

DISCURSO DE INAUGURACIÓN

del curso 2026

Cambios paradigmáticos
en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento
de la infección por *Helicobacter pylori*

por el

Ilmo. Sr.

Dr. D. Javier Hernández Haba

«Messieurs, c'est les microbes qui auront le dernier mot».

«En el campo de la investigación, el azar favorece solo a las mentes preparadas».

LOUIS PASTEUR, 1822-1895

*El Premio Nobel de Fisiología o Medicina del año 2005 ha sido para Barry J. Marshall y J. Robin Warren, quienes con tenacidad y una mente preparada desafiaron los dogmas imperantes. Mediante el uso de tecnologías generalmente disponibles (endoscopia con fibra, tinción de plata de secciones histológicas y técnicas de cultivo para bacterias microaerófilas), lograron demostrar de manera irrefutable que la bacteria *Helicobacter pylori* es la causante de inflamación en el estómago (gastritis) y enfermedad ulcerosa péptica. Al cultivar las bacterias, las hicieron susceptibles de su estudio científico.*

ASAMBLEA NOBEL DEL INSTITUTO KAROLINSKA, 2005

*Barry J. Marshall and Robin Warren discovered that inflammation in the stomach and ulceration of the stomach or duodenum is the result of an infection caused by the bacterium *Helicobacter pylori*. In 1982, when they discovered this bacterium, stress and lifestyle were considered the major causes of peptic ulcer disease. Their studies showed that patients could be cured from their peptic ulcer disease only when the bacteria are eradicated from the stomach. In 1983 and 1984, they reported in *The Lancet* their finding of curved bacilli in the gastric biopsy samples of patients with gastritis. An incredulous medical world remained unconvinced of the association, even when Marshall swallowed a solution of the bacteria, thus infecting himself. Only in the early 1990s was the evidence deemed too great to be ignored, and work began on ways to eradicate *Helicobacter pylori* to treat peptic ulcer. As a result of their pioneering discovery, peptic ulcer disease is no longer a chronic, frequently disabling condition, but one that can be cured by a short regimen of antibiotics and acid secretion inhibitors transforming the treatment of millions.*

EXCMA. SRA. PRESIDENTA DE LA RAMCV,
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS Y ACADÉMICAS,
DISTINGUIDAS AUTORIDADES,
SEÑORAS Y SEÑORES:

LA VIDA HUMANA ESTÁ LLENA DE MOMENTOS SIGNIFICATIVOS, y hoy es para mí uno de ellos. Ingresé en esta Docta Corporación como Académico de Número, hace no mucho tiempo, creía yo, pero ya me corresponde por turno leer el discurso preceptivo en este solemne acto académico de inauguración del curso 2026. Pero antes, es justo que, con emoción y afecto, manifieste mi agradecimiento a todos los miembros de esta Real Academia, pues ha sido muy satisfactorio el poder compartir con ellos este gran honor. También deseo mostrar mi gratitud expresa a sus dos últimos presidentes, los Excmos. Profesores Dr. Antonio Llombart Bosch y Dra. Carmen Leal Cercós, por su liderazgo, dedicación y consideración personal, aspectos que, con sinceridad, he apreciado y me han enriquecido significativamente.

Mi discurso de recepción como Académico de Número Electo se tituló “*Campylobacter*: líder en patología intestinal infecciosa”. Esta bacteria, a la que he dedicado fundamentalmente mi investigación en los últimos 35 años es responsable del mayor número de infecciones vehiculizadas por alimentos en los países desarrollados.

Hoy he elegido para este discurso otra bacteria también líder en patología digestiva infecciosa e íntimamente relacionada con la anterior, pues ambas, *Helicobacter* y *Campylobacter*, comparten muchos aspectos microbiológicos relevantes como son su peculiar morfología curvada y las exigencias para su cultivo.

Lo he denominado “**Cambios paradigmáticos en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la infección por *Helicobacter pylori***”, y podría

considerarse una continuación del que pronuncié hace 19 años, en mi ingreso en esta Real Academia.

Quiero aprovechar esta tribuna para recordar la figura de mi tío y maestro Enrique Hernández Giménez, Académico de Número desde 1968 hasta su fallecimiento en 2021. Enrique fue más que un referente en nuestra común profesión farmacéutica y microbiológica; fue un ejemplo de dedicación, ética y pasión por el trabajo. Él fue quién me inculcó el espíritu académico. Su legado sigue vivo en cada enseñanza que me dejó y en la inspiración que me impulsa día a día.

1. Contexto histórico. El descubrimiento de *H. pylori*

En ciencia, un dogma es una creencia considerada indiscutible dentro de un sistema de pensamiento. Un paradigma, según lo definió Thomas S. Kuhn, son “*realizaciones científicas universalmente reconocidas que, durante cierto tiempo, proporcionan modelos de problemas y soluciones*”.

La medicina vivió un cambio de paradigma cuando en 1982 dos médicos australianos descubrieron que la gastritis y la úlcera péptica no estaban causadas por el estrés o la dieta, como se pensaba, sino por una bacteria, *Helicobacter pylori*.

Su irrupción en el panorama científico rompió uno de los dogmas de la gastroenterología del siglo xx, la presunta esterilidad del estómago, protegido de la colonización bacteriana por su acidez. Su descubrimiento marcó un hito en la medicina humana, y desde entonces no ha dejado de sorprender a la ciencia. Rápidamente se identificó como causante de una de las infecciones bacterianas más prevalentes en el mundo, que afecta aproximadamente al 50% de la población mundial.

Desde su aparición, *Helicobacter* ha suscitado un interés científico significativo, de modo que hoy, 44 años más tarde, es posible recuperar más de 70.000 artículos en los buscadores bibliográficos, lo que ilustra la cantidad e intensidad de la investigación en torno a la asociación de esta bacteria con diversas patologías gástricas. Sin embargo, cuanto más profundizamos en su conocimiento, con más enigmas tropezamos y nuevas preguntas aparecen.

Rápidamente se reconoció como el responsable principal de la úlcera péptica. Este hecho revolucionó el tratamiento ulceroso, y los fármacos antiinfecciosos se convirtieron en una parte esencial de los regímenes terapéuticos. La erradicación de *H. pylori* dio lugar a la curación permanente de la úlcera péptica. Nuevas estrategias de prevención y desarrollo de terapias para superar el aumento de la resistencia a los antibióticos son algunos de los principales objetivos en la investigación clínica actual.

Su descubrimiento fue un golpe de brillantez. Se requería una mente inspirada para ver lo que generaciones de patólogos e investigadores no habían visto o habían malinterpretado cuando evaluaban biopsias gástricas. En 1979, Robin Warren (n. 1937), un patólogo del Royal Perth Hospital en Australia Occidental observó pequeñas bacterias que colonizaban el antro, la parte inferior del estómago en aproximadamente el 50% de los pacientes a los que se les habían tomado biopsias. Warren identificó bacterias curvadas en la superficie epitelial gástrica y observó la asociación constante con un infiltrado de células inflamatorias, lo que le llevó a sugerir un papel causal de estos microbios en la patogénesis de la gastritis crónica. Dos años más tarde, en 1981, Barry Marshall (n. 1951), un joven investigador clínico, se interesó por estos hallazgos y juntos iniciaron un estudio de biopsias de un centenar de pacientes con gastritis crónica activa.

No fue hasta 1982, cuando Warren y Marshall identificaron una infección bacteriana como la causa de la gastritis crónica. Se trataba de una bacteria, hasta entonces desconocida, que estaba presente en casi todos los pacientes con inflamación gástrica, úlcera duodenal o úlcera gástrica.

Uno de los momentos más notables de esta investigación ocurrió en 1984. Barry Marshall, para demostrar el papel causal de *H. pylori* en la gastritis, decidió ingerir una solución que contenía la bacteria. A los pocos días, desarrolló síntomas de gastritis, con náuseas y malestar estomacal. Una endoscopia confirmó que la mucosa gástrica estaba inflamada, y la bacteria estaba presente en su estómago. Marshall se trató con antibióticos, lo cual eliminó la bacteria y resolvió los síntomas. Estos auto-experimentos demostraron el cumplimiento de los postulados de Koch, que requieren prueba de causalidad para que un patógeno induzca una enfermedad y la cura de la enfermedad cuando se elimina ese agente causal. En un principio, la comunidad médica recibió con cierto escepticismo este hallazgo, ya que iba en contra de la creencia establecida de que ninguna bacteria podía sobrevivir en el ambiente ácido del estómago.

Con tenacidad Marshall y Warren desafiaron los dogmas imperantes y lograron cultivar las bacterias y demostrar de manera irrefutable su capaci-

dad para colonizar el estómago y causar inflamación. Inicialmente, fue denominada *Campylobacter pyloridis* y, posteriormente, *Campylobacter pylori*. Finalmente, en 1989, al crearse el género *Helicobacter* se reclasificó como *H. pylori*.

Helicobacter pylori infecta a casi la mitad de la población mundial, con marcadas diferencias entre zonas geográficas, pero con tendencias constantes hacia una incidencia decreciente. Alrededor del 80% de las personas infectadas permanecen asintomáticas, pero todas ellas desarrollan gastritis, con consecuencias individuales impredecibles y potencialmente graves, así como una alta morbilidad y mortalidad. Hoy en día está firmemente establecido que causa más del 90% de las úlceras duodenales y hasta el 80% de las úlceras gástricas. Posteriormente, se estableció que también estaba asociada con el desarrollo de cánceres gástricos.

Aunque las úlceras pépticas se podían curar inhibiendo la producción de ácido gástrico, con frecuencia volvían a aparecer, ya que tanto las bacterias como la inflamación crónica del estómago permanecían. Gracias al descubrimiento pionero de Marshall y Warren, la úlcera péptica ya no es una afección crónica y frecuentemente incapacitante, sino una patología que se puede curar con un régimen corto de antibióticos e inhibidores de la secreción ácida. Esta revelación no solo salvó innumerables vidas humanas, sino que también sirvió como un recordatorio de la importancia de desafiar paradigmas médicos y usar la observación directa y la experimentación rigurosa para avanzar en la ciencia. En una entrevista durante el Congreso Panamericano de Enfermedades Digestivas, celebrado en 2016 en Cartagena, Colombia, Barry J. Marshall, parafraseando a Stephen Hawking, dijo “*La ilusión del conocimiento es lo que sostiene el progreso de la medicina*”.

Por el descubrimiento que finalmente condujo a la cura permanente de las úlceras pépticas mediante la erradicación de *H. pylori*, Marshall y Warren fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2005. Posteriormente, ha sido reconocido su potencial oncogénico en el estómago y como principal factor de riesgo en la patogénesis multifactorial del cáncer gástrico.

Estos hallazgos abrieron nuevas direcciones para la investigación en patologías gastroduodenales, y atrajo a científicos y clínicos de todas las disciplinas médicas, biológicas y técnicas. El continuo progreso científico y los nuevos desarrollos clínicos han llevado a frecuentes modificaciones y actualizaciones del manejo clínico de *H. pylori*.

El período inicial que siguió a su descubrimiento, el de los años 80, fue el más emocionante y problemático; fue una década que se convirtió en un verdadero campo de batalla científico. Por un lado, los entusiastas que se embarcaban en investigaciones para comprender el papel patogénico de esta nueva bacteria y, por el otro, los escépticos que rechazaban cualquier papel causal del organismo en la enfermedad gastroduodenal. Inicialmente, la investigación se centró en la patogenicidad de *H. pylori* como causa de gastritis crónica y úlcera péptica.

Ya en esos primeros años, se detectaron factores específicos de virulencia bacteriana relacionados con la colonización, la supervivencia y la citotoxicidad de *H. pylori* y allanaron el camino para una intensa investigación en curso sobre su patogenicidad. En la creciente lista de factores clave de virulencia, el descubrimiento de la isla de patogenicidad asociada a la proteína CagA aceleró nuestra comprensión del efecto de *H. pylori* en la interacción con las defensas del huésped y la respuesta inmunológica. La presencia de esta proteína proporciona a las cepas de *H. pylori* mayor virulencia y las asocia a enfermedades gastrointestinales como úlceras y cáncer gástrico.

La demostración del papel causal de *H. pylori* en la úlcera péptica era cada vez más compleja y se basaba en estudios que involucraban fisiología básica, patología y ensayos clínicos. En la úlcera duodenal, una pista crítica sobre el papel de *H. pylori* en la patogénesis fue su predilección por colonizar el antro gástrico, donde la inflamación interrumpe la homeostasis hormonal gástrica, lo que resulta en hipergastrinemia e hiperclorhidria. Posteriormente, la hiperacidez en el bulbo duodenal da lugar a una metaplasia gástrica que se convierte en el epitelio diana exclusivo para la colonización por *H. pylori* y el posible desarrollo de úlcera duodenal.

Desentrañar el papel patogénico de la infección por *H. pylori* tuvo una profunda influencia en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento en la úlcera péptica. Los enfoques iniciales para los tratamientos de erradicación fueron en forma de terapias mono y dobles e incluyeron fármacos como sales de bismuto, metronidazol y amoxicilina, en la mayoría de los casos con la adición de un supresor de ácido (cimetidina, ranitidina, famotidina), que son antagonistas de los receptores H₂ de histamina ubicados en las células parietales del estómago.

Esta acción impide la estimulación de la secreción de ácido clorhídrico gástrico mediada por la histamina, reduciendo así la acidez del estómago.

Los fármacos antiinfecciosos en estos regímenes de combinación fueron superiores en comparación con los supresores de ácido solamente (tratamiento estándar de las úlceras en ese momento) para prevenir la recurrencia de la úlcera duodenal en el plazo de un año, pero la mayoría de las veces no lograron una erradicación permanente de la infección. Con el recrudecimiento de la infección por *H. pylori*, también se producía recurrencia de la úlcera péptica.

Esto anunció la nueva era en el manejo de la úlcera péptica, pero pasó una década más antes de que el nuevo concepto de tratamiento de la infección fuera aceptado e introducido ampliamente en la práctica clínica. Los obstáculos iniciales para la amplia aceptación de la erradicación de *H. pylori* para la cura de la úlcera péptica fueron el elevado número de cápsulas, con dos o hasta tres antibióticos combinados, los considerables efectos secundarios, las dificultades de adherencia de los pacientes a esta nueva modalidad de tratamiento y, por último, pero no menos importante, el persistente escepticismo de ciertos médicos de familia, e incluso de algunos gastroenterólogos. El gran avance en la implementación clínica de la estrategia de erradicación de *H. pylori* se produjo con la introducción de terapias triples basadas en inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Una contribución esencial para este rápido desarrollo clínico fue la introducción temprana de diagnósticos basados en endoscopia (prueba rápida de ureasa, histología, cultivo) y pruebas no invasivas por serología y prue-

bas de aliento con urea marcada con ^{13}C (UBT). Las pruebas para la infección por *H. pylori* han evolucionado hasta convertirse en un modelo único de rendimiento diagnóstico con procedimientos que se pueden realizar en casi todas las muestras biológicas que involucren tejido gástrico, sangre, aliento y heces.

En 1987 se fundó en Copenhague el **Grupo Europeo de Estudio de *Helicobacter* (EHSG)**, que fue la primera organización internacional constituida para reunir a científicos de todas las disciplinas para compartir conocimientos, embarcarse en programas de investigación conjuntos y celebrar conferencias anuales periódicas. El papel de este grupo fue de particular relevancia cuando la ciencia en *H. pylori* aún estaba en pañales y se enfrentaba a la oposición de los escépticos y también de algunas industrias farmacéuticas que sentían que su estrategia de supresión de ácido a largo plazo en el tratamiento de la úlcera péptica estaba “amenazada” por la erradicación de *H. pylori*.

Durante la década de 1990, y con la creciente evidencia de que la infección por *H. pylori* era la causa más prevalente de gastritis crónica en todo el mundo, los sistemas anteriores de clasificación de la gastritis requerían una sustancial revisión. La clasificación histológica de Sydney de la gastritis se introdujo en 1990 y estableció la base clínico-patológica sobre la que posteriormente se construyeron la ciencia y la práctica clínicas. La versión actualizada de la clasificación de Sydney, agregó importantes mejoras en la delimitación de la gastritis atrófica y la no atrófica para diagnósticos clínicos importantes y reproducibles. La descripción de varios fenotipos topográficos de gastritis, incluyendo la graduación de la gravedad de la inflamación y la gravedad de la atrofia, se han convertido en características cardinales para comprender el papel clave de *H. pylori* en la expresión distintiva de patologías gastroduodenales, especialmente el cáncer gástrico.

Después del éxito de curar la úlcera péptica, el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (linfoma MALT), se convirtió en la siguiente enfermedad a curar mediante la erradicación exitosa de la infección por *H. pylori*. Cabe destacar que este linfoma es la primera enfermedad maligna conocida

que puede curarse con un régimen de tratamiento a corto plazo basado en antibióticos.

El papel crítico de *H. pylori* en otros tipos de cáncer gástrico fue reafirmado de manera convincente por notables estudios epidemiológicos, que confirmaron que los sujetos con serología positiva para *H. pylori*, estaban fuertemente asociados con un mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico. Estos primeros estudios epidemiológicos proporcionaron el apoyo científico que condujo a la declaración de *H. pylori* como carcinógeno del Grupo 1 por parte de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). A partir de ese momento, la investigación básica y clínica sobre *H. pylori* se intensificó para estudiar los mecanismos y cofactores de la carcinogénesis gástrica.

En 1996, bajo los auspicios del Grupo Europeo de Estudio de *Helicobacter*, EHSg, se concibió el consenso de Maastricht, que fue la primera de una serie de actualizaciones periódicas sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*. A cada reunión siguió rápidamente la publicación de una guía actualizada. La última reunión tuvo lugar en 2022: The Maastricht VI/Florence Consensus Report.

En pacientes con enfermedad gastrointestinal relacionada con *H. pylori*, se recomendó tratamiento de erradicación de la úlcera péptica, linfoma gástrico MALT y gastritis grave. Además, con solo disponible una modesta evidencia, en ese momento, se recomendó la erradicación en pacientes con dispepsia funcional, después de una evaluación gastroenterológica completa y la exclusión de otras causas. Por otra parte, en pacientes jóvenes dispépticos (<45 años) sin síntomas de alarma, se propuso como estrategia en el nivel de atención primaria el denominado “*Test and Treat*” (prueba y tratamiento) mediante una prueba no invasiva (¹³C-UBT o serología).

El primer tratamiento recomendado fue una pauta de 7 días con un IBP y dos antibióticos seleccionados a partir de claritromicina, amoxicilina y metronidazol, las llamadas terapias triples basadas en IBP. A raíz de este primer documento de consenso sobre el manejo de *H. pylori* se produjo un polémico debate, cuyo mérito ha sido servir de catalizador para iniciar va-

rios ensayos clínicos, estudiando nuevas asociaciones de enfermedades relacionadas con *H. pylori*, indicaciones de terapia y protocolos de tratamiento.

Los ensayos con regímenes triples basados en un inhibidor de la bomba de protones (IBP), no concluyeron hasta finales de 1999 y confirmaron el alto rendimiento en el tratamiento de *H. pylori* y úlcera péptica (duodenal y gástrica). Estos estudios condujeron a una creciente aceptación por parte de los médicos para prescribir la erradicación de *H. pylori* en paciente con úlcera péptica. La triple terapia se convirtió en el enfoque de vanguardia para las afecciones relacionadas con *H. pylori*.

Antes del cambio de milenio, las preocupaciones comenzaron a cuestionar los beneficios potenciales de *H. pylori* en la protección contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el adenocarcinoma esofágico. También se han reportado beneficios adicionales a partir de estudios de asociación epidemiológica en otras patologías. Entre ellos, se observó un aumento del asma en niños y adolescentes negativos para *H. pylori* en comparación con los controles infectados por *H. pylori* en el mundo occidental.

Los debates no han cesado del todo y se siguen publicando datos contradictorios. En general, ningún estudio de investigación sobre la infección por *H. pylori* ha confirmado una protección relevante contra ninguna enfermedad. Por lo tanto, siempre que se detecte y confirme la infección por *H. pylori*, las guías establecen que se debe prescribir un tratamiento de erradicación.

Las nuevas asociaciones positivas de la infección por *H. pylori* con enfermedades sistémicas, en particular enfermedades autoinmunes, han atraído un considerable interés de investigación durante este período. La púrpura trombocitopénica idiopática es un ejemplo de ello, que se ha convertido en una indicación para la terapia de erradicación. Se han descrito múltiples asociaciones entre la infección por *H. pylori* y diversas enfermedades cardiovasculares, dermatológicas, neurológicas y otras afecciones, pero posteriormente se determinó que carecían de pruebas de causalidad.

2. Características generales de *H. pylori*

El género *Helicobacter* comprende actualmente más de 50 especies, cuyo reservorio natural es el tracto gastrointestinal del hombre y animales. Se han aislado de una gran variedad de muestras, tales como tejido gastrointestinal, sangre, bilis y heces. La especie mejor conocida es *H. pylori*, debido a su altísima prevalencia entre la población mundial.

La taxonomía de este género se encuentra en constante revisión, ya que su clasificación mediante la homología del gen 16S rRNA no presenta en ocasiones suficiente capacidad discriminatoria para la identificación a nivel de especie, por la gran plasticidad genética de las especies que lo componen.

Se trata de una bacteria gramnegativa de aproximadamente 3 μm de largo. En el ambiente gástrico aparece como bacilos espirales, o en forma de “S” o gaviota. En cultivos *in vitro*, estas espirales se tornan menos pronunciadas, asumiendo una morfología curvada, mientras que, en ambientes hostiles, pueden adquirir formas cocoideas. Posee entre 4 y 6 flagelos unipolares que le dotan de movilidad, una característica esencial para la colonización de la mucosa gástrica.



Micrografía electrónica de *Helicobacter pylori* (Koga, 2022)

Las condiciones óptimas para su crecimiento incluyen una atmósfera de microaerofilia (5-10% de O₂, 5-10% de CO₂ y 80-90% de N₂) en medios ricos en nutrientes, y una temperatura de 35-37°C. Bioquímicamente es muy inactivo, no es capaz de utilizar carbohidratos ni por vía fermentativa ni oxidativa. Produce catalasa y citocromo oxidasa, pero en mucha mayor cantidad ureasa y fosfatasa alcalina. La capa externa de su pared celular contiene lipopolisacáridos, que son menos tóxicos en comparación con los de otras células gramnegativas, pero desempeñan un papel crucial en la evasión inmunológica.

La paleomicrobiología nos ha dado información importante especialmente tras el descubrimiento en 1991 del cuerpo congelado y momificado de Ötzi, conocido como “hombre de hielo”, que vivía en los Alpes tiroleses y murió hace 5.200 años, y de quien se secuenció un genoma completo de *H. pylori*.

Comparado con otras bacterias patógenas, el genoma de *H. pylori* es compacto y relativamente pequeño, con un tamaño aproximado de 1.6 Mb, en un único cromosoma circular que codifica unas 1.600 proteínas. Su genoma compartido (“core”) está compuesto por unos 1.100 genes presentes en todas las cepas, mientras que el resto de los genes están presentes de forma variable en distintas cepas. La bacteria tiene una notable variabilidad genética, lo que le confiere una alta adaptabilidad al microambiente gástrico. Genes clave como *vacA*, están implicados en la virulencia, mientras que las islas de patogenicidad (PAI) contienen un conjunto de genes, como *cagA*, que facilitan la interacción y el daño al huésped. Su contenido GC es del 39%.

La gran variabilidad genética entre cepas, e incluso entre bacterias presentes en el estómago de un individuo, es una característica preponderante de *H. pylori*. Esta diversidad de secuencias de DNA puede propagarse rápidamente entre poblaciones de *H. pylori* gracias a la recombinación entre cepas, lo que le permite adaptar su genoma a nuevos entornos con gran eficiencia.

La reconstrucción cronológica de los principales eventos poblacionales ocurridos durante la íntima asociación entre el ser humano y *H. pylori* proporciona una fuerte evidencia de su presencia inicial en África, hace entre

90.000 y 110.000 años. Las migraciones humanas posteriores lo llevaron a Oriente Medio, y luego de forma independiente a Europa y Asia. La población filogeográfica más ancestral es hpAfrica2, encontrada principalmente en el sur de África.

Estudios filogenéticos y poblacionales multicéntricos en los que se recogieron muestras de tejido gástrico en más de 50 países para obtener la trazabilidad de la bacteria, muestran que *H. pylori* llegó al ser humano posiblemente por un salto de la barrera de especie desde un hospedador animal desconocido, habiéndose producido desde entonces una coevolución entre el microorganismo y el ser humano hospedador. Esta evolución implica un vínculo mutuo, con complejas interacciones hospedador-parásito, y una relativa adaptación a la coexistencia entre ambos agentes. Este modelo explicaría, tanto el hecho de que la mayoría de las personas infectadas no desarrollen enfermedad, como los mecanismos de evasión de la respuesta inmune que se observan en la bacteria.

Un paso importante en la evolución de *H. pylori* desde la población ancestral a las poblaciones que se han extendido por el mundo fue la adquisición de la isla de patogenicidad *cag* (*cagPAI*) de una fuente desconocida. Las cepas poseedoras de esta *cagPAI* provocan mucha más inflamación que el resto.

3. Epidemiología

Sin duda, *H. pylori* es uno de los patógenos de mayor relevancia en Salud Pública, por la amplia prevalencia y gravedad de las enfermedades que produce. La infección por *H. pylori* es una de las más comunes en el mundo, afectando a aproximadamente el 50% de la población mundial y, aunque la mayoría de los portadores permanecerán asintomáticos durante toda su vida, en un 10-15% de los casos la infección se manifiesta en forma de gastritis, úlceras y cáncer gástrico, con una elevada morbilidad y mortalidad.

La infección se suele adquirir en la infancia, antes de los 10 años de vida y puede persistir de por vida si no se trata. La erradicación espontánea es rara. Sin embargo, se ha descrito su eliminación en un 15% de niños tras 20 años de seguimiento en un estudio de cohorte retrospectivo.

El ser humano es el único reservorio de *H. pylori*. La incidencia varía en función de factores como la edad, etnia, género, geografía y, sobre todo, condiciones socioeconómicas, como nivel de urbanización, sanidad, acceso a agua limpia y estatus de la población, siendo la edad y la clase social los principales factores asociados a un mayor riesgo dentro de la comunidad. La prevalencia de la infección es mayor en adultos que en niños dado que la mayoría (90%) de las infecciones se adquieren en la infancia. También es mayor en las zonas rurales que en las urbanas. No se observan diferencias significativas por sexo en la mayoría de los estudios.

No obstante, existe una considerable variabilidad en su prevalencia entre diferentes regiones. En países en desarrollo (América Latina, África y Asia), la prevalencia puede superar el 80%, mientras que en regiones más desarrolladas (Norteamérica, Europa Occidental y Oceanía) es menor, alrededor del 30-40%. En España, la prevalencia ronda el 40-50% en adultos, aunque es menor entre los más jóvenes (<20%). El riesgo global de infección va disminuyendo lentamente a lo largo de sucesivas generaciones, especialmente en cohortes nacidas después de 1980, debido a la mejora en las condiciones sanitarias y uso más frecuente de antibióticos.

Entre los factores de riesgo asociados, además de las bajas condiciones socioeconómicas, se encuentra la transmisión intrafamiliar, especialmente madre-hijo en edades tempranas. Algunos estudios también sugieren una mayor susceptibilidad a la infección en ciertas poblaciones basadas en la genética y la etnicidad.

Se desconoce exactamente cómo se transmite *H. pylori* de persona a persona. Se cree que la transmisión en países con peores condiciones higiénicas es principalmente oral-oral, fecal-oral o a través de agua y alimentos. Se ha conseguido cultivar la bacteria a partir del vómito de niños con gastroenteritis, corroborando la existencia de la vía gastro-oral como una ruta

de transmisión directa. Los niños, que vomitan con frecuencia, pueden transmitirla de este modo a los adultos.

En los países en desarrollo, la transmisión intrafamiliar, especialmente entre madres y hermanos, es la más común (viviendas compartidas, utensilios, higiene deficiente). La transmisión oral-oral, principalmente de madre a hijo, es la vía principal. De hecho, parece que las madres transmiten la infección a través de las secreciones bucales, utilizando cucharas comunes o probando la comida del niño. Se ha detectado DNA de *H. pylori* en muestras de saliva y placa dental, lo que sugiere que la cavidad oral podría ser un posible reservorio y fuente de infección. Sin embargo, la presencia de DNA de la bacteria no garantiza su viabilidad y capacidad infectiva, y no existen apenas estudios en los que se haya podido cultivar a partir de este tipo de muestras.

La tasa anual de reinfección o recrudescencia tras una erradicación exitosa en adultos de países desarrollados es baja (<2%), pero es más alta (5-10%) en adultos de países en desarrollo y en niños. Algunos ensayos aleatorizados han demostrado que una estrategia de detección y tratamiento de *H. pylori* basada en la familia, puede reducir la tasa de recurrencia más que un enfoque de un solo paciente.

La transmisión directa por la vía fecal-oral está respaldada por estudios que demuestran la presencia de *H. pylori* en las heces, aunque su concentración es muy baja en comparación con otros patógenos fecales. El cultivo directo a partir de las heces se ha logrado en pocas ocasiones, aunque es común detectar sus antígenos y DNA. Recientemente, se ha demostrado la presencia de *H. pylori* viable y cultivable en heces, lo que refuerza la posibilidad de que esta vía sea más importante de lo considerado hasta el momento.

La posible transmisión indirecta por la vía fecal-oral a través del agua está respaldada por estudios epidemiológicos que demuestran que la prevalencia de la infección se relaciona de forma estadísticamente significativa con el acceso a agua limpia, lo que podría explicar las diferencias observadas entre zonas con distintos niveles de desarrollo socioeconómico o condiciones higiénico-sanitarias. La bacteria se ha aislado a partir de aguas resi-

duales brutas, así como afluentes y efluentes de plantas de depuración de aguas residuales.

Varios investigadores han evaluado también la presencia de *H. pylori* en entornos costeros marinos. Aunque no lo detectaron mediante cultivo, aproximadamente entre el 30-60% de las muestras analizadas resultaron positivas en el análisis por PCR, lo que parece sugerir que el agua del mar podría ser una posible ruta de transmisión para este microorganismo.

En lo que respecta al agua potable, *H. pylori* ha sido detectado mediante PCR en todo el mundo. Además, utilizando técnicas moleculares de viabilidad, como DVC-FISH y PMA-qPCR (con monoazida de propidio), se ha demostrado que muestras de agua potable, donde previamente se había detectado DNA de *H. pylori*, contenían formas viables de la bacteria. Su resistencia a los tratamientos de desinfección parece ser mayor que la de los indicadores fecales tradicionales y se sabe que el microorganismo puede sobrevivir a los tratamientos de desinfección aplicados comúnmente en aguas potables (0,96 mg/L de cloro libre), permaneciendo viable.

