



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Revisión sistemática: efecto de los inhibidores de la bomba de protones sobre la fisiología de *Helicobacter pylori*



V. Blandón-Arias^{a,*}, A.M. Ospina-Gil^a, B.E. Salazar-Giraldo^b y T.L. Pérez-Cala^b

^a Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Grupo Bacterias y Cáncer, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 19 de noviembre de 2024; aceptado el 16 de diciembre de 2024

Disponible en Internet el 24 de marzo de 2025

PALABRAS CLAVE

Helicobacter pylori;
Inhibidores de la
bomba de protones;
Fisiología;
Actividad enzimática

Resumen

Introducción: *Helicobacter pylori* es un bacilo gramnegativo que coloniza la mucosa gástrica e infecta a más de la mitad de la población mundial. El tratamiento consta de dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones (IBP) que favorece la replicación de la bacteria y potencia la actividad de los antibióticos. A pesar de la importancia del uso de los IBP en la terapia contra *H. pylori*, aún no son precisos los mecanismos por los cuales estos medicamentos ejercen un efecto sobre la fisiología de la bacteria.

Objetivo: Recopilar información sobre el efecto de los IBP sobre la fisiología de *H. pylori* y el mecanismo por el cual producen alteraciones en la bacteria.

Métodos: Se realizó una búsqueda de bibliografía en PubMed, Science Direct y LILACS. Se incluyeron artículos originales preclínicos y clínicos publicados en cualquier idioma.

Resultados: Los IBP y su forma sulfenamida tienen efectos en *H. pylori*, incluyendo la inducción de cambios estructurales, la inhibición del crecimiento bacteriano, la interferencia con enzimas como la ureasa, ATPasas y alcohol deshidrogenasa.

Conclusiones: La unión de la forma sulfenamida de los IBP a componentes estructurales y enzimáticos bacterianos demostró ser el principal mecanismo por el que se altera la fisiología de *H. pylori in vitro*. En los estudios clínicos no se precisan los mecanismos por los que estos fármacos inducen alteraciones en la bacteria.

© 2025 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Gda. Calle. 67 #53-108, Escuela de Microbiología, Medellín, Colombia. Tel.: +57 3226469586.
Correo electrónico: vanesa.blandon@udea.edu.co (V. Blandón-Arias).

KEYWORDS

Helicobacter pylori;
Proton pump
inhibitors;
Physiology;
Enzyme activity

Systematic review: Effect of proton pump inhibitors on *Helicobacter pylori* physiology**Abstract**

Introduction and aims: *Helicobacter pylori* is a Gram-negative bacillus that colonizes the gastric mucosa and infects more than half of the world population. Treatment consists of two antibiotics and a proton pump inhibitor (PPI) that favors the replication of the bacterium and enhances the activity of the antibiotics. Despite the importance of proton pump inhibitor use in treating *H. pylori* infection, the precise mechanisms through which PPIs affect the physiology of the bacterium are not yet understood.

Aim: Our aim was to compile information pertaining to the effect of PPIs on the physiology of *H. pylori* and the mechanisms through which they produce alterations in the bacterium.

Methods: A bibliographic search was conducted, utilizing the PubMed, Science Direct, and LILACS databases, and included preclinical and clinical original articles published in any language.

Results: The sulfenamide form of PPIs was shown to have effects on *H. pylori*, including the induction of structural changes, inhibition of bacterial growth, and interference with enzymes, such as urease, ATPases, and alcohol dehydrogenase.

Conclusions: The binding of the sulfenamide form of PPIs to the bacterial structural and enzymatic components was the main mechanism through which *H. pylori* physiology was altered *in vitro*, but how they induce alterations in the bacterium was not established in the clinical studies analyzed.

© 2025 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Asociación Mexicana de Gastroenterología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria gramnegativa, microaerofílica, flagelada que coloniza la superficie epitelial de la mucosa gástrica humana¹. La infección por *H. pylori* tiene alta prevalencia mundial, con diferencias entre países²: alrededor del 50% de la población tiene la bacteria, y su prevalencia oscila entre el 85 y el 95% en los países con bajos ingresos y entre el 30 y el 50% en países de altos ingresos³. Pese a la alta prevalencia de la infección por *H. pylori*, solo el 10% de los individuos infectados manifiestan sintomatología, esto debido a varios factores, como la variabilidad genética de los aislamientos, factores biológicos y factores ambientales del hospedero, como el tipo de dieta, el tabaquismo, el etilismo y el uso de antibióticos^{2,4}.

H. pylori es considerado uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico (CG) y úlcera péptica (UP), por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), lo clasificó como carcinógeno grado I, siendo las personas infectadas seis veces más susceptibles de padecer CG⁵; el desarrollo de este tipo de cáncer se relacionó con diferentes factores de virulencia de la bacteria. Dentro de estos se resalta la enzima ureasa como uno de los más importantes, ya que favorece la resistencia de la bacteria al pH ácido por medio de la hidrólisis de urea en dióxido de carbono (CO₂) y amoníaco (NH₃); de esta manera, amortigua el pH periplásmico y aumenta el pH gástrico, lo que facilita su establecimiento en el hospedero, la activación de la respuesta inmune y el estrés oxidativo que estimulan la transformación maligna del epitelio¹.

Debido a la capacidad que tiene *H. pylori* para establecerse y multiplicarse en la mucosa gástrica, la terapia actual para la erradicación de esta bacteria consiste en el uso de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, etc.) y al menos dos antibióticos (claritromicina, amoxicilina, entre otros)¹. Los IBP suprimen la secreción de ácido gástrico mediante el bloqueo de la H⁺/K⁺ ATPasa (bomba de protones gástrica)¹. Estos fármacos son fundamentales porque promueven diferentes cambios en el microambiente del hospedero, como el aumento del pH gástrico, favoreciendo la replicación del microorganismo e incrementando la susceptibilidad a los antibióticos⁶.

