



Archivos Venezolanos de Farmacología y
Terapéutica
ISSN: 0798-0264
revista.avft@gmail.com
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y
Terapéutica
Venezuela

Aproximación actual a la infección por *Helicobacter pylori*

Parra Agreda, Jonathan David; Córdova Parra, Ángel Luis; Mancero Rodríguez, María José; Berenisse Trinidad, Flores Salazar; Ormaza Shiguango, Jhon Alexander; Reyes Nieto, Renata Gabriela; Bravo Mero, Fressia Denissis; Torres Briceño, Tais del Cisne; Santos Gordillo, Viviana Teresa

Aproximación actual a la infección por *Helicobacter pylori*

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 39, núm. 2, 2020

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969799004>

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4068289>

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Aproximación actual a la infección por *Helicobacter pylori*

Current approaches to *Helicobacter pylori* infection

Jonathan David Parra Agreda
Hospital General Francisco de Orellana, Ecuador
jonathadavid.parra@hotmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-9628-9552>

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4068289>
Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969799004>

Ángel Luis Córdova Parra
Hospital Provincial General Docente Ambato, Ecuador
angel_ito_luis@yahoo.es
 <https://orcid.org/0000-0002-9204-0776>

María José Mancero Rodríguez
Hospital General IESS Ambato, Ecuador
majosma8@hotmail.com
 <https://orcid.org/0000-0001-5984-3895>

Flores Salazar Berenisse Trinidad
Hospital General Francisco de Orellana, Ecuador
floresberenisse@yahoo.com
 <https://orcid.org/0000-0002-6286-6673>

Jhon Alexander Ormaza Shiguango
Hospital General Marco Vinicio Iza., Ecuador
jhon_alexander1992@yahoo.es
 <https://orcid.org/0000-0002-0951-5268>

Renata Gabriela Reyes Nieto
Hospital Básico Clínica San Andrés, Ecuador
rena712s@gmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-0401-7876>

Fressia Denissis Bravo Mero
Hospital General Francisco de Orellana., Ecuador
freshita92_@hotmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-9719-220X>

Tais del Cisne Torres Briceño
Centro de Salud Urbano Tipo A Morete Puyo., Ecuador
tahistorresb@gmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-9744-7110>

Viviana Teresa Santos Gordillo

NOTAS DE AUTOR

jonathadavid.parra@hotmail.com

Termas Papallacta., Ecuador

vitesago@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-1033-7742>

Recepción: 07 Febrero 2020

Aprobación: 02 Marzo 2020

RESUMEN:

Helicobacter pylori es ampliamente reconocida por su alta virulencia y patogenicidad, la severidad de las consecuencias de su infección en los seres humanos, y las complejidades de su manejo clínico. La infección por *Helicobacter pylori* (IHP) además es altamente prevalente a nivel mundial, en particular en los países en vías de desarrollo. La gran mayoría de la morbilidad asociada a la IHP deriva de su tendencia a la cronicación; siendo clásicas en este sentido las patologías gastroduodenales, en particular relacionadas con la dispepsia, incluyendo gastritis, úlceras pépticas, enfermedad por reflujo gastroesofágico y el cáncer gástrico (CG); además de numerosas complicaciones extragástricas. Estas características condicionan que la IHP sea una condición gravemente costosa, ligada a gastos financieros exorbitantes atribuibles a costos médicos directos e indirectos. Además, la IHP impone un decremento marcado en la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de erradicación contra la IHP representa la alternativa más efectiva para la prevención y control de las numerosas complicaciones, especialmente para la disminución de la incidencia del CG. No obstante, el diagnóstico y tratamiento oportuno de esta condición a menudo puede constituir un verdadero reto clínico. En esta revisión se resumen las perspectivas actuales en la aproximación diagnóstica y terapéutica a la IHP, con énfasis en las alternativas novedosas.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, gastritis, cáncer gástrico, manejo clínico..

ABSTRACT:

Helicobacter pylori is widely recognized for its high virulence and pathogenicity, the severity of the consequences of its infection, and the complexities of its clinical management. Infection by *Helicobacter pylori* (IHP) is also highly prevalent worldwide, in particular in developing countries. The large majority of the morbidity associated with IHP derives from its trend towards chronification; classically with gastroduodenal pathologies, especially those related with dyspepsia, including gastritis, peptic ulcers, gastroesophageal reflux disease, and gastric cancer (GC); along with numerous extragastric complications. These characteristics render IHP as a very costly condition, linked with exorbitant expenses attributable to direct and indirect medical costs. In addition, IHP represents a marked decrease in patients' quality of life. Eradication therapy for IHP constitutes the most effective alternative for the prevention and control of the complications, especially for reducing the incidence of GC. Nevertheless, opportune diagnosis and treatment of this condition often represents a veritable clinical challenge. This review summarizes current perspectives in the diagnostic and therapeutic approach to IHP, with emphasis on novel alternatives.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori*, gastritis, gastric cancer, clinical management..