La relevancia de una más que probable transmisión de *H. pylori* a través del agua es tal, que la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos lo ha incorporado a la Lista 3 de candidatos para su inclusión en la legislación sobre el control de patógenos ambientales.

4. Factores de patogenicidad

H. pylori constituye un ejemplo extremo de diversidad genética intraespecie, de forma que en el estómago de cada hospedador pueden encontrarse un conjunto de subclones estrechamente relacionados. Esta diversidad observada le permite adaptar su genoma a las condiciones ambientales, aprovechando al máximo los recursos disponibles en diversos nichos y, al mismo tiempo, evadir los mecanismos de defensa del hospedador. Se ha comprobado, además, que esta tasa de mutación es hasta 10 veces mayor en la fase aguda de la infección, lo que facilita su adaptación al nicho gástrico.

La generación de esta diversidad implica tanto mutaciones puntuales endógenas como procesos de recombinación. Las tasas de mutación puntuales no son constantes en el microorganismo, sino que están influenciadas por señales ambientales, lo cual favorece la aparición de variantes en respuesta a la presión ambiental selectiva. Muchas cepas exhiben un fenotipo hipermutador, debido a déficits en las enzimas de reparación de errores de replicación, así como a la presencia de una DNA polimerasa con tendencia a error.

En cuanto a las recombinaciones, las células de *H. pylori* son naturalmente competentes, e incorporan DNA de otras cepas de la misma especie con gran facilidad mediante un sistema único de captación de DNA, muy similar a un sistema de secreción de Tipo IV (T4SS).

A pesar de toda la evidencia científica, se desconoce, sin embargo, cómo influye cada factor de patogenicidad en las diferentes manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad entre las personas infectadas. La presencia de genes asociados a varios de estos factores ha sido relacionada con un incremento en el riesgo de padecer enfermedad ulcerosa péptica, adenocarcinoma gástrico o linfoma tipo MALT. Sin embargo, ninguno de ellos por sí solo determina una enfermedad específica.

4.1 Factores que favorecen la colonización

Antes del descubrimiento de *H. pylori*, se creía que no podían vivir microorganismos en el estómago. Ahora se sabe que el estómago alberga un microbioma y, sin embargo, cuando lo infecta, *H. pylori* puede convertirse en el organismo dominante. El examen de muestras de biopsias de individuos infectados revela que el 80% de las células de *H. pylori* se encuentran en la capa de moco gástrico, y la mayoría de los organismos restantes se adhieren a las células epiteliales de la superficie y en las fosas gástricas. A pesar de ser neutrófilo, puede sobrevivir en un ambiente ácido y posee un impresionante arsenal de factores que le permite colonizar la mucosa gástrica y causar infección crónica. Diversos mecanismos, como la movilidad, la producción de ureasa, la adhesión y otros, son importantes en la colonización.

4.1.1 Movilidad Flagelar

La movilidad, debida a la presencia de flagelos unipolares giratorios y a su morfología espiral, desempeña un papel esencial en las etapas iniciales de la infección, cuando la bacteria necesita desplazarse desde el entorno ácido de la luz gástrica hasta la mucosa, contrarrestando el peristaltismo. Se cree que la vaina del flagelo lo protege del efecto del ácido gástrico y puede mediar la adherencia. Gracias a su movimiento en forma de “sacacorchos” y a la acción mucolítica directa de la ureasa, *H. pylori* se introduce rápidamente en la barrera de moco gástrico.

Las bacterias se acantonan en la interfaz entre la barrera mucosa y el epitelio, disminuyendo así la respuesta inmunológica de la mucosa y permitiéndoles evadir los mecanismos de defensa lo suficiente para asegurar su persistencia, instaurándose así una infección crónica. Aunque poco caracterizado, se piensa también que *H. pylori* responde a fenómenos quimiotácticos para encontrar un nicho óptimo dentro de la mucosa gástrica, lo que permite la orientación de las bacterias a través de gradientes de pH. La movilidad puede inhibirse *in vitro* mediante compuestos que reducen la densidad de colonización de *H. pylori*, lo que puede ser un futuro enfoque de tratamiento.

4.1.2 Producción de Ureasa

H. pylori produce cantidades abundantes de ureasa que es determinante en su virulencia. Esta metaloenzima (550 kDa), se encuentra tanto en el citoplasma como en la membrana celular, y confiere a *H. pylori* la capacidad de generar amoníaco y CO₂ mediante la hidrólisis de la urea. El amoníaco resultante rodea la bacteria, neutraliza el ácido y eleva el pH del moco gástrico, provocando la erosión de la barrera mucosa, lo que proporciona un entorno lo bastante alcalino para facilitar su supervivencia mientras migra hacia el epitelio gástrico. Este amoníaco es citotóxico *per se*, y participa directamente en el desarrollo de la gastritis atrófica crónica. Además, el amoníaco generado se convierte en fuente de nitrógeno para *H. pylori*, que lo asimila fácilmente mediante la enzima glutamina sintetasa. Otras funciones atribuidas a la ureasa incluyen la reducción de citocinas proinflamatorias.

La bacteria expresa ureasa durante toda la infección, incluso cuando se encuentra en la mucosa gástrica profunda, donde el pH es casi neutro.

La enzima ureasa se compone de dos subunidades, codificadas por los genes *ureA* y *ureB*. El gen *ureA* se encuentra ampliamente distribuido en todas las cepas de *H. pylori*, lo que lo ha convertido en uno de los principales marcadores para su detección en diversas muestras clínicas y ambientales, como aguas y alimentos.

4.1.3 Producción de Catalasa

La producción de catalasa y superóxido dismutasa, presentes en todas las cepas de *H. pylori*, resulta fundamental en la evasión de los mecanismos defensivos del hospedador, ya que los protege de los radicales libres de oxígeno generados por macrófagos y neutrófilos.

4.1.4 Adhesión

H. pylori puede adherirse a las células epiteliales gástricas, uniendo moléculas de superficie que están ancladas en su membrana externa (adhesinas) a los receptores de la célula huésped. La adherencia le permite lograr una alta colonización a pesar del desprendimiento de células epiteliales, el recambio de la capa de moco y la fuerza física involucrada en el vaciamiento gástrico. Esta interacción específica con los receptores del hospedador es clave en la patogénesis de la bacteria. Las adhesinas mejor estudiadas están codificadas por miembros de la gran superfamilia HOP de genes codificadores de proteínas de membrana externa.

BabA se une directamente a las células epiteliales mediante la interacción con los antígenos de Lewis B. Se ha comprobado que las cepas de *H. pylori* positivas para *vacA* y *cagA*, que además expresan la adhesina BabA, son especialmente lesivas y se relacionan más frecuentemente con la aparición de úlcera y adenocarcinoma gástrico.

La proteína de membrana externa SabA, se asocia al desarrollo de metaplasia intestinal, atrofia y cáncer gástrico. Tras la infección, la inflamación

inducida conduce a una mayor expresión de estructuras sialiladas a las que SabA puede unirse, lo que permite que se produzca una infección crónica persistente.

Las adhesinas AlpA y AlpB median la unión a la laminina, glicoproteína de la matriz extracelular. Participan en la colonización del epitelio gástrico y su delección reduce la capacidad de colonización.

Por su parte, el gen *oipA* de la proteína de membrana externa, que está presente en todas las cepas, pero se expresa solo en algunas, se relaciona con la inflamación gástrica y una mayor producción de citocina IL-8, de forma que este gen ha sido propuesto como un marcador de virulencia.

La expresión de estas adhesinas varía mucho de una cepa a otra, y aún no está claro cómo contribuye cada una de ellas a la virulencia de la bacteria. La presencia de múltiples adhesinas con funciones redundantes ayuda a la bacteria a adaptarse y sobrevivir en un ambiente tan hostil como es el estómago. Las adhesinas son dianas potenciales para vacunas y terapias que busquen impedir la colonización de *H. pylori*.

4.1.5 Colesterol- α -glucosyltransferasa (α CgT).

Este enzima interactúa con dominios de membrana ricos en colesterol, denominados “balsas lipídicas”, catalizando la conversión del colesterol en colesterol- α -glucósidos, lo que facilita la evasión de la defensa inmunitaria a la vez que promueve la adherencia de *H. pylori* a estas balsas lipídicas de las células epiteliales gástricas.

Parece desempeñar un papel relevante en la inflamación gástrica y en la aparición de gastritis atrófica precancerosa, aunque el mecanismo por el que se produce esta acción no está totalmente aclarado.

4.1.6 Fosfoglucosamina mutasa.

Está codificada por el gen *glmM* (inicialmente llamado *ureC*), participa en la síntesis de la pared celular de la bacteria, se encuentra presente en todas las cepas y se ha utilizado para detectar *H. pylori* en muestras clínicas y,

sobre todo, en muestras con un alto contenido de microbiota acompañante y elementos orgánicos, tales como aguas potables o residuales.

4.1.7 γ -Glutamyl transpeptidasa (GGT).

Es una enzima presente en el periplasma y secretada por la bacteria, que ha demostrado desempeñar un papel esencial en el establecimiento y la persistencia de la infección. GGT cataliza la transpeptidación e hidrólisis del grupo γ glutamyl del glutatión y compuestos relacionados. La función fisiológica de la GGT en *H. pylori* es permitir que la bacteria recolecte y utilice la glutamina y el glutatión extracelulares como fuente de glutamato. Esto priva a las células huésped de estos dos nutrientes y puede volverlas susceptibles al daño causado por el organismo.

GGT está, además, directamente implicada en las lesiones inducidas por *Helicobacter*, ya que los productos de degradación del glutatión aumentan las concentraciones extracelulares de especies reactivas de oxígeno, lo que provoca daño celular por estrés oxidativo. Además, se ha descubierto que GGT inhibe la proliferación de células T, promoviendo aún más la evasión a la respuesta inmune del hospedador.

4.1.8. Otros factores enzimáticos.

H. pylori produce otros enzimas, tales como mucinasas, lipasas, proteasas o dismutasas, que potencian su virulencia y protegen a la bacteria de metabolitos tóxicos. Entre ellos destacan las fosfolipasas de membrana externa A2 y C, que degradan el complejo lípido-gluco-proteico de la mucosa que cubre a las células epiteliales gástricas, y la L-asparaginasa II, que inhibe la proliferación de células T, promoviendo un fenotipo tolerogénico.

4.1.9. Lipopolisacáridos de la membrana externa (LPS).

Los LPS de las bacterias Gram negativas interactúan con receptores del sistema inmune innato promoviendo inflamación crónica. Activan a los linfo-

citos B, granulocitos y células mononucleares, siendo potentes inmuno-estimuladores. Sin embargo, el LPS de *H. pylori* tiene una actividad biológica baja comparada con el de otras bacterias gramnegativas, lo que se atribuye a que sus antígenos polisacáridos son semejantes a los de los grupos sanguíneos de Lewis.

Parece que, al compartir antígenos comunes con el hospedador, la bacteria puede evadir la respuesta inmune y persistir en el estómago. Sin embargo, estos LPS aún conservan cierta actividad inmunológica, y se ha sugerido que podrían actuar como estimuladores proinflamatorios persistentes, aumentando la gravedad del daño gástrico y extragástrico.

4.2. Factores de Virulencia

La colonización exitosa de *H. pylori* depende de múltiples factores de virulencia. Si bien la mayoría de las bacterias se encuentran en la capa de moco del estómago, la interacción de los organismos con células epiteliales subyacentes es necesaria para que se produzca la patología.

Existe una correlación directa entre el número de organismos adheridos a las células y la degeneración epitelial, la destrucción de las microvellosidades y la disminución de la mucina. Durante las últimas tres décadas, la interacción de *H. pylori* con el epitelio gástrico se ha investigado exhaustivamente, y se han identificado varios factores de virulencia bacteriana que permiten a *H. pylori* desencadenar una respuesta proinflamatoria, inducir la apoptosis de la célula huésped y alterar su función. Entre esos factores de virulencia, bien conocidos, destacan la citotoxina vacuolizante A (VacA) y el gen asociado a la citotoxina A (*CagA*).

4.2.1. VacA (Vacuum-activated cytotoxin A)

Las citotoxinas de *H. pylori* son factores de virulencia clave en su patogenicidad, favoreciendo la inflamación gástrica, el daño epitelial y el desarrollo de enfermedades como gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico.

Casi todas las cepas de *H. pylori* secretan citotoxina vacuolizante A (VacA), que induce formación de vacuolas, citotoxicidad, y apoptosis en las células epiteliales gástricas hospedadoras y se asocia con la ulceración péptica y el cáncer gástrico en humanos. Sin embargo, existen variantes alélicas en los genes que la codifican (como s1m1) asociadas a mayor virulencia.

La toxina se inserta en la membrana mediante la interacción entre proteínas hidrofóbicas y lípidos, formando canales selectivos. Tras la endocitosis, estos canales aumentan la permeabilidad a los aniones, que se acumulan rápidamente en las endosomas, facilitando la entrada de agua y provocando un incremento en el tamaño de las vesículas. La extensa vacuolización, la formación de canales en la membrana externa y mitocondrial y la liberación del citocromo c hacia el citoplasma, acaba induciendo la muerte celular por apoptosis.

Los canales transmembrana creados por la proteína VacA también permiten la difusión pasiva de urea a través de las células epiteliales, incrementando su disponibilidad para *H. pylori* y facilitando que se adapte más eficientemente a su microambiente. Se ha comprobado, además, que esta proteína es capaz de bloquear vías de presentación antigénica e inhibir la activación linfocitaria, lo que sugiere que puede participar en la modulación de la respuesta inmune y la cronificación de la infección por *H. pylori*.

La actividad vacuolizante se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Estudios *in vitro* han demostrado que solo el 50-60% de las cepas de *H. pylori* expresan esta citotoxina, a pesar de que el gen *vacA* está presente en todas ellas.

La respuesta inmunitaria del huésped incluye producción de anticuerpos frente a estas citotoxinas, lo que puede servir como marcador de infección por cepas más virulentas.

4.2.2. CagA (Cytotoxin-associated gene A)

Otro factor de virulencia clave para la patogénesis de *H. pylori* es la conocida como *Isla de Patogenicidad asociada a Cag* (*cagPAI*). Es probablemente

el factor de virulencia mejor caracterizado de *H. pylori*. Esta isla contiene 27 marcos abiertos de lectura (ORFs), entre los que se encuentra el gen *cagA*. La proteína CagA es una citotoxina que es inyectada en las células epiteliales gástricas del huésped a través de un sistema de secreción tipo IV (T4SS). Una vez dentro, CagA se fosforila en el citoplasma de las células epiteliales, alterando múltiples vías de señalización celular y promoviendo inflamación, displasia y, en algunos casos, carcinogénesis.

La proteína CagA induce la secreción por las células epiteliales gástricas de Interleucina-8 (IL-8), IL-1 β , factor de necrosis tumoral (TNF- α) y factor nuclear (NF)-KB, activando una fuerte respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica. La relación entre la presencia de cepas con este gen y un mayor riesgo de desarrollar úlcera péptica duodenal, gastritis atrófica y cáncer gástrico está totalmente confirmada. El gen *cagA* se encuentra en aproximadamente el 60% de los aislados de *H. pylori*, aunque con enormes diferencias dependiendo del área geográfica, que alcanzan hasta el 95% en zonas de África y Asia central. Este gen ha sido utilizado para la detección de cepas de *H. pylori* especialmente virulentas en muestras de biopsia y en muestras de aguas residuales y potables.

Además de CagA y VacA, otros factores de virulencia, como algunas adhesinas, se asocian con un aumento de la virulencia y patogenicidad de *H. pylori*. Las cepas que poseen adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo funcional, junto con las proteínas CagA y VacA, se asocian con una mayor densidad bacteriana, mayor inflamación gástrica y mayor incidencia de metaplasia intestinal en comparación con las cepas que poseen solo CagA y VacA

.

4.2.3. Proteína activadora de neutrófilos (NapA)

NapA es una proteína de unión al hierro. Su expresión aumenta en la fase logarítmica tardía durante el crecimiento *in vitro*. Desempeña un papel en la regulación de la respuesta inmunitaria de *H. pylori*. La proteína puede activar neutrófilos y monocitos, induciendo la liberación de IL-6, y es un potente estimulante para la producción de radicales reactivos de oxígeno.

Desempeña un papel en la resistencia al estrés oxidativo. En presencia de hierro, NapA puede unirse al DNA, protegiéndolo así del daño oxidativo mediado por hierro. Un estudio reciente ha demostrado que el estrés oxidativo inducido por H₂O₂ promueve, además, la formación de biopelículas de *H. pylori*, que son más resistentes a los antibióticos que las inducidas por la privación de nutrientes. Por ello, NapA podría ser una diana potencial para la prevención de la farmacorresistencia en *H. pylori* y ya se considera un sólido candidato para su inclusión en una vacuna contra *H. pylori*.

4.2.4. HtrA

La proteína A de alta temperatura (HtrA) es una chaperona proteica, presente en células procariotas y eucariotas, que es secretada por *H. pylori* y que puede interferir con el desarrollo de enfermedad gástrica. El locus del gen *HtrA* está altamente conservado en las cepas en todo el mundo, lo que demuestra que es un gen indispensable, y se puede considerar un nuevo objetivo prometedor para la terapia antibacteriana.

4.3. Formación de biopelículas

Una biopelícula es una comunidad microbiana organizada que se adhiere a superficies (bióticas o abióticas) y está embebida en una matriz extracelular compuesta por polisacáridos, proteínas, ADN extracelular y lípidos. Esta estructura proporciona protección frente a condiciones adversas, como el pH ácido del estómago o los antibióticos. *H. pylori* es capaz de formar biopelículas tanto *in vitro* como en el ambiente gástrico humano y se ha descrito su asociación con biopelículas en placas dentales, tuberías de agua y en vegetales.

La formación de biopelículas le permite colonizar de forma persistente la mucosa gástrica, mayor protección contra condiciones ambientales hostiles, como los tratamientos biocidas o la depredación por protozoos, resistir el ataque del sistema inmunológico del huésped, y evitar la erradicación completa por antibióticos, favoreciendo así las infecciones crónicas y recurrencias.

Las bacterias, dentro de las biopelículas, pueden resistir concentraciones de antibióticos hasta 1.000 veces superiores que las bacterias planctónicas. Este fenómeno se debe a varios factores: Por una parte, los antibióticos a menudo no pueden penetrar el material de la biopelícula. Además, en las biopelículas, aumenta dramáticamente la tasa de recombinación genética.

Por otro lado, se ha encontrado también un alto nivel de expresión de bombas de eflujo en células de biopelículas, y se ha demostrado que su formación está asociada con la presencia de mutaciones que median la resistencia a distintos antibióticos como la claritromicina. Por otra parte, la exposición de *H. pylori* a la calprotectina, una proteína asociada con la inflamación que se une al calcio y al zinc produce una alteración de la modificación del lípido A, un aumento de la hidrofobicidad de la superficie celular y una mayor tasa de formación de biopelículas.

La principal implicación clínica es el fracaso terapéutico, puesto que la capacidad de formar biopelículas contribuye a la persistencia tras tratamientos estándar, y dificulta el diagnóstico ya que las formas VNC y la localización en nichos protegidos reducen la sensibilidad de algunas pruebas diagnósticas.

No es sorprendente que las estrategias para interrumpir la formación de biopelículas se estudien cada vez más como una forma de superar la resistencia a los antibióticos en *H. pylori*. Las potenciales estrategias terapéuticas incluyen (1) Disruptores de biopelículas: enzimas (DNasas, dispersinas), surfactantes o agentes que rompen la matriz extracelular; (2) Inhibidores de quorum sensing; (3) Uso de probióticos: algunos pueden reducir la formación de biopelículas; y (4) Terapias combinadas: antibióticos con agentes anti-biopelícula para mejorar la erradicación.

4.4. Formas viables no cultivables (VNC)

De manera similar a *Campylobacter*, *H. pylori* experimenta conversión a formas cocoideas en cultivos prolongados y ante condiciones como la escasez de nutrientes, estrés osmótico, pH alcalino, aerobiosis, bajas o altas temperaturas o exposición a biocidas. En este estado, *H. pylori* muestra un patrón similar de proteínas al de las formas helicoidales de la bacteria, con-

tinúa sintetizando proteínas, aunque en mucha menor cantidad que en la forma bacilar, y disminuye su concentración en DNA y RNA, pero mantiene la capacidad de expresar genes codificantes de factores de patogenicidad tales como *ureA*, *cagA* y *vacA*. Se ha demostrado que las formas cocoideas se adhieren al epitelio gástrico y pueden invadirlo por endocitosis y consiguen infectar a las células cercanas, induciendo erosión de la mucosa.

Las VNC son más resistentes a condiciones ambientales hostiles que las formas bacilares en crecimiento. En este estado, *H. pylori*, por ejemplo, puede sobrevivir a las concentraciones de cloro de la red de distribución de agua potable. En la mucosa gástrica, *H. pylori* adquiere una forma VNC cuando se expone a fármacos antisecretores y antibióticos. También se ha relacionado la entrada en forma VNC con la resistencia a antibióticos que se observa *in vivo* en algunas cepas que parecen sensibles *in vitro*, lo que conlleva fallos terapéuticos en pacientes infectados.

5. Respuesta inmunitaria

El estómago humano está constantemente expuesto a antígenos externos de los alimentos, el ácido gástrico y la pepsina, por lo que debe contrarrestar las agresiones mediante mecanismos de reacción distintos y complejos. Los factores de reacción no inmunológicos son el moco, los fosfolípidos de la membrana de las células epiteliales, la microcirculación de la membrana mucosa y los mediadores nerviosos, directamente relacionados con la recuperación de úlceras o erosiones. En cuanto a la reacción inmunológica, en ella intervienen factores innatos y adaptativos.

5.1. Respuesta inmune innata a *H. pylori*

La respuesta inmune innata frente a *H. pylori* constituye la primera línea de defensa, y es crucial en el desarrollo de la gastritis aguda y en la transición hacia la infección crónica. Sin embargo, debido a mecanismos de eva-

sión bacterianos, esta respuesta es ineficaz para eliminar la infección, lo que hace necesario el tratamiento farmacológico.

Para mantener la infección constantemente, *H. pylori* desarrolla varios mecanismos para superar la inmunidad innata. En primer lugar, se produce el reconocimiento del patógeno. Al llegar a la mucosa gástrica, *H. pylori* es detectado por células del sistema inmune innato, principalmente por células epiteliales gástricas, células dendríticas, macrófagos y neutrófilos.

Estas células reconocen a *H. pylori* mediante receptores tipo Toll (TLR2, TLR4 y TLR5) que detectan componentes bacterianos tales como lipopolisacáridos, flagelina y peptidoglicanos. La activación de los TLR da lugar a la liberación de citocinas, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios. Entre ellos, IL-8, IL-1 β , IL-6 y TNF- α que amplifican la inflamación local. Estos mediadores son responsables del reclutamiento celular, que genera el daño tisular observado en la gastritis activa.

La IL-8 está altamente expresada en la mucosa infectada, correlacionándose con la intensidad de la inflamación. IL-8 es un potente atrayente de neutrófilos, que entran en la mucosa gástrica y son el elemento definitorio del componente activo de la gastritis crónica-activa, el sello histológico distintivo de la presencia de *H. pylori* en el estómago. Los monocitos, macrófagos y células dendríticas también son atraídos por la mucosa colonizada por *H. pylori*. Las células dendríticas pueden reprogramarse mediante el contacto con las bacterias, por ejemplo, para producir IL-18, que impulsa la conversión de células T en células T reguladoras (Treg), suprimiendo la activación inmunitaria.

Los mediadores inflamatorios atraen a neutrófilos que son las principales células efectoras en fase inicial. Los neutrófilos liberan enzimas lisosomales, especies reactivas de oxígeno (ROS) y proteasas, que contribuyen al daño epitelial gástrico. Estos mediadores inflamatorios también atraen a macrófagos, que fagocitan bacterias y restos celulares, y secretan más citocinas inflamatorias y presentan antígenos. También atraen células NK que pueden liberar IFN- γ en respuesta al entorno inflamatorio. El infiltrado

neutrofílico en la mucosa gástrica es característico en la biopsia de gastritis activa por *H. pylori*.

Las flagelinas y lipopolisacáridos de *H. pylori* han evolucionado de forma sustancialmente diferente a los de otras bacterias gramnegativas y, en gran medida, el LPS de *H. pylori* tiene baja actividad inmunoestimulante (menos reconocido por TLR4), su flagelina evade el TLR5 y la bacteria induce un estado de baja maduración de células dendríticas, lo que limita la activación de la inmunidad adaptativa.

Estas variaciones estructurales pueden contribuir a la evasión inmunitaria de *H. pylori* y a su éxito como colonizador persistente, y explicarían por qué la infección se cronifica, y a pesar de una respuesta innata activa, no se logra erradicar la bacteria sin tratamiento antibiótico.

5.2. Respuesta inmune adaptativa

A pesar de una fuerte respuesta inmune adaptativa, *H. pylori* raramente se elimina. La respuesta inmunitaria humoral y celular suele ser también ineficaz e incapaz de erradicar las bacterias.

En la respuesta celular se produce la activación de células dendríticas, que procesan y presentan antígenos bacterianos a los linfocitos T en los ganglios linfáticos regionales. Estas células secretan citocinas que polarizan la respuesta adaptativa hacia diferentes perfiles.

La infección por *H. pylori* desencadena una respuesta inflamatoria tipo Th1, que activa macrófagos y contribuye al daño gástrico y, en menor grado, tipo Th17, que recluta neutrófilos y promueve la inflamación crónica, con producción de: IFN- γ y IL-17, que perpetúan la inflamación, y reclutamiento continuo de neutrófilos y monocitos. Sin embargo, *H. pylori* utiliza estrategias para evadir esta respuesta, como la expresión de proteínas inmuno-moduladoras que inhiben la actividad de macrófagos y linfocitos.

La inflamación crónica inducida por Th1 y Th17 puede causar: lesión de mucosa gástrica, alteración del equilibrio celular y predisposición a úlceras, metaplasia intestinal, displasia y cáncer gástrico. También se asocia con linfoma MALT, por estimulación crónica del tejido linfoide.

Por otra parte, las células dendríticas de la mucosa gástrica secretan IL-10 que inhiben la respuesta inmune excesiva y reducen la inflamación al impedir que las células inmunitarias elaboren citocinas, favorecen la persistencia de la bacteria y limitan el daño tisular en etapas iniciales, pero contribuyen a la cronicidad.

En la respuesta humoral (linfocitos B) se generan anticuerpos IgA e IgG contra varios antígenos bacterianos, como CagA (citotoxina asociada), VacA (citotoxina vacuolizante), ureasa, LPS. Los anticuerpos tienen valor diagnóstico serológico, en contextos donde no se puede hacer endoscopia, pero no son protectores, no son suficientes para eliminar la infección, debido a la localización extracelular de la bacteria bajo la capa mucosa, a la limitada penetración de anticuerpos al sitio de infección y a mecanismos de evasión antigénica. La bacteria persiste a pesar de la producción de IgG/IgA.

En algunos pacientes, la estimulación crónica de linfocitos B en la mucosa gástrica da lugar a hiperplasia linfoide reactiva, que puede progresar a linfoma MALT gástrico (linfoma no Hodgkin de bajo grado). De hecho, la erradicación de *H. pylori* puede inducir la remisión del linfoma MALT en estadios tempranos, sin necesidad de quimioterapia.

En conclusión, podemos decir que la respuesta inmunitaria a *H. pylori* es clave en la fisiopatología de sus manifestaciones clínicas. Aunque está bien activada, no es eficaz para eliminar la bacteria, y sí contribuye al daño epitelial que con el tiempo puede llevar a complicaciones graves si no se trata.

Las implicaciones terapéuticas de estos fenómenos son claras: La inmunidad natural no elimina a *H. pylori*, por lo que el tratamiento antibiótico dirigido es indispensable. Actualmente no existe una vacuna eficaz. La inmunomodulación no se utiliza clínicamente, pero es un área de investigación para prevenir daño gástrico.

6. Diagnóstico

En la rutina diaria, la infección por *H. pylori* permanece generalmente sin diagnosticar a cualquier edad. La infección aguda, que ocurre de forma natural en la infancia, en general no se detecta y las complicaciones son infrecuentes. Se supone que se presenta frecuentemente con molestias abdominales, con etiologías potencialmente diversas. En adultos, la presentación clínica de la infección aguda puede implicar hipoclorhidria, dolor epigástrico y síntomas dispépticos leves a moderados.

6.1. Métodos de diagnóstico de *H. pylori*

La infección por *H. pylori* constituye un importante problema de salud mundial, y

se requiere un diagnóstico preciso antes de iniciar el tratamiento. Es fundamental tratar a todos los pacientes infectados por *H. pylori*. Esto representa un cambio paradigmático significativo en el enfoque, ya que anteriormente el tratamiento se recomendaba solo a pacientes con síntomas de infección. Por lo tanto, es crucial comprender las limitaciones de los métodos de diagnóstico tradicionales y ayudar a concienciar a los profesionales sanitarios sobre los últimos avances en el diagnóstico de esta importante bacteria.

Un hecho relevante de estos cambios fueron las directrices de las diversas Conferencias de Consenso de Maastricht/Florescia sobre *H. pylori*. En la VI y última Reunión, celebrada en 2022, recomiendan que las personas con dispepsia o los pacientes con un mayor riesgo de cáncer gástrico, como pérdida de peso, disfagia, hemorragia gastrointestinal superior, anemia ferropénica inexplicable o púrpura trombocitopénica idiopática (signos de “alarma”), se realicen pruebas diagnósticas de *H. pylori*. También se las deben realizar los pacientes jóvenes con dispepsia, de regiones donde la prevalencia de *H. pylori* es alta (> 20%).

Existen dos tipos de métodos diagnósticos, abordajes invasivos y no invasivos.

Las pruebas invasivas se realizan en tejidos obtenidos durante la endoscopia gastrointestinal, e incluyen la evaluación histológica, el cultivo bacteriano, la prueba rápida de ureasa (RUT), y la detección directa del material genético de *H. pylori*, mediante alguna modalidad de PCR o hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

Los métodos no invasivos se basan en la presencia de enzimas bacterianas, antígenos, anticuerpos o secuencias de DNA e incluyen la prueba del aliento con urea (^{13}C UBT), la prueba de antígenos en heces (SAT), la detección serológica de anticuerpos anti-*H. pylori* (IgG), y la detección directa por PCR de material genético en heces.

Diversos trabajos demuestran que las tasas de infección por *H. pylori* son significativamente mayores en estudios que utilizaron al menos dos métodos de diagnóstico que en solo uno, porque los falsos positivos son mucho menores. Por ello, se recomienda utilizar al menos dos pruebas diagnósticas con alta sensibilidad y especificidad en función de la situación clínica para lograr un diagnóstico preciso del patógeno.

6.2. Métodos invasivos

Las pruebas invasivas se refieren generalmente a cualquier método que implique la recolección de tejido gástrico o duodenal recién biopsiado. En general, se han realizado pocos cambios en estas pruebas en los últimos años, y siguen siendo: histopatología, cultivo, prueba rápida de la ureasa y métodos basados en la PCR.