Diferentes estudios *in vitro* demostraron la inhibición de la actividad de la ureasa con la administración de omeprazol en dosis altas; además, se evidenció que los IBP generan cambios en la estructura celular y la morfología de *H. pylori*⁶; Mirshahi F et al. demostraron el efecto bactericida y bacteriostático de estos medicamentos contra bajas y altas densidades bacterianas, respectivamente, así como la alteración en la viabilidad y la recuperación por cultivo de *H. pylori* después de la exposición a los IBP^{7,8}.

A pesar del amplio uso de los IBP en el tratamiento de la infección por *H. pylori* y los cambios descritos *in vitro* sobre la morfología, el crecimiento y la actividad enzimática de la bacteria, aún no son precisos los mecanismos o vías por las cuales los IBP generan estos efectos en *H. pylori*. Además, se desconoce si estos se presentan durante la infección en el hospedero o con el consumo indiscriminado de estos medicamentos, afectando el diagnóstico y el éxito de la terapia actual. Por otro lado, no se encuentran estudios que sinteticen todos los efectos que tienen los IBP sobre la bacteria

y definan la concentración a los que estos medicamentos generan cambios. Por esta razón, el objetivo de esta revisión es recopilar la información sobre los efectos y mecanismos asociados que tienen los IBP sobre la fisiología de *H. pylori*.

Metodología

Estrategia de búsqueda

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo las recomendaciones de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020, estableciendo una pregunta PICO, definiendo como problema de interés los cambios en la fisiología de *H. pylori*; la intervención a analizar son los IBP, sin ninguna comparación, y como resultados se definieron los mecanismos de los IBP que generan cambios sobre la fisiología de *H. pylori*, agrupando estos ítems en la siguiente pregunta: ¿Cuál es el mecanismo por el cual los IBP generan cambios en la fisiología de *H. pylori*?

Se identificó sistemáticamente artículos en PubMed (librería nacional de medicina de Estados Unidos, Bethesda, MD, EE.UU.), Science Direct y LILACS (Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud). Además, se definió un conjunto de palabras clave en inglés: *growth*, *metabolism*, *nutrition*, *enzyme activity* y *enzyme*, y se utilizaron los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings): «proton pump inhibitors», «growth». Este enfoque basado en términos permite la homogeneidad en la estrategia de búsqueda para diferentes idiomas. Con el propósito de garantizar la reproducibilidad del estudio, las estrategias de búsqueda utilizadas para cada base de datos se emplearon por las autoras de la revisión en momentos diferentes. Dichas estrategias se muestran en la [tabla 1](#).

Criterios de inclusión

Se seleccionaron artículos originales, con textos completos publicados en cualquier idioma desde el año 1990 hasta diciembre de 2022, con el fin de delimitar el periodo de tiempo y garantizar la reproducibilidad de la búsqueda en momentos posteriores. La búsqueda se produjo entre el 10 y el 27 de marzo de 2023. Se seleccionaron artículos que dentro del título y resumen incluyeran las palabras clave y proporcionaran información de interés para desarrollar la revisión. Como estrategia adicional se revisaron las referencias de los artículos elegidos con el fin de obtener mayor número de fuentes bibliográficas.

Criterios de exclusión

Las revisiones narrativas, sistémicas y artículos duplicados se excluyeron, así como los artículos con información incompleta o irrelevante para el objetivo de la revisión y que no estuvieran disponibles en texto completo.

Evaluación de la calidad metodológica

Para evaluar la calidad metodológica y los posibles sesgos de los estudios incluidos en esta revisión se utilizó la lista de verificación de Joanna Briggs Institute, la cual fue adaptada

para los artículos incluidos e implementada por las autoras de la revisión de manera independiente.

Extracción de variables y análisis de la información

Para el análisis de la información se definió el siguiente grupo de variables para cada artículo: tipo de IBP, concentración utilizada de cada IBP, tiempo de exposición, efecto en crecimiento, metabolismo y/o actividad enzimática de *H. pylori*, tipo de estudio (preclínicos o clínicos), métodos y resultados. Con el propósito de organizar y estructurar la información obtenida, las variables anteriores se registraron en tablas de Excel, lo que permitió extraer datos específicos de cada estudio incluido en la revisión.

Resultados

Siguiendo la estrategia de búsqueda, se identificó un total de 375 artículos, de los cuales 24 fueron encontrados en la base de datos de Science Direct, 213 en PubMed, 95 en LILACS y 43 de otras fuentes. De estos registros, se excluyeron 84 duplicados y 57 por el tipo de publicación. Posteriormente, se descartaron 171 artículos con base en la lectura del título y resumen para un total de 63 artículos para lectura de texto completo. De estos registros se eliminaron 31 artículos debido a los siguientes aspectos: evaluaban el efecto de los IBP en células del hospedero y no en *H. pylori*, estudiaban otro tipo de medicamentos diferentes a los IBP, presentaban metodología inconclusa y/o no estaban disponibles para lectura completa. Aplicando estos criterios, se obtuvieron 32 artículos para la construcción de la revisión sistemática. En la [figura 1](#) se presenta el flujograma que esquematiza los resultados obtenidos una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión. En la [tabla 2](#) se muestran los artículos incluidos en la revisión y el efecto evaluado.