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es ampliamente reconocida por su alta virulencia y patogenicidad, la severidad de las consecuencias de su infección en los seres humanos, y las complejidades de su manejo terapéutico¹. La infección por *H. pylori* (IHP) exhibe además una prevalencia muy elevada, con un promedio global de 44,3%, pero oscilando entre 8,9% y 89,7% en distintas regiones internacionales, especialmente en relación con el estatus socioeconómico y las condiciones sanitarias y de urbanidad². Esto responde a la biología natural de este patógeno, el cual más frecuentemente se transmite vía oral-oral o fecal-oral entre miembros familiares³⁻⁵. Una vez ha transitado hasta la luz gástrica, *H. pylori* se localiza de manera preferencial en regiones como el antro y cuerpo del estómago, donde puede adaptarse con facilidad al ambiente altamente ácido y puede establecer una infección persistente⁶.

La gran mayoría de la morbilidad asociada a la IHP deriva de esta tendencia a la cronicación; siendo clásicas en este sentido las patologías gastroduodenales, en particular relacionadas con la dispepsia, incluyendo gastritis, úlceras pépticas, enfermedad por reflujo gastroesofágico y el cáncer gástrico (CG)⁷. Este último es especialmente relevante, en tanto permanece como un problema prioritario para la salud

pública mundial, actualmente correspondiendo al tercer lugar en mortalidad relacionada con cáncer, y siendo responsable por más de 700.00 muertes anualmente⁸. Más allá de esto, la IHP se ha vinculado con varias otras complicaciones extragástricas, magnificando su impacto sobre la salud general. Estas engloban las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y hepáticas, numerosas alteraciones hematológicas, e incluso mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo⁹.

Estas características condicionan que la IHP sea una condición gravemente costosa, ligada a gastos financieros exorbitantes atribuibles a costos médicos directos e indirectos para sus complicaciones gástricas y extragástricas, además del costo de su tratamiento, y las pérdidas relacionadas con la disminución en la productividad laboral¹⁰. Además, la IHP impone un decremento marcado en la calidad de vida cotidiana de los pacientes relacionada con malestar crónico y pérdida de la autonomía, así como una reducción importante de su expectativa de vida¹¹. El tratamiento de erradicación contra la IHP representa la alternativa más efectiva para la prevención y control de las numerosas complicaciones, especialmente para la disminución de la incidencia del CG¹². No obstante, el diagnóstico y tratamiento oportuno de esta condición a menudo puede constituir un verdadero reto clínico. En esta revisión se resumen las perspectivas actuales en la aproximación a la IHP.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO PARA LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* EN LA ACTUALIDAD

Se dispone de numerosos métodos diagnóstico invasivos y no invasivos para el diagnóstico de la IHP. Se ha reportado que la precisión diagnóstica incrementa significativamente al implementar múltiples métodos¹³. Los métodos no invasivos incluyen la prueba de aliento con urea (PAU), pruebas antigénicas en heces, y serología; mientras que los métodos invasivos incluyen la endoscopia, pruebas histopatológicas, cultivos, y la prueba rápida de ureasa¹⁴. En general, suelen preferirse las alternativas no invasivas, excepto en los pacientes con alto riesgo de CG, como aquellos mayores de 60 años de edad, aquellos con antecedentes familiares de CG, o provenientes de localidades geográficas con alta incidencia de CG¹¹. Asimismo, para la fase de cribado, no se recomienda el uso de métodos basados en la endoscopia, debido a sus costos elevados, dificultades en el acceso y complicaciones asociadas¹⁵.

Por el contrario, la PAU es la prueba de elección para el cribado de la IHP, debido a su perfil de seguridad muy favorable, su carácter no invasivo y su alta sensibilidad¹⁶. No obstante, este procedimiento presenta varias desventajas, como su costo relativamente alto y su requerimiento de procesamiento con análisis de espectrometría de masas, el cual es costoso y puede no estar disponible en centros asistenciales de recursos limitados¹⁷. A pesar de la notoria precisión diagnóstica de la PAU, raramente puede retornar resultados falsos negativos, o con mayor frecuencia, falsos positivos. Esto es típicamente causado por algunas bacterias productoras de ureasa que pueden colonizar el estómago de los pacientes con gastritis, como *Neisseria flavescens* y *Pseudomonas fluorescens*¹⁸. Esto puede ser especialmente problemático en la población pediátrica, donde suele preferirse la prueba antigénica en heces para detectar la IHP. Las desventajas de este método incluyen la baja sensibilidad y especificidad en los pacientes con baja densidad bacteriana, y en aquellos con úlceras pépticas hemorrágicas¹⁹.