6.2.1. Examen Histopatológico

La endoscopia con biopsia de la mucosa gástrica para la prueba rápida de ureasa y el examen histopatológico siguen siendo el estándar más confiable para el diagnóstico de *H. pylori*. La endoscopia permite un alto nivel de pre-

cisión y una visualización clara de la estructura de la microsuperficie y la arquitectura microvascular de la mucosa gástrica.

La bacteria se encuentra predominantemente en la parte antral del estómago, excepto en individuos tratados con IBP y antihistamínicos anti-H₂, en los que se encuentran mayores densidades en el cuerpo. Se encuentra, igualmente en mayor proporción en el antro gástrico en comparación con duodeno incluso en pacientes con duodenitis. Dada su variada distribución, se aconseja seguir el protocolo del Sistema Sydney (5 biopsias: dos del antro, dos del cuerpo, y una de la incisura angular). Este sistema, actualizado en 2023, proporciona información sobre la extensión de la inflamación y afecciones relacionadas, como el cáncer gástrico, la metaplasia intestinal y la gastritis. Se pueden usar también muestras extragástricas, pero con menor fiabilidad (placa dental, esófago, vómitos, etc.).

La gravedad de la gastritis se define por el grado y la extensión de la atrofia y/o metaplasia intestinal. La atrofia gástrica grave se asocia con un mayor riesgo de cáncer gástrico y el riesgo se determina mejor por los cambios de acuerdo con el sistema OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) de estadificación de la gravedad de la gastritis o del sistema OLGIM (Operative Link on Gastritis/Intestinal Metaplasia Assessment) utilizado para evaluar y calificar el riesgo de cáncer gástrico en función de la presencia y extensión de la metaplasia intestinal en el revestimiento del estómago.

La histopatología se considera el método de referencia para el diagnóstico directo de *H. pylori*. Tiene una sensibilidad clínica aproximada del 90-95%, especialmente con tinciones especiales como Giemsa, Warthin-Starry o inmunohistoquímica, y permite evaluar daño tisular. Sin embargo, la precisión de este método depende de la carga de microorganismos en la muestra y del sitio de la mucosa gástrica donde se obtuvo la biopsia

Solamente se debe considerar el diagnóstico de *H. pylori* en niños con úlcera péptica confirmada (especialmente duodenal) o con síntomas gastrointestinales persistentes con signos de alarma. Por tanto, el abordaje diagnóstico debe centrarse en descartar causas funcionales o estructurales más probables, reservando la detección de *H. pylori* únicamente para si-

tuaciones clínicamente justificadas, como úlcera péptica confirmada o presencia de signos de alarma gastrointestinales.

6.2.2. Cultivo

El aislamiento mediante cultivo de *H. pylori* es sin duda el método diagnóstico más específico. No obstante, su sensibilidad varía notablemente en relación con diferentes variables como la recogida, transporte y almacenamiento de la muestra, los medios de cultivo utilizados y las condiciones de incubación. Se puede considerar como un método tedioso e incluso de difícil realización, pero debe efectuarse de rutina si se realiza la endoscopia ya que aporta un gran número de ventajas en el estudio de la bacteria. Entre ellas destaca el conocimiento de la sensibilidad a los diferentes antimicrobianos, la caracterización de factores de virulencia y la posibilidad del tipado de cepas con fines epidemiológicos.

La muestra más habitual para el cultivo es la biopsia a partir de mucosa gástrica. Se han hecho varios intentos para recuperar con éxito *H. pylori* de muestras obtenidas por métodos no invasivos (jugo gástrico, saliva y heces). Sin embargo, no se recomienda ni en el diagnóstico de rutina ni en las pruebas de susceptibilidad fenotípica a los medicamentos.

Hay que tener en cuenta que cualquier antibiótico con actividad frente a *H. pylori* reducirá considerablemente el número de bacterias en el estómago. Si el paciente ha estado en tratamiento con antibióticos es necesario esperar al menos cuatro semanas tras la última dosis, para obtener resultados satisfactorios en lo que respecta al cultivo.

H. pylori es un microorganismo lábil y el procesamiento de la muestra debe realizarse de una forma rápida una vez que esta ha sido obtenida. Si el procesamiento es inmediato se debe introducir la biopsia en un tubo estéril con 0,5 ml de suero salino. *H. pylori* permanece viable en suero salino hasta 6 horas a temperatura ambiente, de forma que, si la siembra se realiza con posterioridad, la biopsia debe introducirse en medio de transporte semi-sólido (por ejemplo, medio Stuart o agar Brucella y suplementos selectivos)

para aumentar la viabilidad de la bacteria hasta 48 h si se conserva en nevera a 4°C. No obstante, la mejor alternativa es procesar la biopsia durante las 4 horas posteriores tras la recogida de la muestra. Posteriormente, se homogenizan las biopsias (macerar suavemente en suero fisiológico) para liberar bacterias y facilitar el sembrado.

Se pueden usar medios selectivos y no selectivos. *H. pylori* es difícil de cultivar en medio líquido, aunque se logra con menor dificultad a partir de caldo *Brucella*, cerebro-corazón, Mueller-Hinton y tripticasa soja, todos ellos suplementados con nutrientes, siendo el más común el suero bovino fetal. Los medios sólidos más frecuentemente empleados son agar Mueller-Hinton y agar Columbia, suplementados igualmente con suero bovino fetal o sangre fresca de caballo, cordero o equino (entre 5-10%) que proporciona factores de crecimiento esenciales que favorecen el desarrollo.

Dos aspectos importantes para considerar en relación con la sangre son, en primer lugar, la cantidad utilizada, ya que un aumento en la proporción al 7-10% mejora significativamente el crecimiento en comparación con el 5%. En segundo lugar, el tipo de sangre utilizada, encontrándose un crecimiento más denso con sangre de caballo al 10% y lisada al 7%. *H. pylori* es un microorganismo microaerófilico que requiere para su crecimiento una atmósfera con las siguientes características: 5-10% de O₂, 5-10% de CO₂ y 80-90% de N₂ a 35-37°C, y una incubación de hasta 10 días antes de considerar negativo el cultivo, dado su lento crecimiento.

La identificación de la bacteria se realiza mediante visualización en fresco con un microscopio de contraste de fases para ver la morfología o bien mediante una tinción de Gram. Las pruebas positivas de catalasa, ureasa y oxidasa confirman la identificación como *H. pylori*. Una vez realizado el aislamiento se debe subcultivar cada 48-72 horas en medios no selectivos en las condiciones anteriormente expuestas. Las cepas se pueden conservar en caldo tripticasa soja o infusión de cerebro-corazón con glicerol al 20%, en congelador a -80°C o en nitrógeno líquido a -196°C.

La indicación de cultivo bacteriano a partir de muestras de biopsia gástrica suele limitarse a las pruebas fenotípicas de susceptibilidad a los fármacos

para detectar cepas resistentes a los antibióticos, en caso de fracaso del tratamiento antibiótico de primera línea.

6.2.3. Prueba Rápida de Ureasa (Rapid Urease Test, RUT)

Esta prueba se puede realizar directamente con la muestra de biopsia gástrica, obtenida mediante endoscopia. Las muestras pueden ser inoculadas en la misma sala de endoscopias por lo que no necesitan ningún medio de transporte.

El fundamento de la prueba rápida de la ureasa consiste en detectar la presencia de la enzima puesto que *H. pylori* descompone la urea en anhídrido carbónico y amoníaco. La inmersión de una muestra de biopsia infectada en una solución que contiene urea y rojo fenol produce un cambio de color a medida que aumenta el pH debido a la conversión de urea en amoníaco. Existen diferentes reactivos comerciales dirigidos a detectar la enzima a partir de biopsia. Todos ellos contienen urea a diferentes concentraciones y un indicador de pH. En general son sistemas comerciales muy sencillos de utilizar y los resultados se interpretan en un intervalo corto de tiempo (½ h). La prueba rápida de ureasa (RUT) es una de las pruebas diagnósticas invasivas más utilizadas. La especificidad clínica, 95-100%, es excelente debido a la abrumadora prevalencia de *H. pylori* en comparación con otras especies productoras de ureasa, pero su sensibilidad puede disminuir si el paciente está en tratamiento con IBP, antibióticos o si hay baja carga bacteriana.

Dado que la ureasa de *H. pylori* está ausente en un estómago sano, esta prueba rara vez da falsos resultados positivos. Sin embargo, estos resultados pueden obtenerse con infecciones causadas por otras bacterias productoras de ureasa, como *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* o *Staphylococcus aureus*. Algunos de estos patógenos forman parte de la microbiota orofaríngea comensal, pero no son suficientes para afectar los resultados de la prueba, ya que la cantidad de ureasa producida en la cavidad oral no es suficiente. Por lo tanto,

las pruebas basadas en muestras de biopsia son las más precisas para evaluar la carga bacteriana en el estómago.

Los falsos resultados negativos se obtienen en los casos que involucran el uso de antibióticos. El uso reciente de inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede reducir la sensibilidad notablemente (<70%), al igual que los compuestos que contienen bismuto, atrofia gástrica, metaplasia intestinal y sangrado por úlcera péptica donde el número de bacterias está reducido. Los medicamentos IBP inhiben la secreción de ácido y la actividad de la ureasa, lo que en consecuencia puede reducir el número de bacterias en el estómago, especialmente en el antro, lo que aumenta la posibilidad de falsos resultados negativos.

En los casos en que el uso del RUT es inevitable, se deben suspender los antibióticos o los compuestos que contienen bismuto durante 4 semanas y la terapia con IBP durante 2 semanas antes de recolectar muestras de biopsia. En conclusión: la sensibilidad clínica de la prueba de ureasa es ligeramente menor que la de la histología y puede ser similar o superior al cultivo, dependiendo del contexto. Su ventaja principal es la rapidez y simplicidad, aunque su uso debe considerarse cuidadosamente en pacientes con tratamiento previo o condiciones que alteren la colonización de *H. pylori*.

6.2.4. PCR de muestras de biopsia gástrica

En los últimos años, el uso de métodos moleculares en la detección de infecciones ha cambiado drásticamente el panorama del diagnóstico y tratamiento clínico de varias enfermedades infecciosas. Sin embargo, tienen una notable desventaja, ya que se pueden observar falsos resultados positivos como consecuencia de los elementos genéticos residuales después de la terapia antimicrobiana o de la presencia de otra microbiota de similar información genética.

Las pruebas moleculares a partir de muestras de biopsia incluidas en formalina se realizan con métodos de PCR, de los cuales la PCR cuantitativa es el más apropiado. La hibridación *in situ* con fluorocromos (FISH) es muy

precisa para la detección de *H. pylori* y también se puede combinar con pruebas de resistencia molecular. La PCR (convencional, en tiempo real, anidada o digital) permite amplificar fragmentos específicos del DNA de *H. pylori* presentes en la mucosa gástrica. Tiene alta sensibilidad y especificidad, incluso en condiciones donde otras pruebas pueden fallar, como en pacientes en tratamiento con antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (IBP), aunque idealmente, el paciente debe suspender los IBP al menos 2 semanas antes de la toma. Se recomienda tomar múltiples biopsias de diferentes zonas para aumentar la sensibilidad.

La precisión de la PCR está limitada al número de genes de *H. pylori* (*vacA*, *cagA*, *ureA*) analizados. Se ha confirmado que la PCR con análisis dirigido al gen 16S rRNA es mucho más sensible para la detección de *H. pylori* en biopsias gástricas en comparación con otros métodos. Aun así, se recomienda incluir más de un gen para minimizar la posibilidad de reconocer algunas especies estrechamente relacionadas.

La PCR en tiempo Real (qPCR) es cuantitativa, más rápida y tiene mayor sensibilidad. Permite la detección y cuantificación simultánea. La PCR anidada (Nested) amplifica en dos rondas con pares de cebadores diferentes. En la primera, se dirige a una región de DNA más grande, mientras que, en la segunda, se dirige a una subregión más pequeña del producto que sirve como molde. Es muy útil en muestras con baja carga bacteriana. La PCR Multiplex permite detectar simultáneamente *H. pylori* y genes de resistencia (por ejemplo, a claritromicina). Es más precisa y tiene una mayor tasa de detección de *H. pylori*.

La hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH) es una técnica molecular altamente sensible y específica, en la que las sondas de oligonucleótidos marcadas con fluorocromos se unen a una secuencia diana complementaria específica de RNA, lo que permite su detección y cuantificación cuando se expone a luz de longitudes de onda específicas. FISH puede detectar la infección por formas cocoideas de *H. pylori* y tiene la ventaja de poder determinar la susceptibilidad o resistencia a la claritromicina.

Las principales ventajas de la PCR en muestras endoscópicas son: (1) alta sensibilidad y especificidad, incluso con pocas células; (2) no depende de

la viabilidad bacteriana, a diferencia del cultivo; (3) detecta genes de resistencia a antibióticos (mutaciones en 23S rRNA); (4) posibilidad de tipificación genética (presencia de genes *cagA*, *vacA*); y (5) rápida (resultados en 4-6 h).

Pero también tiene sus limitaciones: (1) requiere equipo especializado y personal entrenado; (2) mayor coste comparado con pruebas como el test del aliento; (3) riesgo de contaminación cruzada (especialmente en PCR convencional); y (4) puede detectar DNA de bacterias muertas (falsos positivos).

Su rendimiento diagnóstico (comparado con otras pruebas) es:

Prueba	Sensibilidad	Especificidad
qPCR	90-100%	90-100%
Cultivo	70-90%	~100%
Ureasa rápida	80-95%	90-100%
Test aliento ¹³ C-UBT	90-98%	95-100%
Serología	85-95%	70-90%

Principales recomendaciones prácticas para realizar PCR: (1) en pacientes con fracaso terapéutico previo; (2) cuando es necesario conocer resistencias; (3) para la detección de fenotipos virulentos; (4) elegir genes diana adecuados: *ureA* para diagnóstico, 23S rRNA para resistencia, *cagA*/*vacA* para virulencia; (5) para evitar falsos negativos; y (6) para evitar la toma de biopsias durante el uso de IBP, antibióticos o bismuto.

6.3. Métodos no invasivos

Los métodos anteriores se indican cuando se realiza una endoscopia por otras razones (p. ej., úlcera, sospecha de cáncer, síntomas de alarma). Si no hay indicación de endoscopia, se prefieren métodos no invasivos como la prueba del aliento, antígeno en heces o serología. La serología y las pruebas de antígenos fecales son menos precisas para el diagnóstico de la infección que la prueba del aliento.

Método	Ventajas	Limitaciones	Sensibilidad/ Especificidad
Prueba rápida ureasa (RUT)	Rápida	Falsos negativos (IBP o Atb)	Sensibilidad: 85-95%
	Económica, fácil	Requiere biopsia	Especificidad: >95%
Histología	Evalúa inflamación, atrofia o displasia	Requiere patólogo experto	Sensibilidad: 90-95%
	Alta precisión	Afectada por IBP/Atb	Especificidad: 95-100%
Cultivo	Confirma infección	Técnica laboriosa	Sensibilidad: 50-80%
	Permite pruebas sensibilidad Atb	Difícil transporte y cultivo	Especificidad: ~100%
PCR (biopsia)	Alta sensibilidad	Equipo especializado	Sensibilidad: >95%
	Detecta genes resistencia Atb	Detecta DNA bacterias muertas	Especificidad: >95%

6.3.1. Prueba de aliento con urea (Urea Breath Test, UBT)

Es un método indirecto no invasivo basado en detectar la presencia de la ureasa de *H. pylori*. El paciente ingiere una solución con urea radiomarcada con ^{13}C (no radioactivo) o ^{14}C (radioactivo) y se recoge el aliento 30 minutos después de la ingestión de la solución de urea; previamente se habrá recogido otra muestra de aliento basal. Si *H. pylori* se encuentra en el estómago, hidroliza la urea gracias a su ureasa y se libera CO_2 marcado (^{13}C) que se absorbe, difunde a sangre y transporta a los pulmones y, finalmente, es liberado con el aliento. El CO_2 exhalado se detecta mediante espectrometría de masas. Los resultados se miden como la relación de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ de la prueba con respecto al estándar.

A pesar de que la UBT es altamente sensible (95%) y específica (100%) en la detección de infecciones, no se recomienda para los pacientes que con-

sumen IBP debido a las altas tasas de falsos resultados negativos. Por lo tanto, las guías actuales recomiendan suspender los IBP durante 7-14 días antes de realizar la UBT. Por otra parte, aunque poco frecuente, las bacterias ureasa positivas, no identificadas como *H. pylori*, que están presentes en la cavidad oral podrían ser responsables de una falsa positividad después de su translocación desde la cavidad oral a la mucosa gástrica en una deficiencia de ácido estomacal.

Debido a su alto rendimiento, la UBT es la prueba preferida para diagnosticar la infección en niños y mujeres embarazadas. Además, las muestras de aliento recogidas pueden enviarse a laboratorios comerciales que dispongan de espectrómetros de masas para su análisis.

La prueba del aliento indica una infección actual por la bacteria ya que en una infección pasada el resultado sería negativo. Por esto es útil como seguimiento del tratamiento realizado 4 a 6 semanas después de finalizado. Recientemente, se está utilizando un nuevo analizador con espectrometría de infrarrojos que permite la realización de la técnica en la consulta clínica en pocos minutos.

6.3.2. Prueba de antígenos en heces (SAT)

La SAT es un método inmunológico directo no invasivo basado en anticuerpos monoclonales que permite la detección de antígeno de *H. pylori* en muestras de heces excretadas por individuos infectados. Se ha descrito como válida para establecer el diagnóstico inicial, verificar la eficacia del tratamiento en las 4-8 semanas posteriores a su realización y comprobar la reaparición de una infección.

Se trata de un ensayo cualitativo (no cuantitativo) que aporta una información muy valiosa por la fácil obtención de las muestras y no necesita la colaboración del paciente (como en el caso de la prueba del aliento). Es muy útil en niños pequeños y no requieren ayuno. Existen tres metodologías diferentes: el enzimo-inmunoensayo (Elisa), la inmuno-cromatografía (ICA) y el inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA).

La prueba Elisa es una buena opción cuando no se dispone de ¹³CUBT. Las técnicas con anticuerpos monoclonales presentan mejores resultados de sensibilidad (de 88 a 98%) que las que usan anticuerpos policlonales y una especificidad de hasta el 100%.

La ICA tiene la ventaja de proporcionar un diagnóstico rápido de la infección y puede ser útil en países en desarrollo con muchas áreas remotas de difícil acceso. No requiere equipo especial ni especialistas para su ejecución.

El CLIA consiste en el uso de partículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos monoclonales contra antígenos de *H. pylori*. La escisión enzimática del anticuerpo monoclonal de ratón conjugado con luminol, que es un sustrato quimioluminiscente muy común, da lugar a la producción de destellos de señales de luz visible que se miden mediante un fotomultiplicador como unidades de luz relativa (RLU). El número de RLU es una medida de la proporción de la concentración de antígeno *H. pylori* en la muestra de heces.

Las SAT se consideran pruebas confiables ya que pueden alcanzar una sensibilidad y especificidad de hasta el 99%. En función de los estudios actualmente disponibles, el sistema más recomendable es el Elisa con anticuerpos monoclonales por sus mejores resultados en cuanto a sensibilidad y reproducibilidad.

La UBT, las SAT y la evaluación histológica son las pruebas comúnmente utilizadas en la práctica clínica para el diagnóstico de *H. pylori*, ya que permiten la detección de la infección activa.

6.3.3. Serología convencional

La evaluación serológica de los niveles séricos de IgG se utiliza como prueba de cribado en situaciones clínicas específicas, pero no permite distinguir entre infecciones activas y previas debido a la persistencia prolongada de anticuerpos contra *H. pylori*. Tras un tratamiento eficaz para la erradicación de *H. pylori*, los anticuerpos IgG contra esta bacteria persisten

durante varios meses. Esto da lugar a interpretaciones erróneas, ya que un resultado positivo puede demostrarse incluso después de la eliminación de la bacteria.

Considerada en su momento la piedra angular de las pruebas no invasivas, la serología ha perdido relevancia en la mayoría de los algoritmos y directrices de prueba. Si bien la gran mayoría (>98%) de los pacientes con infecciones por *H. pylori* desarrollan anticuerpos IgG, el valor predictivo de la enfermedad activa es bastante variable, al igual que el rendimiento de la prueba.

H. pylori provoca una respuesta inmunitaria, tanto local como sistémica. El sistema inmune responde con un aumento transitorio de IgM, seguido de un aumento de anticuerpos de los tipos IgG e IgA que persisten durante la infección. Puesto que los anticuerpos IgM se detectan sólo transitoriamente, tienen poco valor para el diagnóstico. Dado que la infección por *H. pylori* es crónica, la IgG es el único anticuerpo apropiado que debe analizarse en pacientes con úlcera péptica o hemorragia activa.

Se han utilizado varias clases de antígenos, que van desde células enteras o sonicadas hasta antígenos parcial o altamente purificados (ureasa, etc.). La detección de anticuerpos específicos contra algunas proteínas del microorganismo, como CagA y VacA puede tener especial interés en estudios sobre virulencia. Puesto que la detección de anticuerpos depende del antígeno utilizado, considerando la heterogeneidad genética de *H. pylori* y las variaciones geográficas, algunos autores recomiendan el uso de mezclas de antígenos procedentes de varias cepas para mejorar la sensibilidad de estas técnicas, así como su valoración en cada medio.

La serología se puede utilizar como prueba inicial para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, especialmente en presencia de sangrado gastrointestinal, gastritis atrófica, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa y cáncer gástricos. Tiene la ventaja de ser una prueba de exclusión debido a su alta sensibilidad y valor predictivo negativo. Una ventaja importante de los métodos serológicos es que sus resultados no se ven afectados por el tratamiento reciente con antibióticos o IBP, que pueden inducir falsos negativos con otros métodos.

Las principales pruebas serológicas son Elisa, aglutinación en látex y Western Blot. La técnica más utilizada es el Elisa cuantitativo, que permite, además del diagnóstico primario, la monitorización del tratamiento. Las técnicas que detectan anticuerpos en saliva y en orina son atractivas, pues son fáciles de obtener, pero en ellas, la concentración de anticuerpos es más baja que en suero.

Mientras los estudios serológicos son de indudable valor para conocer la epidemiología de este patógeno, su valor en el diagnóstico debe interpretarse con cautela ya que existe una elevada seroprevalencia en poblaciones sanas, por lo que, en nuestro medio, los resultados positivos para adultos pueden ser no concluyentes. Por tanto, hacen falta técnicas complementarias para llegar a un diagnóstico correcto.

El Grupo de Consenso Europeo para el estudio de *Helicobacter* recomienda la realización de técnicas serológicas en el ámbito de atención primaria, en pacientes menores de 45 años con síntomas de dispepsia y sin signos de “alarma” (anemia, pérdida de peso, etc.). En atención especializada, no existe consenso sobre la utilidad de la serología como método de filtrado preendoscópico.

En caso de hemorragia digestiva, la serología es una de las técnicas más sensibles, pero también plantea problemas de especificidad y de bajo valor predictivo negativo, por lo que no debe emplearse como único método diagnóstico de la infección por *H. pylori* en caso de úlcera péptica sangrante. En la monitorización de la respuesta al tratamiento, y debido al lento descenso del título de anticuerpos (3-6 meses), tampoco es ésta la técnica de elección.

Las directrices recientes para el tratamiento de *H. pylori*, publicadas por el Colegio Americano de Gastroenterología, indican específicamente que la serología solo es útil cuando los pacientes presentan enfermedad ulcerosa péptica documentada, lo que limita su utilidad a una población muy reducida. El Informe de la VI Conferencia de Consenso de Maastricht/Florenia (2022) tampoco avala el uso de pruebas serológicas como método diagnóstico principal, a menos que el método se haya establecido en un entorno

o población validados y definidos para ofrecer una precisión superior al 90 %.

Las Sociedades Europea de Gastroenterología Pediátrica (ESPGHAN) y la norteamericana (NASPGHAN), no recomiendan realizar pruebas en niños y adolescentes basadas en anticuerpos para *H. pylori* en suero, sangre completa, orina y saliva en el ámbito clínico.

6.3.4. Serología múltiple

La serología múltiple está emergiendo como una herramienta valiosa en determinados contextos clínicos y epidemiológicos, especialmente cuando se requiere conocer el perfil antigénico de la cepa infectante o cuando no es posible acceder a métodos más específicos. Se basa en la detección simultánea de anticuerpos dirigidos contra varios antígenos de *H. pylori* en una sola muestra de suero. A diferencia de los ensayos serológicos convencionales que identifican únicamente la presencia de IgG frente a antígenos totales, este enfoque permite reconocer la presencia de anticuerpos contra proteínas individuales relacionadas con la virulencia bacteriana.

Este método puede distinguir entre infecciones pasadas y actuales y también se puede utilizar para identificar factores específicos de virulencia de *H. pylori* y enfermedades gastrointestinales, como la gastritis atrófica y el cáncer gástrico.

Entre los antígenos más frecuentemente detectados se incluyen:

- CagA: proteína asociada con la isla de patogenicidad *cag*; su presencia se relaciona con cepas altamente virulentas.
- VacA: toxina vacuolizante implicada en daño epitelial.
- UreA/B: subunidades de la ureasa necesarias para la supervivencia en ambiente ácido.
- OMP (outer membrane proteins): esenciales para la adhesión bacteriana a la mucosa gástrica.

Los métodos empleados en serología múltiple incluyen:

- Inmunoblot (Western blot): permite la identificación precisa de anticuerpos frente a antígenos separados por electroforesis. Es capaz de generar un perfil inmunológico individualizado, útil para estudios de virulencia.
- Los ensayos inmunológicos multiplexados (Luminex, microarrays), detectan simultáneamente múltiples anticuerpos con alta sensibilidad y especificidad. Son herramientas ideales para estudios de cohorte o bancos de sueros.

Un reciente método de inmunoensayo múltiple incorpora 15 proteínas inmunodominantes, entre las que se encuentran UreA, catalasa, GroEL, NapA,, CagM, CagD, VacA, HpaA, Cad, HyuA, Omp. Es un método simple y rentable para detectar la infección actual por *H. pylori*. El uso de la serología múltiple para *H. pylori* como prueba no invasiva de alto rendimiento puede permitir la estratificación del riesgo para estrategias de prevención dirigidas al combinarse con otros factores predictivos.

Entre sus aplicaciones clínicas y epidemiológicas se encuentra el diagnóstico indirecto de infección por *H. pylori*, en pacientes que han recibido recientemente tratamiento antibiótico o IBP, o en casos con sangrado digestivo donde las pruebas de aliento o heces son poco fiables.

También se emplea en la identificación de cepas virulentas. La detección de anticuerpos frente a CagA o VacA permite identificar cepas con mayor potencial patogénico. Esto tiene relevancia en la estratificación del riesgo de complicaciones como úlceras, gastritis atrófica o cáncer gástrico, y en la selección de pacientes para vigilancia endoscópica intensiva.

La serología múltiple es ideal para estudios poblacionales por su facilidad de aplicación y bajo coste relativo. Permite analizar la distribución de *H. pylori* y sus variantes más virulentas, estableciendo correlaciones con factores ambientales, geográficos y clínicos. Entre sus ventajas está el no ser invasiva, permitir análisis de virulencia, ser útil en contextos epidemiológicos, y poder aplicarse en casos con pruebas no concluyentes.

Finalmente, si bien la serología múltiple no sustituye a las técnicas de diagnóstico directo en la práctica clínica habitual, su papel sigue siendo impor-

tante en contextos seleccionados. El desarrollo de plataformas multiplexadas automatizadas y el uso combinado con biomarcadores serológicos para atrofia gástrica (como pepsinógenos o gastrina-17) podrían mejorar su rendimiento diagnóstico en estrategias de cribado poblacional para prevención del cáncer gástrico.

Método	Sensibilidad	Especificidad	Confirma erradicación	Comentarios
Urea Breath Test (UBT)	Alta (>90%)	Alta (>90%)	Sí	Requiere preparación
Antígeno en heces (SAT)	Alta	Alta	Sí	Muy útil en pediatría
Serología IgG	Media	Media-alta	No	Infección pasada o presente indistinguible
Serología múltiple	Media-alta	Alta	No	Útil en estudios epidemiológicos

6.3.5. Secuenciación de Nueva Generación (SNG)

La secuenciación masiva de nueva generación (SNG) ha revolucionado la genómica al permitir el análisis rápido y exhaustivo del material genético. A diferencia de los métodos de tradicionales, como la secuenciación Sanger, la SNG puede secuenciar millones de fragmentos simultáneamente, ofreciendo una velocidad, un rendimiento y una precisión sin precedentes. Esta tecnología tiene amplias aplicaciones en la investigación médica, el diagnóstico, la medicina personalizada y muchos otros campos.

La SNG implica los siguientes pasos clave. Las muestras de DNA o RNA se rompen en fragmentos más pequeños. Se añaden adaptadores (secuencias cortas de DNA) a los extremos de estos fragmentos para crear una biblioteca. Los fragmentos de la biblioteca se amplifican mediante PCR para aumentar la cantidad de DNA. Los fragmentos amplificados se secuencian en paralelo, lo que produce millones de lecturas cortas. Herramientas bioin-

formáticas avanzadas alinean estas lecturas cortas con un genoma de referencia, seguido de la identificación de variantes, la anotación y la interpretación.

El uso de la técnica SNG conduce a una caracterización más rápida de los factores de virulencia, lo que puede resultar en mayores niveles de tratamiento personalizado y manejo de las infecciones asociadas a *H. pylori*. La SNG es capaz de responder preguntas como la determinación de factores de virulencia, predicción de resistencia a antibióticos, análisis filogenético y monitorización epidemiológica. La disminución en los costos de secuenciación genética permite su utilización para detectar mutaciones de *H. pylori* en los genes 16S y 23S rRNA, que también se sabe que confieren resistencia a antibióticos.

El enfoque de secuenciación de amplicones 16S rRNA es una herramienta útil para diagnosticar la infección por *H. pylori*, especialmente entre aquellos individuos que presentan histopatología gástrica anormal y resultados negativos utilizando métodos de rutina. La SNG para el gen 16S rRNA tiene alta sensibilidad y especificidad (95-100%) y presenta datos cuantitativos del microbioma que muestran la interacción entre especies y predicción de la resistencia a los antibióticos. Sin embargo, este método tiene algunas limitaciones, ya que no puede distinguir entre bacterias vivas y muertas, y es posible que no separe a *H. pylori* de especies estrechamente relacionadas.

6.4. La resistencia a los antimicrobianos

Debido al aumento de la resistencia a los antimicrobianos de *H. pylori* en todo el mundo y la mayor tasa de fracaso del tratamiento en las clínicas, las pruebas de sensibilidad a los antibióticos (AST) se están volviendo esenciales para estrategias de tratamiento efectivas. El cribado de cepas para su perfil de susceptibilidad a los antibióticos antes del tratamiento es la mejor esperanza para combatir estos niveles crecientes de resistencia a los antibióticos.