Efecto de los IBP en la actividad enzimática

De los 32 artículos incluidos en la revisión sistemática, 18 refirieron que los IBP ejercen efecto en la actividad enzimática de *H. pylori in vitro*; de estos, 14 demostraron que inhiben la actividad enzimática de la ureasa^{6,7,9-20}, mientras que solo uno evaluó el efecto tanto en la enzima ureasa como en la ATPasa. Tres estudios refirieron que estos medicamentos *in vitro* inhiben la actividad de otras enzimas importantes para *H. pylori*, tales como las ATPasas, la alcohol deshidrogenasa (ADH), la NADPH-quinona oxidoreductasa y la piruvato-flavodoxina oxidoreductasa, enzimas que participan en procesos metabólicos de la bacteria²¹⁻²³.

El IBP más evaluado fue el omeprazol, con siete artículos^{7,9-13,21}, seguido del lansoprazol, con dos^{22,24}, además, cuatro evaluaron estos dos fármacos en conjunto, y los artículos restantes incluyeron en menor medida rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol, entre otros IBP^{6,14-20}. Por otro lado, los métodos más utilizados para medir la actividad ureasa de *H. pylori* fueron las técnicas colorimétricas, como el método de fenol modificado y el de indofenol, que miden la concentración de amonio producido por la enzima^{7,11-13,15,16,18,20}. El mecanismo por el cual se altera esta función podría estar relacionado con la capacidad de los

Tabla 1 Estrategia de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda
Science Direct	<p>Title «Helicobacter pylori» OR «H. pylori» Title, abstract or author-specified keywords («proton pump inhibitors» OR «proton pump inhibitors» OR PPI OR omeprazole OR esomeprazole OR pantoprazole OR rabeprazole OR lansoprazole) AND (Growth)</p> <p>(«proton pump inhibitors» OR «proton pump inhibitors» OR PPI OR omeprazole OR esomeprazole OR pantoprazole OR rabeprazole OR lansoprazole) AND (metabolism)</p> <p>(«proton pump inhibitors» OR «proton pump inhibitors» OR PPI OR omeprazole OR esomeprazole OR pantoprazole OR rabeprazole OR lansoprazole) AND («enzyme activity»)</p> <p>(«proton pump inhibitors» OR «proton pump inhibitors» OR PPI OR omeprazole OR esomeprazole OR pantoprazole OR rabeprazole OR lansoprazole) AND (enzyme)</p>
LILACS	<p>(«proton pump inhibitors» OR «proton pump inhibitors» OR PPI OR omeprazole OR esomeprazole OR pantoprazole OR rabeprazole OR lansoprazole) AND (nutrition)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («proton pump inhibitors») AND (growth)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («proton pump inhibitor») AND (growth)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («PPI») AND (growth)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (omeprazole) AND (growth)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (esomeprazole) AND (growth)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (pantoprazole) AND (growth)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (lansoprazole) AND (growth)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (rabeprazole) AND (growth)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («proton pump inhibitors») AND (metabolism)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («proton pump inhibitor») AND (metabolism)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («PPI») AND (metabolism)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (omeprazole) AND (metabolism)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (esomeprazole) AND (metabolism)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (pantoprazole) AND (metabolism)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (lansoprazole) AND (metabolism)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (rabeprazole) AND (metabolism)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («proton pump inhibitors») AND (nutrition)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («proton pump inhibitor») AND (nutrition)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («PPI») AND (nutrition)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (omeprazole) AND (nutrition)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (esomeprazole) AND (nutrition)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (pantoprazole) AND (nutrition)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (lansoprazole) AND (nutrition)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (rabeprazole) AND (nutrition)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («proton pump inhibitors») AND («enzyme activity»)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («proton pump inhibitor») AND («enzyme activity»)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («PPI») AND («enzyme activity»)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (omeprazole) AND («enzyme activity»)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (esomeprazole) AND («enzyme activity»)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (pantoprazole) AND («enzyme activity»)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (lansoprazole) AND («enzyme activity»)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (rabeprazole) AND («enzyme activity»)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («proton pump inhibitors») AND (enzyme)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («proton pump inhibitor») AND (enzyme)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND («PPI») AND (enzyme)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (omeprazole) AND (enzyme)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (esomeprazole) AND (enzyme)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (pantoprazole) AND (enzyme)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (lansoprazole) AND (enzyme)</p> <p>(ti:(«Helicobacter pylori»)) AND (rabeprazole) AND (enzyme)</p>

Tabla 1 (continuación)

Base de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	<p>(«<i>Helicobacter pylori</i>» [Title] OR «<i>H.pylori</i>» [Title]) AND («proton pump inhibitors» [MeSH Terms] OR «proton pump inhibitors» [Tiab] OR «proton pump inhibitor» [Tiab] OR PPI [Tiab] OR omeprazole [Tiab] OR esomeprazole [Tiab] OR pantoprazole [Tiab] OR rabeprazole [Tiab] OR lansoprazole [Tiab]) AND (Growth [MeSH Terms] OR Growth [Tiab])</p> <p>(«<i>Helicobacter pylori</i>» [Title] OR «<i>H.pylori</i>» [Title]) AND («proton pump inhibitors» [MeSH Terms] OR «proton pump inhibitors» [Tiab] OR «proton pump inhibitor» [Tiab] OR PPI [Tiab] OR omeprazole [Tiab] OR esomeprazole [Tiab] OR pantoprazole [Tiab] OR rabeprazole [Tiab] OR lansoprazole [Tiab]) AND (Metabolism [Tiab])</p> <p>(«<i>Helicobacter pylori</i>» [Title] OR «<i>H.pylori</i>» [Title]) AND («proton pump inhibitors» [MeSH Terms] OR «proton pump inhibitors» [Tiab] OR «proton pump inhibitor» [Tiab] OR PPI [Tiab] OR omeprazole [Tiab] OR esomeprazole [Tiab] OR pantoprazole [Tiab] OR rabeprazole [Tiab] OR lansoprazole [Tiab]) AND (enzymes [Tiab] OR «enzyme activity» [Tiab])</p> <p>(«<i>Helicobacter pylori</i>» [Title] OR «<i>H.pylori</i>» [Title]) AND («proton pump inhibitors» [MeSH Terms] OR «proton pump inhibitors» [Tiab] OR «proton pump inhibitor» [Tiab] OR PPI [Tiab] OR omeprazole [Tiab] OR esomeprazole [Tiab] OR pantoprazole [Tiab] OR rabeprazole [Tiab] OR lansoprazole [Tiab]) AND (nutrition [Tiab])</p>

