreductasa) y *frxA* (nitroreductasa). Estas mutaciones impiden la reducción del metronidazol a su forma activa, eliminando su efecto bactericida. Sin embargo, la resistencia puede ser

parcialmente superada al incrementar la dosis o la duración del tratamiento, lo cual indica que ciertos casos de “resistencia in vitro” no se traducen necesariamente en fracaso terapéutico “in vivo”.⁵⁵

Ambos compuestos presentan mecanismos de acción similares, pero el tinidazol tiene una vida media más prolongada y mejor tolerancia gastrointestinal, lo que permite esquemas más cortos y posología más conveniente. A pesar de ello, en muchos países como Perú, el metronidazol continúa siendo el agente más utilizado debido a su mayor disponibilidad y menor costo. La dosis habitual de metronidazol en esquemas anti-*H. pylori* varía entre 500 mg dos a tres veces al día, mientras que el tinidazol se administra a 500 mg dos veces al día.²²

A nivel mundial, la resistencia primaria al metronidazol es una de las más altas entre los antibióticos utilizados contra *H. pylori*, superando el 40% en muchas regiones. Por ejemplo, se reportan tasas de 58% en África, 48% en América Latina, 44% en Europa del Este y 32% en Asia oriental. Esta alta prevalencia se asocia al uso extendido del metronidazol para tratar infecciones ginecológicas, parasitosis y enfermedades odontológicas, lo que favorece la presión selectiva y el desarrollo de cepas resistentes.^{35, 56}

En Perú, la resistencia al metronidazol también representa un desafío importante. Diversos estudios han reportado tasas de resistencia que oscilan entre 40% y 70%, dependiendo del grupo etario y la procedencia geográfica del paciente. Estos niveles elevados limitan la efectividad de terapias estándar y refuerzan la necesidad

de considerar esquemas con múltiples antibióticos o la inclusión de bismuto para mejorar las tasas de erradicación.^{6, 57}

III.6.2.4 Nitrofuranos

El principal representante de esta familia en el tratamiento de *H. pylori* es la furazolidona. Su acción se basa en la reducción enzimática de su grupo nitro dentro de la célula bacteriana, generando radicales libres reactivos que inducen daño en el ADN y alteran múltiples rutas metabólicas esenciales, conduciendo a la muerte bacteriana¹. Se considera un fármaco de acción bactericida, y su eficacia aumenta en condiciones de pH gástrico elevado, lo que respalda su uso combinado con IBP.⁴⁷

La resistencia a la furazolidona es menos frecuente que con otros antibióticos usados contra *H. pylori*. Su mecanismo aún no se comprende completamente, pero se ha postulado que mutaciones en genes que codifican nitro-reductasas podrían reducir su activación intracelular, disminuyendo su eficacia. A diferencia del metronidazol, *H. pylori* no posee mecanismos enzimáticos ampliamente difundidos que neutralicen la furazolidona, lo que explica su baja tasa de resistencia.⁵⁸

La furazolidona se administra usualmente a una dosis de 100 mg dos veces al día durante 10 a 14 días, como parte de esquemas cuádruples que incluyen bismuto, IBP y tetraciclina o amoxicilina. Su tolerabilidad es generalmente buena, aunque pueden presentarse efectos adversos como náuseas, dolor epigástrico o, más raramente, reacciones tipo disulfiram si se ingiere alcohol durante el tratamiento.²²

La resistencia a furazolidona varía geográficamente; sin embargo, en la mayoría de regiones del mundo se mantiene en niveles bajos, generalmente por debajo del 15%. A pesar de ello, la evidencia sobre su eficacia clínica y los patrones de resistencia en países como Colombia, otras regiones de Sudamérica, el Caribe y Estados Unidos es limitada. No obstante, estudios sudamericanos han reportado tasas de susceptibilidad de *H. pylori* frente a furazolidona que oscilan entre el 86% y el 100%, lo cual la posiciona como una alternativa terapéutica relevante en contextos de alta resistencia a claritromicina y metronidazol, según lo establece el Consenso Maastricht VI. Este aspecto cobra especial relevancia en Colombia, donde se han documentado preocupantes tasas de resistencia a claritromicina, metronidazol e incluso amoxicilina. A ello se suma su bajo costo, que la hace aún más atractiva en contextos con recursos limitados.⁵⁹

Actualmente, los países que han contribuido con la mayor cantidad de estudios sobre resistencia de *H. pylori* a furazolidona son China e Irán. Un estudio chino reciente, publicado en 2022 y que incluyó 2,772 aislamientos clínicos, reportó una tasa de sensibilidad del 99.7%. Por su parte, una investigación iraní publicada el mismo año, aunque con una muestra más reducida (20 aislamientos), encontró una sensibilidad del 85%. En Colombia, solo se ha llevado a cabo un estudio local de susceptibilidad a furazolidona, realizado en el departamento de Nariño en 2024, el cual evaluó 239 aislamientos de *H. pylori* y reportó una sensibilidad genotípica del 99.2%.⁵⁹

En Perú, la furazolidona ha sido utilizada de forma esporádica en esquemas anti-*H. pylori*, especialmente en contextos de fracaso terapéutico o en regiones donde el acceso a otros antibióticos es limitado. Si bien los estudios sobre resistencia específica son escasos, datos regionales latinoamericanos, incluidos en revisiones recientes, indican que la resistencia se mantiene por debajo del 5% en la mayoría de cohortes evaluadas. Esta baja prevalencia hace de la furazolidona una alternativa valiosa en terapias de rescate.⁷

III.6.2.5 Tetraciclinas

Las tetraciclinas constituyen una familia de antibióticos bacteriostáticos cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis proteica. Actúan uniéndose de forma reversible a la subunidad 16S del ribosoma bacteriano, bloqueando la incorporación del aminoacil-ARNt al sitio A, lo que impide la elongación de la cadena peptídica y detiene la replicación celular. Estas características las convierten en agentes eficaces frente a una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluido *H. pylori*.⁶⁰

La tetraciclina base ha sido utilizada durante décadas en esquemas terapéuticos contra *H. pylori*, especialmente en la terapia cuádruple clásica, en combinación con bismuto, metronidazol y un IBP. La dosis habitualmente empleada es de 500 mg cada 6 horas (q.i.d.) durante 10 a 14 días.⁶⁰

El principal mecanismo de resistencia de *H. pylori* frente a las tetraciclinas radica en mutaciones puntuales en el gen 30S rRNA, que reducen la afinidad de unión

ribosomal del antibiótico. A diferencia de otras bacterias, las bombas de eflujo y las proteínas protectoras ribosomales juegan un papel menor en esta especie.⁶¹

La resistencia a tetraciclina en *H. pylori* es infrecuente en la mayoría de los estudios realizados en Europa y América del Norte. Por ejemplo, en una serie de más de 6,000 aislamientos clínicos en Estados Unidos, evaluados en el laboratorio de D. Y. Graham, no se detectaron cepas resistentes. Asimismo, no se identificaron cepas resistentes entre cerca de 1,900 aislamientos provenientes de Portugal, Países Bajos, Suecia, Alemania o Australia. En contraste, se hallaron únicamente seis cepas resistentes en una cohorte de 607 aislamientos provenientes de Italia, Arabia Saudita, Bulgaria y España.⁶¹

Sin embargo, en Asia Oriental se han reportado tasas de resistencia considerablemente más elevadas. En Japón y Corea, entre el 5% y 7% de las cepas analizadas mostraron resistencia, mientras que en un estudio realizado en Shanghai (China), se reportó una tasa de resistencia sorprendentemente alta del 59%. Estos hallazgos sugieren que la resistencia a tetraciclina podría ser significativamente más frecuente en Asia Oriental que en regiones occidentales, lo cual sería coherente con las diferencias genéticas documentadas entre las poblaciones de *H. pylori* en ambas regiones.⁶¹

La doxiciclina es una tetraciclina semisintética de segunda generación que comparte el mismo mecanismo de acción, pero presenta ventajas farmacocinéticas significativas. Tiene una vida media más prolongada (16 – 22 horas), lo que permite

una dosificación de 100 mg cada 12 horas (b.i.d.), mejorando la adherencia al tratamiento¹⁸. Además, su mayor lipofilia le otorga una mejor penetración tisular y estabilidad en medio gástrico ácido.⁶²

En el contexto de *H. pylori*, la doxiciclina ha sido propuesta como alternativa a la tetraciclina base en esquemas cuádruples con bismuto, especialmente en regiones donde esta última no se encuentra disponible o se asocia a efectos adversos gastrointestinales más frecuentes. Aunque se considera ligeramente menos activa in vitro que la tetraciclina, varios estudios clínicos han demostrado tasas de erradicación comparables cuando se administra adecuadamente.⁶²

La doxiciclina ha demostrado una baja tasa de resistencia en *H. pylori* a nivel mundial. En estudios realizados en China, la resistencia fue del 8.56%, mientras que en otras regiones como Suecia y Camerún se reportaron tasas aún más bajas, de 1.4% y 5%, respectivamente. En cuanto a su eficacia terapéutica, los esquemas cuádruples que incluyen doxiciclina han mostrado tasas de erradicación satisfactorias, alcanzando hasta un 93.8% cuando se emplean como tratamiento inicial. Sin embargo, su efectividad disminuye significativamente en pacientes previamente tratados, con estudios en Europa que reportan tasas de éxito de solo 65% en casos de falla terapéutica inicial.^{63,64}

Respecto a los mecanismos de resistencia, *H. pylori* presenta un patrón similar para ambas moléculas, dado su blanco ribosomal compartido. No obstante, la literatura sobre resistencia específica a doxiciclina es escasa. En estudios in vitro, se ha

documentado una susceptibilidad cruzada con tetraciclina, aunque la resistencia clínica es poco frecuente y no supera el 5% en la mayoría de reportes internacionales.⁷

En Perú, no se han publicado datos específicos sobre la resistencia a doxiciclina frente a *H. pylori*, pero considerando los estudios regionales y la ausencia de presión selectiva significativa con este antibiótico, se estima que la resistencia primaria es baja y comparable a la de tetraciclina base.

III.6.2.6 Quinolonas

Las quinolonas son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo las enzimas ADN girasa (topoisomerasa II y topoisomerasa IV), esenciales para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. En *H. pylori*, la ADN girasa (compuesta por las subunidades GyrA y GyrB) es el principal blanco terapéutico, y su inhibición conlleva la muerte celular bacteriana por bloqueo de la replicación cromosómica.⁷³

En el tratamiento de *H. pylori*, las quinolonas más empleadas son la levofloxacina y, en menor medida, la moxifloxacina. La levofloxacina se utiliza en esquemas triples o cuádruples de segunda o tercera línea, especialmente en pacientes con fallos previos a claritromicina o metronidazol. La dosis recomendada es de 500 mg una vez al día durante 10 a 14 días, asociada a un IBP y amoxicilina. Moxifloxacina, por su parte, ha sido evaluada en esquemas triples con IBP y amoxicilina, con dosis de 400 mg diarios durante 10 días, mostrando tasas aceptables de erradicación.^{7,22}

El mecanismo principal de resistencia a las quinolonas en *H. pylori* se basa en mutaciones puntuales en la región QRDR (quinolone-resistance determining region) del gen *gyrA*, que reducen la afinidad de la enzima por el antibiótico. Estas mutaciones pueden surgir rápidamente bajo presión antibiótica, especialmente cuando se emplean quinolonas en otras infecciones respiratorias o urinarias sin un adecuado control antibiótico. Las mutaciones en *gyrB* también se han descrito, aunque con menor frecuencia y relevancia clínica.^{63,65}

La tasa de resistencia a levofloxacina ha mostrado un incremento global alarmante en la última década. Estudios multicéntricos reportan tasas de resistencia internacional entre 15% y 30%, con mayor prevalencia en Asia oriental, Europa del sur y América Latina. Por ejemplo, en China se ha documentado una resistencia del 28.2%, en Italia del 25% y en Corea del Sur del 31%.⁸ Esta escalada se asocia al uso extensivo de quinolonas en la comunidad, lo que ha generado una presión selectiva significativa.⁴⁹

En Perú, los datos son aún limitados. Un estudio multicéntrico realizado por el grupo Otero informó una tasa de resistencia del 23.6% a levofloxacina en cepas peruanas, situándola por encima del umbral recomendado por Maastricht VI para evitar el uso empírico del antibiótico. Esta resistencia creciente compromete la eficacia de las terapias de segunda línea y enfatiza la necesidad de pruebas de sensibilidad antibiótica antes de su uso.⁷

En conclusión, aunque las quinolonas continúan siendo útiles en esquemas de rescate, su efectividad está severamente comprometida por la alta prevalencia de resistencia adquirida. Su uso debe ser cuidadosamente evaluado en función de los patrones locales de sensibilidad y preferiblemente guiado por cultivo o PCR con detección de mutaciones.

