

Estrategias terapéuticas para *Helicobacter pylori* en Colombia

Therapeutic strategies for Helicobacter pylori in Colombia

Nicolás Zuluaga-Arbeláez ¹  [ORCID](#), Elsy Cristina Sierra ²  [ORCID](#), Luis Gonzalo Guevara ³  [ORCID](#),
Santiago Pérez-Viana ⁴  [ORCID](#)

¹ Residente del posgrado de Medicina Interna, Universidad CES, Medellín, Colombia.

² Médica internista, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³ Médico Gastroenterólogo, Clínica CES, Medellín, Colombia.

⁴ Médico Gastroenterólogo, EPS Sura, Medellín, Colombia.

Fecha correspondencia:

Recibido: abril 25 de 2021.

Revisado: septiembre 21 de 2021.

Aceptado: octubre 04 de 2021.

Forma de citar:

Zuluaga-Arbeláez N, Sierra EC, Guevara LG, Pérez-Viana S. Estrategias terapéuticas para *Helicobacter pylori* en Colombia. Rev CES Med. 2021; 35(3): 244-256. <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.6224>

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: 10.21615/cesmedicina.6224

ISSNe 2215-9177

ISSN 0120-8705

[Publica con nosotros](#)

Resumen

El amplio espectro de enfermedades causadas por la infección *Helicobacter pylori* obliga a un diagnóstico oportuno y dar un tratamiento altamente eficaz, reduciendo el riesgo de morbilidad y aumentando la probabilidad de erradicación. Son varias las terapias que tienen respaldo en la literatura, por lo que se deben conocer sus ventajas y limitaciones, incluyendo las resistencias bacterianas locales y seleccionar la mejor opción. Este artículo revisa los esquemas de tratamiento más utilizados y ofrece pautas para el manejo y seguimiento del paciente con infección por *Helicobacter pylori* en Colombia.

Palabras claves: *Helicobacter pylori*; tratamiento; gastritis; cáncer gástrico; Colombia.

Abstract

The wide spectrum of diseases caused by *Helicobacter pylori* infection requires a timely diagnosis and a highly effective treatment, reducing the risk of morbidity and increasing the probability of eradication. There are several therapies that are supported in the literature, therefore, its advantages and limitations, including our local resistances, must be known to

select the best option. This article reviews the most widely used treatment regimens and offers guidelines for the management and follow-up of patients with *Helicobacter pylori* infection in Colombia.

Keywords: *Helicobacter pylori*; treatment; gastritis; stomach neoplasms; Colombia.

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es el causante de la infección bacteriana crónica más común en los seres humanos. Afecta a casi la mitad de la población mundial y por lo menos al 80 % de la población en Colombia ⁽¹⁾. Es el principal responsable de gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico ⁽²⁾, este último constituyendo el cáncer de mayor mortalidad en Colombia ⁽³⁾. Para prevenir estas complicaciones se hace necesario que médicos generales y especialistas clínicos conozcan las ventajas y limitaciones de los diferentes esquemas terapéuticos. Este artículo revisa las pautas de tratamiento para la erradicación de *H. pylori*.

Generalidades

H. pylori es una bacteria gram-negativa, microaerofílica y en forma de espiral. Bioquímicamente, se define como catalasa, oxidasa y ureasa positiva, siendo esta última vital para su supervivencia y colonización, constituyendo el 10 % del peso total de proteínas del microorganismo, además de ser el fundamento de varias pruebas invasivas y no invasivas para su diagnóstico ⁽⁴⁾.

La transmisión se da de persona a persona a través de exposición fecal/oral u oral/oral ⁽⁵⁾. El riesgo de contraer la infección se relaciona con múltiples variables, entre ellas, el nivel socioeconómico y las condiciones de vida a una edad temprana. Factores como hacinamiento, pobre higiene, falta de agua potable o bajo nivel educativo se han asociado con una mayor tasa de adquisición de infección por *H. pylori* ⁽⁶⁾.

El espectro de manifestaciones clínicas de la infección es amplio. A nivel gastroduodenal destacan la gastritis crónica, la úlcera péptica, la dispepsia, el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (por sus siglas en inglés, MALT) gástrico y el cáncer gástrico. Entre las manifestaciones extradigestivas se han reportado alteraciones hematológicas (anemia ferropénica, trombocitopenia inmune y anemia por deficiencia de vitamina B12), pólipos colónicos, cáncer de colon e infarto agudo de miocardio ⁽⁷⁾.