IBP de bloquear los residuos sulfhidrilos (SH) en la cisteína del sitio activo de la ureasa^{6,7,11,16-18,20}.

Se observó heterogeneidad en las concentraciones de los IBP utilizadas para evaluar el efecto en la actividad de la ureasa *in vitro*: las del omeprazol oscilaron entre 1.2 y 800 µg/ml, mientras que para lansoprazol fue de 1.7 y 192 µg/ml^{6,7,9-20,24}. En los ensayos clínicos se describió que la dosis de 20 mg una o dos veces al día de omeprazol, o de lansoprazol de 30 mg/día, aumentaba el número de falsos negativos en la prueba rápida de la ureasa, así como en las pruebas serológicas y moleculares^{9,12,14}.

Efecto de los IBP en el crecimiento

Se encontraron 25 artículos que evaluaron el efecto de los IBP en el crecimiento de *H. pylori*, siendo el omeprazol el que exhibió mayor efecto. Veintiún estudios que realizaron los ensayos con este medicamento hallaron concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) entre 12.5 a 800 µg/ml, a las 72 horas de exposición utilizando principalmente el método de dilución en agar^{6,7,9,11,15-17,19,25-36}. El segundo IBP más evaluado fue el lansoprazol, con 8 estudios, hallándose MIC que oscilaron entre 3.13 hasta 40 µg/ml, con un promedio de 17.9 µg/ml empleando dilución en agar^{6,8,16,17,19,27,31,36}. En solo cinco estudios rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol se evaluaron en combinación con omeprazol y/o lansoprazol; no obstante, estos presentaron un efecto similar a los demás^{6,8,9,16,27}.

Diez de los autores no especifican el mecanismo por el cual estos compuestos ejercen la actividad bactericida y bacteriostática en *H. pylori*^{7,9,10,12,17,19,27,29-31}; la mayoría coinciden en que son procesos independientes de la inhibición de la ureasa y que estarían mediados por varios factores, entre ellos la unión del compuesto sulfenamida

en pH ácidos a diferentes proteínas y enzimas tales como las ATPasas bacterianas u otras como la fumarato reductasa y la succinato-citocromo c reductasa involucradas en la cadena respiratoria³²⁻³⁶. Finalmente, otras investigaciones explican que el efecto de los IBP sobre el crecimiento y la viabilidad de *H. pylori* está relacionado con la alteración en la membrana celular producto de modificaciones en el contenido de ácidos grasos, llevando a la inhibición de la división celular, cambios en la permeabilidad y lisis bacteriana^{6,8,11,16,26,28,37}.

Efecto de los IBP en el metabolismo o nutrición

De los artículos, solo dos evaluaron el efecto de los IBP en procesos metabólicos importantes para *H. pylori*. Los IBP evaluados fueron omeprazol y lansoprazol con rangos de concentraciones de 3.45 a 1,727 µg/ml y 3 a 50 µg/ml, respectivamente^{21,22}. La metodología empleada fue diferente para ambos estudios. Nagata et al.²², se basaron en bioluminiscencia para medir la producción de ATP celular mediante el método luciferina-luciferasa, y la técnica de polarografía con electrodos de oxígeno para determinar la producción de oxígeno celular por minuto. Por otro lado, Roine et al.²¹ utilizaron métodos colorimétricos para evaluar la actividad de la ADH.

Según Nagata et al.²², los IBP alteran la actividad de la piruvato-flavodoxina oxidoreductasa, la cual interviene en la descarboxilación y deshidrogenación del piruvato, el principal sustrato para la generación de energía en *H. pylori*. A su vez, afecta la producción de NADPH que participa en la cadena respiratoria de la bacteria. Por otro lado, Roine et al.²¹ describen la acción de los IBP sobre la ADH, enzima que participa en la fermentación de hidratos de carbono a etanol e interviene en el metabolismo energético bacteriano.