Las AST pueden realizarse mediante cultivo directo de biopsias o, alternativamente, mediante genotipificación directa basada en PCR en biopsias o muestras de heces. Las pruebas fenotípicas basadas en cultivo requieren muestras de biopsia frescas, pero las pruebas genotípicas basadas en PCR se pueden realizar en muestras frescas, embebidas en formalina o RUT, o en muestras de heces.

Las pruebas genotípicas moleculares permiten la detección de resistencia a los antibióticos de uso frecuente. La precisión de estos métodos para predecir la resistencia a los antibióticos varía según el antibiótico, favoreciendo la detección de la resistencia a claritromicina y quinolonas. El uso de técnicas moleculares como FISH también puede detectar mutaciones puntuales asociadas con la resistencia a los antibióticos.

Diversos estudios han demostrado que más de la mitad de los casos resistentes a los antibióticos presentaban una alta heterorresistencia de tipo intranicho que a menudo ocurre tanto en las regiones antral como corpórea del estómago. Por lo tanto, se recomienda tomar múltiples muestras y analizar la susceptibilidad molecular los antibióticos de cada muestra de biopsia positiva para *H. pylori* para evitar resultados de falsa susceptibilidad.

6.5. Métodos diagnósticos según condiciones clínicas y edad.

Es esencial tratar a todos los pacientes infectados con *H. pylori*. Esto representa un cambio paradigmático en el enfoque, ya que anteriormente el tratamiento se recomendaba solo a pacientes con síntomas de infección. Por lo tanto, es crucial comprender las limitaciones de los métodos de diagnóstico tradicionales y promover la actualización de los profesionales de la salud en los avances más recientes en el diagnóstico de esta bacteria. Seleccionar la prueba más fiable es crucial para obtener resultados diagnósticos precisos.

Las pruebas no invasivas son preferidas en áreas donde la incidencia de cáncer gástrico es baja, mientras que las pruebas basadas en endoscopia se recomiendan para pacientes que tienen una alta probabilidad de des-

arrollar cáncer gástrico, como aquellos que pertenecen a una región geográfica con una alta incidencia de cáncer gástrico, pacientes mayores de 45 años y pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad.

En pacientes adultos con “síntomas de alarma” y sin antecedentes de cáncer gástrico entre familiares de primer grado, se ha defendido la llamada estrategia de “prueba y tratamiento” (test and treat) para detectar y erradicar *H. pylori*. Una estrategia de prueba y tratamiento es el enfoque más rentable en pacientes con infección por *H. pylori* y dispepsia si la prevalencia en la población es >5%. También se considera válido para adultos menores de 40 años sin síntomas de alarma.

De acuerdo con el informe de la VI Conferencia de Consenso de Maastricht/Flores (2022), en pacientes con dispepsia deben recomendarse pruebas no invasivas. En pacientes >45 años o en presencia de síntomas de alarma, se recomienda el diagnóstico por endoscopia para excluir cambios en la mucosa. Dado la rareza de las complicaciones en la infancia, el diagnóstico de la infección en niños mediante endoscopia se realiza solo cuando el paciente tiene familiares de primer grado con cáncer gástrico y anemia ferropénica refractaria sin causa conocida.

Las pruebas no invasivas, como el SAT o la UBT, podrían ser métodos de elección para los niños con dispepsia y pacientes de edad <45 años sin síntomas de alarma, como anemia, pérdida de peso o antecedentes familiares de cáncer gástrico.

Entre los métodos no invasivos, y debido a su alta precisión, actualmente se recomienda la UBT como el mejor enfoque para el cribado de infección por *H. pylori*. Dado que la edad de los pacientes es un factor importante la ¹³C UBT podría ser una prueba diagnóstica valiosa incluso para niños menores de 6 años si se utiliza después de su validación local para el umbral óptimo.

Las pruebas serológicas también se utilizan con frecuencia con fines epidemiológicos debido a sus rápidos resultados, y a su amplia aceptación por parte de los pacientes. Los casos serológicos positivos deben confirmarse mediante otras pruebas más específicas antes de comenzar la terapia de erradicación.

Dado que las pruebas moleculares se pueden realizar con muestras de biopsia gástrica, jugo gástrico y heces, dichas pruebas son aceptables y demuestran una sensibilidad adecuada en el diagnóstico de la infección en niños. Además, la PCR puede detectar una cantidad muy pequeña de DNA en caso de infección con baja carga bacteriana y demuestra una sensibilidad aceptable en el caso de pacientes que reciben medicamentos IBP.

7. Manifestaciones clínicas y enfermedades asociadas

Se cree que el *H. pylori* evolucionó continuamente dentro del estómago humano cuando la humanidad emigró de África a América y Oceanía. Ha pasado por complejas mutaciones exitosas, ya que está presente únicamente en los seres humanos y se ha adaptado al entorno del estómago.

Aunque afecta a la mitad de la población mundial, unos 4.100 millones de personas, la mayoría de los infectados (el 90%) no se van a enterar que albergan esta bacteria. Es una infección silenciosa que suele contraerse en la infancia, con frecuencia por transmisión de madre a hijo, y la bacteria puede permanecer en el estómago durante el resto de la vida de la persona si no se trata. Se supone que *H. pylori* es útil para la humanidad, ya que ha existido durante mucho tiempo con el ser humano.

Sin embargo, estas bacterias inducen trastornos gástricos graves en el 10% de las personas infectadas. Una vez que alcanza el estómago, se producen síntomas de gastroenteritis aguda, como náuseas, vómitos, dolor epigástrico y acidez estomacal, y el pH del estómago aumenta abruptamente. Si la infección continua después de dos meses puede considerarse como una infección crónica.

La infección por *H. pylori* tiene un gran impacto en la Salud Pública puesto que es responsable de más del 90% de las úlceras duodenales y del 80% de las úlceras gástricas, y es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico y linfoma MALT.

En la mayoría de los casos *H. pylori* se comporta como un colonizador pacífico del estómago. Pero, en cualquier caso, no existe el estado de portador sano. La gastritis se produce siempre por la presencia de la bacteria, que puede derivar en lesiones más importantes, en función de su virulencia y de la genética del paciente.

Las razones por las que la mayoría de los individuos permanecen aparentemente asintomáticos a lo largo de su vida, mientras que otros presentan secuelas clínicas de diversa gravedad, aún no se han dilucidado por completo. Tampoco se han identificado marcadores predictivos bacterianos tempranos, clínicamente útiles, que puedan fundamentar la decisión de prescribir una terapia de erradicación.

Como informó por primera vez Robin Warren, la presencia de *H. pylori* siempre está asociada con inflamación de la mucosa gástrica subyacente, evidenciada por una infiltración de células inflamatorias. La bacteria tiene propiedades únicas para colonizar el epitelio gástrico en un ambiente ácido. La fisiopatología de la infección depende de complejos mecanismos de virulencia bacteriana y de su interacción con el sistema inmunitario del huésped y los factores ambientales.

La colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* induce una respuesta proinflamatoria de las células epiteliales gástricas, que recluta diversas células inmunitarias a la submucosa. La afección resultante es la gastritis crónica-activa. Esta colonización no es una enfermedad en sí misma, sino una afección que afecta al riesgo relativo de desarrollar diversos trastornos clínicos del tracto gastrointestinal superior o trastornos extra gastroduodenales severos. De hecho, la gastritis inducida por *H. pylori* se considera el factor de riesgo más importante para la úlcera péptica y sus complicaciones, así como para el cáncer gástrico.

Aunque en muchos casos esta gastritis crónica será asintomática, la infección evoluciona hacia úlcera gástrica o duodenal en el 10% de los casos, a adenocarcinoma gástrico en el 1-3%, y a linfoma en aproximadamente el 0,001% de los infectados. Se sabe que la aparición de estas patologías está relacionada con la localización y severidad de la gastritis original. Así, las úlceras son más probables en individuos con un patrón de gastritis predo-

minantemente antral, mientras que el cáncer gástrico suele desarrollarse a partir de una gastritis de tipo atrófica con predominio en corpus, de larga evolución. La razón por la cual la infección es casi asintomática en algunos pacientes, mientras que en otros se manifiestan en enfermedades digestivas de diferente gravedad, aún no se comprende completamente. Se cree que intervienen factores genéticos, ambientales, del hospedador y factores de virulencia de la bacteria, que no están presentes en todas las cepas.

Cuatro décadas de intensa investigación sobre los factores de virulencia han revelado muchos aspectos de las relaciones entre la bacteria, la superficie de la mucosa gástrica y la inducción de la enfermedad. La microbiota gastrointestinal y el huésped generan una compleja red de interacciones que trasciende los límites del tracto gastrointestinal, forjando conexiones íntimas con todos los aspectos de la fisiología humana. Actualmente se sabe que estas interferencias están mediadas por señales bioquímicas derivadas de microbios que se absorben en la sangre y circulan por todo el cuerpo humano; por señales derivadas de la microbiota transmitidas por el sistema nervioso entérico al sistema nervioso central; y por las células inmunitarias que perciben las señales microbianas locales en el tracto gastrointestinal y circulan por todo el cuerpo.

La interacción a largo plazo entre *H. pylori* y el huésped causa un cambio fundamental tanto en la bacteria como en el huésped. Es decir, en las interacciones continuas con el huésped, las bacterias son capaces de adaptarse a la condición del huésped mediante mutaciones y reordenamientos del DNA. En el lado del huésped, las variaciones en su respuesta inmunitaria a la presencia crónica de *H. pylori* impactan directamente en la enfermedad gástrica asociada y afectan la producción de ácido gástrico y, por tanto, la densidad y ubicación de *H. pylori*. Esto podría explicar por qué la prevalencia de gastritis por reflujo disminuye en el huésped infectado. Asimismo, las variaciones genéticas entre los seres humanos pueden afectar su susceptibilidad a *H. pylori*.

En este contexto de complejas interrelaciones entre la bacteria y su hospedador, se sabe que la presencia de *H. pylori* afecta significativamente a la microbiota gástrica e intestinal. Se ha sugerido que estos cambios pue-

den influir en la carcinogenicidad del microorganismo, y estar relacionados con las manifestaciones extragástricas que acompañan a la infección en algunos pacientes.

Las pruebas diagnósticas para *H. pylori* no tienen relevancia por sí mismas, sino que deben realizarse para encontrar la causa de una afección subyacente, como la úlcera péptica, o con el fin de prevenir enfermedades, como el cáncer gástrico en los parientes cercanos. En estos casos, un resultado positivo de la prueba justifica el tratamiento, y un resultado negativo puede indicar la necesidad de buscar otros factores etiológicos o medidas preventivas.

Las estrategias de “Test and Treat” (prueba y tratamiento) tienen como objetivo disminuir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la enfermedad gastroduodenal de acuerdo con las directrices de la VI Conferencia de Consenso de Maastricht/Florenia de 2022. En España, la recomendación es llevar a cabo un test para detectar la presencia de la bacteria en determinadas situaciones, como pacientes que tienen antecedentes de primer grado de cáncer gástrico o en pacientes menores de 55 años que presentan síntomas compatibles con la infección, como la dispepsia.

7.1. Gastritis

En el momento en el que se instaura la infección por *H. pylori*, se desarrolla una gastritis aguda, típicamente subclínica o con manifestaciones dispépticas imprecisas, acompañada transitoriamente por hiposecreción gástrica. Los síntomas incluyen dolor epigástrico, náuseas, mareos y síntomas de reflujo gastroesofágico. La respuesta inmune del hospedador no logra eliminar eficazmente la bacteria y conduce al desarrollo de una gastritis crónica, la lesión más característicamente asociada a la infección por *H. pylori*, que se acompaña de hipersecreción ácida y que, clínicamente, se manifiesta como un síndrome dispéptico de tipo no ulceroso. La gastritis atrófica representa, en muchos casos, la fase final de esta gastritis crónica. Los síntomas clínicos asociados son inespecíficos, y se discute si la gastritis atrófica

ya posee características precancerosas, puesto que en un alto número de casos de cáncer gástrico se observan signos de atrofia alrededor del tumor.

La gastritis crónica es una inflamación prolongada de la mucosa del estómago que puede persistir por meses o años, como consecuencia de la respuesta inmunitaria sostenida del huésped, que puede permanecer asintomático o progresar a condiciones más graves. A diferencia de la gastritis aguda, que es de corta duración, la crónica puede causar daño progresivo al revestimiento del estómago.

La colonización por *H. pylori* conduce prácticamente siempre a la infiltración de la mucosa gástrica tanto en el antro como en el cuerpo con neutrófilos y células mononucleares, que consisten en un proceso inflamatorio crónico en todos los individuos infectados. La distribución intragástrica y la gravedad de este proceso inflamatorio dependen de una variedad de factores, como las características de la cepa colonizadora, la genética del huésped y la respuesta inmunitaria. La dieta y el nivel de producción de ácido son de importancia crucial para las enfermedades que pueden derivar de la infección por *H. pylori*.

La gastritis por *H. pylori* es una enfermedad infecciosa

Cuando la colonización se vuelve persistente, existe una estrecha correlación entre el nivel de secreción ácida y la distribución de la gastritis, lo que determina las respuestas hormonales gástricas con cambios dinámicos de la mucosa estomacal. En sujetos con secreción ácida intacta, *H. pylori* en particular coloniza el antro gástrico, donde hay pocas células parietales secretoras de ácido. Este patrón de colonización se asocia con una gastritis con predominio de antro. La evaluación histológica de las muestras de cuerpo gástrico en estos casos revela una inflamación crónica inactiva limitada y un bajo número de bacterias *H. pylori* colonizadoras superficialmente. En este estado, la úlcera duodenal puede desarrollarse fácilmente.

Los sujetos en los que la secreción de ácido está alterada tienen una distribución más uniforme de las bacterias en el antro y el cuerpo, y las bacterias en el cuerpo están en contacto más cercano con la mucosa, lo que conduce

a una pangastritis con predominio del cuerpo. En este estado, la secreción de ácido disminuirá y podría ser una condición para el desarrollo de úlcera o cáncer gástricos cuando las bacterias interactúan continuamente con el huésped. Dado que la condición de predisposición de úlcera duodenal y cáncer gástrico es contradictoria, se sabe que la probabilidad de desarrollo de cáncer gástrico es la mitad en caso de antecedentes de úlcera duodenal.

Durante la conferencia de consenso celebrada en Kioto en 2015, se reevaluó el papel de la gastritis relacionada con *H. pylori*, que actualmente se incluye como enfermedad infecciosa, independientemente de si la afección es asintomática, asociada a síntomas o con otras manifestaciones clínicas. Este nuevo concepto de gastritis por *H. pylori* como enfermedad infecciosa fue implementado en el VI Consenso Maastricht/Florenia, y posteriormente incluida como tal en la 11ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de la OMS, que entró en vigor en febrero de 2022, lo cual conduce a la recomendación de que todos los pacientes infectados deben recibir tratamiento.

Esto representa un cambio de paradigma, ya que la indicación de tratamiento ya no está reservada a pacientes con manifestaciones clínicas de infección. Sin embargo, los escenarios clínicos de las enfermedades relacionadas con la gastritis por *H. pylori* siguen siendo diversos y presentan aspectos específicos que requieren un reexamen crítico.

7.2. Úlceras gástricas (pépticas) o duodenales

Las úlceras gástricas y duodenales se definen como defectos de la mucosa con un diámetro de al menos 0,5 cm que penetran a través de la mucosa muscular. La úlcera gástrica ocurre principalmente a lo largo de la curvatura menor del estómago, en particular, en la transición de la mucosa del cuerpo a la mucosa del antro. La úlcera duodenal suele producirse en el bulbo duodenal, que es la zona más expuesta al ácido gástrico.

En los países occidentales, la úlcera duodenal es aproximadamente cuatro veces más común que la gástrica; en otros lugares, especialmente cuando

la población envejecida aumenta, es más frecuente la úlcera gástrica. En cuanto a la edad, la úlcera duodenal ocurre frecuentemente entre los 20 y 50 años, mientras que la gástrica surge predominantemente en sujetos mayores de 40 años. Ambos tipos de úlcera, gástrica y duodenal, están fuertemente relacionadas con *H. pylori*. En la primera década tras su descubrimiento, aproximadamente el 95% de la úlcera duodenal y el 85% de la úlcera gástrica ocurrieron en presencia de infección por *H. pylori*.

Después de 10 años de instaurarse la infección, se estima que alrededor de un 10% de los pacientes desarrollarán úlcera péptica, en comparación con el riesgo del 1% en la población no infectada. El daño directo al epitelio gástrico y la disrupción de los mecanismos protectores de la mucosa son las principales causas de úlceras gástricas y duodenales en pacientes infectados. Estas úlceras son más frecuentes en el duodeno que en el propio estómago. Las complicaciones graves incluyen hemorragia y perforación.

Con el paso del tiempo, la etiología de la úlcera péptica ha experimentado un cambio significativo. Aunque históricamente la infección por *H. pylori* fue reconocida como la principal causa de esta enfermedad, en la actualidad, el uso extendido de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se ha consolidado como la causa predominante. Este cambio epidemiológico se debe, en parte, a la mejora de la higiene, al envejecimiento de la población, al aumento del uso crónico de AINE, incluido el ácido acetilsalicílico y a la disminución progresiva de la prevalencia de *H. pylori* en muchos países, especialmente en regiones desarrolladas. Además, el riesgo de complicaciones como hemorragia digestiva alta asociada a AINE sigue siendo elevado, lo que resalta la necesidad de una vigilancia clínica estrecha y la implementación de estrategias preventivas, como el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP).

A pesar de las tendencias cambiantes en todo el mundo, *H. pylori* sigue siendo la causa más prevalente de úlcera péptica. Se estima que alrededor de 3.000.000 de diagnósticos de úlcera péptica por año se relacionan con infecciones por *H. pylori* y el 90% de los pacientes con úlceras duodenales y el 70-90% de los pacientes con úlceras gástricas tienen infección por *H. pylori* con variación según las áreas geográficas.

7.3. Linfoma MALT gástrico

La mucosa gástrica normalmente contiene tejido linfoide, pero el linfoma asociado a la mucosa linfoide (Mucosa Associated Lymphoid Tissue, MALT) casi siempre aparece en respuesta a la colonización por *H. pylori*. En más del 90% de los casos este tipo de linfoma aparece en pacientes infectados por el microorganismo. Debido a las controversias diagnósticas y a la relativa rareza de este trastorno, se desconoce su incidencia exacta, pero los linfomas MALT ocurren en menos del 1% de los sujetos infectados.

La erradicación de *H. pylori* puede conducir a la remisión completa en aproximadamente el 60-80% de los pacientes afectados con linfoma MALT, pero alrededor del 10% continúa teniendo signos de enfermedad residual mínima. Del 10 al 35% de los pacientes que inicialmente alcanzan la remisión completa después de la erradicación de *H. pylori*, muestran enfermedad recurrente durante el seguimiento posterior. Dado que estos linfomas pueden desaparecer cuando se erradica *el H. pylori* con antibióticos, la bacteria desempeña un papel importante en la perpetuación de este tumor.

7.4. Cáncer gástrico

Algunos tumores están estrechamente ligados a la infección previa por un microorganismo. Es el caso, entre otros, de los cánceres gástricos, que en gran medida no existirían sin la acción de *H. pylori*.

En 1994, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó la infección crónica por *H. pylori* como un carcinógeno de clase I. La IARC, una agencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), considera un carcinógeno de clase I a aquellas sustancias o exposiciones que son cancerígenas para los humanos, basándose en suficiente evidencia de estudios epidemiológicos. En el caso de *H. pylori*, la evidencia demostró que la infección crónica está asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

Esta clasificación tuvo un impacto significativo en la comprensión y gestión de la infección por *H. pylori*, ya que reconoció su papel importante en la

progresión de enfermedades gástricas y la necesidad de medidas preventivas y terapéuticas para reducir el riesgo de cáncer. A pesar de su disminución mundial, el cáncer gástrico sigue siendo una enfermedad grave a nivel internacional. Actualmente es el quinto cáncer más diagnosticado y la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En 2022 se produjeron más de 1.000.000 de casos nuevos y aproximadamente 768.000 muertes por este motivo, lo que convierte a *H. pylori* en el patógeno cancerígeno más frecuente. En España, según datos de la Asociación Española Contra el Cáncer del año 2023, el cáncer gástrico ocupa el 10º puesto en frecuencia en nuestro país, con una incidencia anual de 7.303 casos, de los que 4.343 fueron varones y 2.960 mujeres. La mortalidad fue de 4.821 personas (66%).

El cáncer gástrico se desarrolla en el contexto de una gastritis predominantemente corporal, atrofia gástrica y una profunda pérdida de la capacidad secretora de ácido que precede al cáncer. El entorno crónicamente inflamado y aclorhídrico se ve exacerbado aún más por una microbiota gástrica proinflamatoria y genotóxica aberrante que impulsa el proceso neoplásico incluso después de la pérdida de la infección por *H. pylori*. De hecho, trabajos experimentales sugieren que el trasplante de la microbiota gástrica de humanos con metaplasia intestinal o cáncer gástrico a ratones libres de gérmenes conduce al desarrollo de cambios gástricos precancerosos.

El riesgo de cáncer gástrico a lo largo de la vida es del 1 al 5% en personas con infección por *H. pylori*, dependiendo de la etnia y los factores ambientales. Algunas poblaciones tienen un mayor riesgo de padecerlo, probablemente debido a factores genéticos, la situación de la vivienda y los hábitos alimentarios, por ejemplo, el mayor consumo de alimentos salados o encurtidos en las poblaciones del este asiático.

Existe una amplia variación geográfica en su presentación. Más de la mitad de los casos se concentran en Japón, Corea y China. Su diagnóstico y tratamiento son parte de estrategias de prevención primaria del cáncer en estos países. También es común en Sudamérica, Europa del Este y algunos países del Oriente Medio y, en cambio, es poco frecuente en Europa, Estados Unidos, Australia y África.

Entre los factores de riesgo más importantes, destaca el bajo nivel socioeconómico y los antecedentes familiares de cáncer gástrico. La alimentación tiene una relación muy estrecha con el cáncer de estómago, y factores como el alcohol, las frutas, las verduras y la ingesta de alimentos salados y picantes han sido objeto de controversia. El tabaco también es otro de los factores, así como el sobrepeso y la obesidad o haber estado sometido a una cirugía estomacal anterior. Existen también factores genéticos o familiares no modificables que son poco frecuentes. Como el mayor peso en los factores de riesgo lo tienen los factores evitables, son importantes los hábitos de vida saludable y una dieta equilibrada.

El pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico depende del estadio del tumor en el momento del diagnóstico inicial, por lo que las tasas de supervivencia a 5 años de los cánceres gástricos tempranos superiores al 90% contrastan notablemente con las de los cánceres gástricos avanzados que alcanzan menos del 50%. Recientemente, investigadores de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC/OMS) analizan el impacto que esta bacteria puede ejercer sobre las cifras globales del cáncer. Los datos del trabajo fueron publicados en julio de 2025, en la revista *Nature Medicine*.

El equipo dirigido por Jin Young Park ha analizado las tasas de incidencia de cáncer gástrico registradas en 2022 en 185 países y los han combinado con proyecciones de mortalidad para cada nación. Según sus estimaciones, 15,6 millones de personas nacidas entre 2008 y 2017 en todo el mundo desarrollarán cáncer gástrico en algún momento de sus vidas y el 76% de esos tumores, unos 11 millones, estarán relacionados con la acción de *H. pylori* si no hay cambios en la prevención de estos tumores. Los datos del trabajo muestran también las cifras estimadas de España: en una población de riesgo de 4,7 millones de personas, se detectarán 58.641 casos de cáncer gástrico, 44.436 de los cuales se deberán a la acción de *H. pylori*.

El trabajo apunta a Asia como el continente que más casos albergará en los próximos años, con 10,6 millones de casos, el 68% del total. Le seguirán la región de las Américas, con 2 millones, África, con 1,7 millones, Europa con 1,2 millones y Oceanía con 0,07 millones. Dos quintos de los casos globales,

unos 6,5 millones, se producirán en dos países que han mostrado ya una alta incidencia de este tipo de tumores, China e India, según los datos del trabajo, que también advierte que regiones que actualmente tienen una incidencia baja, como África, podrían multiplicar por seis los casos registrados en 2022.

Estas cifras podrían reducirse en un 75% con la implementación de estrategias poblacionales de cribado y tratamiento de la bacteria. Por tanto, los esfuerzos para detectar el cáncer gástrico cuando el tumor se encuentra en una etapa temprana pueden reducir la carga socioeconómica general de la enfermedad.

Tradicionalmente, se pensaba que el cáncer gástrico se desarrollaba debido a los carcinógenos dietéticos producidos por las antiguas formas de conservación de alimentos, como el ahumado y la salazón. La opinión actual es que la inflamación crónica en la parte distal del estómago causada por la infección por *H. pylori* da lugar a un aumento de la producción de ácido en la región superior del cuerpo gástrico no infectada, lo que predispone no solo a la aparición de úlceras en la región del cuerpo gástrico, sino también al cáncer de estómago.

El Dr. Gisbert, investigador del área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas del Hospital Universitario de La Princesa, en Madrid señala que *“el vínculo entre H. pylori y el cáncer gástrico es muy estrecho y si se erradicara esta bacteria se podría prevenir un altísimo porcentaje del cáncer gástrico”*. Pero también añade que *“la estrategia activa de búsqueda de la bacteria en personas asintomáticas solo tiene sentido en áreas donde la incidencia del cáncer gástrico es elevada. En países con una incidencia baja, como España, posiblemente esta medida no sería coste-efectiva”*.

7.5. Manifestaciones extragástricas

El descubrimiento de que una de las enfermedades más comunes de la humanidad, la úlcera péptica, tiene una causa microbiana, ha estimulado la búsqueda de microbios como posibles causas de otras enfermedades inflamatorias crónicas. Aunque no hay respuestas definitivas, los datos re-

cientes sugieren claramente que una disfunción por parte del sistema inmunitario humano puede provocar el desarrollo de ciertas enfermedades.

Además de la patología digestiva, la infección por *H. pylori* puede coexistir con otras infecciones entéricas y ha sido relacionada con un incremento en el riesgo de enfermedades extragástricas. Las asociaciones más respaldadas por la evidencia científica se encuentran con la aparición de anemia ferropénica, avitaminosis de B12 y trombocitopenia primaria idiopática. En este último caso, la erradicación de *H. pylori* es un tratamiento rutinario, que logra la mejoría clínica hasta en el 60% de los casos y la remisión total durante periodos superiores a 7 años en el 25% de los pacientes.

Otras enfermedades en las que se ha implicado a la infección por *H. pylori* son la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus, las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, el adenoma y adenocarcinoma de colon, enfermedades oculares como la retinopatía serosa central idiopática y algunas condiciones autoinmunes como tiroiditis, urticaria crónica. También se ha indicado que la infección crónica causada por *H. pylori* podría contribuir a la inflamación generalizada observada en el síndrome de Sjögren.

Se ha sugerido incluso un posible aumento del riesgo de abortos espontáneos e hiperémesis gravídica. Sin embargo, en muchos de estos estudios la asociación estadística es demasiado débil para ser concluyente o hay contradicciones entre sus resultados. Por lo que se conoce hasta el momento, su participación en estas enfermedades es probablemente indirecta, desencadenando fenómenos inflamatorios sistémicos.

Paradójicamente, se ha encontrado evidencia de que la colonización gástrica por cepas de *H. pylori* especialmente virulentas, portadoras del gen *cagA*, supone cierta protección para el posible desarrollo de patologías digestivas como la esofagitis por reflujo, el esófago de Barret o la enfermedad intestinal inflamatoria. También se ha documentado la existencia de una relación inversa entre la infección por esta bacteria y el asma en niños, especialmente en países desarrollados, aunque existen estudios contradictorios en todos estos casos. Sin embargo, aún se está lejos de entender completamente con qué enfermedades se relaciona, cómo interviene exactamente en su desarrollo y cuál es el nivel de riesgo que aporta la infección.

7.6. Relación eje cerebro-intestino con infección por *H. pylori*

El hecho de que solo el 10-15% de los pacientes infectados por *H. pylori* presenten síntomas dispépticos ha hecho que muchos autores sugieran un papel para otros factores individuales, incluido el desequilibrio del sistema nervioso, como un cofactor indispensable en la patogénesis de la gastritis o la enfermedad ulcerosa.

Según se acaba de publicar en la revista *Nature*, el cáncer de estómago utiliza al sistema nervioso para crecer y propagarse. Un grupo de investigadores han visto que el adenocarcinoma gástrico establece conexiones con los nervios sensoriales cercanos y utiliza esos circuitos para estimular el crecimiento y la propagación del cáncer.

Estos argumentos implican que la infección por *H. pylori* puede inducir cambios en la función y morfología del tracto digestivo tanto directamente a través de la liberación de citotoxinas (CagA, VacA) y la activación del proceso inflamatorio como, indirectamente, a través del eje cerebro-intestino. Este eje integra los sistemas nerviosos central, periférico, entérico y autónomo, así como los sistemas endocrino e inmunológico, con funciones gastrointestinales incluida la microbiota gástrica e intestinal.

Como la infección por *H. pylori* causa una inflamación muy activa en el estómago, y se asocia con la regulación positiva de los receptores tipo Toll y la sobreproducción de citocinas, influye indirectamente en el eje cerebro-intestino, de manera similar a otros microorganismos del tracto alimentario. La relación bidireccional entre la infección por *H. pylori* y el eje cerebro-intestino influye tanto en el proceso de contagio como en la reacción del huésped, dando lugar a alteraciones en las funciones cognitivas, la ingesta de alimentos y el apetito y la respuesta inmunológica. Además, *H. pylori* puede alterar la señalización en el eje cerebro-intestino por parte de los mastocitos, el principal efector del eje cerebro-intestino, ya que la infección por *H. pylori* se asocia con un cambio en la infiltración de mastocitos en el tracto digestivo.

Se sospecha que la relación del eje cerebro-intestino con la infección crónica por *H. pylori* induce varios síntomas clínicos debido a:

- cambios en el patrón dietético
- trastorno amnésico y cognitivo; depresión y ansiedad
- alteraciones hormonales, como los péptidos relacionados con el gen de la calcitonina, la gastrina y los neuropéptidos leptina y grelina
- efectos sobre el equilibrio del sistema nervioso autónomo y la reflexión del nervio vago
- movimiento anormal del tracto gastrointestinal
- hipersensibilidad del nervio visceral a estimulantes químicos y mecánicos
- secreción gástrica anormal
- aumento de la permeabilidad intestinal
- efectos sobre la microbiota intestinal

8. Tratamiento

Se han llevado a cabo 5 reuniones sobre el manejo de la infección por *H. pylori* en España, la última de ellas en 2021. La conclusión de esta V Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*, el tratamiento solamente está indicado en pacientes con:

- Úlcera péptica
- Dispepsia no investigada en menores de 55 años
- Pacientes con antecedentes de úlcera péptica que requieren AINE o AAS
- Linfoma MALT gástrico de grado bajo
- Resección quirúrgica o endoscópica de cáncer gástrico
- Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico
- Atrofia de mucosa gástrica o metaplasia intestinal
- Anemia ferropénica de causa no aclarada
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Déficit de vitamina B12 no explicable por otras causas

En cambio, no está indicado el tratamiento en pacientes con:

- Rosácea
- Urticaria crónica
- Necesidad de tratamiento continuado con IBP

8.1. Estrategias de tratamiento

La gastritis por *H. pylori* es una enfermedad infecciosa y todos los adultos con la infección requieren tratamiento para su curación si presentan síntomas clínicos y complicaciones, o para su prevención si presentan riesgo de complicaciones, incluso si son asintomáticos.