III.6.2.7 Rifabutina

La rifabutina es un antibiótico bactericida derivado de la rifamicina, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ADN de *H. pylori*, impidiendo así la transcripción genética y, por ende, la síntesis de proteínas esenciales para la viabilidad bacteriana. Su estructura química y mecanismo son similares a los de la rifampicina, pero la rifabutina tiene mejor penetración intracelular y menor inducción de resistencias cruzadas.⁶⁶

Este fármaco se utiliza principalmente como parte de terapias de rescate en pacientes que han fracasado a múltiples líneas de tratamiento previas. La dosis comúnmente utilizada es de 150 mg dos veces al día, durante 10 a 14 días, en combinación con un IBP y amoxicilina. Su perfil farmacocinético permite concentraciones sostenidas en el tejido gástrico, lo que mejora su eficacia frente a cepas multirresistentes.²²

El mecanismo de resistencia más común a la rifabutina implica mutaciones puntuales en el gen *rpoB*, que codifica la subunidad β de la ARN polimerasa. Estas mutaciones alteran el sitio de unión del antibiótico, reduciendo su afinidad y

eficacia. Sin embargo, la aparición de resistencia primaria a rifabutina es poco frecuente, en parte porque su uso en la práctica clínica ha sido limitado y altamente controlado.⁶⁶

Las tasas de resistencia internacional a rifabutina son muy bajas, generalmente por debajo del 1%, incluso en regiones con alta resistencia a otros antibióticos como claritromicina o metronidazol. Esta baja tasa la convierte en una opción valiosa en esquemas de tercera o cuarta línea, especialmente en pacientes con fracaso a múltiples regímenes previos. Algunos estudios multicéntricos han reportado tasas de erradicación superiores al 80% cuando se emplea rifabutina en este contexto.⁴⁹ En Perú no se cuenta con estudios específicos sobre resistencia primaria a rifabutina en cepas de *H. pylori*.

III.6.3 Terapias adyuvantes

III.6.3.1 Probióticos

El uso de probióticos como terapia adyuvante en la erradicación de *H. pylori* ha cobrado relevancia en los últimos años, debido a su capacidad para modular la microbiota intestinal, mejorar la tolerancia al tratamiento y potencialmente incrementar las tasas de erradicación. Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped, principalmente a través de mecanismos como la competencia por sitios de adhesión, la producción de sustancias antimicrobianas (como bacteriocinas, ácidos grasos de cadena corta o peróxido de hidrógeno), la modulación inmunológica local

y la inhibición del crecimiento de *H. pylori* mediante la acidificación del ambiente gástrico.⁶⁷

Diversos estudios han demostrado que la administración de probióticos puede reducir significativamente los efectos adversos gastrointestinales relacionados con la terapia triple o cuádruple para *H. pylori*, incluyendo náuseas, diarrea, dolor abdominal y dispepsia funcional. Esta mejora en la tolerancia terapéutica se traduce en una mayor adherencia al tratamiento y, por ende, en una mayor tasa de erradicación efectiva.⁶⁷

Entre las cepas más estudiadas se encuentran *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium bifidum*, y *Clostridium butyricum*. La combinación de múltiples cepas probióticas parece ofrecer mayor beneficio que el uso de cepas únicas³. Además, algunos metaanálisis han encontrado que el uso de probióticos aumenta la tasa de erradicación entre 5% y 15% cuando se administra conjuntamente con el tratamiento convencional, especialmente en esquemas con elevada carga antibiótica o duración extendida.⁶⁷

Respecto a la dosificación, no existe aún un protocolo universalmente estandarizado. Sin embargo, la mayoría de estudios han utilizado dosis de 10^9 a 10^{11} UFC/día, iniciando 7 a 14 días antes del tratamiento antibiótico y prolongándose al menos hasta la finalización del mismo. Algunos autores proponen incluso continuar la suplementación probiótica durante una o dos semanas posteriores al esquema de erradicación.⁶⁸

III.6.3.2 Bismuto

El bismuto es un agente antimicrobiano usado especialmente en esquemas cuádruples. Su inclusión ha demostrado mejorar significativamente la tasa de erradicación, reducir la carga bacteriana y minimizar el riesgo de resistencia antibiótica, lo que lo convierte en una herramienta terapéutica valiosa tanto en tratamientos de primera línea como en terapias de rescate.

El mecanismo de acción del bismuto es multifactorial. Su efecto antimicrobiano se ejerce mediante la inhibición directa del crecimiento de *H. pylori*, la desestabilización de la pared celular bacteriana, la interferencia en el transporte de iones y la inactivación de enzimas esenciales como la ureasa. Además, el bismuto impide la adhesión de *H. pylori* al epitelio gástrico y favorece la regeneración de la mucosa, lo que contribuye a la reparación de lesiones gástricas preexistentes. También posee actividad antiinflamatoria y citoprotectora, lo que disminuye el daño epitelial inducido por el ácido y los radicales libres.⁶⁹

Existen dos principales formulaciones utilizadas en la práctica clínica: subcitrato de bismuto y subsalicilato de bismuto. Ambos compuestos liberan iones bismuto activos en el lumen gástrico, pero presentan diferencias importantes. El subcitrato de bismuto coloidal (SBC) es la formulación más estudiada en los esquemas de erradicación de *H. pylori*, especialmente en los esquemas cuádruples clásicos con tetraciclina y metronidazol. El SBC se absorbe mínimamente, tiene alta afinidad por la mucosa gástrica y forma una capa protectora sobre las lesiones, lo que

potencia su acción terapéutica en enfermedad ulcero péptica. Por otro lado, el subsalicilato de bismuto (SSB), disponible en países como Perú, combina las acciones del bismuto con las propiedades antiinflamatorias del salicilato. Aunque existen menos estudios clínicos con esta formulación en el contexto de *H. pylori*, se ha reportado que puede tener eficacia comparable al subcitrato cuando se combina adecuadamente con otros antibióticos.⁶

El subsalicilato de bismuto se administra generalmente en dosis de 524 mg (dos tabletas de 262 mg) cada 6 a 8 horas, lo que equivale a tres o cuatro veces al día, según el esquema terapéutico. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que, la administración de subsalicilato de bismuto dos veces al día en combinación con otros agentes puede mantener una eficacia aceptable. En un estudio piloto se emplearon 524 mg de subsalicilato dos veces al día como parte de un esquema cuádruple, alcanzando tasas de erradicación mayores al 85%, especialmente en pacientes naïve al tratamiento. Esta estrategia de dosificación reducida ha sido propuesta como una alternativa viable en contextos donde la administración cuatro veces al día representa una barrera a la adherencia. La dosis total diaria recomendada en este contexto suele ser de 1,048 a 1,200 mg, dividida en dos tomas (por ejemplo, dos tabletas de 524 mg cada 12 horas), aunque la evidencia aún es limitada y se requieren más estudios comparativos con esquemas tradicionales.^{70,71}

III.7 Factores de riesgo asociados a resistencia antibiótica

La resistencia antibiótica en *H. pylori* representa uno de los mayores desafíos para el éxito terapéutico, reduciendo significativamente las tasas de erradicación con

regímenes empíricos convencionales. Esta resistencia no solo es consecuencia de la presión selectiva ejercida por el uso inadecuado de antibióticos, sino también del conjunto de factores individuales, sociales, geográficos y microbiológicos que influyen en su adquisición y diseminación.⁷²

Diversos estudios han identificado múltiples factores de riesgo asociados a la presencia de cepas resistentes de *H. pylori*. Entre los más relevantes se encuentra el uso previo de antibióticos, particularmente macrólidos como la claritromicina, incluso cuando han sido administrados para infecciones no gastrointestinales. La exposición previa a estos fármacos se ha correlacionado fuertemente con la presencia de mutaciones puntuales en el gen 23S rRNA, responsables de la resistencia adquirida. Asimismo, el uso frecuente de metronidazol en infecciones ginecológicas, parasitarias y odontológicas ha contribuido a la alta prevalencia de resistencia a este antibiótico en países en vías de desarrollo.⁷³

Otro factor determinante es la automedicación y la falta de control en la dispensación de antibióticos, fenómeno frecuente en América Latina y otras regiones con sistemas de salud fragmentados. Esta práctica favorece la selección de cepas resistentes y dificulta el monitoreo de la eficacia terapéutica a nivel poblacional. Además, se ha evidenciado que vivir en zonas rurales, con acceso limitado a servicios de salud formales, se asocia a un mayor uso empírico de antibióticos y, por ende, a tasas más elevadas de resistencia bacteriana.⁷⁴

El género y la edad también han sido implicados como posibles factores modificadores. Algunas series han reportado una mayor prevalencia de cepas resistentes en mujeres, posiblemente relacionado al mayor consumo de antibióticos en infecciones urinarias y ginecológicas. Por otro lado, la edad avanzada se ha asociado con mayor probabilidad de tratamientos antibióticos acumulativos, lo que incrementa la probabilidad de selección de cepas resistentes.⁷²

Por último, aspectos como el estatus socioeconómico, el nivel educativo y la densidad de vivienda también influyen indirectamente en la dinámica de la resistencia, al afectar el acceso a atención médica oportuna, las condiciones de higiene, y la capacidad para completar tratamientos adecuados.

La comprensión de estos factores de riesgo resulta fundamental para orientar estrategias terapéuticas personalizadas, optimizar la selección de tratamientos empíricos y reforzar las políticas de control de uso racional de antibióticos, especialmente en regiones con alta carga de enfermedad por *H. pylori* y limitada capacidad de vigilancia microbiológica.