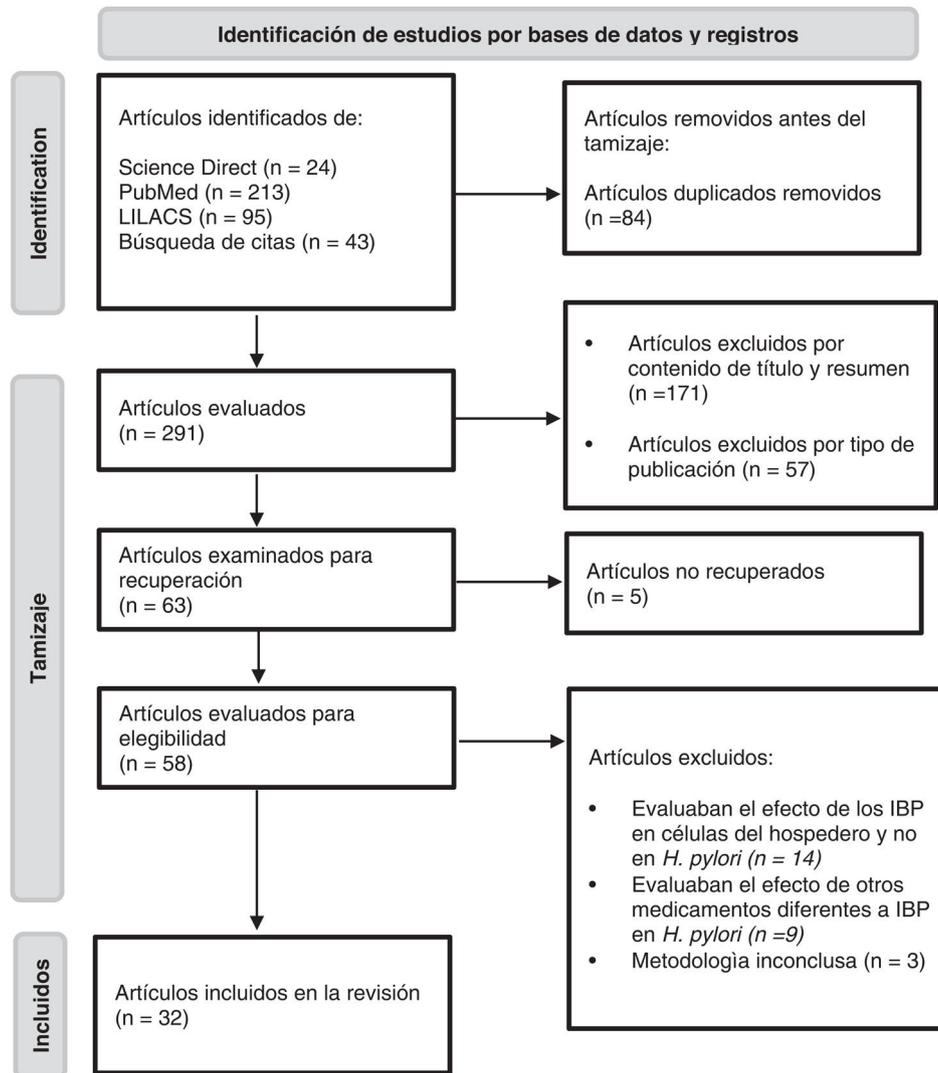


Figura 1 Flujograma de la revisión sistemática.

Discusión

Los IBP son medicamentos patentados desde 1979 para el tratamiento de la gastritis, la úlcera péptica y el reflujo gástrico, entre otros. Estos se unen selectivamente a la bomba H⁺/K⁺ ATPasa de las células parietales gástricas inhibiendo la secreción de ácido clorhídrico. Posteriormente, cuando se estableció la relación entre *H. pylori* y el desarrollo de la úlcera gástrica, se usaron en la terapia triple combinada con dos antibióticos, como claritromicina, amoxicilina o metronidazol³⁸. En esta revisión se recopilamos estudios que demuestran el efecto inhibitorio de los IBP sobre el crecimiento, la actividad enzimática y el metabolismo de *H. pylori*. Sin embargo, se resalta la heterogeneidad en las concentraciones utilizadas para la exposición de la bacteria a este grupo de fármacos, esto debido posiblemente a características intrínsecas de la metodología empleada por cada investigador, como la cepa empleada, las condiciones de temperatura, el pH y el medio de cultivo, entre otros.

Dentro de la actividad enzimática de *H. pylori*, una de las enzimas más estudiadas es la ureasa. Esta es necesaria

para la colonización y el establecimiento de *H. pylori* en la mucosa gástrica, y por esto se considera un blanco potencial de los IBP, ya que la unión de estos compuestos benzimidazólicos al sitio activo de la enzima explicaría en parte el efecto bactericida y bacteriostático^{15,33}. Aunque algunos autores no explican el mecanismo por el cual los IBP afectan la actividad ureasa en *H. pylori*, otros coinciden en que este efecto depende tanto de la dosis del fármaco como del pH gástrico, porque al estar en su forma activa, estos compuestos se unen a proteínas bacterianas, entre ellas la ureasa^{11,16-18,20}.

Si bien la ureasa se relaciona con la supervivencia de *H. pylori* en el hospedero, estudios *in vitro* demostraron la inhibición del crecimiento en cepas delecionadas para el gen de la ureasa posterior a la exposición de IBP, lo que sugiere que el bloqueo de esta enzima no es el único efecto bactericida de estos compuestos, y probablemente hay otros mecanismos implicados en la actividad antibacteriana^{13,17}. Recientemente se propuso a las ATPasas de *H. pylori* como otras posibles dianas de los IBP, y entre ellas se destaca la ATPasa tipo P, la cual está involucrada en el mantenimiento del pH, el equilibrio de iones intracelulares y el control de la