El concepto de “bala mágica” de Paul Ehrlich para matar microbios específicos, que utiliza la analogía de una bala disparada desde un arma, golpeando un objetivo específico sin dañar el cuerpo en sí, fue una idea brillante que lo llevó a descubrir las propiedades antimicrobianas de varios compuestos. En 1929, Alexander Fleming descubrió la penicilina, un antibiótico β -lactámico. Este descubrimiento resultó ser un hito en el campo de la terapia antimicrobiana, y poco después se utilizaron muchas otras sustancias antibióticas para tratar las infecciones humanas. Después de la introducción de los anticuerpos para el tratamiento, se creía que era poco probable que se produjera la evolución de la resistencia. Anteriormente, se suponía que la frecuencia de las mutaciones que resultaban en resistencia bacteriana era insignificante. Sin embargo, debido a las circunstancias emergentes, las balas mágicas (antimicrobianos) están perdiendo su magia (actividad antibacteriana), y con el tiempo se han visto resultados más contradictorios y decepcionantes.

La aparición de cepas de *H. pylori* resistentes a los antimicrobianos debido a su uso generalizado es una preocupación importante tras el cribado y la erradicación masiva en individuos asintomáticos. En las bacterias, las balas mágicas pueden perder su eficacia a través de varios mecanismos, como la modificación de los objetivos antibióticos, la degradación enzimática de los agentes antimicrobianos, los sistemas de eflujo de múltiples fármacos, los

cambios en la permeabilidad de la pared celular bacteriana, la adquisición de vías metabólicas alternativas, la sobreproducción de proteínas objetivo y la formación de biopelículas.

Desde su asociación con la gastritis, se han utilizado eficazmente tratamientos combinados con supresores de ácido y múltiples antibióticos para erradicar la infección. Los supresores de ácido son necesarios para aumentar el pH alrededor de las bacterias, lo que les permite ser más activas metabólicamente y, por tanto, más susceptibles a los antibióticos utilizados.

Históricamente, el enfoque más extendido ha sido el uso de dos antibióticos con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), denominado triple terapia. Los antibióticos más utilizados han sido la claritromicina y la amoxicilina o el metronidazol. Inicialmente, la triple terapia fue muy eficaz, con una desaparición completa de la infección en la mayoría de los casos.

Sin embargo, con el tiempo se produjo un mayor número de fracasos del tratamiento y se desarrollaron terapias de segunda línea más avanzadas. Estas incluyeron terapias cuádruples que implicaron la adición de bismuto al inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos que conforman la terapia triple tradicional. El bismuto, al igual que los inhibidores de la bomba de protones, ayuda a que *H. pylori* sea más susceptible a los antibióticos al hacer que el organismo sea más activo metabólicamente y aumentar su pH intracelular. Se ha demostrado que este enfoque de terapia cuádruple tiene una mayor efectividad que la triple, con erradicación en el 90% de los casos.

Sin embargo, paulatinamente han ido surgiendo resistencias a muchos de los antibióticos que se utilizan actualmente en la terapia triple de primera línea de tratamiento, incluyendo metronidazol y claritromicina, donde recientemente se informó que la resistencia primaria y secundaria es mayor del 15% en todas las regiones analizadas en un estudio global y especialmente en ciertas regiones.

La resistencia adquirida a la claritromicina suele deberse a una mutación puntual en el 23S rRNA, mientras que la resistencia al metronidazol es de-

bida a la inactivación del gen *rdxA*, y la menor sensibilidad a las quinolonas la confiere una mutación puntual en la subunidad *gyrA* del gen de la DNA girasa. La resistencia a la amoxicilina, por su parte, es consecuencia de mutaciones en las proteínas de unión a la penicilina.

El papel de las bombas de eflujo parece ser determinante en la resistencia a múltiples fármacos que demuestran cada vez más cepas de *H. pylori*. Estas estructuras se localizan en la membrana plasmática y facilitan el transporte externo de múltiples moléculas. Diversos estudios han descrito numerosos genes codificantes de bombas de eflujo, que se expresan tanto en células planctónicas como en biopelículas, lo que sugiere que estas bombas de eflujo son esenciales para la supervivencia y patogenicidad de *H. pylori*.

Otros enfoques para aumentar las tasas de erradicación del patógeno han implicado el uso de nuevas clases de inhibidores de ácido para aumentar aún más la potencia de los antibióticos que se utilizan en estas terapias. Estudios con vonoprazan, un antiácido potasio-competitivo, en terapia dual o triple han mostrado niveles de erradicación mayores que los observados con los regímenes de terapia triple tradicionales. Fue utilizado inicialmente en Japón en 2015, y aprobado su uso en EE. UU. en 2023.

Este cambio de paradigma en el tratamiento de *H. pylori* fue estimulado en parte por el aumento mundial de la resistencia a los antimicrobianos y por la marcada caída asociada en las tasas de curación con la terapia empírica. La disponibilidad de pruebas de sensibilidad ha hecho que muchas de las pautas de tratamiento actuales sean obsoletas y ha demostrado que también promovieron el uso indebido de los antimicrobianos. En general, la historia y los resultados del desarrollo de pautas de tratamiento de *H. pylori* no son algo de lo que nos debamos enorgullecer especialmente.

La mayoría de las directrices se han basado en análisis retrospectivos de ensayos que individualmente lograron tasas de curación bajas. También tendieron a centrarse en recomendaciones que incluían claritromicina y a hacer caso omiso de los problemas de la creciente resistencia y el papel de los regímenes recomendados como una de las principales causas del uso indebido de antibióticos. A lo largo de los años, las directrices europeas

han fomentado un papel destacado para la claritromicina que persistió mucho después de que se demostrara que ya no era eficaz cuando se administraba empíricamente.

A medida que aumentan los niveles de resistencia a los antibióticos clave, será fundamental garantizar que se considere el perfil de resistencia de las cepas infectantes al decidir qué combinación de antibióticos se usa en el tratamiento.

Una alternativa para contrarrestar el aumento de la resistencia a los antibióticos a nivel mundial sería desarrollar una vacuna eficaz para proteger a los niños contra la infección. Si bien se sabe mucho sobre la respuesta inmunitaria durante la infección en adultos, se ha demostrado que la respuesta inmunitaria en niños es muy diferente, ya que presentan niveles significativamente más bajos de inflamación. Esto puede suponer un reto para obtener una respuesta inmunitaria eficaz en esta cohorte.

A pesar de este reto, se han identificado numerosas vacunas candidatas y se han observado resultados prometedores en modelos murinos, sin embargo, el éxito ha sido menor cuando las vacunas han progresado a ensayos en humanos. Se han probado varias vacunas, algunas de las cuales han generado respuestas inmunitarias eficaces, pero ninguna, hasta la fecha, ha mostrado indicios de erradicación efectiva de la infección.

En el reciente estudio “Análisis coste-efectividad de una vacuna para *H. pylori* en el sur de Europa” realizado por varios investigadores del Servicio de Pediatría del Hospital Clínic Universitari de Valencia, e Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, concluyen que “una vacunación frente a la infección por *H. pylori* administrada en la infancia sería coste-efectiva a largo plazo en un entorno con las características epidemiológicas y económicas del sur de Europa”.

La reciente disponibilidad de pruebas de susceptibilidad para claritromicina (cultivo, secuenciación de próxima generación y PCR en heces) ha provocado que la mayoría de las pautas de tratamiento publicadas, se vuelvan

en gran medida obsoletas, incluidas las pautas de la VI Conferencia de Consenso Maastricht/ Florencia de 2022.

8.2. Terapia triple con IBP (TT-IBP)

Denominada también terapia empírica, basada en la experiencia, sin conocimiento de la causa o naturaleza de la afección. Se utiliza cuando se necesita iniciar el tratamiento de forma rápida y no se dispone de información precisa, como en situaciones de emergencia o cuando se sospecha una infección bacteriana grave.

Ha sido de los tratamientos más comúnmente utilizados para la erradicación de *H. pylori*, que implica la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), como omeprazol (20 mg/12h), junto con claritromicina (500 mg/12 h) y amoxicilina (1 g/24h), durante 14 días. Los medicamentos comúnmente prescritos como IBP incluyen omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol. En ocasiones la claritromicina ha sido sustituida por metronidazol (500 mg/12 h) o levofloxacino (500 mg/12h). A pesar de los avances en los tratamientos, se observa un aumento creciente en los fracasos terapéuticos. La resistencia a los antibióticos, especialmente a la claritromicina y el metronidazol, es la principal causa. La resistencia a la claritromicina ha aumentado del 3% de principios de siglo, hasta el 15-30% de la actualidad en todo el mundo, y las directrices internacionales recomiendan abandonar las terapias basadas en claritromicina si la resistencia de la zona supera el 15%.

En un reciente estudio realizado en Europa sobre 2.852 pacientes sin tratamiento previo durante 5 años, las resistencias a claritromicina, metronidazol y levofloxacino fueron del 25%, 30% y 20%, respectivamente. En Estados Unidos, las cifras alcanzan niveles de 22% de resistencias a la claritromicina, y 69% al metronidazol. En 2017, una lista mundial de prioridades de la OMS califica la infección por *H. pylori* resistente a la claritromicina como una gran amenaza entre las infecciones adquiridas en la comunidad.

El levofloxacin como un componente de la TT-IBP es efectivo en regímenes de primera y segunda línea. Sin embargo, la resistencia al levofloxacin es ahora de hasta un 20% en Europa y un 18% en la región de Asia y el Pacífico. Aunque el levofloxacin no se recomienda como una opción de primera línea, la alta resistencia restringe su uso incluso en regímenes de segunda línea. Se recomienda comprobar su resistencia antes de usarlo en regímenes empíricos de segunda línea.

La resistencia al metronidazol es >25% en la mayoría de las áreas del mundo, pero tiene un efecto menor en la eficacia de la erradicación cuando se usa en regímenes triples o cuádruples debido a la inconsistencia entre los resultados de las pruebas de resistencia *in vitro* y la eficacia clínica y el sinergismo con fármacos coadministrados, en particular bismuto.

Los fracasos del tratamiento con la TT-IBP también se relacionan principalmente con la supresión ácida insuficiente y la adherencia inadecuada a los medicamentos. La supresión ácida con IBP es esencial y tiene como objetivo elevar el pH intragástrico a 6 o más, lo que optimiza la estabilidad, biodisponibilidad y eficacia de los antibióticos. Se muestra un efecto inhibitor del ácido modestamente mayor para los IBP de segunda generación (esomeprazol, rabeprazol). El aumento del pH intragástrico (pH óptimo >6) facilita la replicación bacteriana, lo que incrementa la susceptibilidad de *H. pylori* a los antibióticos. Esto es particularmente importante para la amoxicilina, que es altamente sensible al ácido. La eficacia de los IBP aumenta aún más al duplicar la dosis estándar y siempre debe considerarse si el tratamiento de primera línea falla.

Para superar la adherencia inadecuada, es conveniente instruir cuidadosamente al paciente sobre cómo tomar los medicamentos y cómo proceder en caso de eventos adversos. Al decidir el tratamiento inicial, se deben considerar los antecedentes de alergia a la penicilina, la disponibilidad de pruebas de sensibilidad, la prevalencia local de resistencia a los antibióticos y el historial de terapias de erradicación previas.

CONSENSO SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* 2021

Fármacos, dosis y duración de los tratamientos erradicadores para la infección por *Helicobacter pylori* (HP) adaptado de la V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por HP. Fármacos, dosis y duración de los tratamientos erradicadores de *H. pylori* recomendados

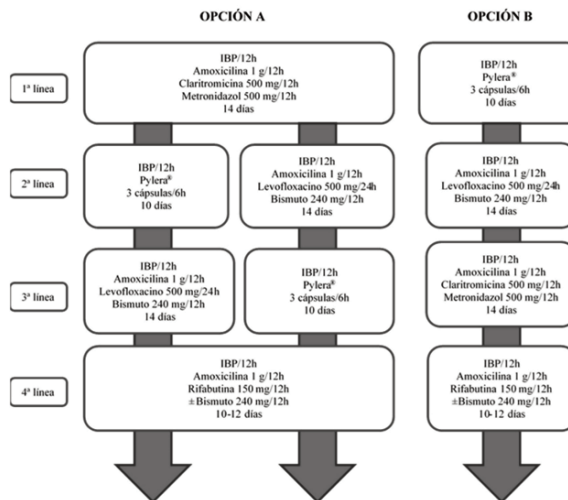
TRATAMIENTO	FÁRMACOS	POSOLOGÍA	DURACIÓN (días)
TERAPIA CUÁDRUPLE SIN BISMUTO (CONCOMITANTE) 1ª OPCIÓN NO ALERGICOS A PENICILINA	IBP AMOXICILINA CLARITROMICINA METRONIDAZOL	Dosis estándar*/12 h 1 g/12 h 500 mg/12 h 500 mg/12h	14
TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO PYLERA® (Pylera cápsulas 140 mg subcitrate de bismuto potasio /125 mg metronidazol /125 mg clorhidrato de tetraciclina) 1ª OPCIÓN EN ALERGICOS A PENICILINA	IBP PYLERA®	Dosis estándar*/12 h 3 cápsulas/6 h ^b	10
TERAPIA CUÁDRUPLE CON LEVOFLOXACINO Y BISMUTO	IBP AMOXICILINA LEVOFLOXACINO SUBCITRATO DE BISMUTO	Dosis estándar*/12 h 1 g/12 h 500 mg/24 h 240 mg/12 h	14
TERAPIA CON RIFABUTINA	IBP AMOXICILINA RIFABUTINA ± SUBCITRATO DE BISMUTO	Dosis estándar*/12 h 1000 mg/12 h 500 mg/24 h 240 mg/12 h	10-12

IBP: inhibidor de la bomba de protones.

* El beneficio de administrar IBP de última generación (rabeprazol o esomeprazol) y la utilización de doble dosis de los mismos no está claramente establecido, a diferencia de lo que ocurría con el tratamiento triple estándar; sin embargo, es probable que estas optimizaciones añadan también beneficios erradicadores a estas pautas terapéuticas.

^b Aunque esta es la dosis incluida en ficha técnica, un estudio reciente basado en los datos del Registro Europeo de *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) sugiere que la dosis de 4 cápsulas/8 h podría tener una similar efectividad y tolerancia.

En la V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* celebrada en 2021 se recomiendan las siguientes pautas erradicadoras: 1) Terapia cuádruple sin bismuto; 2) Terapia cuádruple con bismuto Pylera®; 3) Terapia cuádruple con bismuto y levofloxacino; y 4) Terapia con rifabutina.



Esquema de tratamiento según el Consenso español de 2021.

Algoritmo para el tratamiento inicial y de rescate de la infección por *H. pylori*

Las terapias empíricas, basadas en la experiencia, sin un diagnóstico preciso de la causa de la enfermedad, se introdujeron para superar la resistencia a la claritromicina. Básicamente, el concepto consistía en añadir otro antibiótico, generalmente metronidazol, de modo que el fracaso del tratamiento requería una resistencia dual al metronidazol y a la claritromicina. Esta terapia secuencial resultó eficaz en regiones con alta resistencia a la claritromicina, pero baja resistencia al metronidazol. Sin embargo, cuando se administró a pacientes con resistencia tanto a la claritromicina como al metronidazol, el régimen fracasó. Actualmente existen otros tratamientos alternativos.

8.3. Terapia cuádruple sin bismuto (TQ)

Esta terapia cuádruple sin bismuto (concomitante) consiste en la administración de IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol durante 14 días. Suele ser la primera opción para los pacientes no alérgicos a la amoxicilina. En pacientes alérgicos a la claritromicina se recomienda utilizar bismuto.

La terapia concomitante como una opción empírica de primera línea debe considerarse con cautela en regiones de resistencia a la claritromicina >15% y solo debe usarse si la AST individual o la terapia cuádruple basada en bismuto (TQBi) no están disponibles localmente.

En la V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* celebrada en 2021 se recomiendan las siguientes pautas erradicadoras: Terapia cuádruple sin bismuto, Terapia cuádruple con bismuto Pylera®, Terapia cuádruple con bismuto y levofloxacino, y Terapia con rifabutina.

8.4. Terapia cuádruple con bismuto (TQBi)

El bismuto tiene múltiples propiedades beneficiosas en la curación de la úlcera péptica que incluyen un efecto estimulante sobre la síntesis de prostaglandinas, la inactivación de la pepsina y la unión de los ácidos biliares,

pero, lo más relevante en la erradicación de *H. pylori*, es su efecto bactericida. El subcitrate de bismuto regula positivamente la expresión de genes implicados en el crecimiento y el metabolismo de *H. pylori* e impide la entrada de protones, evitando así la disminución del pH citoplasmático bacteriano. Se sugiere que estos mecanismos hacen que los antibióticos sean más eficaces. Además, el bismuto es un agente protector de las mucosas, ejerce un efecto bactericida sobre *H. pylori* al inhibir algunas de sus enzimas, como la ureasa, la fumarasa, la alcohol deshidrogenasa y la fosfolipasa. El perfil de seguridad a corto plazo del bismuto es excelente y no induce efectos de resistencia a los medicamentos.

La terapia cuádruple basada en bismuto está disponible como componentes individuales o como IBP más una cápsula que contiene todos los componentes antibacterianos, Pylera® (subcitrate de bismuto, metronidazol y tetraciclina) durante 10 días. Tiene una eficacia de erradicación del 90%.

Para los pacientes alérgicos a la penicilina se suele usar un tratamiento cuádruple con bismuto, IBP, doxiciclina y metronidazol. Después de un tercer tratamiento fallido, especialmente en pacientes con úlceras, hemorragias o linfoma MALT, se suele incluir la rifabutina, un antimicobacteriano, con resultados prometedores, en casos con múltiples resistencias.

Debido a la alta prevalencia de resistencia, las terapias que contienen claritromicina o levofloxacino ya no deben usarse de manera empírica y el uso de metronidazol debe restringirse a la terapia cuádruple con bismuto. El resultado del tratamiento siempre debe confirmarse mediante una prueba de curación para proporcionar información sobre el uso continuo de ese régimen como terapia empírica.

En lugares con una alta prevalencia de resistencia a la claritromicina (>20%), se recomienda el tratamiento cuádruple con bismuto durante 14 días como terapia de primera línea. Pylera® en cápsulas ha estado disponible para agilizar el proceso de administración. La tetraciclina, el antibiótico más utilizado en la terapia cuádruple con bismuto, se está volviendo cada vez más popular debido a su eficacia y seguridad.

La TQBi se recomienda como terapia empírica de primera línea, no requiere AST (Test de Susceptibilidad Antimicrobiana), no se ve afectada por la resistencia a la claritromicina y supera la resistencia al metronidazol debido al sinergismo con el bismuto, como lo documenta su eficacia terapéutica consistentemente alta.

8.5. Terapia cuádruple con bismuto y levofloxacin (TQBiL)

La terapia cuádruple con bismuto y levofloxacin consiste en IBP, subcitratato de bismuto (240 mg/12h), amoxicilina (1 g/12h) y levofloxacin (500 mg /24h) durante 14 días.

8.6. Terapia cuádruple con bismuto y rifabutina (TQBiR)

En EE. UU., la segunda opción, tras la TQBi, es la terapia con rifabutina consiste en IBP, subcitratato de bismuto (240 mg/12h), amoxicilina (1 g/12h) y rifabutina (500 mg/24h) durante 10-12 días.

La resistencia a la rifabutina es <1% y la tasa de erradicación de *H. pylori* de los regímenes que contienen rifabutina es del 73%, según un metaanálisis de 2020. Una preparación de rifabutina de liberación retardada, combinada con amoxicilina y omeprazol, obtuvo una tasa de erradicación del 89% y la FDA aprobó su uso como terapia de primera línea en 2019. Fuera de EE. UU., los regímenes que contienen rifabutina se recomiendan solo como terapia de rescate.

Para estos antibióticos, los mecanismos de resistencia se relacionan con mutaciones en genes diana específicos del fármaco (macrólidos y quinolonas) o con la desintoxicación (nitroimidazoles). *H. pylori* puede presentar resistencia a un solo fármaco, a múltiples fármacos o heterorresistencia. Se ha informado que los aislados del antro y el cuerpo difieren hasta en un 15% en AST, lo que puede explicar el fracaso del tratamiento si las muestras de biopsia para AST solo se toman de un único sitio en el estómago.

8.7. Otras Terapias

Los alarmantes incrementos en los porcentajes de resistencia a los antibióticos habituales han aumentado los estudios sobre alternativas terapéuticas, tales como el subcitrate de bismuto coloidal; el vonoprazan; nuevos inhibidores de la ureasa; inhibidores de la motilidad flagelar; bloqueantes de la adhesión al epitelio o incluso nanopartículas capaces de penetrar en la barrera mucosa para depositar los antibióticos. En este contexto, se ha demostrado que el pretratamiento con probióticos desde varias semanas antes de la terapia puede mejorar la tasa de erradicación de *H. pylori* hasta en un 79%.

El vonoprazan es un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB), que pertenece a una nueva clase de inhibidores de ácido, y tienen un efecto más rápido, potente y duradero en la supresión de ácido que los IBP. Además, a diferencia de los IBP, los P-CAB se pueden tomar con o sin alimentos sin afectar a su eficacia.

La terapia triple basada en vonoprazan (TT-V) con claritromicina y amoxicilina en primera línea logró una tasa de erradicación del 92,6% frente al 75,9% con TT-IBP, y del 98% en segunda línea en Japón, que también se confirmó en países occidentales. En los metanálisis en red, esta terapia se clasificó mejor entre todas las terapias empíricas de primera línea actuales, lo que también se confirmó después de la inclusión de un ensayo realizado en países occidentales.

La terapia dual comprende el uso de vonoprazan en dosis de 20 mg y amoxicilina en dosis de 750 mg dos veces al día. En Japón, un lugar con altos niveles de resistencia a la claritromicina, una encuesta reveló que el uso de una terapia dual dio como resultado tasas satisfactorias de erradicación de *H. pylori* y una eficacia clínica integral que fueron comparables con las logradas mediante una terapia triple que incluyó vonoprazan. La terapia dual de dosis alta, que aumenta la dosis y la frecuencia de administración de un fármaco, se ha desarrollado para mejorar aún más las tasas de erradicación de *H. pylori*. Según un metaanálisis reciente, la terapia dual es el tratamiento más eficaz para la infección por *H. pylori* porque causa la menor cantidad de efectos secundarios. Sin embargo, existen algunas discrepan-

cias en estos ensayos con respecto al IBP utilizado, la dosis de los dos medicamentos y el período entre dosis que aún requieren.

Los P-CAB en terapias triples y en combinación dual con amoxicilina, ya utilizados eficazmente en países asiáticos, se convertirán en una opción importante una vez que estén disponibles de forma generalizada y se adapten adecuadamente a las demandas regionales en regímenes de erradicación de primera y segunda línea.

El tratamiento actual en Estados Unidos para la infección por *H. pylori* se basa en las recomendaciones del Colegio Americano de Gastroenterología.

1. Terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, metronidazol y tetraciclina) administrada durante 14 días como primera línea.
2. Terapia con vonoprazan en combinación con amoxicilina y claritromicina, o solo con amoxicilina, como alternativa a los regímenes basados en IBP, mostrando eficacia incluso en cepas resistentes a claritromicina.
3. Terapia con rifabutina y amoxicilina (con o sin bismuto) para segunda o tercera línea debido a la creciente resistencia y efectos adversos.

8.8. La IA personaliza y optimiza el tratamiento para *H. pylori*

El proyecto internacional AIDA (An Artificially Intelligent Diagnostic Assistant for gastric inflammation), liderado y coordinado por la doctora Tania Kanonnikoff del Instituto de Investigación Sanitaria Incliva, del Hospital Clínico Universitario de València, ha dado a conocer en un artículo publicado en *Nature Communications* en julio de 2025, un sistema de inteligencia artificial (IA) capaz de personalizar y optimizar el tratamiento contra *H. pylori*, la bacteria más comúnmente asociada al cáncer gástrico a nivel mundial.

El estudio, basado en datos de más de 45.000 pacientes del Registro Europeo sobre el Manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg), demuestra que el sistema de IA, desarrollado mediante técnicas de aprendizaje por refuerzo (reinforcement learning), mejora la selección del tratamiento óptimo aumentando

significativamente la tasa de erradicación de la bacteria. Las terapias recomendadas por la IA alcanzaron una tasa de éxito del 94,1%, frente al 88,1% de los tratamientos prescritos por médicos que no seguían las recomendaciones del sistema. Estos resultados fueron validados tanto interna como externamente, confirmando su aplicabilidad en entornos clínicos reales.

La herramienta AIDA no solo permitirá un diagnóstico más preciso de la inflamación gástrica precancerosa, sino que también ofrecerá recomendaciones personalizadas para el seguimiento y tratamiento de los pacientes, contribuyendo así a reducir la carga del cáncer gástrico en Europa y en el mundo. El consorcio AIDA está compuesto por 15 centros de excelencia de toda Europa, incluyendo expertos en gastroenterología, inteligencia artificial, gobernanza de datos, salud pública y representantes de pacientes.

8.9. Terapia en Atención Primaria

De todas las indicaciones de tratamiento, la dispepsia es una de las consultas más frecuentes en Atención Primaria (AP). Los síntomas de dispepsia se estiman que están presentes en un 25-30% de la población general. La estrategia test and treat sigue siendo la más rentable para el tratamiento de la dispepsia y para la prevención de úlceras y cáncer gástrico en estos pacientes.

Otra recomendación de indicación de tratamiento de la infección por *H. pylori* en las consultas de AP son los pacientes con necesidad de toma prolongada de AINE y/o AAS, ya que los estudios epidemiológicos muestran que los AINE son factores de riesgo independientes para la úlcera péptica y sus complicaciones. Solo se recomienda investigar y tratar aquellos pacientes con antecedentes de úlcera. La erradicación del *H. pylori* es eficaz para la prevención de la úlcera endoscópica en pacientes que iniciaban tratamiento con AINE, pero carece de efecto en pacientes que ya recibían tratamiento crónico con estos fármacos.

Otras patologías extradigestivas, que también son frecuentes en AP, donde sí está recomendado investigar y tratar la infección por *H. pylori* son la ane-

mia ferropénica de causa no aclarada, la púrpura trombocitopénica idiopática y el déficit de vitamina B12 no explicable por otras causas.

En la V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* celebrada en 2021 se establece, como punto de partida, un aumento de la exigencia en la eficacia de los tratamientos recomendados, que deben alcanzar, o preferiblemente superar, el 90% de curación al ser administrados empíricamente. De este modo, tanto en primera como en segunda línea se recomiendan tratamientos cuádruples con o sin bismuto, generalmente prescritos durante 14 días. Como tratamiento de primera línea se recomienda una pauta cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) o una combinación cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). También se revisan con detalle otras alternativas de tratamiento de rescate.

Algunas de las recomendaciones que se aprobaron fueron:

1. Actualmente, se recomienda que un tratamiento erradicador sea considerado efectivo cuando sea capaz de curar la infección por *H. pylori* en un porcentaje próximo o superior al 90% de los pacientes.
2. Como tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori* se recomienda una pauta cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) durante 14 días, o una combinación cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) durante 10 días como mínimo.
3. En pacientes alérgicos a penicilina se recomienda, de primera línea, una pauta cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
4. No se recomienda asociar probióticos al tratamiento erradicador.
5. Tras el fracaso de un primer tratamiento que incluya claritromicina (triple o cuádruple), se recomienda una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). Otra alternativa es una pauta cuádruple con levofloxacino (IBP, bismuto, amoxicilina y levofloxacino).

6. Tras el fracaso de un primer tratamiento con una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se recomienda una pauta cuádruple con levofloxacino (IBP, bismuto, amoxicilina, y levofloxacino).
7. Tratamiento de rescate en pacientes alérgicos a la penicilina: a) Tras el fracaso de un primer tratamiento triple (IBP, claritromicina y metronidazol), se sugiere emplear una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). b) Tras el fracaso de un tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se sugiere una terapia cuádruple con IBP, levofloxacino, claritromicina y bismuto.
8. Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea con levofloxacino, se recomienda un tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
9. Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se recomienda un tratamiento cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto).
10. Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) y una segunda línea con levofloxacino, se sugiere un tratamiento cuádruple concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol).
11. En los pacientes con úlcera duodenal no complicada que no requieren antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, no se recomienda mantener el tratamiento antisecretor tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.
12. En los pacientes con úlcera gástrica que no requieren antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, se recomienda mantener el tratamiento anti-secretor durante 4-8 semanas tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.

13. En los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas; por tanto, una vez confirmada la erradicación y en ausencia de toma de antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, se recomienda no administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores.

La proliferación de infecciones asociadas a *H. pylori* junto con la amplia disponibilidad de pruebas de sensibilidad ha dado lugar a cambios paradigmáticos fundamentales en el tratamiento de las diversas enfermedades.

La terapia empírica sigue siendo una posibilidad para el tratamiento inicial. El requisito más importante es que cada tratamiento se someta a una confirmación posterior de la curación y que se ofrezcan pruebas de sensibilidad para cada fracaso del tratamiento. Lograr y mantener altas tasas de curación probablemente también requiera que se conserven y recopilen los datos de las pruebas previas y posteriores al tratamiento, preferiblemente a nivel local o regional, por lo que las tasas de curación podrían caer significativamente y no ser reconocidas.

Las principales recomendaciones actuales son:

1. Utilizar la terapia basada en la susceptibilidad siempre que sea posible (basada en cultivos o métodos moleculares).
2. Evitar las terapias triples con claritromicina, metronidazol o fluoroquinolonas a menos que se demuestre que la infección es susceptible a los antibióticos administrados.
3. La terapia debe administrarse durante 14 días.
4. Se debe educar a los pacientes sobre la importancia de completar la terapia y la naturaleza de los efectos secundarios esperados.
5. La curación confirmada debe seguir al tratamiento, preferiblemente con una prueba no invasiva validada localmente, como una prueba de aliento con ¹³C-urea (al menos 4 semanas después) o una prueba de antígenos en heces (al menos 6 semanas después del final de la terapia)-

El uso indiscriminado de antibióticos para erradicar *el H. pylori* también en portadores sanos provocaría graves problemas de resistencia bacteriana a estos importantes fármacos. Por lo tanto, el tratamiento contra *el H. pylori* debería utilizarse de forma restrictiva en pacientes sin enfermedad ulcerosa gástrica o duodenal documentada.