Las indicaciones para la búsqueda activa de infección por *H. pylori* se resumen en el cuadro 1. El diagnóstico puede hacerse con pruebas invasivas o no invasivas. Si hay una indicación de hacer endoscopia digestiva superior, adicional a la búsqueda de *H. pylori*, o si se requiere evaluar el estado de la mucosa gástrica, se prefieren los métodos invasivos con toma de biopsia para prueba de ureasa rápida, el estudio histológico, el cultivo o las pruebas moleculares, según disponibilidad. De lo contrario, el diagnóstico se hará con métodos no invasivos como la prueba de antígenos fecales con anticuerpos monoclonales o la prueba de urea en el aliento ⁽⁸⁾.

Cuadro 1. Indicaciones para realizar pruebas de detección de *Helicobacter pylori*.

- Úlcera péptica activa o antecedente de úlcera péptica, a menos que *H. pylori* haya sido erradicado.
- Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa gástrica de grado bajo (MALToma) o antecedente de resección endoscópica de cáncer gástrico temprano.
- Dispepsia no investigada.
- Uso prolongado de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos.
- Anemia por deficiencia de hierro inexplicable después de una evaluación exhaustiva.
- Adultos con trombocitopenia inmune.

Modificado de referencias ^(9, 10).

Tratamiento de la infección por *H. pylori*

¿Tratar o no tratar?

Se han descrito efectos adversos derivados de la erradicación de *H. pylori*, como desarrollo de enfermedades atópicas, aumento de peso, alteración del microbioma y aparición de cepas resistentes; además de los efectos secundarios propios de los antibióticos ⁽¹¹⁾. Sin embargo, los beneficios de curar la infección superan los potenciales riesgos (cuadro 2). Por lo tanto, se debe dar tratamiento siempre que se haga diagnóstico de infección por *H. pylori* en las circunstancias mencionadas en el cuadro 1.

Cuadro 2. Beneficios de la erradicación de *Helicobacter pylori*

- Reduce el riesgo de úlceras gastroduodenales y sangrado secundario.
- Promueve la cicatrización de la úlcera péptica y reduce el riesgo de recurrencia.
- Disminuye el riesgo de cáncer gástrico.
- Curación de linfoma MALT de bajo grado.
- Curación de gastritis crónica y regresión de atrofia de cuerpo gástrico.
- Alivio de la dispepsia causada por *H. pylori*.
- Mejoría de anemias (ferropénica, megaloblástica) y aumento de recuento plaquetario (trombocitopenia inmune).

Modificado de referencia ⁽¹¹⁾.

Principios de la terapia

El esquema terapéutico está basado en la utilización de un inhibidor de bomba de protones y de antibióticos. Entendiendo que ningún esquema es infalible se han propuesto al menos siete esquemas avalados tanto por el Colegio Americano de Gastroenterología y el Consenso Maastricht V, como por las guías colombianas ^(7,9,10,12). El tratamiento que se escoja debe tener una eficacia de mínimo el 90 % ⁽¹¹⁾ y una duración de 10 a 14 días ^(7,9,10). Se han notificado efectos secundarios leves hasta en el 50 % de los pacientes, pero en menos del 10 % se requiere interrumpir el tratamiento ⁽¹³⁾.

Esquemas de tratamiento

Son múltiples los esquemas avalados para la erradicación de *H. pylori* (cuadro 3). A continuación, se describen las características más importantes de cada uno.

- **Triple terapia estándar:** consiste en un régimen de claritromicina, amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones, todos administrados dos veces al día. En alérgicos a penicilinas se puede sustituir amoxicilina por metronidazol ^(10,14). Se ha descrito una eficacia del 62 al 78 %, pero en presencia de resistencia a claritromicina puede reducirse al 22 % ⁽¹⁵⁾.