Tabla 2 Artículos incluidos y efecto evaluado

Año	IBP usado, concentraciones y variable evaluada	Metodología que evaluó el efecto del IBP	Tipo de estudio	Ref.
2020	Crecimiento: Lansoprazol (8-16 µg/ml) Pantoprazol (128-256 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en agar • Difusión en disco • Gram y cultivo • Inmunofluorescencia • Cromatografía de gases 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	8
2016	Crecimiento: Omeprazol (32 µg/ml) Lansoprazol (8 µg/ml) Actividad ureasa: Pantoprazol (128 µg/ml) Omeprazol (192 µg/ml) Lansoprazol (192 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Difusión en disco • Gram y cultivo 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	6
2004	Crecimiento y motilidad: Derivado de IBP TF18 en cepas susceptibles a claritromicina (31.25 µg/ml) y para las cepas resistentes a claritromicina (0.78 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Microdilución • Microscopia 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	37
2003	Crecimiento y actividad enzimática: Omeprazol (20 mg, <i>in vivo</i>) Omeprazol (0.125 µg/ml-256 µg/ml, <i>in vitro</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en agar para las MIC • Histopatología • Cultivo 	Preclínico (<i>in vitro</i>) Clínico (estudio de cohorte)	9
2003	Crecimiento: Esomeprazol (32 µg/ml) Omeprazol (64 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en agar 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	25
2002	Crecimiento: Omeprazol (32-64 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Difusión en disco 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	26
2002	Actividad enzimática: Omeprazol (20 mg/día) Lansoprazol (30 mg/día) Pantoprazol (40 mg/día)	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de aliento 	Clínico (ensayo clínico controlado)	14
2001	Crecimiento y actividad enzimática: Omeprazol (20 mg y 40 mg/día)	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de aliento • Prueba de antígeno en heces 	Clínico (estudio de cohorte)	10
2001	Crecimiento y motilidad: Omeprazol (256 µg/ml) Lansoprazol (16-32 µg/ml) Rabeprazol (16-32 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en agar 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	27
2001	Metabolismo y actividad enzimática: Lansoprazol (10 µg/ml-50 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular • Bioluminiscencia 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	22
2000	Crecimiento: Omeprazol (32-64 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Microdilución 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	28
1998	Crecimiento y actividad enzimática: Omeprazol (800 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo • Absorbancia 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	7
1998	Crecimiento: Omeprazol (31.25 µg/ml) YJA20379-4 (11.7 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en agar 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	29

Tabla 2 (continuación)

Año	IBP usado, concentraciones y variable evaluada	Metodología que evaluó el efecto del IBP	Tipo de estudio	Ref.
1998	Crecimiento: Omeprazol (31.25 µg/ml) YJA20379 (11.7 µg/ml) Actividad enzimática: Omeprazol (2.4 µg/ml) YJA20379 (77.3 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en agar • Método de indo fenol 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	15
1998	Crecimiento: Lansoprazol (6.25 µg/ml) Omeprazol (25 µg/ml) Pantoprazol (100 µg/ml) Actividad enzimática: Lansoprazol (100 µg/ml) Omeprazol (100 µg/ml) Pantoprazol (100 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en caldo • Microscopia de barrido 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	16
1998	Crecimiento: Omeprazol (12.5-25 µg/ml) Adhesión: Omeprazol (50 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo celular • Dilución en agar 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	30
1997	Crecimiento: Lansoprazol (40-80 µg/ml) y Omeprazol de (160 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en agar 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	31
1997	Actividad enzimática: Lansoprazol (2.5 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Microscopia • Dilución en agar • Difusión en disco 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	24
1997	Crecimiento: Omeprazol (128 µg/ml) Actividad enzimática: Omeprazol (32 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Microdilución • Espectrofotometría • Cultivo y electroforesis 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	11
1996	Crecimiento: Omeprazol (32-64 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Diluciones seriadas en caldo con lectura de densidad 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	32
1996	Crecimiento y actividad enzimática: Omeprazol (20 mg, 1 o 2 veces/día)	<ul style="list-style-type: none"> • Histopatología • Cultivo • Espectrofotometría 	Clínico	12
1996	Crecimiento: Omeprazol (100- 300 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Curvas de crecimiento bacteriano • Microdilución 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	33
1995	Actividad enzimática: Omeprazol (34 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Método fenol modificado 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	13
1995	Crecimiento y actividad enzimática: Lansoprazol (3.15-6.25 µg/ml) Omeprazol (50-100 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en caldo • ELISA • Western blot 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	17
1995	Actividad enzimática: Omeprazol (64 µg/ml) Lansoprazol (16 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Colorimetría 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	23
1995	Actividad enzimática: Lansoprazol (5.2 µg/ml) Omeprazol (2.8 µg/ml) Rabeprazol (0. 086 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Método indol fenol • Espectrofotometría 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	18
1995	Crecimiento: Lansoprazol (3.13 µg/ml) Omeprazol (12.5 µg/ml) Actividad enzimática: Lansoprazol (15.6 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en agar • Cultivo bacteriano • Microscopia de contraste de fases • Conteo de bacterias adheridas a células HEp-2 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	19

Tabla 2 (continuación)

Año	IBP usado, concentraciones y variable evaluada	Metodología que evaluó el efecto del IBP	Tipo de estudio	Ref.
1994	Crecimiento: Omeprazol (40 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilución en agar • Cultivo celular • Microscopia • Espectrofotometría • Motilidad en medio semisólido 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	34
1994	Crecimiento: Omeprazol (100 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo • Dilución en agar 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	35
1993	Actividad enzimática: Lansoprazol (81.7 µg/ml) Omeprazol (1.2 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Espectrofotometría 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	20
1992	Metabolismo y actividad enzimática Omeprazol (34.45-1727 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Método de Lowry (espectrofotometría) 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	21
1991	Crecimiento: Lansoprazol (6.25 µg/ml) Omeprazol (25 µg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento en placa • Microscopia electrónica 	Preclínico (<i>in vitro</i>)	36

presión de turgencia en la bacteria^{38,39}. Otras son las ATPasas tipo F, que participan en la translocación de protones y son importantes para mantener el pH intracelular regulado y la síntesis de ATP³⁹. Aunque la actividad de la F/P ATPasa bacteriana es importante para la adaptación de *H. pylori*, estudios *in vitro* plantean que la unión de los IBP a estas enzimas no está implicada en la inhibición del crecimiento de la bacteria^{6,32}.