III.8 Esquemas terapéuticos para el tratamiento de *H. pylori*

III.8.1 Esquema triple estándar con claritromicina

La terapia triple estándar basada en claritromicina ha sido, durante décadas, el pilar del tratamiento empírico para la erradicación de *H. pylori*. Este régimen combina un IBP, amoxicilina y claritromicina, todos administrados dos veces al día. Las dosis comúnmente utilizadas incluyen omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g y

claritromicina 500 mg, cada 12 horas. Aunque inicialmente se recomendaba por 7 a 10 días, actualmente la mayoría de las guías internacionales, incluyendo el Consenso Maastricht VI y la guía de la American College of Gastroenterology (ACG), sugieren una duración de 14 días, ya que se ha asociado con mayores tasas de erradicación en comparación con esquemas más cortos.^{22,46}

Este esquema fue ampliamente utilizado como tratamiento de primera línea empírico en todo el mundo, alcanzando en sus inicios tasas de erradicación superiores al 85 – 90%. Sin embargo, con el paso del tiempo, su eficacia ha disminuido de manera significativa debido al aumento global de la resistencia a claritromicina. Actualmente, la eficacia de la triple terapia cae por debajo del 80% en muchas regiones del mundo, y puede ser menor al 60% en presencia de resistencia a claritromicina.^{22,46,75}

Dada esta situación, las principales guías clínicas han replanteado su recomendación sobre el uso empírico de este esquema. El Consenso Maastricht VI (2022) establece claramente que la terapia triple estándar con claritromicina no debe utilizarse empíricamente en regiones donde la resistencia a este antibiótico sea igual o superior al 15%, y recomienda optar por esquemas alternativos en ese contexto.²² La guía de la ACG (2017) coincide en que este régimen debe ser reservado exclusivamente para pacientes sin exposición previa a macrólidos y en zonas donde se haya documentado una resistencia local baja, o cuando se disponga de pruebas de sensibilidad que confirmen la susceptibilidad de la cepa.⁴⁶ El Consenso de Toronto (2016), por su parte, también desaconseja el uso empírico de este esquema

en ausencia de datos de susceptibilidad, y destaca que su efectividad se ve comprometida por el uso previo de macrólidos para otras infecciones como las respiratorias y ginecológicas.⁷⁵ Finalmente las guías Asia – Pacífico (2017) consideran que la terapia triple estándar basada en claritromicina solo debe indicarse cuando se haya confirmado susceptibilidad del patógeno, dado que su eficacia es altamente dependiente de la resistencia local. Además, resaltan que su uso generalizado en Asia ha contribuido al aumento de cepas resistentes, especialmente en países con alta carga de enfermedad por *H. pylori*.⁷⁶

En el Perú, la situación es particularmente desfavorable para este esquema. Diversos estudios realizados en Lima y otras regiones han documentado tasas de resistencia primaria a claritromicina que oscilan entre el 21% y 25%, cifras que superan ampliamente el umbral del 15% definido por las guías internacionales para contraindicar el uso empírico de este tratamiento. Asimismo, en pacientes previamente tratados, la resistencia puede alcanzar el 30–35%, lo que compromete aún más la eficacia del régimen.^{50,54,77,78}

A pesar de estas limitaciones, la terapia triple con claritromicina continúa siendo utilizada en algunos centros por su simplicidad posológica, buena tolerancia y bajo costo relativo. Estas características representan ventajas importantes en contextos donde la disponibilidad de terapias alternativas es limitada. No obstante, las desventajas del esquema son actualmente significativas. Entre ellas se incluyen la alta dependencia del patrón de resistencia local, el riesgo de fracaso terapéutico en

caso de uso previo de macrólidos, y la posibilidad de selección de cepas resistentes que limitan futuras opciones terapéuticas.

En conclusión, el uso del esquema triple estándar con claritromicina debe estar estrictamente limitado a pacientes sin exposición previa a macrólidos y en regiones donde se haya confirmado una resistencia a claritromicina inferior al 15%. Su empleo empírico en regiones como el Perú, donde la resistencia es alta y la vigilancia microbiológica es limitada, no está recomendado por ninguna de las guías internacionales actuales.^{50,54,77,78}

III.8.2 Esquema triple con metronidazol

La terapia triple estándar basada en metronidazol representa una variante del esquema clásico que sustituye la claritromicina por este agente antimicrobiano. Este régimen incluye un inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y metronidazol, todos administrados dos veces al día. Las dosis más frecuentemente utilizadas son omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g y metronidazol 500 mg, cada 12 horas, por una duración mínima de 10 días, aunque las guías actuales sugieren 14 días como la opción más eficaz, especialmente en contextos de resistencia elevada.^{22,46}

Este esquema fue propuesto originalmente como una alternativa empírica en pacientes alérgicos a macrólidos o en regiones con alta prevalencia de resistencia a claritromicina. Sin embargo, su eficacia también se ve condicionada por los niveles de resistencia local a metronidazol, un problema ampliamente documentado en América Latina, Asia y África.^{22,75} Las guías de Maastricht VI y ACG 2017

advierten que este esquema no debe ser utilizado empíricamente si la resistencia a metronidazol supera el 40%, a menos que se utilicen dosis elevadas o se prolongue la duración del tratamiento.^{22,46} La guía del Consenso de Toronto también coincide en que la resistencia elevada limita significativamente su efectividad y que su uso debería restringirse a contextos específicos donde no se disponga de mejores alternativas.⁷⁵ Por su parte, las guías de Asia-Pacífico reconocen su utilidad solo cuando el acceso a tratamientos más eficaces es limitado o en esquemas optimizados de segunda línea.⁷⁶

En cuanto a sus ventajas, el esquema triple con metronidazol ofrece buena disponibilidad, bajo costo y es útil en pacientes con contraindicación para claritromicina. Sin embargo, sus desventajas son notables, la alta tasa de resistencia primaria a metronidazol es un factor limitante crucial. Esta puede superar el 40–50% en muchas regiones del mundo, lo que se traduce en tasas de erradicación inaceptablemente bajas si no se emplean dosis elevadas o si la duración del esquema es insuficiente.^{22,46}

En el Perú, estudios recientes han mostrado que la resistencia a metronidazol supera ampliamente el 40%, y puede alcanzar hasta el 60–70% en ciertas regiones o poblaciones previamente tratadas.^{6,57,79,81}

Las tasas de erradicación esperadas para la triple terapia con metronidazol son muy variables, dependiendo de la resistencia local. En contextos con baja resistencia, la eficacia puede alcanzar el 85–90%; sin embargo, en regiones con resistencia alta

como el Perú, se reportan tasas inferiores al 70%, e incluso menores si no se optimizan las condiciones de administración.^{22,79,80} Algunos estudios han sugerido que el uso de metronidazol a dosis más altas (por ejemplo, 500 mg tres veces al día) o por 14 días puede mejorar modestamente los resultados, pero no compensa completamente el efecto negativo de la resistencia.⁵⁵

En resumen, el esquema triple con metronidazol es una opción limitada que debería reservarse para situaciones específicas, como en pacientes con contraindicación al uso de claritromicina, o en contextos donde no se dispone de esquemas más eficaces como la terapia cuádruple con bismuto. Su uso empírico debe considerarse con cautela y solo cuando se haya optimizado la duración y dosificación, o si se cuenta con información local que respalde su eficacia.^{22,44,75,76}

III.8.3 Terapia Dual de alta dosis con amoxicilina

La terapia dual de alta dosis, compuesta únicamente por amoxicilina y un IBP, ha resurgido en los últimos años como una opción simplificada para la erradicación de *H. pylori*. Este esquema propone el uso de amoxicilina en dosis altas y frecuentes (750–1000 mg tres o cuatro veces al día) junto a un IBP administrado en dosis dobles o cuádruples, es decir, hasta 40 mg de omeprazol o equivalente, dos veces al día o más, durante 14 días.^{81,82}

La eficacia de esta estrategia depende fundamentalmente de mantener un pH intragástrico elevado de forma sostenida, idealmente por encima de 6. Esto es crítico porque *H. pylori* entra en una fase de crecimiento activo a ese nivel de pH,

lo que la hace más susceptible a la acción bactericida de la amoxicilina. A diferencia de antibióticos como claritromicina o metronidazol, la amoxicilina no depende de mecanismos de resistencia adquirida comunes y su blanco (la pared bacteriana) está presente en todas las fases de replicación. Sin embargo, su eficacia está altamente condicionada por el microambiente gástrico.⁸¹

La necesidad de IBPs en altas dosis se explica por varias razones. Los IBP tradicionales (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) tienen una vida media corta (~1–1.5 horas) y suprimen la secreción ácida de forma intermitente, especialmente en metabolizadores rápidos o ultrarrápidos del citocromo CYP2C19.^{36,81} Hasta un tercio de la población presenta polimorfismos en CYP2C19 que reducen la eficacia del IBP, lo que impide alcanzar el pH deseado durante el 24%–50% del día. Adaptación del tratamiento: Para contrarrestar este efecto, se recomiendan dosis dobles o incluso cuádruples de IBP, administradas dos o tres veces al día, dependiendo del fármaco. Fármacos como esomeprazol y rabeprazol son preferibles por su menor dependencia del metabolismo hepático y mejor perfil farmacodinámico.^{36,37,38,39,40,41}

Cuando se utilizan IBP clásicos en este esquema dual, los resultados han sido variables. Una revisión sistemática de 15 estudios con más de 3.000 pacientes mostró que la tasa de erradicación oscila entre 70% y 85%, dependiendo de la dosis, la duración del tratamiento y el tipo de IBP utilizado.⁸² En estudios controlados realizados en Taiwán, el uso de rabeprazol 20 mg cuatro veces al día combinado

con amoxicilina 750 mg cuatro veces al día logró tasas de erradicación del 87.2% por protocolo, con buena tolerancia y mínimos efectos adversos.⁸³

Sin embargo, la introducción de los P-CAB, especialmente vonoprazán, ha mejorado notablemente el rendimiento de esta terapia. Vonoprazán ofrece una supresión ácida más potente, rápida y prolongada, independiente del perfil genético del paciente. Su inicio de acción ocurre en menos de 2 horas y mantiene el pH por encima de 6 durante más del 90% del tiempo. En estudios japoneses, la combinación de vonoprazán 20 mg dos veces al día y amoxicilina 750 mg tres veces al día por 7 a 14 días ha alcanzado tasas de erradicación entre 88.8% y 91.2% en intención de tratar. Incluso en terapias de segunda línea, ha mostrado eficacia superior al 84%.^{42,43,46,84}

Esta terapia presenta ventajas claras en cuanto a tolerancia y seguridad. Al evitar otros antibióticos como macrólidos, quinolonas o nitroimidazoles, se reduce la incidencia de efectos adversos gastrointestinales, disbiosis intestinal y riesgo de resistencia antimicrobiana. Además, su simplicidad y bajo costo relativo hacen que sea atractiva en ciertos contextos.

No obstante, esta estrategia aún no está recomendada como tratamiento empírico estándar por las guías internacionales, debido a su dependencia del control ácido y a la falta de estudios robustos en poblaciones occidentales. Se considera una alternativa válida en pacientes con múltiples fracasos previos, alergias a otros

antibióticos, o como parte de un enfoque individualizado cuando se dispone de P-CABs o IBP de alta potencia en dosis adecuadas.^{81,82}

III.8.4 Triple con levofloxacin

La terapia triple basada en levofloxacin constituye una de las principales alternativas de segunda línea para la erradicación de *H. pylori*, especialmente en pacientes con fracaso terapéutico previo o alergia a macrólidos. Este esquema está compuesto por un IBP, levofloxacin y amoxicilina, administrados dos veces al día. Las dosis más comúnmente empleadas incluyen IBP a dosis estándar o doble (por ejemplo, esomeprazol 40 mg cada 12 horas), amoxicilina 1 g cada 12 horas y levofloxacin 500 mg una vez al día o cada 12 horas, dependiendo del protocolo y tolerancia del paciente.^{22,44}

La principal indicación de este esquema es como tratamiento de segunda línea, una vez documentado el fracaso de un régimen con claritromicina o metronidazol. También puede considerarse en pacientes con alergia a macrólidos, o en regiones donde la resistencia a claritromicina es alta, pero la resistencia a fluoroquinolonas se mantiene baja. Sin embargo, su uso empírico debe ser cuidadosamente evaluado, ya que la resistencia a levofloxacin ha aumentado de forma significativa en muchos países, incluida América Latina.^{22,49}

Entre sus ventajas, destacan su simplicidad posológica, buena tolerancia en general, y la posibilidad de emplearlo como opción de rescate. Sin embargo, su principal desventaja radica en el rápido desarrollo de resistencia a levofloxacin. A diferencia

de la resistencia a claritromicina, que requiere al menos dos mutaciones puntuales, una sola mutación en *gyrA* puede inducir resistencia significativa, lo que limita la eficacia de este esquema cuando se utiliza de forma repetida o sin pruebas de sensibilidad.^{63,65}