8.10. Efectos sobre la úlcera péptica y el linfoma MALT

La erradicación exitosa de *H. pylori* logra tasas de curación de la úlcera de >90% y no se requiere inhibición ácida continua con IBP para la úlcera duodenal no complicada. La úlcera gástrica, en cambio, requiere inhibición ácida prolongada para la curación y se necesita seguimiento endoscópico para asegurar su curación completa y excluir malignidad gástrica subyacente. El manejo de las úlceras pépticas sangrantes, tanto duodenales como gástricas, requiere atención inmediata controlando y/o restaurando la función cardiocirculatoria y respiratoria y realizando un examen endoscópico diagnóstico de emergencia e intervenciones endoscópicas según protocolos estandarizados.

El tratamiento con IBP se continúa hasta que se documente endoscópicamente la curación completa. La erradicación de *H. pylori* debe iniciarse después de que la fase de sangrado activo esté bajo control y se pueda reanudar la nutrición oral.

Los pacientes con infección expuestos a medicamentos ulcerogénicos, en particular AINE, presentan un mayor riesgo de complicaciones y se benefician de las pruebas y el tratamiento de *H. pylori*.

La erradicación de *H. pylori* es el tratamiento inicial estándar para los linfomas MALT en todos los estadios y logra una remisión a largo plazo del 70-80% en la enfermedad en estadio I. El tratamiento de erradicación en pacientes negativos para *H. pylori*, tras descartar la infección con diagnósticos de rutina, logra la curación en el 30% de los pacientes y, por lo tanto, siempre debe considerarse como un primer paso en el tratamiento.

8.11. Prueba de erradicación

La duración recomendada de la terapia contra *H. pylori* es de 14 días. El plan de tratamiento debe basarse en pruebas de susceptibilidad o en altas tasas de éxito local. Después de tratar a cada paciente, es esencial confirmar el éxito mediante una prueba de curación. Esta prueba también proporcionará una medición indirecta de la resistencia o la susceptibilidad en la población. La detección de *H. pylori* después de la terapia de erradicación requiere especial atención debido a la posible pérdida de sensibilidad de las pruebas en algunos casos. Es importante evaluar la efectividad de la terapia de erradicación para detectar la recurrencia y el fracaso del tratamiento, lo cual es común debido a la resistencia del organismo a múltiples fármacos. La elección de la prueba para evaluar la erradicación de *H. pylori* debe basarse en la baja invasividad y la alta precisión.

Generalmente, se recomienda realizar pruebas para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica o linfoma MALT asociado a esta bacteria, resección de cáncer gástrico temprano o síntomas persistentes. Todas las pruebas para confirmar la erradicación se consideran más precisas cuando se realizan al menos 4 semanas después de finalizar la terapia con antibióticos.

Las pruebas de sangre y heces utilizadas para confirmar la erradicación de la infección deben realizarse al menos un mes después de concluida la terapia de erradicación. Para minimizar los falsos resultados negativos, el paciente no debe tomar antibióticos ni compuestos de bismuto durante al menos un mes antes de la prueba. Es preferible evitar el uso de IBP durante dos semanas. La ventaja de la prueba monoclonal SAT se produce tanto para el diagnóstico temprano de la infección como para la validación de la erradicación de *H. pylori*. No se recomienda el uso de RUT después de la erradicación bacteriana debido a que la sensibilidad disminuye significativamente. Sin embargo, la SAT es una prueba consistente tanto para el diagnóstico como para el control de la erradicación.

La serología no es útil para evaluar los resultados del tratamiento, dado que los anticuerpos contra *H. pylori* pueden permanecer detectables en

suero mucho después de la erradicación, y dando falsos resultados positivos, que provocan un tratamiento innecesario en pacientes que ya no tienen una infección activa o que han completado la terapia de erradicación. Debido a esas tasas de falsos positivos asociadas con las pruebas basadas en anticuerpos, la UBT o la SAT, cuando se solicitan en pacientes con un anticuerpo positivo contra *H. pylori*, pueden tener un doble costo asociado.

Se pueden utilizar pruebas moleculares para evaluar la resistencia antimicrobiana de *H. pylori* tras el segundo o tercer fracaso del tratamiento. Sin embargo, la falta de disponibilidad de cultivos bacterianos y antibiogramas limita el uso de estas pruebas. Según las directrices globales de la Organización Mundial de Gastroenterología, la validación e implementación de pruebas de PCR diagnósticas rápidas y económicas y pruebas de resistencia a los antimicrobianos prometen ser un avance importante en el manejo de la infección por *H. pylori*.

9. Calidad de vida

A pesar de la gran cantidad de estudios sobre el tratamiento de esta bacteria, sorprendentemente pocas investigaciones han medido los resultados de la calidad de vida (CdV). Se han utilizado cuestionarios diferentes para determinar las métricas de la CdV en el espectro de enfermedades asociadas con *H. pylori*, y los resultados han demostrado que su erradicación puede mejorar o empeorar la CdV, lo que puede depender del tipo de tratamiento utilizado.

En un estudio realizado en Japón, se incluyeron participantes para realizar una encuesta sobre la mejora de las medidas de CdV relacionadas con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tras el tratamiento del *H. pylori*.

Las puntuaciones de CdV mejoraron tras el tratamiento y se magnificaron entre los individuos con síntomas graves de reflujo. En otro estudio, se uti-

lizó una encuesta de salud breve de 8 ítems y una escala de frecuencia modificada para los síntomas de la ERGE tras la erradicación del *H. pylori*, y la CdV mejoró independientemente del resultado del tratamiento.

En un estudio realizado en Tailandia con pacientes que sufrían dispepsia funcional se observó que era frecuente la infección por *H. pylori* (23%), la ansiedad (23%) o la depresión (7,5%). Es decir, ciertas condiciones psicológicas coexistían con la dispepsia e influían en la percepción de los síntomas y en la respuesta al tratamiento. Estos hallazgos sugieren que la erradicación podría no solo mejorar la dispepsia funcional, sino también prevenir el desarrollo de cáncer gástrico en algunos pacientes con dispepsia funcional al eliminar el proceso inflamatorio crónico en el estómago.

En el Reino Unido, se realizó un estudio controlado aleatorio de CdV en 39.929 pacientes con dispepsia después de la terapia de *H. pylori* utilizando un cuestionario validado y el índice de bienestar psicológico, y no informó ningún efecto en CdV después de la terapia.

Otros estudios de Europa han llegado a conclusiones diferentes. En un estudio de Hungría, en pacientes con dispepsia funcional, la mejora de CdV dependía de la terapia de *H. pylori*. En un estudio de Croacia, encontró una mejora en CdV de pacientes con dispepsia tan pronto como un mes después del estudio de un año de duración.

Finalmente, en un estudio que examinó las posibles consecuencias perjudiciales de la terapia de erradicación, se informó que los pacientes con úlcera duodenal en quienes la erradicación de *H. pylori* fue exitosa tuvieron mayor probabilidad de desarrollar esofagitis durante el primer año después del tratamiento que aquellos sin erradicación de *H. pylori*; sin embargo, en los dos años posteriores, no hubo diferencia entre los grupos. En conjunto, estos resultados dispares probablemente reflejan diferencias en los regímenes de tratamiento, los sistemas de puntuación de la calidad de vida utilizados, los diversos antecedentes genéticos de las poblaciones hospedadoras y las diferencias en las cepas infectantes.

10. Evolución de la comprensión de la infección a partir del año 2000

El grupo de estudio europeo de *H. pylori* se estableció en 1987, y la primera reunión de Consenso tuvo lugar en Maastricht en 1996. La terapia de 1ª línea recomendada fue la terapia triple durante 7 días.

En el II Consenso de Maastricht, en el año 2000, los familiares de los pacientes con cáncer gástrico fueron incluidos como una nueva indicación importante para el tratamiento. Este es un buen ejemplo del papel pionero de estas conferencias de consenso.

El Informe del III Consenso de Maastricht se elaboró en 2005 y fue publicado en 2007. El tratamiento con amoxicilina o metronidazol sigue siendo el tratamiento de primera elección recomendado en poblaciones con menos prevalencia y resistencia a la claritromicina del 15-20%. IBP-claritromicina-metronidazol es preferible en poblaciones con menos del 40% prevalencia de resistencia al metronidazol.

Se hizo hincapié en la necesidad de erradicar la bacteria en pacientes tratados con IBP a largo plazo. La supresión del ácido favorece la progresión de la preneoplasia gástrica en pacientes infectados. La concienciación de resistencia a la claritromicina (estimación global del 10% en Europa en ese momento) causó preocupación y las terapias triples con IBP fueron más eficaces cuando se prescribían para 14 en lugar de 7 días.

Según el Informe del IV Consenso de Maastricht en 2010, el test de aliento con urea ^{13}C sigue siendo la mejor prueba para diagnosticar la infección. La precisión del diagnóstico de la prueba de antígeno en heces (SAT), es equivalente a la UBT, si se utiliza una prueba monoclonal validada en laboratorio. En áreas de baja resistencia a la claritromicina, se recomiendan tratamientos empíricos de primera línea. El tratamiento cuádruple que contiene bismuto también es una alternativa. Extendiendo la duración del tratamiento triple con IBP-claritromicina de 7 a 10-14 días mejora el éxito de la erradicación en aproximadamente 5%.

El Informe del V Consenso de Maastricht V se elaboró en 2015, y señala que las tasas de resistencia a los antibióticos alcanzaron niveles alarmantes

y las recomendaciones para la terapia triple con IBP fueron firmemente ampliadas a 14 días y la terapia cuádruple con bismuto (TQBi) como opción para el tratamiento de primera línea. Se resaltó la necesidad de confirmar el éxito en la erradicación y se recomendó el uso de la RUT como prueba diagnóstica de primera elección.

En el Informe del VI Consenso de Maastricht elaborado en 2022 se dan una serie de recomendaciones sobre indicaciones, diagnóstico, tratamiento, cáncer gástrico y microbiota intestinal (ver anexo final).

11. Enfoques de tratamiento en una era de aumento de la resistencia a los antibióticos

La gastritis por *H. pylori* es una enfermedad infecciosa y aceptada como indicación para la terapia de erradicación. Las opciones de tratamiento han sido revisadas y adaptadas con éxito con varias opciones para manejar los desafíos actuales de resistencias. Una puede ser la selección de las más efectivos terapias empíricas con componentes del régimen con poca influencia por la resistencia a los antibióticos y con seguimiento de su eficacia. La alternativa más prometedora hará uso de nuevas técnicas moleculares para las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos en biopsias gástricas, jugo gástrico y/o heces para la selección individualizada del régimen de tratamiento óptimo. Una nueva oportunidad es la supresión de ácido más fuerte y consistente garantizada por los P-CAB, que se desarrollará aún más en terapias duales efectivas en combinación con terapias selectivas de antibióticos que conllevan un riesgo mínimo de resistencia.

La actualización de las directrices internacionales hace hincapié en la necesidad de una supervisión regional a la resistencia a antibióticos y la implementación de administración de antibióticos, para garantizar el logro de la mejor cura y evitar los resultados innecesarios, inapropiados o ineficaces. Los antibióticos más preocupantes son la claritromicina y el levofloxacino, y su uso solo está indicado cuando se realiza un seguimiento regular de su baja resistencia a los antibióticos.

Las opciones clínicas para contrarrestar la resistencia a los antibióticos incluyen la directriz de los regímenes de erradicación con TQBi, que muestra una resistencia mínima o nula. Alternativamente, el uso de regímenes que contengan claritromicina debería ser elegido después de la AST individual del paciente.

Un papel importante en la optimización de la gestión de la infección puede atribuirse al Registro Europeo de Gestión de *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) creado en 2013. Este registro recoge datos sobre su manejo de en la práctica clínica en todos los países de Europa. La iniciativa del registro desempeña un papel decisivo en la difusión de directrices y ofrece una importante contribución a la educación de los clínicos. El tratamiento de la infección por *H. pylori* por gastroenterólogos europeos es heterogéneo, subóptimo y discrepante con las recomendaciones actuales. Solo las terapias cuádruples que duran al menos 10 días pueden lograr tasas de erradicación superiores al 90%. Las recomendaciones europeas se están incorporando de forma lenta y heterogénea a la práctica clínica habitual.

Se ha avanzado mucho desde la introducción de los nuevos bloqueadores de ácido competitivos con potasio (P-CAB), en combinación con amoxicilina en un régimen dual tras la alta eficacia que se ha demostrado en Asia. Sin embargo, las combinaciones óptimas de dosis aún no se han explorado completamente.

Los regímenes de rescate, por lo general, se seleccionan en función de la consideración de las terapias que se le han prescrito previamente al paciente, pero que fracasaron. Una opción antibiótica eficaz es la rifabutina, generalmente utilizada para el tratamiento de rescate. En los EE. UU. se ha propuesto como la primera línea de una nueva formulación de fármacos.

También se reserva un papel selectivo para los probióticos (*Saccharomyces boulardii*, cepas específicas de lactobacilos y bifidobacterias) como tratamiento aditivo durante erradicación de *H. pylori* para reducir los efectos adversos y contribuir al aumento de la eficacia de erradicación. La inclusión de probióticos puede en un futuro ser considerado para reducir el desarrollo de genes resistentes a los antibióticos (resistoma) en la microbiota intestinal.

12. Erradicación de la infección y estrategias para la prevención del cáncer gástrico

Un estudio observacional prospectivo realizado en Japón fue el primero en informar que los pacientes que desarrollaron cáncer gástrico eran el 2,9% de los infectados por *H. pylori*, y ninguno de los pacientes no infectados lo desarrolló tras un seguimiento superior a 7 años. Esta exitosa prevención del cáncer gástrico mediante la erradicación de la bacteria está bien establecida y la evidencia actual se recoge en diversas revisiones sistemáticas autorizadas.

El primer estudio que demostró la prevención del cáncer gástrico mediante la erradicación de *H. pylori* se llevó a cabo en 1998 en Hong Kong. Sin embargo, el efecto benéfico solo se observó en los sujetos que no presentaban lesiones preneoplásicas, gastritis atrófica y metaplasia intestinal, en el momento de la erradicación de la bacteria.

Hay argumentos para implementar estrategias de detección y tratamiento en edad adulta temprana en regiones con alto riesgo de cáncer gástrico. Se debe considerar la erradicación *H. pylori* para la prevención del cáncer gástrico en cualquier etapa de la gastritis atrófica, pero la condición persistente de gastritis atrófica implica un seguimiento endoscópico obligatorio a intervalos regulares.

En Europa, los estudios y experiencia en la prevención del cáncer gástrico y erradicación de *H. pylori* están rezagados con respecto a las iniciativas en países asiáticos. Sin embargo, diversos estudios financiados por la Unión Europea se están poniendo al día para la implementación del cribado de *H. pylori* y tratar la prevención del cáncer gástrico también en Europa.

Un reciente concepto atractivo dirigido a la prevención del cáncer gástrico es el enfoque basado en la familia en China, donde, en caso de que un miembro sea infectado (sujeto índice), el resto de los miembros de la familia deben hacerse la prueba y, si están infectados, deben someterse a un tratamiento (sin embargo, el tratamiento no debe realizarse en la infancia de acuerdo con el consenso internacional). Esto ofrece nuevas áreas de alto riesgo de cáncer gástrico. En países occidentales, prevemos una estrategia

rentable para prevención del cáncer gástrico y de colon con un método con cribado combinado de la infección por *H. pylori*.

En un estudio reciente, el tratamiento de ratones infectados con *H. pylori* con dimetil-oxaliglicina, un inhibidor de la prolil hidroxilasa que estabiliza el HIF1 α , (factores inducibles por hipoxia que se expresan ampliamente en los cánceres humanos) resultó en la atenuación de la virulencia mediada por Cag y la supresión de las respuestas proinflamatorias del huésped. El desarrollo de estos enfoques podría conducir a nuevas estrategias terapéuticas en humanos y limitar el desarrollo del cáncer gástrico.

13. Manejo de la infección en niños y adolescentes

Pautas conjuntas actualizadas de ESPGHAN y NASPGHAN para el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en niños y adolescentes.

Las guías internacionales para niños y adolescentes de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) y la norteamericana (NASPGHAN) publicadas en 2024, señalan que:

1. El objetivo principal de la investigación clínica de los síntomas gastrointestinales es determinar la causa subyacente de los síntomas y no únicamente el diagnóstico de *H. pylori*.
2. Se deben realizar pruebas de *H. pylori* en niños con úlceras gástricas o duodenales o erosiones, y si se identifica una infección por *H. pylori*, se debe administrar tratamiento y confirmar su erradicación.
3. No aconsejan pruebas diagnósticas para la infección por *H. pylori* en niños con dolor abdominal funcional salvo que existan otras indicaciones clínicas.

Solamente se debe considerar el diagnóstico de *H. pylori* en niños con úlcera péptica confirmada (especialmente duodenal) o con síntomas gastrointestinales persistentes con signos de alarma. Por tanto, el abordaje diagnóstico debe centrarse en descartar causas funcionales o estructurales

más probables, reservando la detección de *H. pylori* únicamente para situaciones clínicamente justificadas, como úlcera péptica confirmada o presencia de signos de alarma gastrointestinales.

Debido al aumento de la resistencia a los antibióticos, la erradicación de la infección se enfrenta a desafíos cada vez mayores y, por lo tanto, se requiere el desarrollo de nuevas terapias. En adultos, los PCAB han demostrado eficacia en ensayos de erradicación, particularmente en Japón, y se esperan ensayos que evalúen su eficacia en regímenes de erradicación en niños. Aunque hubo un gran entusiasmo por los estudios iniciales que identificaron una vacuna potencialmente exitosa en niños, no hubo más estudios sobre la prevención primaria en niños durante este período de revisión. Por lo tanto, el desarrollo de una vacuna protectora contra la infección por *H. pylori* debe ser una prioridad. En la era de las nuevas vacunas de mRNA, el desarrollo de una vacuna eficaz para proteger a los niños contra la infección por *H. pylori* parece más cercano a la realidad.

La infección por *H. pylori* afecta significativamente a la microbiota gástrica e intestinal en adultos, pero aún no se ha caracterizado la importancia de este cambio en la microbiota. Durante el período de revisión actual, no hubo pruebas suficientes para establecer conclusiones específicas con respecto al efecto de la infección por *H. pylori* en la microbiota gástrica en los niños. Sin embargo, con un mayor conocimiento sobre la microbiota gástrica, puede ser factible un enfoque personalizado para manipular el microbioma para disminuir las complicaciones de la infección, y tal vez mejorar la erradicación y disminuir los efectos secundarios.

En adultos, se acepta que la gastritis por *H. pylori* es una enfermedad infecciosa y que la infección debe tratarse independientemente de los síntomas debido a posibles consecuencias graves como cáncer gástrico. Se han implementado o considerado exámenes de detección masivos en áreas con alta carga de cáncer gástrico. Sin embargo, en la niñez, la infección por *H. pylori* rara vez causa complicaciones. Además, existe una creciente evidencia de un papel de la infección por *H. pylori* en la reducción del riesgo de algunas afecciones crónicas como el asma y las alergias. El advenimiento de técnicas más sofisticadas para evaluar el proteoma, así como algoritmos

de aprendizaje automático, puede conducir a la identificación de biomarcadores, que determinen qué niños infectados necesitan terapia de erradicación, debido a un mayor riesgo de complicaciones como cáncer gástrico más adelante en la vida.

14. Perspectivas para el mañana

Una visión para el futuro es proporcionar un estómago sano libre de *H. pylori* a todas las personas. Es poco probable que la incidencia disminuya hasta el punto de que la bacteria desaparezca espontáneamente en un plazo de tiempo previsible. Por lo tanto, debe seguir considerándose una estrategia de prueba y tratamiento para toda la población. Esta estrategia podría conferir un beneficio para la salud, con la prevención de complicaciones relacionadas con esta bacteria, en un número considerable de personas.

Sin embargo, las limitaciones logísticas, los sustanciales costos de salud y los riesgos relacionados con el uso masivo de antibióticos con el temor de agravar la resistencia a los antibióticos serían desventajas. Por lo tanto, la identificación de individuos y subconjuntos de la población con un riesgo superior al promedio de cáncer gástrico debe ser, por ahora, el objetivo principal en las estrategias de prevención. Este es el caso de los familiares de primer grado con cáncer gástrico y las poblaciones en regiones del mundo con alta incidencia de cáncer gástrico. Este enfoque está respaldado por una relación coste-efectividad favorable y recomendado por informes y directrices de consenso de expertos.

Una nueva propuesta para el manejo integral intrafamiliar de *H. pylori* para regiones con alta prevalencia de *H. pylori*. Aconseja proceder activamente con estrategias de prueba y tratamiento en miembros de la familia que viven en el mismo hogar que el paciente índice diagnosticado, basándose en la lógica de la propagación intrafamiliar predominante de la infección, principalmente en la infancia.

La resistencia a los antibióticos, con su drástico aumento, exige nuevos fármacos antimicrobianos que puedan actuar específicamente sobre *H. pylori* y evitar los efectos de resistencia cruzada. El subcitrate de bismuto coloidal sigue siendo un candidato, con un efecto bactericida directo al inducir la hinchazón celular, la vacuolización, la degradación estructural e impide que la bacteria se adhiera al revestimiento del estómago. Por ahora, el bismuto tiene la limitación de tasas de curación <20% si se utiliza como monoterapia.

La ureasa es un factor esencial para la supervivencia de *H. pylori* en el ambiente gástrico ácido, produciendo amoníaco y dióxido de carbono para neutralizar el entorno ácido. Sin embargo, la ureasa es una diana compleja compuesta por dos subunidades con 12 sitios activos. El desarrollo de un fármaco capaz de bloquear la rápida entrada de urea en la bacteria, podrían ofrecer una solución para inhibir su actividad.

La inhibición de la motilidad mediante el bloqueo de la función flagelar podría ser digna de consideración como un objetivo terapéutico. Se sabe que la interrupción de un gen que codifica la cardiolipina sintasa de la cepa G27, mostrada *in vitro*, puede abolir la biosíntesis del flagelo.

Además, la interferencia con las proteínas de la membrana externa que confieren adhesión a los glicanos, mucinas o mucosa gástrica del huésped, como BabA y SabA, puede perjudicar la supervivencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica. Una nanomedicina antiadhesiva, compuesta de nanopartículas de la membrana externa que imitan a *H. pylori*, podría competir con la bacteria y reducir su adhesión a las células epiteliales gástricas.

Otro enfoque es aumentar la penetración de fármacos en la capa de moco gástrico, que incluye las capas de moco débil y firmemente adherente. Las partículas mucoadhesivas convencionales, por lo general, se unen solo a la capa débilmente adherente y se mueven fácilmente corriente abajo hacia el lumen durante la peristalsis. Algunas nanopartículas poliméricas pueden penetrar en la capa de moco firmemente adherente. Por lo tanto, la administración de antibióticos selectivos u otros agentes contra *H. pylori* puede volverse más efectiva a través del desarrollo de nanopartículas poliméricas.

H. pylori es un organismo microaeróbico y susceptible al aumento de los niveles de oxígeno, por lo tanto, la administración de nanopartículas que incluyen oxígeno en la capa de moco gástrico podría también hacer vulnerable a la bacteria.

Además, la investigación actual aborda múltiples aspectos de la interacción de la bacteria con el microbioma gastrointestinal e influirá decisivamente en la investigación futura. La propiedad exclusiva de *H. pylori* de colonizar e infectar la mucosa gástrica afecta la biodiversidad de otras bacterias gástricas y su papel en la mejora o mitigación de la inflamación gástrica; esto necesita ser explorado más a fondo. *H. pylori* domina la comunidad asociada a la mucosa en el estómago, pero es menos influyente en la composición de las comunidades bacterianas en el jugo gástrico. En individuos con infección, e incluso después de la erradicación, la composición microbiana del estómago depende de la extensión del daño de la mucosa gástrica previamente inducido por *H. pylori* y la acidez gástrica.

En pacientes con gastritis atrófica, los grupos bacterianos que incluyen *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Parvimonas*, *Prevotella*, *Rothia* y *Granulicatella*, con potencial carcinogénico se vuelven predominantes, mientras que el probiótico *Faecalibacterium prausnitzii* ha desaparecido. El desarrollo de probióticos específicos en la dirección de antagonizar grupos carcinógenos en pacientes con gastritis atrófica después de la erradicación de *H. pylori* servirá a un propósito importante. Será un punto adicional de interés para entender el papel de las bacterias transportadas en la saliva y transitando el estómago y si, en ausencia de *H. pylori*, algunas de ellas se vuelven candidatas para la resiliencia y explican la entidad de la gastritis *H. pylori*-negativa. El papel contribuyente de las bacterias en el desarrollo de gastritis severa en cáncer gástrico se muestra en experimentos con animales y humanos, y se esperan más conocimientos en esta área. Se debe continuar el desarrollo de vacunas y las lecciones de fracasos anteriores ayudarán en nuevos enfoques.

Se deben realizar estudios de campo tras la identificación de vacunas candidatas eficaces. Una vacuna con fines preventivos y terapéuticos podría considerar múltiples epítomos para dirigir la respuesta inmunitaria hacia

funciones esenciales de *H. pylori*, como la adherencia, la proliferación y la supervivencia de las células epiteliales en el nicho gástrico específico. La evidencia preliminar muestra que la bacteria reduce la eficacia del tratamiento, con inhibidores de puntos de control inmunitarios en enfermedades malignas. Si estos hallazgos se confirman en investigaciones posteriores, una estrategia de prueba y tratamiento para *H. pylori* podría convertirse en un requisito antes de iniciar inmunoterapias en enfermedades oncológicas. Los mecanismos inmunitarios implicados en este fenómeno merecen una mayor exploración.

En el ámbito del diagnóstico, los avances tecnológicos ofrecen endoscopias de alta definición de imagen, cromoendoscopia virtual e inteligencia artificial. Esto mejorará aún más la evaluación de la gastritis para el reconocimiento precoz de anomalías de la mucosa y la detección precoz de lesiones de alto riesgo. Hallazgos endoscópicos complementados con sistemas de estadificación histológica y con la integración de las características moleculares permiten ser incorporados en algoritmos para estrategias de prevención y contribuir al progreso científico sobre el terreno.

Preguntas importantes que aún no podemos responder sobre *H. pylori* son cómo se transmite el organismo de persona a persona, cómo exactamente logra establecer una infección crónica, por qué la mayoría de las personas tienen una infección asintomática mientras que otros desarrollan una enfermedad grave, si es posible desarrollar una vacuna para humanos que no pueden erradicar esta infección crónica de forma natural y, de ser así, quién debería recibir dicha vacuna. La importancia de futuros estudios se ve subrayada por el problema de la resistencia a los antimicrobianos y la necesidad de terapias alternativas.

15. Resumen

H. pylori causa la infección bacteriana que más personas padecen en el mundo, unos 4.000 millones de infectados, lo que supone una carga muy significativa para los sistemas sanitarios. Es una bacteria que parece haber

coevolucionado con los humanos durante unos 100.000 años, desde que estos emigraron por primera vez de África. Esta bacteria, que suele adquirirse en la infancia, produce una infección crónica en el estómago donde, de forma progresiva, va lesionando las capas protectoras de la superficie gástrica. A través de este mecanismo puede causar multitud de enfermedades, desde la gastritis crónica asintomática, la dispepsia (molestias abdominales), úlceras de estómago y duodeno, hasta el cáncer gástrico.

H. pylori se describió por primera vez en la literatura médica hace más de 100 años. Sin embargo, su identificación formal no ocurrió hasta 1982 cuando los doctores Barry Marshall y Robin Warren dilucidaron el papel de *H. pylori* en la gastritis y las úlceras pépticas y compartieron el Premio Nobel de 2005 por su descubrimiento histórico.

Su descubrimiento supuso un gran avance para la medicina digestiva y la curación de los pacientes con úlcera péptica. Sin embargo, y aunque es una bacteria que se puede tratar con antibióticos habituales, es difícil de eliminar y requiere el uso de combinaciones de 3-4 fármacos. Tras el Consenso de Kioto sobre gastritis 2015, la infección por *H. pylori* es una entidad que actualmente se incluye como enfermedad infecciosa, y esto conduce a la recomendación de que todos los pacientes infectados deben recibir tratamiento.

Las guías de consenso evalúan, cómo se pueden identificar los distintos escenarios clínicos, qué pruebas son más adecuadas y qué medidas terapéuticas se pueden adoptar para obtener la mayor eficacia, con el fin de curar la gastritis y la úlcera péptica, así como prevenir el cáncer gástrico y otras complicaciones. El tratamiento erradicador de *H. pylori* representa un desafío en medicina por el incesante aumento de las resistencias bacterianas y la continua demanda en las pruebas de susceptibilidad antibiótica que utilizan nuevas tecnologías moleculares para ayudar en la mejor selección de las terapias de primera línea y de rescate.

La infección por *H. pylori* ha sido objeto de numerosos **cambios paradigmáticos** en su diagnóstico, tratamiento y seguimiento en las últimas décadas, generando avances significativos, abordando desafíos como la resistencia antibiótica y mejorando la precisión diagnóstica.

En relación con el **diagnóstico** se han desarrollado kits de PCR rápidos y económicos que permiten detectar la presencia de *H. pylori* y determinar su resistencia a antibióticos específicos, facilitando la personalización del tratamiento. También se están utilizando pruebas no invasivas mejoradas; aunque las pruebas de aliento y de antígenos en heces siguen siendo fundamentales, se están optimizando para ofrecer mayor precisión y rapidez en la detección de la bacteria.

Antes, la endoscopia con biopsia y prueba rápida de ureasa eran los métodos estándar, y también se utilizaban cultivos microbiológicos y pruebas histológicas, pero eran costosas y requerían personal especializado. Ahora se han popularizado las pruebas no invasivas, como la del aliento con urea marcada con ^{13}C y la detección de antígenos en heces, debido a su alta sensibilidad y especificidad. Se han desarrollado pruebas serológicas más avanzadas, aunque su uso es limitado para detectar infecciones activas. La PCR para la detección de *H. pylori* y resistencia a antibióticos en biopsias y heces ha mejorado la precisión en casos de resistencia antibiótica.

En relación con el **tratamiento**, se emplean nuevas terapias genéticas personalizadas que permiten adaptar los tratamientos según la resistencia antibiótica específica del paciente, mejorando las tasas de erradicación.

Confirmada la presencia, se erradica con una mezcla de 3 antibióticos o 2 antibióticos y bismuto (para esquivar la resistencia que está aumentando) junto con una alta dosis de IBP, con una duración entre 10 y 14 días. Los IBP son una parte fundamental del tratamiento, porque al disminuir la acidez del estómago hace más vulnerable a la bacteria.