Por otra parte, Kumiko et al.²² proponen que la actividad inhibitoria del lansoprazol está relacionada con la alteración de la cadena respiratoria de *H. pylori*. A pesar de que esta bacteria no posee un ciclo completo de ácido tricarbóxico, utiliza el succinato, el α -cetoglutarato, el isocitrato y el piruvato como sustratos respiratorios, siendo este último la principal fuente de energía. El lansoprazol interfiere con la actividad de la piruvato-flavodoxina oxidoreductasa y afecta la transferencia de átomos de hidrógeno al NADP mediante la flavodoxina NADP oxidoreductasa impidiendo la formación de NADPH, principal donante de electrones en la cadena respiratoria de *H. pylori*. Esto finalmente altera el metabolismo energético y, por consiguiente, el crecimiento bacteriano; por ello, profundizar en el estudio de estas enzimas sería fundamental para entender la relación entre las alteraciones enzimáticas y metabólicas con el efecto bactericida de los IBP en *H. pylori*²².

Aunque no existen suficientes estudios recientes que asocien la inhibición de la ADH bacteriana con la supresión del crecimiento de *H. pylori*, lo encontrado señala que los IBP tienen efecto sobre la ADH, enzima importante en la fermentación de azúcares a etanol, proceso realizado por la bacteria para la obtención de energía^{11,18,21}. Al afectar la actividad de esta enzima, el omeprazol no solo interfiere con una ruta energética importante para el crecimiento de *H. pylori*, sino que disminuye la formación de acetaldehído, compuesto que está relacionado con las lesiones gástricas. Esto explicaría de forma alternativa la supresión del creci-

miento de la bacteria y la resolución de las lesiones gástricas posterior a la administración de IBP²¹.

Se encontró amplia evidencia sobre la capacidad de los IBP para protonarse en pH ácido, convirtiéndose a la forma sulfenamida, que favorece la unión a diferentes proteínas bacterianas, tanto estructurales como enzimáticas^{11,16-18,20,21,25}. Debido a esto se puede sugerir que este es el principal mecanismo que respalda la acción bactericida y bacteriostática que ejercen los IBP sobre *H. pylori in vitro*. Dado que el compuesto sulfenamida es altamente reactivo, logra unirse de manera inespecífica a grupos SH disponibles de la bacteria, que no solo están presentes en enzimas como la ureasa sino también en ATPasas, reductasas y demás proteínas importantes para diversos procesos fisiológicos y la supervivencia bacteriana; esta acción es reversible y está mediada por características como el pH, la dosis y el tiempo de exposición al fármaco²¹⁻²⁴.

Otros estudios proponen procesos alternos que explican la inhibición del crecimiento de *H. pylori* por los IBP, entre ellos la capacidad que tienen estos medicamentos de interactuar y alterar la composición de la membrana celular bacteriana^{8,11,16,26,28,37}. Al ser compuestos con características lipofílicas y catiónicas, los IBP logran unirse a compuestos aniónicos como los fosfolípidos y ácidos grasos. Se ha señalado que los antimicrobianos que poseen estas propiedades provocan la separación y el reordenamiento de los lípidos, causando la formación de poros, la fuga de contenido celular y cambios en la fluidez y la permeabilidad de la membrana, acciones que potencian la muerte de la bacteria; ante este estrés, el ajuste a la composición de ácidos grasos de *H. pylori* es fundamental para mantener las propiedades biofísicas de la membrana; sin embargo, este gasto de energía adicional se compensa con la disminución de la división celular y del crecimiento, que garantiza la conservación de la rigidez estructural y la resistencia a la lisis. Kadkhodaei et al.⁸ evaluaron la capacidad de cultivo de la

bacteria después del tratamiento con IBP, hallando variaciones en la composición de ácidos grasos de la membrana celular y alteraciones en el crecimiento de la bacteria que fueron reversibles al cultivarla en medios ricos en colesterol; este hallazgo sugiere una forma de cultivo alternativa para la recuperación y la detección de *H. pylori* en biopsias provenientes de pacientes que consumen estos medicamentos.

Ensayos adicionales demostraron que tras la exposición a los IBP se alteran otras funciones, como la motilidad de *H. pylori*^{19,37}. Tsutsui et al. describen los flagelos y la forma en espiral de este microorganismo como factores de virulencia importantes en la colonización de la mucosa gástrica y plantean la posibilidad de que derivados de los IBP como el tioéter de rabeprazol se unan a estas estructuras o a moléculas presentes en la superficie bacteriana interfiriendo con su virulencia y motilidad; sin embargo, estos efectos parecen no tener relación con la inhibición del crecimiento de la bacteria^{40,41}. Escoffier et al. demostraron el efecto negativo del pantoprazol sobre la motilidad de espermatozoides humanos, revelando que este IBP inhibe la H⁺/K⁺ ATPasa no gástrica de los espermatozoides y altera el intercambio de iones a través de la membrana. Esta investigación aporta evidencia sobre la capacidad que tienen los IBP de alterar no solo componentes y enzimas bacterianas, sino también estructuras de organismos diferentes⁴².

Aun cuando los estudios *in vitro* proponen diferentes mecanismos para explicar los efectos de los IBP sobre *H. pylori*, los estudios realizados en personas no esclarecen la razón por la cual estos fármacos presentan un efecto sobre la fisiología de la bacteria. Se debe considerar que en ensayos *in vitro*, a diferencia de los ensayos en pacientes, se garantiza la exposición de la bacteria con el medicamento de manera constante. Además, en ensayos clínicos es difícil controlar factores del hospedero como los movimientos peristálticos, el pH y el transporte de sustancias sobre la mucosa gástrica, los cuales están implicados en el comportamiento de *H. pylori*³⁰.