La tasa de erradicación del esquema triple con levofloxacina es altamente variable. En estudios realizados en regiones con baja resistencia a fluoroquinolonas (<10%), la eficacia puede superar el 85%, incluso en pacientes con fracasos terapéuticos previos. Sin embargo, en zonas con resistencia moderada a alta, la tasa de erradicación puede caer por debajo del 70%, especialmente si no se ajusta la dosis o la duración del tratamiento.^{25,53,54} Un metaanálisis que incluyó más de 5.000 pacientes mostró una tasa global de erradicación del 78% por intención de tratar, con mejores resultados en tratamientos de 14 días y cuando se usaba esomeprazol o rabeprazol como IBP.⁸⁵

La guía Maastricht VI recomienda considerar esta terapia como una opción válida de segunda línea, siempre que se tenga conocimiento del perfil de resistencia local, y subraya que no debe emplearse de forma empírica en regiones con resistencia a fluoroquinolonas $\geq 15\%$.²² De manera similar, la guía de la ACG 2017 sugiere que este esquema puede utilizarse como alternativa en pacientes con fracaso de terapias previas, pero que debe evitarse en regiones con uso excesivo de quinolonas, como ocurre en muchos países latinoamericanos.⁴⁶

En el Perú, aunque los datos aún son limitados, estudios recientes han reportado tasas de resistencia a levofloxacina entre 20% y 30%, especialmente en pacientes previamente expuestos a fluoroquinolonas por infecciones urinarias o respiratorias. Por lo tanto, su uso empírico en nuestro medio debe ser considerado con precaución y, de preferencia, guiado por pruebas de susceptibilidad o como parte de esquemas de rescate cuando no hay mejores opciones disponibles.⁸⁶

III.8.6 Esquemas basados en furazolidona

La inclusión de furazolidona en los esquemas terapéuticos contra *H. pylori* se basa tanto en su eficacia antibacteriana demostrada como en su bajo nivel de resistencia, incluso en regiones con alta prevalencia de fallos terapéuticos con otros antibióticos. Aunque fue introducida hace más de medio siglo, su interés ha resurgido especialmente en América Latina, Asia y África, donde las tasas de resistencia a claritromicina, metronidazol y levofloxacina han comprometido la eficacia de los esquemas tradicionales.^{6,54,78,79,81}

Diversos esquemas terapéuticos han incorporado furazolidona como componente principal. El más extendido es la terapia cuádruple con bismuto, que combina un IBP, furazolidona, bismuto y tetraciclina o amoxicilina, por un período de 10 a 14 días.⁶⁹ También se han reportado esquemas triples que reemplazan la claritromicina por furazolidona, en combinación con amoxicilina e IBP, aunque su eficacia parece inferior si no se incorpora un cuarto agente como bismuto.⁵⁷

Las indicaciones clínicas para utilizar furazolidona se centran principalmente en terapias de segunda o tercera línea, especialmente en contextos donde los pacientes

han fracasado a esquemas que contienen claritromicina o metronidazol. También representa una alternativa válida para pacientes con alergia a macrólidos o en instituciones con disponibilidad limitada de quinolonas. En regiones rurales o de bajos recursos, donde el acceso a pruebas de sensibilidad antibiótica es limitado, furazolidona se convierte en una opción empírica razonable, dada su alta tasa de susceptibilidad *in vitro*.⁵⁸

Entre sus ventajas destaca su bajo costo, su alta estabilidad gástrica, y el hecho de que *H. pylori* requiere múltiples mutaciones genéticas para generar resistencia clínica significativa, lo que se ha observado con baja frecuencia en estudios de vigilancia realizados en Sudamérica y Asia.⁷² Adicionalmente, su perfil bactericida y su acción en diferentes fases del ciclo bacteriano la hacen especialmente útil en combinaciones sinérgicas. Sin embargo, también existen desventajas importantes. Su disponibilidad es limitada en muchos países, y su uso prolongado ha sido históricamente asociado con efectos adversos gastrointestinales.⁴⁵

Las tasas de erradicación con esquemas basados en furazolidona varían según la combinación empleada y la duración del tratamiento. En un estudio colombiano reciente con 239 aislamientos clínicos, un esquema cuádruple que incluía furazolidona, IBP, bismuto y tetraciclina logró una tasa de erradicación superior al 88%.⁷² Resultados similares se han reportado en Brasil, Irán y China, con tasas entre 85% y 92% cuando se administra durante 14 días y en dosis adecuadas. Aunque su eficacia disminuye ligeramente en pacientes con múltiples fracasos previos, sigue

siendo comparable o incluso superior a la terapia triple con levofloxacin en entornos con alta resistencia.²⁰

En cuanto a las recomendaciones de las guías clínicas internacionales, la guía Maastricht VI reconoce la furazolidona como una opción terapéutica útil en regiones con resistencia elevada a claritromicina y metronidazol, y la considera adecuada dentro de esquemas cuádruples de rescate, especialmente cuando se administra por 14 días.²⁵ Asimismo, revisiones sistemáticas recientes en Asia y Latinoamérica han abogado por su inclusión en las opciones terapéuticas empíricas en poblaciones seleccionadas, dada su eficacia y bajo costo.^{59,76}

En resumen, los esquemas basados en furazolidona representan una alternativa eficaz, segura y coste-efectiva en el tratamiento de *H. pylori*, particularmente en escenarios de resistencia múltiple o recursos limitados.

III.8.9 Esquemas cuádruples

Las terapias cuádruples representan actualmente una de las estrategias más eficaces y ampliamente recomendadas para la erradicación de *H. pylori*, especialmente en contextos de alta resistencia a claritromicina y metronidazol. Se definen como esquemas que combinan un IBP con tres antibióticos o agentes antibacterianos activos, lo que permite atacar al microorganismo desde múltiples mecanismos de acción de forma simultánea. Esta aproximación busca no solo mejorar las tasas de erradicación, sino también prevenir el desarrollo de resistencia adquirida durante el tratamiento.²²

En los últimos años, las terapias cuádruples han desplazado progresivamente a los esquemas triples tradicionales como tratamientos de primera línea en muchas regiones del mundo, debido a la disminución de su eficacia frente a cepas resistentes a claritromicina. Las guías internacionales más relevantes, incluyendo Maastricht VI, la ACG (American College of Gastroenterology) y el consenso Asia-Pacífico, recomiendan hoy en día el uso de terapias cuádruples como primera o segunda opción terapéutica, dependiendo del perfil de resistencia local y la disponibilidad de los fármacos.^{22,46,76} Dentro de esta categoría, se reconocen dos grandes grupos: las terapias cuádruples con bismuto, que combinan antibióticos con compuestos de bismuto, y las terapias cuádruples sin bismuto, como la terapia concomitante y el esquema LOAD.

El éxito de estas combinaciones se explica por la acción complementaria de sus componentes, que permiten superar parcialmente la resistencia a uno o incluso dos de los fármacos empleados. Además, su eficacia ha sido validada en estudios multicéntricos y metaanálisis internacionales, con tasas de erradicación que superan con frecuencia el 85%, especialmente cuando se administran durante al menos 10 a 14 días y con dosis adecuadas de IBP. La selección entre las distintas variantes de terapia cuádruple debe considerar factores como la prevalencia local de resistencia, las condiciones clínicas del paciente, los efectos adversos esperados, y la disponibilidad o accesibilidad de los medicamentos.^{46,85}

III.8.9.1 Terapias cuádruples con bismuto

La terapia cuádruple con bismuto es uno de los esquemas más respaldados por la evidencia clínica y actualmente constituye una de las principales opciones terapéuticas recomendadas como primera línea o tratamiento de rescate en pacientes con infección por *H. pylori*, especialmente en regiones con alta resistencia a claritromicina y metronidazol. Este esquema combina un inhibidor de la bomba de protones (IBP), un compuesto de bismuto, tetraciclina y metronidazol. La dosificación más ampliamente utilizada consiste en omeprazol 20 mg o su equivalente cada 12 horas, bismuto subcitrato 120 mg o subsalicilato 300 mg cada 6 horas, tetraciclina 500 mg cada 6 horas y metronidazol 500 mg tres o cuatro veces al día, administrados por 10 a 14 días.^{22,46}

La duración recomendada del tratamiento es de al menos 10 días, aunque la evidencia actual respalda una mayor eficacia cuando se extiende a 14 días. En estudios multicéntricos europeos y asiáticos, las tasas de erradicación con este régimen superan el 85% por intención de tratar y alcanzan hasta el 90% por protocolo, incluso en contextos de alta resistencia a metronidazol.^{61,64} La actividad del bismuto, con propiedades antibacterianas y antiinflamatorias directas sobre la mucosa gástrica, contribuye de manera significativa al éxito terapéutico, potenciando la acción de los antibióticos y disminuyendo el riesgo de selección de cepas resistentes.⁷¹

Entre sus ventajas principales destacan su eficacia robusta e independiente del perfil de resistencia a claritromicina, su bajo costo relativo y su disponibilidad en

múltiples formulaciones. Sin embargo, también presenta desventajas: la complejidad posológica, el elevado número de comprimidos diarios y la posibilidad de efectos adversos gastrointestinales, que pueden comprometer la adherencia en algunos pacientes.^{22,75}

Una estrategia para simplificar el régimen es el uso de formulaciones combinadas en cápsula única, conocidas como “three-in-one” o cuadripak, que agrupan bismuto subcitrato, metronidazol y tetraciclina en una sola cápsula, la cual se administra junto a un IBP. Esta presentación ha demostrado eficacia comparable al esquema convencional, con mejor adherencia y menor tasa de abandono del tratamiento.⁹⁸ Asimismo, en algunos protocolos se ha propuesto sustituir la tetraciclina por doxiciclina (100 mg cada 12 horas), con el objetivo de facilitar la posología. Aunque los estudios muestran resultados promisorios, la evidencia aún es limitada, y esta modificación no está incluida en todas las guías clínicas.⁶²

En relación con el tipo de compuesto de bismuto, tanto el subcitrato como el subsalicilato han demostrado eficacia comparable. La elección entre ambos depende principalmente de la disponibilidad local. En Perú, donde el subsalicilato es más accesible, se ha empleado exitosamente como parte de esquemas cuádruples con tasas de erradicación satisfactorias, siempre que se mantenga la dosis equivalente recomendada.⁷

Se ha evaluado la posibilidad de simplificar la administración del esquema cuádruple con bismuto a dos o tres tomas diarias, (empleando combinaciones con

doxiciclina y ajustando la frecuencia de metronidazol). Ensayos clínicos recientes han mostrado que una administración dos veces al día (bismuto, IBP, metronidazol y doxiciclina) puede mantener tasas de erradicación cercanas al 90%, con mejor tolerancia y adherencia. Aunque aún no es la forma estándar del tratamiento, este enfoque podría representar una opción prometedora, especialmente en pacientes con dificultad para seguir esquemas tradicionales de cuatro tomas diarias.⁷¹

En conjunto, la terapia cuádruple con bismuto continúa siendo una de las estrategias más eficaces, seguras y respaldadas por la evidencia para el tratamiento de *H. pylori*, con un perfil de utilidad particularmente favorable en escenarios como América Latina.