Si bien la selección de los métodos diagnósticos a utilizar puede ser un proceso flexible, es importante identificar de manera expedita y acertada los pacientes que necesitan investigación específica para la IHP. Esto es debido a que todos los pacientes con diagnóstico positivo para IHP deben recibir tratamiento, independientemente del método de detección usado²⁰. La decisión de conducir el cribado para IHP es susceptible a factores como la prevalencia autóctona de la IHP en la región geográfica en cuestión, y la presencia de factores de riesgo para IHP y CG. Por otro lado, la edad puede ofrecer una orientación útil para la selección de las pruebas diagnósticas, con preferencia por los métodos no invasivos en los sujetos jóvenes y los invasivos en aquellos de edad avanzada²¹. Es importante administrar tratamiento y seguimiento a todos los

pacientes con hallazgos positivos, puesto que reduce la transmisión del patógeno a otros individuos. Además, la erradicación del *H. pylori* se ha asociado con regresión de la atrofia y metaplasia de la mucosa gástrica, y menor incidencia de CG²².

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ACTUALES PARA LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

El tratamiento de primera línea para erradicación de la IHP se ubica en un puesto clave en el esquema terapéutico global para esta condición, puesto se ha asociado con el mayor porcentaje de éxito²³. La selección de los antibióticos para la primera línea de tratamiento debe ser cuidadosa, y estrechamente guiada por los patrones de resistencia antimicrobiana locales. En este sentido, el tratamiento inicial clásico es la administración de claritromicina, amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones (IPP). En este esquema, la amoxicilina puede ser sustituida por metronidazol si la resistencia a este fármaco es baja²⁴. No obstante, en la actualidad este esquema sólo se recomienda cuando la resistencia local a la claritromicina no excede el 15%. En caso contrario, se recomienda la terapia cuádruple con bismuto, un IPP, tetraciclina y metronidazol; o terapia cuádruple sin bismuto compuesta por un IPP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante 10-14 días²⁵. Otra opción introducida más recientemente es la de terapia secuencial, donde se administra un IPP con amoxicilina por 5-7 días, seguido de otros 5-7 días con un IPP, claritromicina y metronidazol. La terapia secuencial se ha asociado con una eficacia de erradicación de 84,3%, lo cual es superior a la terapia triple durante 7-10 días, pero inferior a la administración de ambas formas de tratamiento cuádruple durante 14 días²⁶.

A pesar de estas consideraciones, el principal aspecto determinante en la selección de los antibióticos es el patrón de resistencia a la claritromicina y el metronidazol en la localidad específica. Por ejemplo, en un esquema de terapia triple, la claritromicina puede ser sustituida por levofloxacina más amoxicilina, cuando la resistencia a la claritromicina es mayor al 15%²⁷. En el caso de la terapia secuencial, cuando la resistencia a la claritromicina es desfavorable, puede iniciarse el tratamiento con amoxicilina por 5-7 días, para luego pasar a la combinación de un IPP, levofloxacina y metronidazol durante los 5-7 días subsecuentes²⁸. En los países con alta prevalencia de CG asociado a *H. pylori* y la resistencia a la claritromicina es mayor a 15% se recomienda iniciar inmediatamente con los esquemas alternativos como tratamientos de primera línea²⁹. La levofloxacina y la tetraciclina pueden ser incluidas en los esquemas antibióticos cuando es prominente la resistencia a metronidazol³⁰. Además, es importante asegurar el seguimiento adecuado al finalizar el curso de antibióticos. Para este objetivo se prefiere la evaluación con la PAU³¹.

La resistencia antibiótica del *H. pylori* se ha convertido en un problema de envergadura abismal. Esta crisis ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual en el año 2017 agregó este problema a la lista de prioridades para el desarrollo de antibióticos para bacterias resistentes³². La frecuencia de la resistencia a distintos antibióticos varía ampliamente entre regiones geográficas. En una revisión sistemática y meta-análisis de Savoldi y cols.³³ que incluyó 178 estudios provenientes de 65 países, se consiguió que la prevalencia de la resistencia primaria a la claritromicina, metronidazol y levofloxacina es mayor al 15% en todas las regiones internacionales establecidas por la OMS, a excepción de la resistencia primaria a la claritromicina en las Américas y la región del Asia Sureste; y la resistencia primaria a la levofloxacina en la región europea. No obstante, debe siempre primar la consideración de la resistencia antimicrobiana en regiones locales más delimitadas o específicas³⁴.