- *Terapia cuádruple con bismuto*: consiste en subsalicilato de bismuto, metronidazol, tetraciclina y un inhibidor de bomba de protones. Si no se dispone de tetraciclina se puede sustituir por doxiciclina (100 mg dos veces al día), sin disminución en la eficacia o tolerabilidad ⁽¹⁶⁾. Esta terapia ha presentado tasas de erradicación incluso mayores que la terapia triple estándar ⁽¹⁷⁾. La resistencia al metronidazol tiene un impacto negativo en la tasa de éxito, pero puede superarse aumentando la dosis, la duración o la frecuencia de la terapia ⁽¹⁸⁾.
- *Terapia concomitante*: consiste en claritromicina, amoxicilina, un nitroimidazol (tinidazol o metronidazol) y un inhibidor de bomba de protones. Si bien su efectividad puede verse afectada por la resistencia al macrólido o al nitroimidazol, ha mostrado tasas de erradicación significativamente más altas al compararlo con la triple terapia estándar (90 % y 78 %, respectivamente) ⁽¹⁹⁾.
- *Terapia híbrida*: consiste en amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones durante siete días, seguidos de amoxicilina, claritromicina, un nitroimidazol y un inhibidor de bomba de protones durante otros siete días. No se ha comparado directamente con la terapia triple, pero se ha sugerido como una alternativa teniendo una eficacia y tolerabilidad comparable a la terapia concomitante, con una tasa de erradicación del 89 % ^(20, 21). Sin embargo, la complejidad del régimen ha limitado su uso como tratamiento de primera línea.
- *Terapia secuencial*: consiste en amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones durante cinco días, seguidos de claritromicina, nitroimidazol y un inhibidor de bomba de protones durante otros cinco días. Dada la complejidad del régimen y la falta de superioridad frente a la terapia triple estándar, no ha sido aprobada uniformemente por las guías como terapia de primera línea ^(7, 22).
- *Triple terapia con levofloxacina*: consiste en levofloxacina, amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones. Esta terapia tiene tasas de erradicación que van del 75 % hasta el 84 % ⁽²¹⁾.
- *Terapia cuádruple con levofloxacina*: consiste en levofloxacina, omeprazol, nitazoxanida y doxiciclina. Los pacientes aleatorizados a esta terapia durante siete o diez días tuvieron tasas de erradicación significativamente más altas en comparación con la triple terapia con claritromicina durante 10 días (89, 90 y 73 %, respectivamente)⁽²³⁾.

- **Terapia secuencial con levofloxacina:** consiste en amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones durante cinco a siete días, seguida de levofloxacina, un nitroimidazol y un inhibidor de bomba de protones durante cinco a siete días. Este régimen ha mostrado tasa de erradicación significativamente mayor en comparación con la terapia secuencial o la triple estándar (88 contra 71 por ciento) ⁽²⁴⁾.

Cuadro 3. Esquema de tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Tipo de terapia	Dosis, frecuencia y duración
Triple terapia estándar	IBP* (cada 12 horas) + Claritromicina (500mg cada 12 horas) + Amoxicilina (1g cada 12 horas) durante 14 días
Terapia cuádruple con bismuto	IBP*(cada 12 horas) + Tetraciclina (500mg cada 6 horas) + Metronidazol (500mg cada 6 horas) + Subsalicilato de bismuto (300mg cada 6 horas) durante 14 días
Terapia concomitante	IBP* (cada 12 horas) + Claritromicina (500mg cada 12 horas) + Amoxicilina (1g cada 12 horas) + Metronidazol (500mg cada 6 horas) durante 14 días
Terapia híbrida	IBP* (cada 12 horas) + Amoxicilina (1g cada 12 horas) durante 7 días. Luego, IBP* (cada 12 horas) + Claritromicina (500mg cada 12 horas) + Amoxicilina (1g cada 12 horas) + Metronidazol (500mg cada 6 horas) durante otros 7 días
Terapia secuencial	IBP* (cada 12 horas) + Amoxicilina (1g cada 12 horas) durante 7 días. Luego, IBP* (cada 12 horas) + Claritromicina (500mg cada 12 horas) + Metronidazol (500mg cada 6 horas) durante otros 7 días
Triple terapia con levofloxacina	IBP* (cada 12 horas) + Amoxicilina (1g cada 12 horas) + Levofloxacina (500mg cada 24 horas) durante 14 días
Terapia cuádruple con levofloxacina	IBP*(cada 12 horas) + Levofloxacina (250mg cada 24 horas) + Nitazoxanida (500mg cada 12 horas) + Doxiciclina (100mg cada 24 horas) durante 14 días
Terapia secuencial con levofloxacina	IBP* (cada 12 horas) + Amoxicilina (1g cada 12 horas) durante 7 días. Luego, IBP* (cada 12 horas) + Levofloxacina (500mg cada 24 horas) + Metronidazol (500mg cada 6 horas) durante otros 7 días

* Las dosis estándar de inhibidores de la bomba de protones administrados por vía oral incluyen: lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg o esomeprazol 20 mg.