III.8.9.2 Esquemas cuádruples sin bismuto

Las terapias cuádruples sin bismuto surgieron como una alternativa para aquellos casos en los que los compuestos de bismuto no están disponibles o no son bien tolerados. Estas combinaciones mantienen la lógica de emplear cuatro fármacos activos con mecanismos complementarios, pero excluyen al bismuto, centrando la erradicación en una estrategia antibiótica intensiva. Su uso ha sido validado en diversas regiones, aunque su eficacia depende de forma más crítica del perfil local de resistencia antibiótica.²²

III.8.9.3 Terapia concomitante

La terapia concomitante consiste en la administración simultánea de un IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante todo el curso del tratamiento,

habitualmente por 10 a 14 días. A diferencia de los esquemas secuenciales o híbridos, en los que los antibióticos se agregan de manera escalonada, la terapia concomitante introduce todos los fármacos desde el inicio, facilitando así la adherencia y simplificando la prescripción. Este esquema fue desarrollado con el objetivo de superar la disminución de eficacia de la triple terapia clásica ante la creciente resistencia a claritromicina, y se ha mostrado especialmente eficaz cuando no coexiste resistencia dual.⁴⁶

Las tasas de erradicación con terapia concomitante han oscilado entre el 85 y el 94% en estudios realizados en Asia, Europa y Latinoamérica, con mejores resultados cuando se extiende a 14 días y se emplean dosis altas de IBP. Entre sus ventajas destacan su simplicidad, buena tolerancia y mayor eficacia en comparación con la triple terapia tradicional, mientras que sus limitaciones incluyen una menor eficacia en presencia de resistencia dual y la exposición simultánea a múltiples antibióticos, lo que podría generar disbiosis o favorecer resistencias futuras.⁶⁷ La guía Maastricht VI y la ACG la recomiendan como una opción válida en primera línea en lugares con acceso restringido a bismuto y prevalencia moderada de resistencia.^{22,46}

III.8.9.4 Terapia LOAD

El esquema LOAD (siglas de levofloxacin, omeprazol, Alinia® nitazoxanida y doxiciclina) ha sido propuesto recientemente en América Latina como una terapia empírica cuádruple sin bismuto para regiones con alta resistencia a claritromicina y metronidazol. Su racional se basa en combinar antibióticos con baja resistencia

local (levofloxacino, nitazoxanida) y buena penetrancia mucosa (doxiciclina), junto con un potente supresor ácido.⁷ Los regímenes más utilizados incluyen levofloxacino 250 mg cada 12 horas, doxiciclina 100 mg cada 12 horas, nitazoxanida 500 mg cada 12 horas y un IBP estándar, durante 10 o 14 días.

Estudios preliminares en México y Perú han reportado tasas de erradicación superiores al 90% en pacientes naïve y en tratamientos de rescate, aunque con muestras limitadas y sin ensayos aleatorizados comparativos frente a terapias estándar.⁹² Su principal ventaja radica en el uso de antibióticos poco habituales, lo que reduce el impacto de la resistencia adquirida, y en su simplicidad posológica (todos los fármacos cada 12 horas). Sin embargo, la falta de evidencia robusta y su escasa mención en guías internacionales limitan su aplicación fuera de contextos específicos. Las guías como Maastricht VI y ACG no la incluyen explícitamente, pero reconocen que los esquemas personalizados pueden tener un rol cuando se sustentan en datos locales de sensibilidad.^{22,46}

III.8.9.4 Cuádruple con levofloxacina

Algunos autores han considerado como una forma de terapia cuádruple sin bismuto la combinación de un IBP, levofloxacina, amoxicilina y metronidazol. Este esquema busca maximizar la eficacia mediante la sustitución de claritromicina por levofloxacina y puede usarse tanto en primera línea como en rescate. Los resultados son variables: en regiones con baja resistencia a fluoroquinolonas, las tasas de erradicación pueden superar el 85%, pero caen significativamente cuando la

resistencia a levofloxacin se encuentra por encima del 15–20%, como ocurre en muchos países de América Latina.⁸⁶

La guía Maastricht VI recomienda evitar el uso empírico de levofloxacin sin conocer previamente el perfil de resistencia, y lo restringe a tratamientos de rescate en regiones donde su eficacia ha sido demostrada localmente. Asimismo, la ACG la considera una opción de segunda o tercera línea, pero advierte sobre el creciente nivel de resistencia y los efectos adversos asociados a fluoroquinolonas.^{45,46}

La elección del esquema terapéutico óptimo para la erradicación de *H. pylori* debe basarse en múltiples factores, entre ellos la eficacia demostrada en estudios clínicos, el perfil local de resistencia antibiótica, la tolerancia del paciente, la adherencia al tratamiento y la disponibilidad de los medicamentos. En este contexto, las terapias cuádruples con bismuto se han consolidado como la opción de referencia en muchos países, debido a su alta eficacia, incluso frente a cepas resistentes a claritromicina y metronidazol, su bajo costo relativo y su eficacia independiente de los mecanismos de resistencia adquirida. Estas características hacen que las guías europeas y norteamericanas, las recomienden como primera línea en regiones de resistencia elevada o cuando se desconoce el patrón de sensibilidad.

Sin embargo, el uso de bismuto puede estar limitado por su disponibilidad en algunas regiones, incluyendo varios países latinoamericanos donde el subsalicilato es más común que el subcitrato, o donde los preparados en cápsula única no están comercialmente disponibles. En estos casos, las terapias cuádruples sin bismuto,

como la terapia concomitante o el esquema LOAD, constituyen alternativas válidas, particularmente cuando se dispone de información local sobre sensibilidad.

El contexto geográfico también influye en las decisiones terapéuticas. En Europa y Asia, donde existen sistemas robustos de vigilancia de resistencias, se tiende a personalizar el tratamiento y a emplear esquemas basados en datos locales. En América Latina, en cambio, la elección empírica sigue siendo frecuente debido a la escasa disponibilidad de pruebas de sensibilidad. Esto ha favorecido el uso de esquemas adaptados, como LOAD o terapias cuádruples con doxiciclina, que muestran buena eficacia en estudios regionales, aunque aún no estén ampliamente avalados por las guías internacionales.

Finalmente, debe destacarse que la adherencia al tratamiento es un factor determinante del éxito terapéutico. En este sentido, los esquemas más simples (con menos dosis diarias o menor número de comprimidos) suelen facilitar el cumplimiento, lo que ha llevado al desarrollo de estrategias como el uso de cápsulas combinadas o esquemas simplificados con doxiciclina administrados dos veces al día. El desafío actual es alcanzar un equilibrio entre eficacia clínica, simplicidad terapéutica y acceso equitativo a medicamentos seguros y efectivos, adaptando las recomendaciones internacionales a las realidades locales.

III.8.10 Esquemas con P-CAB

Los esquemas terapéuticos que incorporan P-CAB, particularmente vonoprazán, han demostrado una eficacia notable en la erradicación de *H. pylori*, superando a

los tratamientos basados en IBP clásicos en múltiples contextos. Los dos regímenes más estudiados han sido la terapia dual con vonoprazán y amoxicilina, y la triple terapia con vonoprazán, amoxicilina y claritromicina.

La terapia dual se basa en la administración de vonoprazán (20 mg cada 12 horas) junto con amoxicilina (750–1000 mg cada 12 horas) durante 7 a 14 días. Esta combinación ha mostrado tasas de erradicación que oscilan entre el 85% y el 92%, incluso en pacientes con cepas resistentes a claritromicina, gracias al potente y sostenido efecto supresor del ácido gástrico que proporciona vonoprazán.^{89,91} Esta eficacia es superior a la observada con esquemas duales basados en IBP clásicos, en los que la tasa de erradicación suele ser inferior al 80%, especialmente en metabolizadores rápidos o en presencia de polimorfismos en el gen CYP2C19.⁴¹

La triple terapia con vonoprazán, que añade claritromicina a la combinación dual, ha sido extensamente evaluada en Japón y Corea. Este esquema (vonoprazán 20 mg BID, amoxicilina 750 mg BID y claritromicina 500 mg BID por 7 días) ha alcanzado tasas de erradicación superiores al 90% en la mayoría de estudios. En comparación directa con la triple terapia basada en IBP, vonoprazán ha demostrado una mayor eficacia tanto en pacientes naïve como en aquellos con resistencia primaria a claritromicina, lo que sugiere un impacto significativo del control ácido sobre la actividad antibiótica.^{43,44}

La eficacia clínica de los esquemas con P-CAB ha sido respaldada por diversos estudios multicéntricos y metaanálisis. En un metaanálisis reciente que incluyó más

de 20 estudios asiáticos, la terapia triple con vonoprazán mostró una tasa de erradicación global del 91%, significativamente superior a la obtenida con IBP convencionales (77%).⁵⁰ Este beneficio se mantiene incluso en pacientes con cepas resistentes a claritromicina, con tasas de erradicación que superan el 80%, lo cual representa una mejora considerable frente a las tasas inferiores al 40% observadas con IBP.⁴⁴

A pesar de sus ventajas farmacológicas y clínicas, los esquemas con P-CAB presentan limitaciones importantes para su implementación global. Hasta la fecha, vonoprazán está aprobado principalmente en Japón, Corea del Sur y algunos países europeos. En América Latina, incluyendo Perú, no está comercialmente disponible, lo cual restringe su aplicación en la práctica clínica cotidiana. Además, su costo es superior al de los IBP convencionales, lo que representa una barrera en sistemas de salud con recursos limitados. A esto se suma la ausencia de estudios extensos en poblaciones latinoamericanas, que impide extrapolar directamente los resultados obtenidos en Asia, donde la prevalencia de resistencia y la genética del huésped son diferentes.

Las principales guías clínicas internacionales han empezado a incorporar el uso de P-CAB, aunque de forma todavía conservadora. La guía Maastricht VI reconoce a vonoprazán como una opción válida para la erradicación de *H. pylori* en países donde esté disponible, destacando su eficacia superior a los IBP en esquemas triple y dual.²² La ACG 2017, publicada antes de la aprobación global de vonoprazán, no incluye aún recomendaciones específicas sobre P-CAB, aunque revisiones

posteriores han señalado su potencial valor en escenarios de resistencia elevada. El consenso Asia-Pacífico 2017, en cambio, sí contempla su uso como parte de los regímenes de primera línea, dada su aprobación regional y los buenos resultados en estudios locales.⁷⁶

IV. METODOLOGÍA

En 2017, la jefatura del servicio de gastroenterología del HCFAP recomendó el reemplazo del esquema triple estándar por un esquema cuádruple con bismuto como tratamiento de primera línea para la erradicación de *H. pylori*. Esta decisión se basó en la evidencia emergente sobre resistencia antibiótica en la región y en las recomendaciones de guías clínicas internacionales. El presente estudio evalúa la efectividad clínica de dicho cambio.

IV.1 Diseño del estudio y contexto

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, observacional, no aleatorizado y abierto, con el objetivo de evaluar la eficacia de diferentes esquemas terapéuticos utilizados para la erradicación de *H. pylori* en la práctica clínica del HCFAP. Esta institución brinda atención a una población cautiva, personal militar y sus familiares directos, dentro de una red hospitalaria cerrada y de referencia única. Esta estructura organizativa facilita el seguimiento longitudinal de pacientes con patologías crónicas y permite la recolección confiable de datos clínicos con bajas tasas de pérdida de casos.

El estudio incluyó la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados con *H. pylori* entre enero de 2018 y diciembre de 2019. La fuente de datos consistió en dos registros hospitalarios independientes: El cuaderno de resultados del test de aliento del Servicio de Gastroenterología y el sistema electrónico de resultados de anatomía patológica del hospital.

El tratamiento cúadruple utilizado fue una modificación del esquema cúadruple descrito en las guías internacionales, utilizando bismuto en jarabe y como subsalicilato en lugar de tabletas de subcitrato, y doxiciclina en lugar de tetraciclina.