Más allá de la optimización de los esquemas de tratamiento para IHP, es importante atacar el problema de la resistencia antimicrobiana de forma activa, debido a su auge sin precedentes. Se ha observado que este problema es más severo en los países en vías de desarrollo, y se ha atribuido esencialmente al uso indiscriminado o inadecuado de los antibióticos³⁵. Esto es particularmente marcado para la resistencia al metronidazol, debido a su uso frecuente en estas regiones para el tratamiento de infecciones parasitarias³⁶.

Adicionalmente, algunos fenómenos propios de la biología del *H. pylori*, como la hetero-resistencia —donde coexisten cepas resistentes y susceptibles a un antibiótico determinado en la misma o distintas regiones del estómago de un portador— que pueden complicar la determinación de la prevalencia de la resistencia, y se asocian igualmente a peor pronóstico para el tratamiento de erradicación³⁷. Recientemente se ha propuesto el uso la evaluación de ADN en heces a través de técnicas de reacción en cadena de polimerasa, para la detección no sólo de la presencia del microorganismo, sino también para la detección de mutaciones vinculadas con resistencia antimicrobiana, en particular para la claritromicina. Una ventaja añadida es su carácter no invasivo, lo cual podría reducir la necesidad de realizar de biopsias gástricas a través de la endoscopia³⁸.

Por otro lado, se ha propuesto el uso de fármacos noveles para el tratamiento de la IHP, con el objetivo de aminorar el impacto de la resistencia antimicrobiana ya establecida. Entre estos, es notable el vonoprazan, una molécula inhibidora de la secreción gástrica que actúa inhibiendo la unión de los iones K⁺ a la H⁺/K⁺ ATPasa en el epitelio gástrico³⁹. La combinación de amoxicilina con vonoprazan se ha vinculado con buenos resultados en el tratamiento de la IHP, exhibiendo cifras de erradicación superiores al 90%⁴⁰. También se ha propuesto la introducción de la rifabutina a los regímenes de tratamiento. Esta alternativa ha recibido mayor atención para al tratamiento de la IHP multirresistente en combinación con un IPP, retornando estimados de erradicación de 82,9%⁴¹. Finalmente, la administración de probióticos se ha utilizado de manera experimental. Si bien no parece ser eficaz como terapia de erradicación aislada, podría ser un coadyuvante útil en suma a otros esquemas de tratamiento. En este contexto, los probióticos actuarían potenciando la respuesta inmunológica, modulando la secreción mucosa en el estómago, compitiendo con *H. pylori* para la adhesión al epitelio gástrico y estabilizando la flora normal local⁴².

CONCLUSIONES

Ante la demanda masiva que representa la HPI y sus complicaciones para los sistemas de salud pública, además de la grave morbilidad relacionada, el tratamiento efectivo y rápido es una prioridad. Es esencial que el personal médico, especialmente los trabajadores de atención primaria en salud, estén debidamente preparados para abordar los procedimientos propios del diagnóstico y tratamiento de la HPI, en tanto el primer ensayo terapéutico reviste la mayor probabilidad de erradicación, en contraposición con otros ensayos subsecuentes. En este sentido, es clave el conocimiento de los patrones de resistencia antimicrobiana local.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garza-González E, Pérez-Pérez G, Maldonado-Garza H, Bosques-Padilla F. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1438–1449.
2. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76.
3. González JC, Louis C, Salazar P. Citrato de Ranitidina Bismuto con Claritromicina y Amoxicilina vs Terapia Triple con inhibidores de la Bomba de Protones: Omeprazol o Lansoprazol en el tratamiento de la infección por *Helicobacter Pylori*. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2001;20(1):99-104.
4. Morales Briceño A, Méndez Sánchez A, Morales Briceño M. Modelos animales para el estudio de la infección por el género *Helicobacter*. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2014;33(3):93-5.
5. Nasiri J, Allahdin A, Imani R, Kheiri S, Khoshdel A. The effect of warming specimens of rapid urease test on its diagnostic accuracy. *Latinoam Hipertens*. 2019;14(1):15-9.
6. Ansari S, Yamaoka Y. Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. *Helicobacter*. 2017;22(4):10.1111/hel.12386.