¿Cuál esquema elegir de primera línea?

Además de tener en cuenta la alergia a las penicilinas, en cuyo caso se deben utilizar regímenes que no contengan amoxicilina, el factor más importante para la elección del esquema terapéutico es la resistencia antimicrobiana. Según las guías nacionales, el tratamiento de primera línea debería elegirse teniendo en cuenta pruebas de susceptibilidad; esta

aproximación ha demostrado mayor efectividad al compararse con el manejo empírico ^(7,25). Infortunadamente, el cultivo y las pruebas moleculares no están ampliamente disponibles y por lo tanto, lo usual es dar un tratamiento empírico, cuya elección está basada en el patrón de resistencia local a los antibióticos.

Cuando la resistencia a claritromicina es menor de 15 %, se recomienda utilizar la terapia triple estándar ^(7, 9-11). De lo contrario, se preferirá la terapia cuádruple con bismuto o la triple terapia con levofloxacina ⁽¹¹⁾. Si la resistencia a levofloxacina es mayor al 20 %, se debe construir una terapia cuádruple con bismuto (levofloxacina + amoxicilina + bismuto + inhibidor de bomba de protones). Si la resistencia a metronidazol es mayor de 40 %, se aconsejan las terapias cuádruples con bismuto ⁽⁷⁾.

¿Cuál esquema elegir de primera línea en Colombia?

Basada en la reciente publicación "Descripción de la resistencia de *Helicobacter pylori* a seis antibióticos de uso frecuente en Colombia" ⁽²⁶⁾, el metronidazol se destaca con una resistencia en Bogotá entre 72 y 93 % y en el Eje Cafetero de 88 %. La claritromicina en el caso de Bogotá entre 13,6 y 60 %, en Armenia y Pereira 2,2 y 3,8 % respectivamente, mientras que en Antioquia fue del 18,8 %. De igual forma, la resistencia a la amoxicilina se evaluó en Bogotá presentando cifras entre 3,8 y 7 %. Con respecto a la levofloxacina se encontró una cifra entre 11,8 y 27,3 %. Y, asimismo, la resistencia a la tetraciclina en Bogotá fue del 85,7 %.

Basado en estos hallazgos la guía de práctica clínica nacional recomienda evitar la terapia triple combinada de amoxicilina, claritromicina y metronidazol o levofloxacina como tratamiento de primera línea ⁽⁷⁾. Y, por el contrario, se debe partir desde la epidemiología local para sugerir un tratamiento ajustado y evitar una falla terapéutica. Por lo tanto, en nuestro país se recomienda iniciar como primera línea una terapia cuádruple con bismuto, terapia híbrida o terapia concomitante ⁽¹¹⁾.

¿Luego de completar la terapia, el paciente está curado?

Asumir que siempre que se trata la infección se consigue la erradicación es un error frecuente, al igual que creencias populares como que *H. pylori* hace parte de la microbiota y no se erradica porque "todo el mundo lo tiene" ⁽¹¹⁾. Cuando se da tratamiento para *H. pylori* es necesario confirmar que se erradicó mediante una prueba de urea en el aliento, una prueba de antígeno fecal o una endoscopia digestiva alta. Para evitar falsos negativos la prueba en el aliento se

debe hacer por lo menos dos semanas después de suspender el inhibidor de bomba de protones y por lo menos 4 semanas después de completar ⁽⁹⁾.

¿Qué hacer si no se logra la erradicación?

Aproximadamente el 20 % de los pacientes fracasan en el intento inicial de erradicación de *H. pylori* ⁽²⁹⁾. Si la bacteria persiste debe utilizarse un segundo esquema con al menos dos antibióticos diferentes a los prescritos inicialmente. Si a pesar de esto la infección continúa, la próxima terapia debe guiarse de acuerdo con las pruebas de sensibilidad determinadas en el cultivo ^(7,9-11). Finalmente, si no se logra la erradicación con el tercer esquema o si no se dispone de pruebas de sensibilidad, se han planteado regímenes de salvamento:

- *Esquema con rifabutina*. Dada la excelente actividad in vitro de la rifabutina contra *H. pylori*, se ha planteado el siguiente esquema: rifabutina 150 mg dos veces al día + amoxicilina + inhibidor de bomba de protones por 10 días ^(22,27); el cual ha mostrado tasas de erradicación entre el 66 y el 79 % ⁽³⁰⁾. Debe tenerse en cuenta que es un medicamento costoso, poco disponible y que no es inocuo: el 22 % de los pacientes presenta efectos adversos, siendo el más alarmante la mielotoxicidad, lo que obliga a una vigilancia estrecha del cuadro hemático ⁽²⁷⁾. Adicionalmente, tiene el potencial de aumentar la prevalencia de micobacterias resistentes a rifampicina, un aspecto a tener en cuenta en un país endémico como Colombia.
- *Esquema con furazolidona*. Consiste en una terapia cuádruple con inhibidor de bomba de protones, bismuto, amoxicilina o tetraciclina y furazolidona a una dosis de 100 mg tres veces al día por 14 días ⁽²⁸⁾. Alcanza tasas de erradicación de hasta el 95,2 % ⁽²⁹⁾. Se ha especulado que podría tener efectos oncogénicos ⁽³⁰⁾, pero no hay evidencia clínica de ello, en cambio, sí hay en cuanto a su seguridad ⁽³¹⁾.
- *Terapia dual a dosis altas*. Consiste en amoxicilina (1g cada seis horas) e inhibidor de bomba de protones (cada seis horas) durante 14 días. La tasa de erradicación con el régimen de rescate fue del 78 % en tres ensayos aleatorizados realizados en Europa y Asia ⁽⁹⁾.

Inhibición de la secreción de ácido

Una de las causas asociadas al fallo terapéutico es una inadecuada supresión de ácido clorhídrico ^(11,32). Donde además de la falta de adherencia y la subdosificación de los inhibidores de bomba de protones, el genotipo metabolizador de cada individuo sobre estos condicionan su efectividad; entendiéndose que polimorfismos del CYP2C19 pueden presentar tanto “metabolizadores rápidos”, que metabolizarán velozmente los inhibidores de bomba de

protones evitando lograr una acción óptima del medicamento, como los “metabolizadores lentos” que permiten mayor tiempo de acción del inhibidor de bomba de protones, logrando así una mayor supresión ácida ⁽³²⁾.

Esto es de especial importancia en Colombia, ya que, según datos en Bogotá y el Eje Cafetero se ha identificado que la prevalencia de “metabolizadores rápidos” es del 76 % y 83,6 % respectivamente ⁽³³⁾. Por lo tanto, se recomienda preferencialmente el uso de inhibidores de bomba de protones como el rabeprazol y esomeprazol, siendo los de menor dependencia del metabolismo por el CYP2C19 ⁽³²⁾. Por otro lado, cada vez más se populariza el uso de bloqueadores de ácido competidores de potasio como el vonoprazán, el cual, con un mecanismo de acción diferente, ha mostrado excelente eficacia sin condicionarse por polimorfismos CYP2C19 ^(32,34).

Terapias adyuvantes

Experimentalmente, se han evaluado algunas terapias adyuvantes para la erradicación de *H. pylori*, aunque se necesitan estudios adicionales para respaldar su uso:

- *Estatinas*: la adición de la terapia con estatinas como adyuvante a la terapia triple se ha asociado a un aumento en las tasas de erradicación de *H. pylori* ⁽³⁵⁾.
- *Probióticos*: el uso concomitante sugiere tasas de curación más altas y una reducción en la incidencia de efectos secundarios ⁽³⁶⁾.
- *Vonoprazán*: en lugar de un inhibidor de bomba de protones, el vonoprazán puede aumentar las tasas de erradicación de *H. pylori*. Sin embargo, no está disponible en Colombia y los datos sobre seguridad son limitados ⁽³⁷⁾.
- *Vitaminas C y E*: la adición de 500 mg de vitamina C más 200 unidades de vitamina E dos veces al día durante 30 días al régimen de triple terapia se ha asociado con una mayor tasa de erradicación de *H. pylori* ⁽³⁸⁾.

Conclusión

Se deben conocer las indicaciones y los métodos para hacer una búsqueda activa de *Helicobacter pylori*. Una vez identificado, el esquema de tratamiento que se escoja debe tener una eficacia de al menos el 90 %. En Colombia se recomiendan la terapia cuádruple con

bismuto, la híbrida o la concomitante. Posterior al tratamiento es necesario evaluar si se logró la erradicación. Los pacientes que persisten con la infección deben ser remitidos a Gastroenterología para definir el mejor esquema de segunda o tercera línea.