Los componentes del esquema y su posología fueron:

- Subsalicilato de bismuto en forma de jarabe a una dosis de 512mg por vía oral cada 12 horas
- Omeprazol 20mg por vía oral cada 12 horas (o una dosis equivalente de IBP)
- Doxiciclina 100mg por vía oral cada 12 horas y
- Metronidazol 500mg por vía oral cada 12 horas.

En este esquema cúadruple simplificado tres de los cuatro componentes son administrados 2 veces al día.

La terapia triple estudiada fue la terapia clásica compuesta por:

- Claritromicina 500mg por vía oral cada 12 horas,
- Omeprazol 20mg por vía oral cada 12 horas (o equivalente) y
- Amoxicilina por vía oral 1g cada 12 horas.

Todos los fármacos utilizados por ambos esquemas se encuentran disponibles en el petitorio farmacológico del HCFAP.

IV.2 Criterios de Selección

IV.2.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron historias clínicas que cumplieran con todos los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de *H. pylori* por biopsia o ^{14}C -UBT que hayan completado un ciclo de tratamiento de 14 días.

IV.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron historias clínicas de pacientes con alguna de las siguientes condiciones:

- Tratamiento incompleto (duración <14 días o sin todos los componentes del esquema).
- Pacientes naïve tratados con esquemas distintos al triple estándar o cuádruple con bismuto.
- Cirugía gástrica previa.
- Historias clínicas con datos incompletos.
- Más de un fracaso terapéutico documentado en la historia clínica.
- Hemorragia digestiva al momento del diagnóstico.
- Embarazo al momento del diagnóstico.

IV.3 Definiciones operacionales

Diagnóstico de *H. pylori*: Presencia de *H. pylori* documentada por

- Biopsia gástrica positiva.
- Prueba de aliento con ^{14}C -UBT > 40 ppm.

Erradicación exitosa: Ausencia de *H. pylori* documentada por

- Biopsia gástrica negativa, o

- Prueba de aliento con ^{14}C -UBT < 30 ppm, realizada al menos un mes después de finalizado el tratamiento.

Fracaso terapéutico

Persistencia de *H. pylori*, luego de un ciclo de tratamiento, documentado por

- Biopsia gástrica positiva.
- Prueba de aliento con ^{14}C -UBT > 40 ppm.

Historia clínica incompleta

- Pacientes que recibieron tratamiento de *H. pylori* sin registro de prueba de control documentada en la historia clínica.

Esquemas terapéuticos definidos

- Terapia triple estándar: IBP a dosis estándar BID + amoxicilina 1 g BID + claritromicina 500 mg BID.
- Terapia cuádruple con bismuto: IBP a dosis estándar BID + Bismuto 512 mg BID + doxiciclina 100 mg BID + metronidazol 500 mg TID.
- Triple con imidazoles: IBP BID + amoxicilina 1 g BID + metronidazol o tinidazol 500 mg BID.
- Regímenes con furazolidona: IBP a dosis estándar BID + furazolidona 100 mg BID en combinación con cualquier otro(s) fármaco(s) usado para tratar *H. pylori*.
- Regímenes con levofloxacina: IBP BID + levofloxacina 500 mg QD en combinación con cualquier otro(s) fármaco(s) usado para tratar *H. pylori*.

IV.4 Recolección y plan de análisis de datos

Para el análisis, se construyó una base de datos codificada con el fin de preservar la confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio. De cada historia clínica se extrajeron las siguientes variables: la edad del paciente (variable cuantitativa continua registrada en años cumplidos); el sexo (variable cualitativa dicotómica); el esquema terapéutico recibido; el resultado del tratamiento, categorizado como erradicación exitosa o fracaso terapéutico (variable cualitativa dicotómica); y la condición clínica del paciente, identificada según si se trataba de un caso naïve (sin tratamientos previos registrados) o un paciente con antecedente documentado de fracaso terapéutico. Los datos recopilados fueron procesados mediante el programa Microsoft Excel.

La analítica se estructuró en función del antecedente terapéutico de los pacientes. En el grupo de pacientes naïve, es decir, aquellos sin tratamientos previos documentados para *H. pylori*, se realizó una comparación directa entre la eficacia de la terapia triple estándar y la terapia cuádruple con bismuto.

Para los pacientes con antecedente de fracaso terapéutico, se evaluaron y compararon las tasas de erradicación asociadas a todos los esquemas utilizados durante el periodo de estudio.

Para la descripción de variables cualitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, para las variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia absoluta y relativa.

Para la comparación de eficacia entre esquemas, se aplicó la prueba de chi-cuadrado de independencia. En los casos en que alguna celda de la tabla de contingencia tuviera una frecuencia esperada menor a 5, se consideró el uso de la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. El umbral de significancia estadística se fijó en un valor de $p < 0.05$.

Los resultados fueron organizados en tablas de doble entrada con el fin de facilitar su análisis comparativo y su representación visual.

V. RESULTADOS

Se identificaron inicialmente 447 pacientes con diagnóstico confirmado de *H. pylori*, ya sea por ^{14}C -UBT o biopsia gástrica. De este total, 57 historias clínicas no tenían datos completos, por lo que fueron no fueron incluidos en el estudio.

Se registró un total de 390 pacientes restantes que habían recibido algún tratamiento erradicador para *H. pylori*, de los cuales 295 cumplieron el criterio de inclusión. Este grupo se dividió en 239 pacientes naïve y 56 pacientes con un antecedente de un único fracaso terapéutico. Se excluyeron un total de 95 historias clínicas por presentar uno o más criterios de exclusión. Las causas más frecuentes fueron: ausencia de seguimiento posterior al tratamiento ($n = 36$), utilización de un esquema de primera línea distinto al triple o cuádruple estándar ($n = 29$), y antecedente de más de un fracaso terapéutico ($n = 20$). También se excluyeron pacientes con tratamiento incompleto ($n = 5$), cirugía gástrica previa ($n = 3$) y hemorragia digestiva activa al momento del diagnóstico ($n = 2$).

El diagrama de flujo del proceso de selección de casos se muestra en la Figura 1, donde se esquematizan los criterios aplicados y la distribución de los pacientes según su condición clínica.

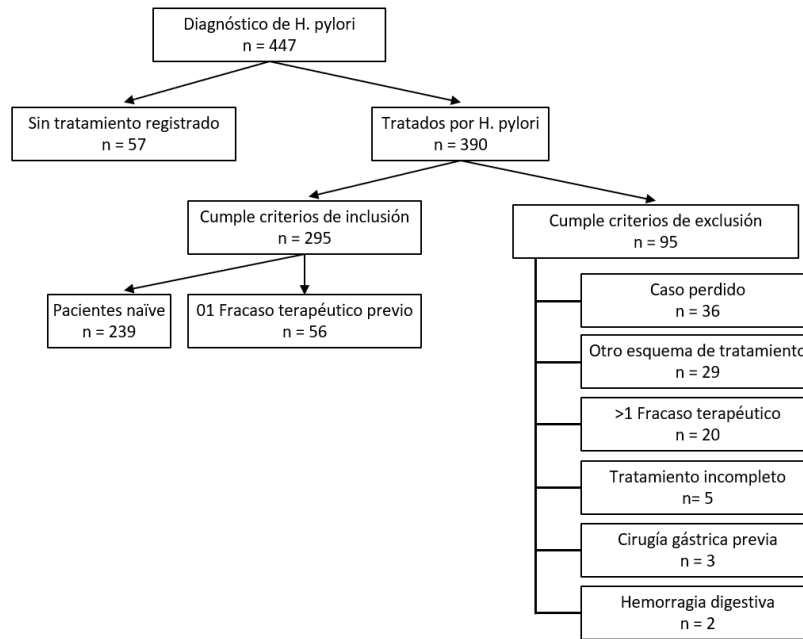


Figura 1. Diagrama del proceso de selección

De las 295 historias revisadas 146 (49.5%) correspondían a hombres y 149 (50.5%) a mujeres. Con respecto a la distribución etaria 8.8% de pacientes estaban en el rango entre 18-25 años, 44.4% entre 25-40 años, 38.3% entre 41-60 años y 8.5% eran mayores de 60 años. La tabla 1 muestra la distribución por sexo y edad.

Rango de edad	Sexo	Cantidad	Porcentaje
18-25	M	12	8.8
	F	14	
25-40	M	68	44.4
	F	63	
41-60	M	54	38.3
	F	59	
>60	M	12	8.5
	F	13	
Total		295	100

Tabla 1. Distribución por sexo y edad

En el grupo de pacientes naïve ($n = 239$), la terapia cuádruple con bismuto logró una tasa de erradicación del 83.5%, mientras que la terapia triple estándar alcanzó una eficacia del 67.9%. Al aplicar la prueba chi-cuadrado de independencia para comparar ambos esquemas terapéuticos, se obtuvo un valor de $\chi^2 = 31.955$ ($p < 0.05$), lo que indica una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de erradicación a favor de la terapia cuádruple. La tabla 2 resume los resultados observados en este grupo de estudio.

Tabla 2. Eficacia en pacientes naïve

Tratamiento	Erradicación	Fracaso	Porcentaje de eficacia
Terapia cuádruple	106	21	83.5
Terapia triple estándar	76	36	67.9
Total	182	57	

Tabla.2 Eficacia en pacientes naïve

En el grupo de pacientes con un antecedente de fracaso terapéutico ($n = 56$), la terapia cuádruple con bismuto logró una tasa de erradicación del 71.9%, Los esquemas alternativos agrupados bajo “otros tratamientos” mostraron una eficacia de 58.3%. Al aplicar la prueba chi-cuadrado de independencia para comparar ambos esquemas terapéuticos, se obtuvo un valor de $\chi^2 = 1.122$ ($p = 0.29$), lo que indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de erradicación de la terapia cuádruple y otros tratamientos. La tabla 3 resume los resultados observados en este grupo de estudio.

Tabla 3. Eficacia en pacientes con fracaso terapéutico previo			
Tratamiento	Erradicación	Fracaso	Porcentaje de eficacia
Terapia cuádruple	23	9	71.9
Otros	14	10	58.3
Total	37	19	

Tabla 3. Eficacia en pacientes con fracaso terapéutico previo

Las tasas de erradicación en los 24 pacientes con fracaso terapéutico previo tratados con esquemas diferentes al cuádruple fueron: 57% para esquemas basados en levofloxacin (7 tratados / 4 curados), 80% para esquemas basados en furazolidona (5 tratados /4 curados), 50% para la terapia triple estandar (4 tratados /2 curados), 33.3% para esquemas con imidazoles (3 tratados /1 curado) y 60% para otros esquemas (5 tratados /3 curados)

VI. DISCUSION

La distribución por edades concuerda con hallazgos epidemiológicos previos donde la infección por *H. pylori* afecta principalmente a adultos jóvenes y de mediana edad. Sin embargo debe mencionarse que el centro en donde se realizó el estudio es un hospital de adultos, y que en nuestra institución el tratamiento para *H. pylori* raramente se administra a pacientes mayores de 75 años, por lo que los extremos de las edades podrían no estar correctamente representados en términos de prevalencia de la infección.

El análisis estadístico de resultados muestra que la terapia cuádruple simplificada es superior a la terapia triple y su efectividad superior al 80%. Esta diferencia resulta particularmente relevante si se considera que, según diversas guías internacionales como Maastricht VI y ACG, un esquema de erradicación debe superar el umbral del 80% de eficacia para ser considerado adecuado como tratamiento de primera línea. En este contexto, los resultados obtenidos respaldan el uso de la terapia cuádruple como la opción preferente en pacientes sin tratamiento previo, mientras que los resultados subóptimos de la terapia triple con claritromicina plantean dudas sobre su idoneidad en entornos con tasas crecientes de resistencia antibiótica como el peruano.