7. Talebi Bezmin Abadi A. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *Front Med*. 2016;3:36.
8. Torre L, Bray F, Siegel R, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
9. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. septiembre de 2015;20 Suppl 1:40-6.
10. Moayyedi P. The health economics of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):347-61.
11. Chen L-W, Kuo S-F, Chen C-H, Chien C-H, Lin C-L, Chien R-N. A community-based study on the association between *Helicobacter pylori* Infection and obesity. *Sci Rep*. 2018;8(1):10746.
12. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414-23.
13. Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 2010;15(1):1-20.
14. Filomena A, Guenther A, Planatscher H, Topin F, She J, Formichella L, et al. Performance of a Multiplex Serological *Helicobacter pylori* Assay on a Novel Microfluidic Assay Platform. *Proteomes*. 2017;5(4):E24.
15. Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N, Memon A, Hasan F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: improving the sensitivity of CLOtest by increasing the number of gastric antral biopsies. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(4):356-60.
16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
17. Masucci L, Blackhouse G, Goeree R. Cost-effectiveness of the carbon-13 urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*: an economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013;13(20):1-28.
18. Zeng B, Sun L, Chen Y, Qian Y, Cao Q, Zhang Z, et al. *Neisseria flavescens*: A Urease-Expressing Potential Pathogen Isolated from Gastritis Patients. *Curr Microbiol*. 2018;75(2):186-93.
19. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1305–1314.
20. Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter Pylori* “Test-and-Treat” Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4(3):e32.
21. O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(4):230-40.
22. Hwang Y-J, Kim N, Lee HS, Lee JB, Choi YJ, Yoon H, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication - a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):380-90.
23. Kim SE, Park MI, Park SJ, Moon W, Choi YJ, Cheon JH, et al. Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Korean J Intern Med*. 2015;30(6):801-7.
24. Huang C-C, Tsai K-W, Tsai T-J, Hsu P-I. Update on the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection - a continuing challenge from an old enemy. *Biomark Res*. 2017;5(1):23.
25. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39.
26. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;347(aug07 1):f4587-f4587.
27. Gan H-Y, Peng T-L, Huang Y-M, Su K-H, Zhao L-L, Yao L-Y, et al. Efficacy of two different dosages of levofloxacin in curing *Helicobacter pylori* infection: A Prospective, Single-Center, randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2018;8(1):9045.
28. Wang Y, Zhao R, Wang B, Zhao Q, Li Z, Zhu-Ge L, et al. Sequential versus concomitant therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(1):1-13.

29. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection— when to eradicate, how to diagnose and treat. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(25):429–436.
30. Hsu P-I, Tsai F-W, Kao S-S, Hsu W-H, Cheng J-S, Peng N-J, et al. Ten-Day Quadruple Therapy Comprising Proton Pump Inhibitor, Bismuth, Tetracycline, and Levofloxacin is More Effective than Standard Levofloxacin Triple Therapy in the Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1374-81.
31. Attumi TA, Graham DY. Follow-up Testing After Treatment of *Helicobacter Pylori* Infections: Cautions, Caveats, and Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(5):373-5.
32. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
33. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology.* noviembre de 2018;155(5):1372-1382.e17.
34. Ghotaslou R, Leylabadlo H, Asl Y. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol.* 2015;5(3):164-74.
35. Wang D, Guo Q, Yuan Y, Gong Y. The antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to five antibiotics and influencing factors in an area of China with a high risk of gastric cancer. *BMC Microbiol.* 2019;19(1):152.
36. Mirzaei N, Poursina F, Faghri J, Talebi M, Khataminezhad MR, Hasanzadeh A, et al. Prevalence of Resistance of *Helicobacter pylori* Strains to Selected Antibiotics in Isfahan, Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2013;6(5):e6342.
37. Selgrad M, Tammer I, Langner C, Bornschein J, Meißle J, Kandulski A, et al. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16245-51.
38. Beckman E, Saracino I, Fiorini G, Clark C, Slepnev V, Patel D, et al. A Novel Stool PCR Test for *Helicobacter pylori* May Predict Clarithromycin Resistance and Eradication of Infection at a High Rate. *J Clin Microbiol.* 2017;55(8):2400-5.
39. Yang X, Li Y, Sun Y, Zhang M, Guo C, Mirza IA, et al. Vonoprazan: A Novel and Potent Alternative in the Treatment of Acid-Related Diseases. *Dig Dis Sci.* 2018;63(2):302-11.
40. Suzuki S, Esaki M, Kusano C, Ikehara H, Gotoda T. Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial resistance? *World J Gastroenterol.* 2019;25(16):1907-12.
41. Fiorini G, Zullo A, Vakil N, Saracino IM, Ricci C, Castelli V, et al. Rifabutin Triple Therapy is Effective in Patients With Multidrug-resistant Strains of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(2):137-40.
42. Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102(1):1-7.