Conflicto de interés

Ninguno.

Bibliografía

1. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):209–15.
2. Graham D. *Helicobacter pylori* update: Gastric Cancer, Reliable Therapy, and Possible Benefits. *Gastroenterology*. 2015;148(4):719-731.e3.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021.
4. Bauerfeind P, Garner R, Dunn BE, Mobley HL. Synthesis and activity of *Helicobacter pylori* urease and catalase at low pH. *Gut*. 1997;40(1):25–30.
5. Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, Haggerty TD, Hurst P, Perez-Perez G, et al. Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1701–8.
6. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, diagnosis and risk factors of *Helicobacter pylori* Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1149:17–33.
7. Otero R W, Trespalacios R AA, Otero PL, Vallejo MT, Torres Amaya M, Pardo R et al . Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Colombde Gastroent*. 2015. (30.1): 17-33.
8. Patel KA, Howden CW. Update on the diagnosis and management of *Helicobacter pylori* infection in adults. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(6):461–7.
9. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. Correction: ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):1102.

10. 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.
11. Otero R W, Gómez Z M, Otero P L, Trespacios R A. *Helicobacter pylori*: ¿cómo se trata en el 2018? *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38(1):54–63.
12. Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. Reply. *N Engl J Med*. 2019;381(6):588–9.
13. W DB, G T. Review: The Best Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Should efficacy or side-effect profile determine our choice? *Scand J of Gastroent*. 1995;30(5).
14. Gisbert JP, González L, Calvet X, García N, López T, Roqué M, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of h. pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(10):1319–28.
15. Luther J, Higgins PDR, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):65–73.
16. Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of *Helicobacter pylori*: an open-label control study in Chinese patients. *Singapore Med J*. 2012;53(4):273–6.
17. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Digestion*. 2013;88(1).
18. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*: meta-analysis: effect of antibiotic resistance on treatments for *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):343–57.
19. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:23–34.

20. Wang B, Wang Y-H, Lv Z-F, Xiong H-F, Wang H, Yang Y, et al. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2015;20(2):79–88.
21. Li B-Z, Threapleton DE, Wang J-Y, Xu J-M, Yuan J-Q, Zhang C, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052.
22. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.e14.
23. Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Krishnaswamy N, Flynn M. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1970–5.
24. Kale-Pradhan PB, Mihaescu A, Wilhelm SM. Fluoroquinolone sequential therapy for *helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2015;35(8):719–30.
25. Park C-S, Lee S-M, Park C-H, Koh H-R, Jun C-H, Park S-Y, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided vs. clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a region with high rates of multiple drug resistance. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1595–602.
26. Atehortua Rendon J, Pérez Cala T, Martínez A. Descripción de la resistencia de *Helicobacter pylori* a seis antibióticos de uso frecuente en Colombia. *Rev Colomb de Gastroent*. 2020;35(3):351-361.
27. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: Review: rifabutin for *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(2):209–21.
28. Cheng H, Hu F-L. Furazolidone, amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2009;15(7):860–4.
29. Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):802-7.e1.

30. Vincentini O, De Angelis I, Stammati A, Zucco F. Functional alterations induced by the food contaminant furazolidone on the human tumoral intestinal cell line Caco-2. *Toxicol In Vitro*. 1993;7(4):403–6.
31. Graham D, Lu H. Furazolidone in *Helicobacter pylori* therapy: Misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread. *Saudi J Gastroent*. 2012;18(1).
32. Shah S, Iyer P, Moss S. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1831-1841.
33. Isaza C, Henao J, Martínez J, Arias J, Beltrán L. Phenotype-genotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals. *BMC Clinical Pharmacology*. 2007;7(1).
34. Murakami M, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nisimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut*. 2016;65(9):1439-46.
35. Nseir W, Diab H, Mahamid M, Abu-Elheja O, Samara M, Abid A, et al. Randomised clinical trial: simvastatin as adjuvant therapy improves significantly the *Helicobacter pylori* eradication rate--a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(3):231–8.
36. Lau CSM, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2016;9:275–89.
37. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut*. 2016;65(9):1439–46.
38. Sezikli M, Çetinkaya ZA, Güzelbulut F, Yeşil A, Coşgun S, Kurdaş OÖ. Supplementing vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*: Vitamin supplementation in the *Helicobacter pylori* treatment. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(3):282–5.