En pacientes con fracaso terapéutico previo el esquema cuádruple simplificado, tuvo una efectividad de 71.9% contra un 58.3% de los otros esquemas, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Esto puede deberse a un tamaño pequeño de muestra y a la mayor variabilidad que en este grupo de pacientes

que puede afectar la respuesta al tratamiento. Estos factores pueden afectar negativamente la potencia de la prueba estadística utilizada.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con múltiples estudios realizados en Latinoamérica. En Perú, Prado et al. reportaron una eficacia del 67.5% para la terapia triple estándar con claritromicina,⁶¹ cifra casi idéntica a la observada en nuestro estudio. De igual modo, en una serie multicéntrica peruana más reciente, Salazar et al. documentaron una tasa de erradicación del 66.6% para la terapia triple en pacientes naïve, especialmente afectada por la alta tasa de resistencia a claritromicina (34.2%).⁸⁰

En Colombia, Gutiérrez et al. informaron una eficacia de 71.2% para el esquema triple estándar en una cohorte de 198 pacientes, con claras limitaciones asociadas al creciente patrón de resistencia a claritromicina en la región. En Argentina, un estudio conducido por González et al. mostró una eficacia del 68.1% con el esquema triple, nuevamente por debajo del umbral recomendado.⁵⁷

En contraste, el esquema cuádruple utilizado en nuestro estudio mostró una eficacia del 83.5% en pacientes naïve, lo que lo posiciona dentro del rango de eficacia esperado para esta estrategia terapéutica. Nuestros resultados son consistentes con múltiples estudios internacionales. Por ejemplo, Nyssen et al., en el marco del registro europeo Hp-EuReg, reportaron una tasa de erradicación del 85.7% con terapia cuádruple con bismuto en pacientes naïve tratados durante 14 días.⁷¹ De manera similar, el metaanálisis realizado por Gisbert y Calvet evidenció tasas de

erradicación entre 82% y 89% para la terapia cuádruple administrada durante 14 días, con mejores resultados asociados a mayor duración y buena adherencia.⁶⁹

La particularidad del esquema utilizado es un punto importante de análisis ya que pese a sus significativas diferencias con respecto a esquemas cuádruples clásicos descritos en la literatura mantuvo una eficacia considerable con importantes ventajas en su aplicación práctica y costos económicos.

Este esquema cuádruple simplificado con bismuto utilizó dosis estándar de inhibidores de bomba de protones (IBP), en lugar de las dosis altas sugeridas por algunas guías internacionales. Esta decisión parece no haber disminuido su eficacia y puede deberse a que estudios en la población peruana indica una baja frecuencia de metabolizadores rápidos y ultrarrápidos del citocromo CYP2C19,^{37,38,39} lo cual podría permitir una adecuada inhibición de la secreción ácida incluso con dosis convencionales. No obstante, es razonable considerar que el uso de dosis intensificadas de IBP, o el empleo de inhibidores más potentes como los P-CAB, podría mejorar aún más los resultados de erradicación.

La segunda modificación importante, el uso de doxiciclina en lugar de tetraciclina, tiene menor respaldo en las guías clínicas, tampoco ha supuesto una caída de efectividad en los resultados. Si bien la evidencia científica disponible sobre la eficacia de doxiciclina frente a *H. pylori* es menor,^{62,63,64} su inclusión se basó en la disponibilidad del fármaco en la institución, su mejor perfil farmacocinético y la

posibilidad de administrarlo dos veces al día, lo cual mejora la adherencia. Además, tiene menos efectos adversos gastrointestinales que la tetraciclina. En este contexto, los resultados obtenidos, respaldan su uso como alternativa válida en el entorno peruano, contribuyendo con evidencia local a una práctica aún poco documentada en la región. Si bien no se han encontrado estudios dirigidos particularmente al impacto de la sustitución de tetraciclina por doxiciclina Nyssen et al., en un estudio de terapias cuádruples en un análisis secundario de subgrupos demostró que esta sustitución no compromete significativamente la eficacia clínica, especialmente cuando se mantiene el resto de la estructura del esquema cuádruple.⁶⁴

Con respecto al bismuto, su uso como subsalicilato, formulación en jarabe (la presentación disponible en farmacia institucional). Aunque la mayoría de estudios previos han empleado subcittrato de bismuto, hay evidencia emergente que respalda la equivalencia terapéutica del subsalicilato cuando se administra en dosis adecuadas. Adicionalmente se utilizó un régimen de administración de solo dos veces al día, estrategia que ha sido respaldada por algunos estudios piloto y que parece mantener una eficacia adecuada.^{69,70,71} Kakiuchi et al. y Dore et al., que reportan tasas de erradicación superiores al 85% con formulaciones simplificadas administradas dos veces al día.^{70,71}

En relación al metronidazol, se utilizó como cuarto agente en dosis estándar. A pesar de que en Latinoamérica se han reportado tasas elevadas de resistencia a este antibiótico, su administración en altas dosis en ciclos de 14 días y su incorporación

en esquemas combinados con bismuto y doxiciclina parece mitigar parcialmente este problema, permitiendo alcanzar tasas aceptables de erradicación.^{55,57,80}

Por lo tanto, este estudio ofrece evidencia de que un esquema cuádruple con formulaciones adaptadas a la realidad institucional y farmacológica del Perú, incluyendo el uso de doxiciclina, subsalicilato en jarabe y posología simplificada, puede mantener una alta efectividad en el tratamiento de *H. pylori*, al menos en una población cautiva con adecuada adherencia al tratamiento.

En cuanto al análisis de los esquemas alternativos utilizados en pacientes con fracaso previo, la muestra es limitada y no permite extraer conclusiones significativas, si bien se observan tendencias que resultan relevantes y podrían desencadenar en nuevas áreas de estudio clínico. Los regímenes que incluyeron furazolidona alcanzaron una tasa de erradicación del 80%, lo cual es consistente con lo reportado por Gutiérrez et al. en Colombia, quienes documentaron una eficacia del 81.2% para este antibiótico en esquemas de rescate.⁶⁶ Del mismo modo, el estudio de Kwon et al. también confirmó la utilidad de furazolidona en poblaciones con alta resistencia a claritromicina y metronidazol, con tasas de erradicación superiores al 78%.⁵⁸

En cambio, los regímenes que emplearon metronidazol como único antibiótico mostraron una eficacia muy baja (33.3%). Esta observación concuerda con lo reportado por Zhang et al., quienes hallaron que las tasas de resistencia a metronidazol pueden superar el 50% en algunas regiones de Perú, afectando

significativamente la efectividad de los esquemas que lo incluyen como pilar principal.⁶² Asimismo, Tantaleán et al. reportaron una tasa de resistencia a metronidazol del 67.5% en cepas peruanas de *H. pylori*, lo que explicaría el pobre rendimiento de estos esquemas en nuestra serie.⁸⁰

Si bien los hallazgos van en línea con el perfil de resistencia microbiológica esperado para nuestra región, el número reducido de pacientes impide hacer afirmaciones concluyentes. Se requiere mayor investigación con diseños prospectivos y tamaños muestrales más amplios para confirmar estos resultados y establecer recomendaciones sólidas sobre el uso de terapias alternativas.

Deben tomarse en consideraciones las limitaciones del presente estudio. Si bien el diseño descriptivo, retrospectivo, no randomizado y transversal limita la robustez de la evidencia obtenida, el estudio se beneficia de haber sido realizado en una población cautiva, con un sistema de referencia cerrado y una baja tasa de pérdidas, lo que favorece la calidad del seguimiento y la consistencia de los datos.

Desde el punto de vista metodológico, la principal limitación del estudio radica en su diseño observacional, lo que lo hace susceptible a sesgos de selección y a factores de confusión no controlados. La no aleatorización y la ausencia de una evaluación ciega pueden influir en los resultados, por lo que los hallazgos deben interpretarse con cautela. Aun así, la baja proporción de casos perdidos y la adecuada disponibilidad de datos clínicos permiten obtener inferencias válidas sobre la eficacia relativa de los esquemas terapéuticos en esta población.

Otro aspecto a considerar es el uso de hematoxilina-eosina como método de tinción para el análisis histológico de biopsias gástricas, en lugar de técnicas más específicas como Warthin–Starry o Giemsa, lo cual podría disminuir la sensibilidad diagnóstica. No obstante, este posible sesgo se ve parcialmente mitigado por la alta adherencia del equipo de gastroenterología al protocolo de Sídney, que indica la toma de al menos cinco biopsias en localizaciones anatómicas específicas, aumentando así la probabilidad de detección.

Otra limitación importante es la ausencia de un análisis diferenciado según las dosis y tipos de inhibidores de bomba de protones (IBP) utilizados. Considerando que la potencia y la frecuencia de administración de los IBP pueden influir directamente en la tasa de erradicación, esta falta de discriminación podría introducir una fuente adicional de variabilidad en los resultados.

Tampoco se recogieron datos sobre exposición previa a antibióticos, automedicación ni hospitalizaciones recientes, factores que podrían modificar la sensibilidad del *H. pylori* y contribuir a la aparición de resistencia antibiótica. La omisión de estas variables impide evaluar su impacto potencial sobre los esquemas terapéuticos analizados y constituye una limitación en la interpretación de los hallazgos.

Para el presente estudio no se realizó una recolección sistemática de datos sobre adherencia al tratamiento. Si bien se observó una baja proporción de casos perdidos

en el seguimiento, lo que sugiere un buen cumplimiento general, no se cuenta con información directa que confirme que los pacientes completaron adecuadamente los esquemas terapéuticos prescritos. Este aspecto resulta especialmente importante en el contexto de terapias cuádruples, cuya complejidad posológica puede influir en la adherencia y, en consecuencia, en la efectividad observada.

Asimismo, no se incluyó la evaluación de efectos adversos asociados al tratamiento, lo cual representa una limitación importante, particularmente en relación al uso de doxiciclina, antibiótico que, si bien presenta una posología más sencilla que la tetraciclina, puede inducir eventos adversos que conduzcan a la interrupción del tratamiento. La recolección de estos datos habría permitido obtener una visión más integral de la experiencia del paciente, aspecto clave en la valoración de la factibilidad y aceptabilidad de los esquemas terapéuticos en condiciones clínicas reales.

VII.4 Valor del estudio

Este estudio aporta evidencia relevante sobre la aplicabilidad de un esquema cuádruple simplificado con componentes disponibles en el contexto peruano. Los resultados obtenidos demuestran su eficacia en pacientes naïve y abren la puerta a considerar alternativas como la doxiciclina y el subsalicilato de bismuto en la práctica clínica habitual. Asimismo, destaca el valor de realizar estudios locales que respondan a la realidad farmacológica y epidemiológica de cada país, lo cual es especialmente relevante ante la creciente amenaza global de resistencia antimicrobiana.

VIII. CONCLUSIONES

El presente estudio proporciona evidencia clínica local sobre la eficacia de diferentes esquemas terapéuticos para la erradicación de *H. pylori* en un entorno hospitalario peruano. Los resultados permiten establecer las siguientes conclusiones:

- La terapia cuádruple simplificada con bismuto es superior a la terapia triple estándar para el tratamiento de la infección por *H. pylori*.
- La terapia cuádruple simplificada con bismuto administrada durante 14 días es eficaz y cumple con los estándares internacionales de eficacia recomendados para ser considerado tratamiento de primera línea.
- La terapia triple estándar basada en claritromicina tiene una efectividad subóptima por lo que no debería recomendarse como esquema empírico de primera línea en el contexto local.