Se están evaluando nuevas combinaciones terapéuticas aplicando regímenes terapéuticos alternativos, como la terapia cuádruple con bismuto y combinaciones que incluyen nuevos agentes, para superar la resistencia creciente a antibióticos tradicionales. Se están desarrollando sistemas basados en **inteligencia artificial** para personalizar las recomendaciones de tratamiento, analizando grandes volúmenes de datos clínicos y optimizando la selección terapéutica. Recientemente se exploran terapias innovadoras basadas en el uso de nanopartículas y robots guiados magnéticamente para administrar tratamientos fototerapéuticos directamente en el

estómago, ofreciendo alternativas prometedoras frente a cepas resistentes. La manipulación de la microbiota gástrica mediante probióticos y prebióticos está siendo estudiada como una estrategia para modular la inflamación y mejorar la eficacia de los tratamientos.

El desarrollo de vacunas sigue siendo un desafío debido a la complejidad de la respuesta inmune y la variabilidad genética de la bacteria. Los enfoques actuales incluyen vacunas basadas en proteínas recombinantes y subunidades con factores de virulencia como CagA y VacA.

La secuenciación de cepas específicas está facilitando el desarrollo de terapias dirigidas y diagnósticos más precisos. Además, las tecnologías de edición génica como CRISPR-Cas9 tienen el potencial de eliminar selectivamente *H. pylori*.

El factor que más influye en la eficacia del tratamiento es precisamente su cumplimiento, por ello se recomienda invertir tiempo en explicar muy bien al paciente los efectos secundarios del tratamiento, que los hay, y enfatizar, “que debe tener paciencia y resistir porque después desaparecen”. Un mes después de concluido el tratamiento, hay que repetir la prueba para confirmar que la infección ha desaparecido. Pero superar la infección no confiere inmunidad.

En relación con el **seguimiento** y evaluación de la erradicación y prevención de recaídas, antes no se realizaba seguimiento rutinario tras el tratamiento, salvo en pacientes con úlceras gástricas o antecedentes de cáncer gástrico, mientras que ahora se recomienda comprobar la erradicación 4-6 semanas después del tratamiento con pruebas no invasivas (test del aliento o antígenos en heces), y se sugiere seguimiento más estricto en pacientes de alto riesgo (úlceras, dispepsia persistente, antecedentes familiares de cáncer gástrico). Además, se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de cáncer gástrico, especialmente en poblaciones con alta incidencia.

El manejo de la infección ha evolucionado con el uso de pruebas diagnósticas más accesibles, terapias personalizadas basadas en la resistencia antibiótica y estrategias de seguimiento más rigurosas. La tendencia actual

es hacia un enfoque más eficaz, individualizado y preventivo, con el objetivo de reducir las complicaciones asociadas a la infección.

La lucha contra *H. pylori* se beneficia de innovaciones constantes en diagnóstico y tratamiento, enfocadas en superar la resistencia antibiótica y mejorar la atención personalizada al paciente. *H. pylori* sigue siendo un desafío médico y científico debido a su capacidad para persistir en el huésped, causar diversas enfermedades y desarrollar resistencia antimicrobiana. A pesar de los avances en el tratamiento y diagnóstico, se requieren enfoques integrados que incluyan la vigilancia epidemiológica, el desarrollo de nuevas terapias y el diseño de vacunas efectivas para reducir la carga global de esta infección.

Un grupo multidisciplinar en *H. pylori*, constituido por 41 expertos pertenecientes a 29 países, ha participado en la actualización de las guías de práctica clínica en el *VI Maastricht/Florence Consensus Report*, recientemente publicadas en la revista Gut (Ver Anexo) de gran impacto y prestigio en el área de digestivo. Muchas de las recomendaciones terapéuticas se han basado en los resultados del Registro Europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg).

ANEXOS

Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence Consensus Report

INDICACIONES

1. La infección por *H. pylori* siempre causa gastritis, independientemente de los síntomas o complicaciones.
2. *H. pylori* es un patógeno gástrico. La gastritis causada por *H. pylori* es una enfermedad infecciosa.
3. La prueba y el tratamiento son una estrategia adecuada para la dispepsia no investigada.
4. La endoscopia no es necesaria en la investigación inicial de la dispepsia en áreas de baja prevalencia de *H. pylori*.
5. La gastritis por *H. pylori* se asocia con un aumento, una disminución o ningún cambio general en la secreción ácida en el estómago.
6. En general, la erradicación de *H. pylori* es superior al placebo o a la terapia supresora de ácido para el alivio a largo plazo de la dispepsia, pero la magnitud del beneficio es pequeña.
7. Es necesario excluir la gastritis por *H. pylori* antes de poder realizar un diagnóstico confiable de dispepsia funcional.
8. El uso de aspirina o AINE aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica y sus complicaciones en sujetos infectados por *H. pylori*.
9. Se recomienda realizar pruebas y tratamiento a los pacientes de alto riesgo que ya toman aspirina a largo plazo. Se recomienda realizar pruebas y tratamiento de *H. pylori* a los pacientes que no han recibido tratamiento con AINE a largo plazo. Aquellos con alto riesgo pueden necesitar tratamiento adicional con IBP.

10. No hay evidencia que sugiera que los anticoagulantes (cumarinas, antagonistas directos orales y de la vitamina K) aumenten el riesgo de sangrado en pacientes con infección por *H. pylori*.
11. El tratamiento a largo plazo con IBP altera la topografía de la gastritis por *H. pylori*.
12. La erradicación de *H. pylori* mejora la gastritis en usuarios de IBP a largo plazo.
13. Se recomienda la erradicación de *H. pylori* en pacientes con anemia ferropénica inexplicable, púrpura trombocitopénica idiopática y deficiencia de vitamina B12.
14. La erradicación del *H. pylori* es el tratamiento de primera línea para el linfoma MALT gástrico localizado de bajo grado. La terapia de erradicación del *H. pylori* también se recomienda para casos sin evidencia de infección y puede brindar beneficios incluso para la enfermedad en estadios más avanzados.
15. Se ha asociado positiva y negativamente a *H. pylori* con algunos trastornos extra gastroduodenales. Sin embargo, la causalidad de estas asociaciones no ha sido definitivamente demostrada.
16. La pandemia de COVID-19 ha afectado negativamente al manejo de las enfermedades relacionadas con *H. pylori*.

DIAGNÓSTICO

1. En pacientes dispépticos jóvenes (menores de 50 años) sin riesgo específico y sin síntomas de alarma, se recomienda realizar pruebas no invasivas para la infección por *H. pylori*.
2. En pacientes dispépticos mayores de 50 años es necesaria la endoscopia digestiva alta. La serología funcional puede considerarse como herramienta diagnóstica complementaria.

3. Cuando esté indicada la endoscopia, se debe: i) aplicar las mejores tecnologías disponibles; ii) incluir la toma de muestras para biopsia. Las muestras de biopsia, obtenidas de acuerdo con protocolos validados, deben permitir el diagnóstico etiológico y la estadificación de la gastritis. También se deben tomar muestras de cualquier lesión focal.
4. La prueba de UBT sigue siendo una herramienta importante para el diagnóstico antes y después de la terapia de erradicación. El ácido cítrico es un componente esencial del protocolo.
5. La prueba de antígeno monoclonal en heces, si está debidamente validada, es una prueba adecuada antes y después del tratamiento de *H. pylori*.
6. La serología funcional gástrica (niveles de pepsinógenos I-II y gastrina), los anticuerpos anti-*H. pylori*, el factor anti-intrínseco y los autoanticuerpos anti-células parietales pueden proporcionar información clínicamente valiosa sobre la probabilidad de atrofia de la mucosa gástrica, incluida su etiología.
7. Los métodos moleculares (en particular, PCR en tiempo real, secuenciación del genoma completo y PCR digital) permiten detectar mutaciones de *H. pylori* asociadas con resistencia a claritromicina, levofloxacino, tetraciclina y rifampicina.
8. Las biopsias gástricas recuperadas de las pruebas rápidas de ureasa (RUT) se pueden reutilizar para pruebas moleculares por PCR.
9. Se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad a la claritromicina, si está disponible mediante técnicas moleculares o cultivo, antes de prescribir cualquier terapia que contenga claritromicina.
10. En el seguimiento a corto plazo posterior a la erradicación (4 a 6 semanas), no se deben utilizar antibióticos ni bismuto para permitir una prueba óptima de *H. pylori*. Los inhibidores de la bomba de protones deben suspenderse 14 días antes de la prueba.

11. Las pruebas de anticuerpos IgG séricos contra *H. pylori* pueden servir como prueba de detección en situaciones clínicas específicas.
12. La atrofia de la mucosa gástrica se define como la “pérdida de glándulas nativas”. La atrofia es el principal determinante del riesgo de cáncer gástrico no hereditario evaluado mediante endoscopia e histología, y puede evaluarse de manera complementaria mediante serología gástrica.
13. La evaluación histológica de la atrofia debería dar como resultado una estadificación concluyente de la gastritis (OLGA/OLGIM), que clasifica de manera uniforme el riesgo de cáncer específico del paciente.
14. En la gastritis negativa a *H. pylori* (primaria o posterior a la erradicación), la gastritis autoinmune sospechada clínicamente requiere la realización de pruebas de gastrina, índice de pepsinógenos y autoanticuerpos contra el factor intrínseco y las células parietales. Los factores clínicos y la serología funcional pueden justificar la necesidad de una evaluación endoscópica/biopsia.
15. Actualmente, ningún ensayo a gran escala ha aportado evidencia de que los biomarcadores moleculares puedan predecir de forma fiable el riesgo de cáncer gástrico no hereditario (es decir, no sindrómico).
16. En pacientes erradicados de *H. pylori*, la gastritis de estadio bajo, evaluada adecuadamente mediante endoscopia/histología, solo requiere seguimiento clínico.
17. Después de la erradicación exitosa de *H. pylori*, los pacientes con gastritis en estadio alto (III-IV) y/o atrofia endoscópica extensa aún corren riesgo de cáncer gástrico. El momento de la vigilancia endoscópica/biopsia se basa en el estadio de la gastritis evaluado en el último control.
18. La neoplasia intraepitelial de grado bajo y alto requiere: i) evaluación histológica confirmatoria, ii) mapeo gástrico mediante endoscopia de alta resolución y iii) EMR o SBD dirigidos, particularmente para grado alto, en centros de endoscopia terciarios. La ablación no elimina el riesgo de cáncer metacrónico. La erradicación de *H. pylori* y la vigilancia posterior a la ablación son obligatorias.

TRATAMIENTO

1. Es razonable recomendar que se realicen pruebas de sensibilidad (moleculares o tras cultivo) de forma rutinaria, incluso antes de prescribir el tratamiento de primera línea, con respecto al uso de antibióticos. Sin embargo, aún queda por establecer el uso generalizado de esta estrategia basada en la sensibilidad en la práctica clínica habitual.
2. Si no se dispone de pruebas de sensibilidad individuales, el tratamiento de primera línea recomendado en áreas con resistencia alta (>15%) o desconocida a la claritromicina es la terapia cuádruple con bismuto. Si no se dispone de esta, se puede considerar una terapia cuádruple concomitante sin bismuto.
3. La duración del tratamiento cuádruple con bismuto debe ser de 14 días, a menos que se disponga de terapias efectivas de 10 días.
4. Al elegir una terapia cuádruple sin bismuto, la terapia concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol administrados simultáneamente) debe ser la opción preferida dada su eficacia reproducible comprobada y su menor complejidad en comparación con las terapias secuenciales e híbridas.
5. La duración recomendada del tratamiento cuádruple sin bismuto (concomitante) es de 14 días.
6. En áreas de baja resistencia a la claritromicina, se puede recomendar la terapia cuádruple con bismuto o la terapia triple con claritromicina como tratamiento empírico de primera línea, si se demuestra su eficacia a nivel local.
7. La duración recomendada del tratamiento triple basado en IBP-claritromicina es de 14 días.
8. El uso de IBP en dosis altas dos veces al día aumenta la eficacia de la terapia triple. Aún no está claro si el uso de IBP en dosis altas dos veces al día puede mejorar la eficacia de las terapias cuádruples.

9. Bloqueadores de ácido competitivos de potasio (P-CAB): los tratamientos de combinación antimicrobianos son superiores, o no inferiores, a las terapias triples convencionales basadas en IBP para el tratamiento de primera y segunda línea, y superiores en pacientes con evidencia de infecciones resistentes a los antimicrobianos.
10. Las terapias empíricas de segunda línea y de rescate deben guiarse por los patrones de resistencia local evaluados mediante pruebas de susceptibilidad y tasas de erradicación para optimizar el éxito del tratamiento.
11. Tras el fracaso de la terapia cuádruple con bismuto, puede recomendarse una terapia cuádruple (o triple) con fluoroquinolonas o la terapia dual con dosis altas de IBP y amoxicilina. En casos de alta resistencia a las fluoroquinolonas, la combinación de bismuto con otros antibióticos o rifabutina puede ser una opción.
12. Después del fracaso de la terapia triple con IBP-claritromicina-amoxicilina, se recomienda una terapia cuádruple que contenga bismuto, una terapia cuádruple (o triple) que contenga fluoroquinolona o una terapia dual de dosis alta con IBP-amoxicilina como tratamiento de segunda línea.
13. Tras el fracaso de una terapia cuádruple sin bismuto, se recomienda una terapia cuádruple con bismuto o una terapia cuádruple (o triple) que contenga fluoroquinolona. También se podría considerar una terapia dual con dosis altas de IBP y amoxicilina.
14. Tras el fracaso del tratamiento de primera línea con terapias triples con claritromicina o terapias cuádruples sin bismuto y de segunda línea con terapia cuádruple con bismuto, se recomienda utilizar un régimen que contenga fluoroquinolonas. En regiones con una alta resistencia conocida a las fluoroquinolonas, se debe considerar una terapia cuádruple con bismuto con diferentes antibióticos, una terapia de rescate que contenga rifabutina o una terapia dual con dosis altas de IBP y amoxicilina.

15. Tras el fracaso del tratamiento de primera línea con terapias triples con claritromicina o terapias cuádruples sin bismuto, y el tratamiento de segunda línea con terapia que contenga fluoroquinolonas, se recomienda utilizar la terapia cuádruple basada en bismuto. Si no se dispone de bismuto, se podría considerar un régimen dual con IBP-amoxicilina en dosis altas o un régimen que contenga rifabutina.
16. Tras el fracaso del tratamiento de primera línea con bismuto cuádruple y del tratamiento de segunda línea con terapia que contiene fluoroquinolona,
17. Se recomienda utilizar una terapia triple o cuádruple basada en claritromicina solo si proviene de un área de baja resistencia a la claritromicina (<15%). De lo contrario, se debe utilizar una terapia dual con IBP-amoxicilina en dosis altas, un régimen que contenga rifabutina o una combinación de bismuto con diferentes antibióticos.
18. En pacientes con alergia comprobada a la penicilina, como tratamiento de primera línea se debe recomendar la terapia cuádruple con bismuto (IBP-bismuto-tetraciclina-metronidazol). Como terapia de segunda línea, la terapia cuádruple con bismuto (si no se ha prescrito previamente) y el régimen que contenga fluoroquinolonas pueden representar opciones empíricas de rescate de segunda línea.

CÁNCER GÁSTRICO

1. La infección por *H. pylori* es el principal factor etiológico del adenocarcinoma gástrico, incluido el cáncer gástrico proximal.
2. La infección por *H. pylori* juega un papel etiológico en un subconjunto de adenocarcinoma de la zona de la unión gastroesofágica.
3. La influencia de los factores ambientales está subordinada al efecto de la infección por *H. pylori*.

4. El cáncer gástrico hereditario es una entidad distinta. El papel de la infección por *H. pylori* en el curso clínico de la enfermedad aún está por dilucidar.
5. La atrofia grave (OLGA3/4) en el contexto de la gastritis por *H. pylori* conlleva un riesgo mucho mayor de desarrollo de cáncer gástrico en comparación con la atrofia en el contexto de la gastritis autoinmune.
6. La infección por *H. pylori* y el virus de Epstein-Barr (VEB) son factores de riesgo independientes de cáncer gástrico. No se sabe con certeza si la coinfección por *H. pylori* y VEB está asociada con un mayor riesgo de cáncer gástrico que la de cada uno de ellos por separado.
7. La erradicación de *H. pylori* elimina a) la respuesta inflamatoria activa en la gastritis crónica activa no atrófica y b) previene una mayor progresión a la atrofia y metaplasia intestinal en la gastritis crónica no atrófica.
8. La erradicación de *H. pylori* puede revertir la atrofia gástrica y, en cierta medida, la metaplasia intestinal, y puede detener la progresión de la gastritis atrófica crónica a lesiones neoplásicas en un subconjunto de pacientes.
9. La erradicación del *H. pylori* ofrece la posibilidad de prevenir el cáncer gástrico a cualquier edad de la adultez. La magnitud del beneficio disminuye con la edad.
10. La erradicación de *H. pylori* es más eficaz para prevenir el cáncer gástrico antes del desarrollo de gastritis atrófica crónica grave.
11. Las pruebas diagnósticas utilizadas para detectar la infección por *H. pylori* con el fin de prevenir el cáncer gástrico deben ser preferiblemente no invasivas.
12. Si se utiliza un método serológico para la detección de *H. pylori*, se requiere una prueba adicional (UBT, SAT) que confirme la infección actual antes de iniciar la terapia.

13. Se recomienda la endoscopia con biopsias en individuos asintomáticos con antecedentes familiares de cáncer gástrico (no se refiere al cáncer gástrico hereditario) a partir de los 45 años.
14. Las personas asintomáticas mayores de 50 años se consideran vulnerables y tienen mayor riesgo de cáncer gástrico en comparación con las personas más jóvenes.
15. Los programas de prueba y tratamiento de *H. pylori* basados en la población para la prevención del cáncer gástrico requieren precaución en la selección de antibióticos para minimizar el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos.
16. El uso generalizado de terapias de erradicación de *H. pylori* con el fin de prevenir el cáncer gástrico no conduce a un aumento de otras patologías graves
17. La estrategia de prueba y tratamiento basada en la población proporciona beneficios adicionales al prevenir otras patologías gastroduodenales.
18. Las modalidades de detección para la prevención del cáncer gástrico (no invasivas o endoscópicas) combinadas con la detección del cáncer colorrectal son una oportunidad.
19. Un programa de prueba y tratamiento de *H. pylori* basado en la población es rentable en poblaciones con una incidencia intermedia o alta de cáncer gástrico.
20. El seguimiento a intervalos regulares y mediante el uso de protocolos de biopsia endoscópica es obligatorio en pacientes con gastritis atrófica grave (OLGA 3/4).
21. La erradicación de *H. pylori* es obligatoria para reducir el riesgo de cáncer gástrico metacrónico después de la resección endoscópica curativa o la resección subtotal gástrica del cáncer gástrico temprano.

22. En general, no se puede recomendar la quimioprevención médica ni la dieta especial en pacientes con atrofia gástrica grave o metaplasia intestinal (OLGA3/4) después de la erradicación de *H. pylori*.
23. Los programas de detección y tratamiento de *H. pylori* basados en la población deben estar orientados a los requisitos especiales a nivel regional (es decir, selección de herramientas de detección, uso de un régimen de erradicación, vigilancia).
24. Los programas de prueba y tratamiento de *H. pylori* basados en la población deberían integrarse en las prioridades de atención sanitaria, especialmente en regiones con una incidencia de cáncer gástrico de intermedia a alta.
25. El uso de marcadores genéticos y epigenéticos para la evaluación del riesgo de cáncer gástrico y la progresión del cáncer gástrico en el tratamiento clínico requiere una mayor validación.
26. La endoscopia mejorada con imágenes debe utilizarse en la detección endoscópica de displasia y cáncer gástrico temprano.
27. Todavía existe demanda de una vacuna profiláctica y/o terapéutica.

MICROBIOTA INTESTINAL

1. La exposición temprana a antibióticos tiene un efecto duradero sobre la microbiota intestinal.
2. El estómago humano está colonizado por otras bacterias además de *H. pylori*, el llamado microbioma gástrico.
3. Las bacterias gástricas distintas de *H. pylori* también pueden provocar cambios relacionados con *H. pylori*.
4. Las especies de *Helicobacter* no *H. pylori* pueden causar enfermedades gástricas en humanos.
5. La terapia de erradicación de *H. pylori* tiene el potencial de seleccionar cepas resistentes de la microbiota intestinal.

6. Se ha demostrado que ciertos probióticos son eficaces para reducir los efectos secundarios gastrointestinales causados por las terapias de erradicación de *H. pylori*.
7. Ciertos probióticos pueden tener un efecto beneficioso en la terapia de erradicación de *H. pylori* al reducir los efectos secundarios relacionados con los antibióticos.
8. El tratamiento con antibióticos por otras razones podría seleccionar cepas de *H. pylori* resistentes. La cavidad oral puede contribuir a la composición de la microbiota gástrica.

V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*, 2021

Recomendaciones

1. Actualmente, se recomienda que un tratamiento erradicador sea considerado efectivo cuando sea capaz de curar la infección por *H. pylori* en un porcentaje próximo o preferiblemente superior al 90% de los pacientes.
2. Como tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori* se recomienda una pauta cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) o una combinación cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
3. Se recomienda que la duración del tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) sea de 14 días.
4. Se recomienda que la duración de la terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) sea de 10 días como mínimo.

5. En pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda de primera línea una pauta cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
6. No se recomienda asociar probióticos al tratamiento erradicador.
7. Tras el fracaso de un primer tratamiento que incluya claritromicina (triple o cuádruple), se recomienda una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). Otra alternativa es una pauta cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto).
8. Tras el fracaso de un primer tratamiento con una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se recomienda una pauta cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto).
9. Tratamiento de rescate en pacientes alérgicos a la penicilina: a) Tras el fracaso de un primer tratamiento triple (IBP, claritromicina y metronidazol), se sugiere emplear una terapia cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol). b) Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se sugiere una terapia cuádruple con IBP, levofloxacino, claritromicina y bismuto.
10. Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea con levofloxacino, se recomienda un tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol).
11. Tras el fracaso de un primer tratamiento con claritromicina y una segunda línea cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), se recomienda un tratamiento cuádruple con levofloxacino (IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto).
12. Tras el fracaso de un primer tratamiento cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) y una segunda línea con levofloxacino, se sugiere un tratamiento cuádruple concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol).

13. Tras el fracaso de un tercer tratamiento, se sugiere reevaluar cuidadosamente la necesidad de erradicar la infección y, en su caso, pautar una cuarta línea con rifabutina.
14. En los pacientes con úlcera duodenal no complicada que no requieren antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, no se recomienda mantener el tratamiento antisecretor tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.
15. En los pacientes con úlcera gástrica que no requieren antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, se recomienda mantener el tratamiento antisecretor durante cuatro a ocho semanas tras haber finalizado el tratamiento erradicador de *H. pylori*.
16. En los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica la erradicación de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas; por tanto, una vez confirmada la erradicación y en ausencia de toma de antiinflamatorios no esteroideos/aspirina, se recomienda no administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores.

BIBLIOGRAFÍA

- ACHTMAN, M, AZUMA, T., BERG, D.E, *et al.* (1999). Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Mol. Microbiol.*, 32, 459-470.
- ALMADI MA, LU Y, ALALI AA, BARKUN AN. (2024). Peptic Ulcer Disease. *Lancet* 404 :68-81. doi:10.1016/S0140-6736(24)00155-7.
- ANDERSEN, L.P., & RASMUSSEN, L. (2009). *Helicobacter pylori*-coccoid forms and biofilm formation. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 56, 112-115. 10.1111/j.1574-695X. .
- ANSARI, S., & YAMAOKA, Y. (2022). *Helicobacter pylori* Infection, Its Laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: A Perspective of Clinical Relevance. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(3), e0025821. 10.1128/cmr.00258-21.
- ATTARAN, B., FALSAFI, T., & GHORBANMEHR, N. (2017). Effect of biofilm formation by clinical isolates of *Helicobacter pylori* on the efflux-mediated resistance to commonly used antibiotics. *World Journal of Gastroenterol.* 23(7), 1163.
- AUMPAN, N., MAHACHAI, V., & VILAICHONE, R.K. (2022). Management of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open*, 7. 10.1002/jgh3.12843.
- BAI, X., ZHU, M. HE, Y., WANG, T., TIAN, D., & SHU, J. (2022). The impacts of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Archives of Microbiology*, 204(12), 692. 10.1007/s00203-022-03314-w.
- BENSON, J.A., FODE-VAUGHAN, K.A., & COLLINS, M.L.P. (2004). Detection of *Helicobacter pylori* in water by direct PCR. *Letters in Applied Microbiology*, 39, 221-225. 10.1111/j.1472-765X. 01555.x
- BLASER, M.J., & ATHERTON, J.C. (2004). *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(3), 321–333. 10.1172/JCI20925.
- BLASER, M.J., CHEN, Y., & REIBMAN, J. (2008). Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 57: 561–567. 10.1136/gut.2007.133462.
- BODE, G., MAUCH, F., & MALFERTHEINER, P. (1993). The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiology and Infection*, 111(3), 4083-490. 10.1017/s0950268800057216.

- BORDIN D, & LIVZAN M. (2024). History of chronic gastritis: How our perceptions have changed. *World Journal of Gastroenterology*, 30(13), 1851-1858. 10.3748/wjg.v30.i13.
- BUJANDA, L. & THE HP-EUREG INVESTIGATORS. (2021). Antibiotic resistance prevalence and trends in patients infected with *Helicobacter pylori* in the period 2013-2020: results of the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *Antibiotics*, 10: 1058. 10.3390/antibiotics10091058.
- BUJANDA, L. & THE HP-EUREG INVESTIGATORS. (2024). Effectiveness of *Helicobacter pylori* Treatments According to Antibiotic Resistance. *American Journal of Gastroenterology*, 119(4), 646-654. 10.14309/ajg.0000000000002600.
- BURGOS-SANTAMARIA D, NYSSSEN OP, GASBARRINI A, *et al.* (2023) Empirical rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection in third and subsequent lines: 8-year experience in 2144 patients from the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *Gut*. 72 :1054–72, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328232>.
- CALDAS, M., PÉREZ-AISA, & HP-EUREG INVESTIGATORS (2020). European Registry on *Helicobacter pylori* Management: Effectiveness of First and Second-Line Treatment in Spain. *Antibiotics*, 10(1), 13. 10.3390/antibiotics10010013.
- CARRON, M.A., TRAN V.R., SUGAWA, C., & COTICCHIA, J.M. (2005). Identification of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 10(5), 712-7. 10.1016/j.gassur.2005.10.019.
- CATRENICH, C.E., MAKIN, & K.M. (1991). Characterization of the morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from bacillary to coccoid forms. *Scandinavian Journal of Gastroenterology, Suppl.* 181: 58-64.
- CHAUHAN, N., TAY, A.C.Y., MARSHALL, B.J., JAIN, U. (2019). *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview. *Helicobacter*, 24(1), e12544. 10.1111/hel.12544.
- CHEN, C. L., WU, I. T., WU, D. C. *et al.* (2023). Independent Risk Factors Predicting Eradication Failure of Hybrid Therapy for the First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection, *Microorganisms* 12, no. 1:6, <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010006>.

- CHEY WD, HOWDEN CW, MOSS SF, *et al.* (2024). ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology* 119:1730-1753. doi:10.14309/ajg.0000000000002968.
- CHMIELA, M., & KUPCINSKAS, J. (2019). Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 24 (Suppl. 1), e12638. 10.1111/hel.12638.
- Ciofu, O., Moser, C., Jensen, P. Ø., & Høiby, N. (2022). Tolerance and resistance of microbial biofilms. *Nature Reviews Microbiology*, 20(10), 621-635. 10.1038/s41579-022-00682-4.
- CROWE, S.E. (2019). *Helicobacter pylori* Infection. *New England Journal of Medicine*, 380(12): 1158-1165. 10.1056/NEJMc1710945.
- DAW, M. A., AZRAD, M., & PERETZ, A. (2024). Associations between biofilm formation and virulence factors among clinical *Helicobacter pylori* isolates. *Microbial Pathogenesis*, 196, 106977. 10.1016/j.micpath.2024.106977.
- DE MARTEL, C., GEORGES, D., BRAY, F., FERLAY, J. & CLIFFORD, G.M. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Global Health*, 8, e180–e190 (2020).10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
- DINCĂ, A. L., MELIȚ, L. E., & MĂRGINEAN, C.O. (2022). Old and New Aspects of *H. pylori* Associated Inflammation and Gastric Cancer. *Children*, 9(7), 1083. 10.3390/children9071083.
- DUAN, M., LI Y., LIU, J., ZHANG, W., DONG, Y., HAN, Z., WAN, M., LIN, M., LIN, B., KONG, Q., DING, Y., YANG, X., ZUO, X., & LI, Y. (2023). Transmission routes and patterns of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 28(1). e12945. 10.1111/hel.12945.
- DUNN, B.E., COHEN, H., & BLASER, M. (1997). *Helicobacter pylori*. *Microbiological Reviews* 10: 720-741.
- FALUSH, D., WIRTH, T., LINZ, B. *et al.* (2003). Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science*, 299, 1582-1585.
- FITZGERALD, R. & SMITH, S.M. (2021). An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. En: Sine and M. Smith (ed.), *Helicobacter pylori: Methods in Molecular Biology*, vol. 2283, 10.1007/978-1-0716-1302-3_1.
- FORD AC, TSIPOTIS E, YUAN Y, LEONTIADIS GI, MOAYYEDI P. (2022) Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 71:1967–75, [http:// dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326583](http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326583).