IX. RECOMENDACIONES

- Incorporar la terapia cuádruple con bismuto y doxiciclina como esquema empírico de primera línea para la erradicación de *H. pylori* en instituciones con perfil farmacológico similar, siempre que no existan contraindicaciones individuales.
- Descontinuar el uso de la terapia triple estándar basada en claritromicina como tratamiento empírico, debido a su eficacia subóptima en el contexto.
- Considerar uso de bismuto y doxiciclina dos veces al día como alternativas posológica válida.
- Se requieren mas evidencia para determinar si la terapia cuádruple simplificada con bismuto es eficaz en el tratamiento de pacientes con fracaso terapéutico previo.
- Actualizar las guías institucionales y protocolos de tratamiento, incorporando datos locales como los obtenidos en este estudio, a fin de garantizar una terapia adecuada, eficaz y contextualizada para la erradicación de *H. pylori*.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1175–86.
2. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273–5.
3. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–90.
4. Waskito LA, Salama NR, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl.1):e12516.
5. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017;22(Suppl 1):e12405.
6. Javed S, Skoog EC, Solnick JV. Impact of *Helicobacter pylori* virulence factors on the host immune response and gastric pathology. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;421:21–52.
7. Otero W, Riquelme A, Remes-Troche JM, Laudanno O, Piscoya A, Marulanda H, Otero L, Reyes-Placencia D. Actualización en el tratamiento de *Helicobacter pylori*: revisión del LATAMGCHMSG. *Rev Gastroenterol Peru*. 2024;44(4):359–73.
8. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1833–1843.
9. Rowland M, Daly L, Vaughan M, et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2006;130(1):65–72.

10. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):283–297.
11. Rothenbacher D, Bode G, Berg G, et al. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. *J Pediatr.* 2000;136(6):744–748.
12. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420–429.
13. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868–876.
14. Maya C, Salas M, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en Lima Metropolitana: prevalencia y factores asociados. *Acta Med Peru.* 2019;36(4):253–259.
15. Cavazza ME, Chávez Y, Galarza C, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes dispepsicos en hospitales de Perú. *Rev Gastroenterol Peru.* 2015;35(2):105–111.
16. Gómez M, Velásquez C, Gutiérrez C. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en niños menores de cinco años del distrito de San Juan de Lurigancho. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012;29(2):155–160.
17. Fernández A, Bravo M, Vargas C. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en zonas rurales altoandinas. *Acta Med Peru.* 2017;34(1):21–26.

18. Vargas M, Salazar G, et al. Asociación entre condiciones sociodemográficas y prevalencia de *Helicobacter pylori* en Lima y regiones del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(1):59–65.
19. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* “test and treat” strategy for young adults with dyspepsia: a systematic review and economic evaluation. *BMJ*. 2005;330(7491):999.
20. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367.
21. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48(13):3554–3560.
22. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
23. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015;136(2):487–490.
24. Yasuda H, et al. Usefulness of Linked Color Imaging in the Detection of *H. pylori* infection. *Endoscopy International Open*. 2018.
25. Sugimoto M, et al. Diagnostic accuracy of magnifying narrow-band imaging endoscopy for *H. pylori* gastritis. *Journal of Gastroenterology*. 2013.
26. Gisbert JP, et al. Rapid urease test performance. *Helicobacter*. 2004.
27. Leszczynska, K.; Namiot, A.; Namiot, Z.; Leszczynska, J.K.; Jakoniuk, P.; Chilewicz, M. Patient factors affecting culture of *Helicobacter pylori* isolated from gastric mucosal specimens. *Adv. Med. Sci*. 2010, 55,161–166

28. Dixon MF, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol*. 1996.
29. Calvet X, et al. Diagnosis of *H. pylori* infection. *Lancet*. 2009.
30. Leal YA, et al. Diagnostic accuracy of urea breath test for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011.
31. Hunt RH, et al. Review article: The 14C-urea breath test in the diagnosis of *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999.
32. Gong YH, et al. Evaluation of a monoclonal antibody-based stool antigen test for detecting *H. pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2008.
33. Shiota S, et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2013.
34. Savoldi A, et al. Global epidemiology of *H. pylori* resistance to antibiotics. *Gastroenterology*. 2018.
35. Megraud F, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013.
36. Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, et al. Proton pump inhibitor resistance and influence of CYP2C19 polymorphism in *H. pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2021;27(12):1183–1196. doi:10.3748/wjg.v27.i12.1183
37. Vallejos-Rojas A, Solari S, Noriega A, et al. Perfil genético del polimorfismo CYP2C19 en pacientes infectados por *Helicobacter pylori* en un hospital de Lima, Perú.* *Rev Gastroenterol Peru*. 2014;34(2):105–110.
38. Cieza-Macedo C, Agüero B, Ramírez L, et al. Distribución de los polimorfismos CYP2C19, *3 y 17 en una población peruana: implicancias

- clínicas en el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020;20(1):45–50.
39. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):1027–1030.
 40. Tutuian R, Katz PO. Lansoprazole: pharmacology, efficacy, safety and tolerance in acid-related disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006;2(6):803–817. doi:10.1517/17425255.2.6.803
 41. Sugimoto M, Yamaoka Y. Review of *Helicobacter pylori* infection and the relationship with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):383–390.
 42. Kanno T, Ishikawa H, Masuda K, et al. Potassium-competitive acid blockers: advanced therapeutic option for acid-related diseases. *J Gastroenterol*. 2019;54(7):605–612. doi:10.1007/s00535-019-01595-3
 43. McNicholl AG, Gimeno-García AZ, Bolívar-Abreu M, et al. Comparison of the efficacy and safety of vonoprazan versus proton pump inhibitors for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2022;57(7):530–542.
 44. Kim J, Cho J, Choi M, et al. Randomized, double-blind study of tegoprazan versus lansoprazole in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gut Liver*. 2021;15(2):254–261. doi:10.5009/gnl19325.
 45. Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics. *Gastroenterology*. 2019;157(1):44–53.

46. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi:10.1038/ajg.2016.563
47. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143–1153. doi:10.1136/gut.2009.192757
48. Kwon DH, Lee M, Kim JJ. In vitro resistance mechanisms and patterns of cross-resistance to β -lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(9):2793–2800.
49. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372–1382.e17.
50. Rodríguez-Ulloa C, Sánchez-Castro M, et al. Prevalencia de resistencia antibiótica en *Helicobacter pylori* en una población peruana. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38(3):230–237.
51. Wang G, Wilson TJ, Jiang Q, et al. Mutations in *pbp1A* confer amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(11):3166–3171.
52. Miftahussurur M, et al. Global mapping of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):791–799.
53. Camargo MC, et al. *Helicobacter pylori* prevalence and antibiotic resistance in Latin America: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e89899.

54. Prado LE, et al. Clarithromycin resistance and mutations in the 23S rRNA gene in *Helicobacter pylori* isolates from Peruvians. *Rev Gastroenterol Peru*. 2019;39(3):227–234.
55. Zhang M, et al. Metronidazole resistance and metronidazole reductase gene mutations in *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(4):765–770.
56. Miftahussurur M, et al. Review: Emerging *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Southeast Asia: The implications for treatment. *Helicobacter*. 2017;22(6):e12442.
57. Lanas Á, et al. *Helicobacter pylori* management in Latin America: Current perspectives. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(6):429–436.
58. Kwon DH, et al. Resistance to Furazolidone of *Helicobacter pylori* Is Associated With Mutations in the *PorD* and *PorB* Genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(6):1703–1709.
59. Gutiérrez O, Ávila C, Bautista R, Fonseca R, Gómez G, Pachón J, et al. Furazolidone susceptibility of *Helicobacter pylori* isolated from patients with gastroduodenal diseases in Colombia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2025;67:e24.
60. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(6):604–17.
61. Dailidienė D, Bertoli MT, Miciuleviciene J, Mukhopadhyay AK, Dailide G, Pascasio MA, Kupcinskas L, Berg DE. Emergence of tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*: multiple mutational changes in 16S ribosomal DNA

- and other genetic loci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Dec;46(12):3940-6.
62. Zhao J, Zou Y, Li K, Huang X, Niu C, Wang Z, Zhao S, Zhang Y, Song C, Xie Y. Doxycycline and minocycline in *Helicobacter pylori* treatment: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2021 Oct;26(5):e12839.
 63. Lin Y, Shao Y, Yan J, Ye G. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: From potential biomolecular mechanisms to clinical practice. *J Clin Lab Anal.* 2023 Apr;37(7):e24885.
 64. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, Castro M, Mata Romero P, Ortuño J, et al. Bismuth quadruple regimen with tetracycline or doxycycline versus three-in-one single capsule as third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection: Spanish data of the European *Helicobacter pylori* Registry (Hp-EuReg). *Helicobacter.* 2020 Aug;25(4):e12722.
 65. Wang G, et al. Role of DNA gyrase mutations in *Helicobacter pylori* resistance to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(11):4775–4784.
 66. Hays C, et al. Rifabutin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after multiple treatment failures. *Antibiotics.* 2021;10(4):387.
 67. Zheng X, et al. Meta-analysis: the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):817–825.
 68. Zojaji H, et al. The effect of multi-strain probiotic supplementation on the eradication of *Helicobacter pylori* and the adverse effects of triple therapy. *J Res Med Sci.* 2013;18(8):730–734.

69. Gisbert JP, Calvet X. Review article: bismuth compounds in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(8): 768–778. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04602.x
70. Kakiuchi T, et al. Twice-daily bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study. *Helicobacter*. 2020;25(5):e12709.
71. Dore MP, et al. Twice-daily bismuth quadruple therapy: an effective and patient-friendly option for *H. pylori* eradication. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821999325.
72. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, et al. Worldwide *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(4):409–14.
73. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):514–33.
74. Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J, Zhu Y, Graham DY, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in China: meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(27):4971–82.
75. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51–69.e14.
76. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(4):721–37.

77. Cok J, Agüero J, Rivero M, et al. Prevalencia de resistencia primaria de *Helicobacter pylori* a claritromicina en pacientes con dispepsia no investigada en Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38(2):113–9.
78. Salazar GM, Milla-Alejos R, Tantaleán da Fieno J. Resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* en pacientes con fracaso terapéutico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Acta Med Peru*. 2020;37(4):454–60.
79. Paniagua-Castro A, Illescas-Hernández L, Alarcón-López M, et al. Resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori* en una población adulta en Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Peru*. 2021;41(1):21–8.
80. Tantaleán J, Salazar G, Milla-Alejos R. Resistencia a metronidazol y claritromicina en cepas peruanas de *H. pylori*: estudio de pacientes con fracaso terapéutico. *Acta Med Peru*. 2020;37(4):450–4.
81. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):465–80.
82. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, et al. Efficacy of high-dose dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–55.
83. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):895–905.

84. Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, et al. Vonoprazan-based dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(6):1050–8.
85. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052.
86. Tantaleán J, Salazar G, Milla-Alejos R. Resistencia a levofloxacin y claritromicina en cepas peruanas de *H. pylori*. *Acta Med Peru*. 2020;37(4):450–4.
87. Perri F, Ghos Y, Clementi M, et al. Rifabutin-based triple therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: a multicentre study in patients with at least four eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(3):291–6.
88. Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2013;62(1):51–9.
89. Gomez C, et al. Terapia secuencial vs. terapia triple estándar en la erradicación de *H. pylori* en una población peruana. *Rev Gastroenterol Peru*. 2015;35(1):29–34.
90. Hsu PI, Tsay FW, Kao JY, et al. Comparison of hybrid therapy and sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *Gut Liver*. 2016;10(5):653–60.
91. Nyssen OP, et al. Real-world effectiveness of single-capsule bismuth quadruple therapy. *Gut*. 2022;71(Suppl 2):A27–A28.

92. Remes-Troche JM, et al. Levofloxacin, nitazoxanide, doxycycline and omeprazole in the eradication of *H. pylori*: experience in Mexico. *World J Gastroenterol*. 2020;26(8):857–64.