- FORD AC, YUAN Y & MOAYYEDI P. (2020) *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 69:2113–21, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320839>.
- GARCÍA-MORALES N, PEREZ-AISA A, FIORINI G, TEPES B, CASTRO-FERNANDEZ M, LUCENDO A, *et al.* (2023) *Helicobacter pylori* diagnostic tests used in Europe: results of over 34,000 patients from the European registry on *Helicobacter pylori* management. *J Clin Med*. 12:4363, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12134363>.
- GHAZANFAR, H., JAVED, N., REINA, R., THARTORI, O., GHAZANFAR, A., & PATEL, H. (2024). Advances in Diagnostic Modalities for *Helicobacter pylori* Infection. *Life (Basel)*, 14(9), 1170. doi: 10.3390/life14091170.
- GISBERT JP. (2020) Empirical or susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection? A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 13: 1756284820968736, <http://dx.doi.org/10.1177/1756284820968736>.
- GISBERT J.P. (2025). *Helicobacter pylori* and gastric disease. *Med Clin*, 165(1): 106974. doi: 10.1016/j.medcli.2025.106974.
- GISBERT J.P. (2020) Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies with quinolones. *Molecules*, 25:5084, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25215084>.
- GISBERT J.P. (2020) Rifabutin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review. *Pathogens*. 10 :15, <http://dx.doi.org/10.3390>.
- GISBERT, JP, ALCEDO, J., AMADOR, J. *et al.* (2022). V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* Infection Treatment. *Gastroenterología y Hepatología* 45, no. 5 392–417, <https://doi.org/10.1016/>
- GODBOLE G, MEGRAU F. & BESSEDE E. (2020) Review: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 25 Suppl 1: e12735, <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12735>.
- GONZÁLEZ, A., PIQUERES, P., MORENO, Y., CAÑIGRAL, I., OWEN, RJ., HERNÁNDEZ, J., & FERRÚS MA (2008). A novel real-time PCR assay for the detection of *Helicobacter pullorum*-like organisms in chicken products. *International Microbiology*, 11(3), 203-208.
- GOODWIN, CS, ARMSTRONG, JA, CHILVERS, T, PETERS, M., COLLINS, MD, SLX, L., MCCONNELL, W., & HARPER, WES (1989). Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen as *Helicobacter pylori* and

- Helicobacter mustelae* respectively. *International Journal of Systematic Microbiology*. 39, 397–405.
- GORLÉ, N., BAUWENS, E., HAESBROUCK, F., SMET, A., & VANDENBROUCKE, RE (2021). *Helicobacter* and the Potential Role in Neurological Disorders: There Is More Than *Helicobacter pylori*. *Frontiers in Immunology*, 11, 584165. 10.3389/fimmu.2020.584165.
- GRAHAM DY & LIOU JM. (2022). Primer for development of guidelines for *Helicobacter pylori* therapy using antimicrobial stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 20:973–83. e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.026>.
- GRAVINA, AG, PRIADKO, K., CIAMARRA, P., GRANATA, L., FACCHIANO, A., MIRANDA, A., DALLIO, M., FEDERICO, A., & ROMANO, M. (2020). Extra-gastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Clinical Medicine*, 9, 3887. 10.3390/jcm9123887.
- GROOTERS, KE, KU, J. C., RICHTER, DM, KRINOCK, MJ, MINOR, A., LI, P., KIM, A., SAWYER, R., & LI, Y. (2024). Strategies for combating antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1352273. 10.3389/fcimb.2024.1352273.
- GUAN JL, XU TT, LIN Y, MO YS, HE BY, HAN YY, LI JY, XIA SH, ZHOU YN, LIAO JZ, LI PY. (2025). High-dose dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication inducing less impact on the gut microbiota. *Gut Pathog*. 30;17(1):7. doi: 10.1186/s13099-025-00682-8. PMID: 39885529; PMCID: PMC11783801.
- HATHROUBI, S., SERVETAS, SL, WINDHAM, I, MERRELL, DS, & OTTEMANN, KM (2018). *Helicobacter pylori* biofilm formation and its potential role in pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 82(2), e00001-18. 10.1128/MMBR.00001-18.
- HE, J., LIU Y., OUYANG, Q., LI, R., LI, J., CHEN, W., HU, W., HE, L., BAO, Q., LI, P., HU, C. (2022). *Helicobacter pylori* and unignorable extragastric diseases: Mechanism and implications. *Frontiers in Microbiology*, 13, 972777. 10.3389/fmicb.
- HE, S., HE, X., DUAN, Y., LUO, Y., LI, Y., LI, J., LI, Y., YANG, P., WANG, Y., XIE, J., LIU, M., & CHENG, A. (2024). The impact of diet, exercise, and sleep on *Helicobacter pylori* infection with different occupations: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 692. 10.1186/s12879-024-09505-8.

- HIGGINS K., NYSSEN OP, SOUTHERN J, LAPONOGOV S, AIDA C., VESELKOV D, GISBERT JP, KANONNIKOFF TF., & VESELKOV K. (2025) The *Helicobacter pylori* AI-clinician harnesses artificial intelligence to personalize H. pylori treatment recommendations. *Nature Communications* 16: 6472, <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61329-5>
- HOMAN, M., N.L. JONES, P. BONTEMS, M.W. CARROLL, S.J. CZINN, B.D. GOLD, K. GOODMAN, P.R. HARRIS, R. JERRIS, N. KALACH, M. KORI, F. MEGRAUD, M. ROWLAND, M. TAVARES. (2024). Updated joint ESPGHAN/ NASPGHAN guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 79, 758-785. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12314>
- HORTELANO, I., MORENO, Y., MORENO-MESONERO, L., & FERRÚS, M, (2020) Deep-amplicon sequencing (DAS) analysis to determine the presence of pathogenic *Helicobacter* species in wastewater reused for irrigation. *Environmental Pollution*, 264, 114768. 10.1016/j.envpol.2020.114768.
- HUGUET JM, FERRER-BARCELÓ L, SUAREZ P, BARCELO-CERDA S, SEMPERE *et al.* (2024) Role of compliance in *Helicobacter pylori* eradication treatment: results of the European Registry on H. pylori management. *United European Gastroenterol J.* 12:691-704, <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12569>.
- IARC, International Agency for Research on Cancer. (2014). *Helicobacter pylori* Working Group Reports, No. 8. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer.
- IERARDI, E., LOSURDO, G., MILETI, A., PAOLILLO, R., GIORGIO, F., PRINCIPI, M., & DI LEO, A. (2020). The Puzzle of Coccoid Forms of *Helicobacter pylori*: Beyond Basic Science. *Antibiotics*, 9(6), 293. 10.3390/antibiotics9060293.
- ISHIBASHI, F., SUZUKI, S., NAGAI, M., MOCHIDA, K., & MORISHITA, T. (2023). Optimizing *Helicobacter pylori* Treatment: An Updated Review of Empirical and Susceptibility Test-Based Treatments. *Gut Liver*, 17(5), 684-697. 10.5009/gnl220429.
- JONAITIS P, KUPCINSKAS J, GISBERT JP, JONAITIS L. (2024). *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in Older Patients. *Drugs & Aging.* 41(2) :141-151. doi:10.1007/s40266-023-01090-w.
- JU K, KONG Q, ZHANG S, ZHU L, LI Y. (2025). Amoxicillin or Tetracycline in Bismuth-Containing Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication:

- A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Microbiology*. 16:1667516. doi:10.3389/fmicb.2025.1667516.
- KABIR S. (2004). Detection of *Helicobacter pylori* DNA in feces and saliva by polymerase chain reaction: a review. *Helicobacter*, 9(2), 115-123. 10.1111/j.1083-4389..
- KATELARIS P, HUNT R, BAZZOLI F, COHEN H, FOCK KM, GEMILYAN M, *et al.* (2023) *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Clin Gastroenterol*. 57: 111–26, [http:// dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001719](http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001719).
- KEILBERG, D., & OTTEMANN, K.M. (2016). How *Helicobacter pylori* senses, targets, and interacts with the gastric epithelium. *Environmental Microbiology*, 18, 791-806. 10.1111/1462-2920.13222.
- KOGA, Y. (2022). Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 28(47), 6702-6715. 10.3748/wjg.v28.i47.6702.
- KONTUREK, J.W. (2003). Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori*. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 54(S3), 23-41.
- KOTSILITI, E. (2025). A sensory neuron–gastric cancer circuit. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 22, 295.
- KROGFELT, K.A., LEHOURS, P., & MÉGRAUD, F. (2005). Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 10(S1), 5-13.10.1111/j.1523-5378.00341.x.
- KRZYŻEK P. (2024). *Helicobacter pylori* Efflux Pumps: A Double-Edged Sword in Antibiotic Resistance and Biofilm Formation. *International Journal of Molecular Sciences*, 25:12222.10.3390/ijms252212222.
- LEE, Y.C., DORE, M.P., & GRAHAM, D.Y. (2022). Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Annual Review of Medicine*, 27, 73, 183-195. 10.1146/annurev-med-042220-020814.
- LEJA, M., AXON, A., & BRENNER, H. (2016). Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 21(Suppl 1), e12635. 10.1111/hel.12635.
- LI X, TAO HQ, ZHAO JE, ZHU J, DU LB, GERHARD M, LI WQ. (2025). *Helicobacter pylori* infection, anti-*Helicobacter pylori* treatment and risk of colorectal cancer and adenoma: an observational study and a meta-analysis. *E. Clin. Med*. 9; 84:103299. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103299. PMID: 40547441; PMCID: PMC12179743.

- LI Y, CHOI H, LEUNG K, JIANG F, GRAHAM DY, LEUNG WK. (2022) Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 8:553–64, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5).
- LIN K, HUANG L, WANG Y, LI K, YE Y, YANG S, *et al.* (2023). Efficacy of genotypic susceptibility-guided tailored therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and single arm meta-analysis. *Helicobacter*; 28: e13015, <http://dx.doi.org/10.1111/hel.13015>.
- LINKE, S., LEN, J., GEMEIN, S., EXNER, M., & GEBEL, L. (2010). Detection of *Helicobacter pylori* in biofilm by real-time PCR. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 231(3), 176-182. doi: 10.1016/j.ijheh.2010.03.006.
- LINZ, B., BALLOUX, F., MOODLEY, Y., MANICA, A *et al.* (2007). An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*, 445, 915–918. 10.1038/nature05562.
- LIU S, ZHANG N, JI X, YANG S, ZHAO Z, LI P. (2025). *Helicobacter pylori* CagA promotes gastric cancer immune escape by upregulating SQLE. *Cell Death Dis.* 14; 16(1):17. doi: 10.1038/s41419-024-07318-w. PMID: 39809787; PMCID: PMC11733131.
- MAIXNER, F., KYORA-KRAUSE, B, TURAEV, D. *et al.* (2016). The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman. *Science*, 351, 162-165.
- MALFERTHEINER, N.P., CAMARGO, M.C., EL-OMAR, E, E, LIOU, J.M., PEEK, R., SCHULZ, C., SMITH, S.I., & SUERBAUM, S. (2023). *Helicobacter pylori* infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1), 19. 10.1038/s41572-023-00431-8.
- MALFERTHEINER, P. MÉGRAUD, F. O'MORAIN, C. BELL, D.; PORRO, BIANCHI G. DELTENRE, M. FORMAN, D. GASBARRINI, G. JAUP, B. MISIEWICZ, J. J. PAJARES, J. QUINA, M. RAUWS, E. for the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPG). (1997). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht Consensus Report. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 9(1): p 1-2.
- MALFERTHEINER, P., F. MEGRAUD, T. ROKKAS, *et al.*, (2022). Management of *Helicobacter pylori* Infection: The Maastricht VI/Florence Consensus Report, *Gut* 71, no. 9: 1724–1762, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.

- MALFERTHEINER, P., SCHULZ, C., & HUNT, R.H. (2024). *Helicobacter pylori* Infection: A 40-Year Journey through Shifting the Paradigm to Transforming the Management. *Digestive diseases*, 42(4), 299–308. 10.1159/000538079.
- MARSHALL BJ, & WARREN, RJ (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1:1311-1315. 10.1016/s0140-6736(84)91816-6.
- MARSHALL BJ, ARMSTRONG JA, FRANCIS GJ, NOKES NT, & WEE SH (1987). Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion* 37: 16-30.10.1159/000199555.
- MARSHALL BJ, ROYCE H, ANNEAR DI, GOODWIN CS, PEARMAN JW, WARREN JR, ARMSTRONG JA. (1984) Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios. Lett.* 25:83-88.
- MARSHALL, BJ (2001). One hundred years of discovery and rediscovery of *Helicobacter pylori* and its association with peptic ulcer disease. In: Mobley, H.L.T., Mendz, G.L., Hazell, S.L. (Eds). *Helicobacter pylori, physiology, and genetics*. Washington, D.C., EE. UU, ASM Press.
- MARTÍNEZ-DOMÍNGUEZ SJ, NYSSSEN OP, LANAS Á *et al.* (2024). Indications of *Helicobacter pylori* Eradication Treatment and Its Influence on Prescriptions and Effectiveness (Hp-EuReg), *Helicobacter* 29, no. 4: e13111, <https://doi.org/10.1111/hel.13111>.
- MÉGRAUD, F., GRAHAM, D Y., HOWDEN, C.W., TREVINO, E., WEISSFELD, A., HUNT, B., SMITH, N., LEIFKE, E., & CHEY, W.D. (2023). Rates of Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates from Clinical Trial Patients Across the US and Europe. *The American Journal of Gastroenterology*, 118(2), 269–275. 10.14309/ajg.0000000000002045.
- MEZMALE L, COELHO LG, BORDIN D, LEJA M. Review: epidemiology of *Helicobacter pylori*. (2020). *Helicobacter* 25: Suppl 1: e12734, <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12734>.
- MIZOGUCHI, H., FUJIOKA, T., & NASU, M. (1999). Evidence for viability of coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *Journal of Gastroenterology*, 34, 32-36.
- MLADENOVA, I., DURAZZO, M., & PELLICANO, R. (2006). Transmission of *Helicobacter pylori*: are there evidence for a fecal-oral route?. *Minerva Medica*, 97(1), 15–18.

- MOON SJ, LEE AY, HWANG J, SEO JY. 2025. *Helicobacter pylori* Eradication in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter*. 30(4): e70059. doi:10.1111/hel.70059.
- MORENO TRIGOS, Y., TORTAJADA-GIRBÉS, M., SIMÓ-JORDÁ, R., HERNÁNDEZ PÉREZ, M., HORTELANO I., GARCÍA-FERRÚS, M., & FERRÚS PÉREZ, M.A. (2024). Use of Deep-Amplicon Sequencing (DAS), Real-Time PCR and In Situ Hybridization to Detect *H. pylori* and Other Pathogenic *Helicobacter* Species in Feces from Children. *Diagnostics*, 14(12), 1216. 10.3390/diagnostics14121216.
- MORENO, Y., FERRÚS, M.A., ALONSO, J.L., JIMÉNEZ, A., & HERNÁNDEZ, J. (2003). Use of fluorescent in situ hybridization to evidence the presence of *Helicobacter pylori* in water. *Water Research*, 37(9), 2251-2256. 10.1016/S0043-1354(02)00624-3.
- MORENO-MESONERO, L., HORTELANO, I., MORENO, Y., & FERRÚS, M.A., (2020). Evidence of viable *Helicobacter pylori* and other bacteria of public health interest associated with free-living amoebae in lettuce samples by next generation sequencing and other molecular techniques. *International Journal of Food Microbiology*, 318: 108477. 10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108477.
- MOSS, S.F., SHAH, S.C., TAN, M.C., & EL-SERAG, H.B. (2024). Evolving Concepts in *Helicobacter pylori* Management. *Gastroenterology*, 166(2), 267-283. 10.1053/j.gastro.2023.09.047.
- MÜLDER DT, O'MAHONY JF, SUN D, VAN DUUREN LA, VAN DEN PUTTELAAR R, HARLASS M, HAN W, HUANG RJ, SPAANDER MCW, LADABAUM U, LANSDORP-VOGELAAR I. (2025). The Optimal Age of *Helicobacter pylori* Screen-and-Treat for Gastric Cancer Prevention in the United States. *Helicobacter*. 30: e70039. doi: 10.1111/hel.70039.
- NILIUS, M., STRÖHLE, A., BODE, G., & MALFERTHEINER, P. (1993). Coccoid like forms (CLF) of *Helicobacter pylori*. Enzyme activity and antigenicity. *Zentralblatt für Bakteriologie*, 280: 259-272.
- NYSSSEN OP, BORDIN D, TEPES B, PEREZ-AISA A, VAIRA D, CALDAS M, et al. (2021). European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21533 patients. *Gut*: 70:40–54, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321372>.

- NYSSSEN OP, ESPADA M, GISBERT JP. (2022). Empirical vs. susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol.* 13:913436, <http://dx.doi.org/10.3389>
- NYSSSEN OP, PEREZ-AISA A, CASTRO-FERNANDEZ M, *et al.* (2021). European registry on *Helicobacter pylori* management: single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United European Gastroenterol J.* 9:38–46, <http://dx.doi.org/10.1177/2050640620972615>.
- NYSSSEN OP, PEREZ-AISA A, TEPES B, CASTRO-FERNANDEZ M, *et al.* (2021). Adverse event profile during the treatment of *Helicobacter pylori*: a real-world experience of 22,000 patients from the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol.* 116:1220–9, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.00001246>.
- NYSSSEN OP, VAIRA D, TEPES B, KUPCINSKAS L, BORDIN D, PEREZ-AISA A, *et al.* (2022). Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: lessons from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol.* 56: e98–108, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001482>.
- OCHOA, S., & COLLADO, L. (2021). Enterohepatic *Helicobacter* species - clinical importance, host range, and zoonotic potential. *Critical Reviews in Microbiology*, 47(6), 728–761. 10.1080/1040841X.2021.1924117.
- OLIVER, J.D. (2005). The viable but nonculturable state in bacteria. *J Microbiol* 43(1), 93-100.
- OLMEDO L, CALVET X, GENE E, BORDIN DS, *et al.* (2024). Evolution of the use, effectiveness and safety of bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection between 2013 and 2021: results from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *Gut.* 74:15–25, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332804>.
- OWEN RJ. (1998). *Helicobacter*-species classification and identification. *British Medical Bulletin*, 54(1), 17-30. 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011667.
- ÖZTEKİN, M., YILMAZ B., AĞAGÜNDÜZ, D., & CAPASSO, R. (2021). Overview of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases*, 9(4), 66. 10.3390/diseases9040066.
- PAN KF, LI WQ, ZHANG L, LIU WD, *et al.* (2024). Gastric cancer prevention by community eradication of *Helicobacter pylori*: a cluster-randomized con-

- trolled trial. *Nat Med.* 30(11):3250-3260. doi: 10.1038/s41591-024-03153-w.
- PARK, J. S., JUN, J. S., SEO, J. H. YOUN, H. S. AND RHEE, K. H. (2021). Changing Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents. *Clinical and Experimental Pediatrics* 64, no. 1: 21–25.
- PARK, J.Y., GEORGES, D., ALBERTS, C.J. *et al.* (2025). Global lifetime estimates of expected and preventable gastric cancers across 185 countries. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03793-6>.
- PATEL A, LAINE L, MOAYYEDI P, WU J. (2024). AGA Clinical Practice Update on Integrating Potassium-Competitive Acid Blockers into Clinical Practice. *Gastroenterology* 167(6): 1228-1238. doi:10.1053/j.gastro.2024.06.038.
- PEREIRA-MARQUES, J., FERREIRA, R.M., MACHADO, J.C. & FIGUEIREDO, C. (2021). The influence of gastric microbiota in gastric cancer development. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 50–51, 101734. 10.1016/j.bpg.2021.101734.
- PIH, G.Y., CHOI, K.D., GONG, E.J., NA, H.K., AHN, J. Y., LEE, J. H., JUNG, K. W., KIM, D.H., SONG, H.J., LEE, G.H., & JUNG, H.Y. (2021). Modified bismuth quadruple therapy with low-dose metronidazole as first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 26(1), e12759. 10.1111/hel.12759.
- PINA-PÉREZ MC, GONZÁLEZ A, MORENO Y, & FERRÚS MA. (2019). *Helicobacter pylori* Detection in Shellfish: A Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction Approach. *Foodborne Pathogens and Disease*, 16(2), 137-143. 10.1089/fpd.2018.2495.
- PINTO, D., SANTOS, M.A., & CHAMBEL, L. (2015). Thirty years of viable but non-culturable state research, unsolved molecular mechanisms. *Critical Reviews in Microbiology*, 4: 61-76. 10.3109/1040841X.2013.794127.
- POKROTNIEKS, J., & SITKIN, S. (2023). *Helicobacter pylori* and Inflammatory Bowel Disease: An Unresolved Enigma. *Inflammatory Bowel Disease*, 29(3), e5-e6. 10.1093/ibd/izac248.
- QUAGLIA, N.C., & DAMBROSIO, A. (2018). *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen? *World Journal of Gastroenterology*, 24(31), 3472–3487. 10.3748/wjg.v24.i31.3472.
- RANJBAR, R., EBRAHIMI, A., & SAHEBKAR A. (2023). *Helicobacter pylori* Infection: Conventional and Molecular Strategies for Bacterial Diagnosis and Antibiotic Resistance Testing. *Current Pharmacology and Biotechnology*, 24(5), 647-664. 10.2174/1389201023666220920094342.

- RAPPUOLI R, BAGNOLI F, BLASER MJ. (2025). The Story behind the Science: The discovery of *Helicobacter pylori* CagA, the first tumorigenic bacterial protein. *mBio* 16: 1-11. <https://doi.org/10.1128/mbio.03641-24>
- REN X, SHI Y, SUO B, YAO X, LU H, LI C, *et al.* (2023). Individualized diagnosis and eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection based on gene detection of clarithromycin resistance in stool specimens: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 28: e12958, <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12958>.
- RHEAD, J.L., LETLEY, D.P., MOHAMMADI, M., HUSSEIN, N., MOHAGHEGHI, M.A., HOSSEINI, M.E., & ATHERTON, J.C. (2007). A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology*, 133: 926-936. 10.1053/j.gastro.2007.06.056.
- SALVATORI, S., MARAFINI, I., LAUDISI, F., MONTELEONE, G., & STOLFI, C. (2023). *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2895. 10.3390/ijms24032895.
- SAVOLDI, A., CARRAR, E., GRAHAM, D., CONTI, M., & TACCONELLI, E. (2018). Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in world health organization regions. *Gastroenterol* 155(5): 1371-1388.e17. 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- SCHMALSTIG, A.A., BENOIT, S.L., MISRA, S.K., SHARP, J.S., & MAIER, R.J. (2018). Non-catalytic Antioxidant Role for *Helicobacter pylori* Urease. *Journal of Bacteriology*, 200(17), e00124-18. 10.1128/JB.00124-18.
- SHAH. SAR., MUMTAZ, M. SHARIF, S. MUSTAFA I. AND NAYILA, I. (2025). *Helicobacter pylori* and gastric cancer: current insights and nanoparticle-based interventions. *Reviews in RSC Adv.* 15, 5558. DOI: 10.1039/d4ra07886a.
- SHARAN, M., VIJAY, D., DHAKA, P., BEDI, J.S., GILL J.P.S. (2022). Biofilms as a microbial hazard in the food industry: A scoping review. *Journal of Applied Microbiology*, 133(4), 2210-2234. 10.1111/jam.15766.
- SHARMA, P., & VAKIL, N. (2003). Review article: *Helicobacter pylori* and reflux disease. *Alimentary pharmacology & Therapeutics*, 17(3), 297-305. 10.1046/j.1365-2036.
- SHIH CA, WU DC, SHIE CB, HSU PI. (2025). Dual Therapies Containing an Antibiotic Plus a Proton Pump Inhibitor or Vonoprazan for *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review. *Microorganisms*. 13, 715. doi:10.3390/microorganisms 13040715

- SISTO, F., BRENCIAGLIA, M.I., SCALTRITO, M.M., & DUBINI, F. (2000). *Helicobacter pylori*, ureA, cagA and vacA expression during conversion to the coccoid form. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 15(4): 277-282. 10.1016/S0924-8579(00)00188-6.
- SKOKOWSKI J, VASHIST Y, GIRNYI S, *et al.* (2024). The Aging Stomach: Clinical Implications of *H. pylori* Infection in Older Adults-Challenges and Strategies for Improved Management. *International Journal of Molecular Sciences*. 25(23) :12826. doi:10.3390/ijms252312826.
- SOUSA, C., FERREIRA, R., AZEVEDO, N.F., OLEASTRO, M., AZEREDO, J., FIGUEIREDO, C., & MELO, L.D.R. (2022). *Helicobacter pylori* infection: from standard to alternative treatment strategies. *Critical Reviews in Microbiology*, 48(3), 376-396. 10.1080/1040841X.2021.1975643.
- SOUSA, C., FERREIRA, R., SANTOS, S.B., AZEVEDO, N.F., & MELO, L.D.R. (2023). Advances on diagnosis of *Helicobacter pylori* infections. *Critical Reviews in Microbiology*, 49(6), 671-692. 10.1080/1040841X.2022.2125287.
- SUERBAUM S. (1995). The complex flagella of gastric *Helicobacter* species. *Trends in Microbiology*, 3(5), 168-171. 10.1016/s0966-842x(00)88913-1.
- SUERBAUM, S. & JOSENHANS, C. (2007). *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. *Nature Reviews Microbiology*, 5, 441-452. 10.1038/nrmicro1658.
- SUGANO K, TACK J, KUIPERS EJ, GRAHAM DY, EL-OMAR EM, MIURA S, *et al.* (2015). Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 64:1353-67, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
- SUN L, ZHENG H, QIU M, *et al.* (2023). *Helicobacter pylori* Infection and Risk of Cardiovascular Disease. *Helicobacter*. 28(3): e12967. doi:10.1111/hel.12967.
- SUN W, ZHANG C, XU J, ZHAO M, LI P. (2025). Natural small-molecule compounds targeting *Helicobacter pylori* virulence factors: A promising strategy for overcoming antibiotic resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 1;768:151877. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.151877. Epub 2025 Apr 23. PMID: 40334425.
- SZYMCZAK, A., FERENC, S., MAJEWSKA, J., MIERNIKIEWICZ, P., GNUS, J., WITKIEWICZ, W., & DĄBROWSKA K. (2020). Application of 16S rRNA gene sequencing in *Helicobacter pylori* detection. *Peer J*, 13, 8: e9099. 10.7717/peerj.9099.

- TOMBOLA, F., MORBIATO, L., DELGIUDICE, G., RAPPUOLI, R., ZORATTI, M., & PAPINI, E. (2001). *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *Journal of Clinical Invest* 108(6): 929-937. doi: 10.1172/JCI13045.
- TOMINAGA, K., HAMASAKI, N., WATANABE, T., UCHIDA, T., FUJIWARA, Y., TAKAISHI, O., HIGUCHI, K., ARAKAWA, T., ISHII, E., KOBAYASHI, K., YANO, I., & KUROKI, T. (1999). Effect of culture conditions on morphological changes of *Helicobacter pylori*. *Journal of Gastroenterology*, 34: 28-31.
- TSHIBANGU-KABAMBA, E., & YAMAOKA, Y. (2021). *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 18(9), 613–629. 10.1038/s41575-021-00449-x.
- VAKIL N. (2024). Peptic Ulcer Disease: A Review. *JAMA*. 332 (21) :1832-1842. doi:10.1001/jama.2024.19094.
- VENNEMAN, K., HUYBRECHTS, I., GUNTER, M.J., VANDENDAELE, L., HERRERO, R., & VAN HERCK, K. (2018). The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter*, 23(3), e12483. 10.1111/hel.12483.
- WATSON, C.L., OWEN, R.J., SAID, B., LAI, S., LEE, J.V., SURMAN-LEE, S., & NICHOLS, G. (2004)). Detection of *Helicobacter pylori* by PCR but not culture in water and biofilm samples from drinking water distribution systems in England. *Journal of Applied Microbiology*, 97(4): 690-698. 10.1111/j.1365-2672.2004.02360.x.
- WIZENTY J, SIGAL M. (2025). *Helicobacter pylori*, microbiota and gastric cancer - principles of microorganism-driven carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 22(5):296-313. doi: 10.1038/s41575-025-01042-2. PMID: 40011753.
- WONG, E.H., NG, C.G., CHUA, E.G., TAY, A.C., PETERS, F., MARSHALL, B.J., HO, B., GOH, K.L., VADIVELU, J., & LOKE, M.F. (2016). Comparative Genomics Revealed Multiple *Helicobacter pylori* Genes Associated with Biofilm Formation In Vitro. *PloS One*. 11(11), e0166835. 10.1371/journal.pone.0166835.
- WONG, F., RAYNER-HARTLEY, E. & BYRNE, M.F. (2014). Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 11950–11961 (2014). 10.3748/wjg.v20.i34.11950.

- WU Z, TANG Y, TANG M, WU Z, XU Y. (2025). The relationship between the eradication of *Helicobacter pylori* and the occurrence of stomach cancer: an updated meta-analysis and systemic review. *BMC Gastroenterol.* 21;25(1):278. doi: 10.1186/s12876-025-03886-z. PMID: 40259215; PMCID: PMC12010618.
- XIE, J., COOLS L., VAN IMSCHOOT, G., VAN WONTERGHEM, E., PAUWELS, M.J., VLAEMINCK, I., DE WITTE, C., EL ANDALOUSSI, S., WIERDA, K., DE GROEF, L., HAESBROUCK, F., VAN HOECKE, L., & VANDENBROUCKE, R.E. (2023). *Helicobacter pylori*-derived outer membrane vesicles contribute to Alzheimer's disease pathogenesis via C3-C3aR signalling. *Journal of Extracellular Vesicles*, 12, e12306. 10.1002/jev2.12306.
- YAMAOKA Y. (2024). Revolution of *Helicobacter pylori* treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 39(6), 1016-1026. 10.1111/jgh.16526.
- YANG C, ZHANG H, LI S, ZHANG Z. (2025). Analysis of the status and risk factors for *Helicobacter pylori* infection and drug resistance in the Lianyungang area, China. *BMC Gastroenterol.* 25(1):96. doi: 10.1186/s12876-025-03692-7. PMID: 39979852; PMCID: PMC11843961.
- YASLIANIFARD S, SAMENI F, KAZEMI K, *et al.* (2025). Beyond a comprehensive meta-analysis on *Helicobacter pylori* infection and Cardiovascular complications. *Ann. Clin. Microbiol. & Antimicrobials.* 24:18. doi:10.1186/s12941-025-00788-6.
- YONEZAWA, H., OSAKI, T., KURATA, S., ZAMN, C., HANAWA, T., & KAMIYA, S. (2010). Assessment of in vitro biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(1), 90-94. 10.1111/j.1440-1746.2009.06213.x.
- YU, Y., XUE, J., LIN, F., LIU, D., ZHANG, W., RU, S., & JIANG, F. (2024). Global Primary Antibiotic Resistance Rate of *Helicobacter pylori* in Recent 10 years: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter*, 29(3), e13103. 10.1111/hel.13103.
- YUNLE K, TONG W, JIYANG L, GUOJUN W. (2024). Advances in *Helicobacter pylori* vaccine research: From candidate antigens to adjuvants - a review. *Helicobacter*. 29:e13034, <http://dx.doi.org/10.1111/hel.13034>.
- ZENG R, LI X, WANG F, XIE J, SONG C, XIE Y. (2023). Reinforced medication adherence improves *Helicobacter pylori* eradication rate in developing countries:

a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Helicobacter*. 28: e12989, [http:// dx.doi.org/10.1111 /hel.12989](http://dx.doi.org/10.1111/hel.12989).

ZHANG, J., YANG, H., LI, J., HU, J., LIN, G., TAN, B.K., & LIN, S. (2023). Current Perspectives on Viable but Non-Culturable Foodborne Pathogenic Bacteria: A Review. *Foods*, 12(6), 1179. [10.3390/foods12061179](https://doi.org/10.3390/foods12061179).

ZHU F, ZHANG X, LI P, ZHU Y. (2023). Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric precancerous lesions: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 28: e13013, [http://dx.doi.org/ 10.1111/ hel.13013](http://dx.doi.org/10.1111/hel.13013).