Esta revisión incluye pocos estudios clínicos; sin embargo, se demostró que la administración de IBP afecta el crecimiento, la morfología y la actividad ureasa de *H. pylori*, hecho que conduce a resultados falsos negativos en los métodos diagnósticos empleados para la detección de este microorganismo como la prueba rápida de la ureasa, el test de aliento con urea, el cultivo de biopsia y la histopatología; por esta razón, los autores recomiendan el cese de estos medicamentos al menos dos semanas antes de realizar estos procedimientos^{9,10,12,14}. A través de esta revisión se resalta la importancia de nuevos ensayos *in vivo* y clínicos que permitan detallar el efecto de estos medicamentos sobre *H. pylori* y su posible repercusión en el tratamiento y el diagnóstico de enfermedades gástricas causadas por esta bacteria.

Conclusión

Los IBP generan múltiples efectos en la fisiología de *H. pylori in vitro*, como la inhibición de la actividad ureasa, la interacción con ATPasas, la interferencia de la ADH y otras enzimas importantes en la cadena respiratoria, además de la modificación en la composición de la membrana celular

y la afectación de la motilidad bacteriana. El mecanismo principal está relacionado con la capacidad de los IBP para convertirse en sulfenamida, la cual se une de manera inespecífica a diversas enzimas y proteínas bacterianas, afectando tanto componentes estructurales como procesos fisiológicos esenciales de la bacteria.

Los estudios coinciden en que hay un mayor efecto inducido por lansoprazol y omeprazol, ya que existe una relación inversamente proporcional entre la dosis empleada y el efecto generado sobre *H. pylori*. Mientras que los IBP muestran amplio espectro de efectos sobre la fisiología de *H. pylori in vitro*, la traducción precisa de estos hallazgos a la práctica clínica requiere mayor comprensión de los mecanismos que ejercen estos medicamentos sobre la bacteria *in vivo* y la consideración de las complejidades del entorno gástrico del hospedero; por lo tanto, se necesitan investigaciones adicionales para aclarar los detalles de estos efectos y su relevancia clínica.

Financiación

Este estudio fue financiado por el Comité Para el Desarrollo de la Investigación (CODI) Universidad de Antioquia, con código 2020–34042.

Conflicto de intereses

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

Referencias

1. El-Assaad F, Gong L, Gia A, et al. *Helicobacter pylori*, peptic ulcer disease and gastric cancer. En: *Gastrointestinal Diseases and Their Associated Infections*. Elsevier Inc.; 2019. p. 17–29, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-54843-4.00002-7>.
2. Scott DR, Sachs G, Marcus EA. The role of acid inhibition in *Helicobacter pylori* eradication. *F1000Res*. 2016;5, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.8598.1>. F1000 Faculty Rev-1747.
3. Khoder G, Muhammad JS, Mahmoud I, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its associated factors among healthy asymptomatic residents in the United Arab Emirates. *Pathogens*. 2019;8:44, <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens8020044>.
4. Zhang F, Pu K, Wu Z, et al. Prevalence and associated risk factors of *Helicobacter pylori* infection in the Wuwei cohort of north-western China. *Trop Med Int Health*. 2021;26:290–300, <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.13517>.
5. Jiménez FT, Bayona CT. Fisiopatología molecular en la infección por *Helicobacter pylori*. *Salud Uninorte*. 2016;32:500–12 [consultado 9 Dic 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0120-55522016000300013&lng=en>
6. Saniee P, Shahreza S, Siavoshi F. Negative effect of proton-pump inhibitors (PPIs) on *Helicobacter pylori* growth, morphology, and urease test and recovery after PPI removal — an *in vitro* study. *Helicobacter*. 2016;21:143–52, <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12246>.
7. Mirshahi F, Fowler G, Patel A, et al. Omeprazole may exert both a bacteriostatic and a bacteriocidal effect on the growth of *Helicobacter pylori* (NCTC 11637) *in vitro* by inhibiting bacterial urease activity. *J Clin Pathol*. 1998;51:220–4, <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.51.3.220>.

8. Kadkhodaei S, Siavoshi F, Foroumadi A, et al. Proton pump inhibitor-treated *H. pylori* adjust cell envelope fatty acid and cholesterol content to survive. *Arch Iran Med.* 2020;23:7–14. PMID: 31910629.
9. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1005–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07426.x>.
10. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:73–9, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00907.x>.
11. Sjøstrøm JE, Kühler T, Larsson H. Basis for the selective antibacterial activity in vitro of proton pump inhibitors against *Helicobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1797–801, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.41.8.1797>.
12. Nakshabendi IM, Zhang QB, Mokhashi M, et al. Effect of omeprazole therapy on the survival of *Helicobacter pylori*, urease activity, and antral gastric histology in patients with duodenal ulcer. *Helicobacter.* 1996;1:155–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-5378.1996.tb00030.x>.
13. Kühler TC, Fryklund J, Bergman NA, et al. Structure-activity relationship of omeprazole and analogues as *Helicobacter pylori* urease inhibitors. *J Med Chem.* 1995;38:4906–16, <http://dx.doi.org/10.1021/jm00025a008>.
14. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the (13)C-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:553–7, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01192.x>.
15. Woo TW, Chang MS, Chung YK, et al. Inhibitory action of YJA20379, a new proton pump inhibitor on *Helicobacter pylori* growth and urease. *Arch Pharm Res.* 1998;21:6–11, <http://dx.doi.org/10.1007/BF03216745>.
16. Nakao M, Malfertheiner P. Growth inhibitory and bactericidal activities of lansoprazole compared with those of omeprazole and pantoprazole against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 1998;3:21–7, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-5378.1998.08024.x>.
17. Nagata K, Takagi E, Tsuda M, et al. Inhibitory action of lansoprazole and its analogs against *Helicobacter pylori*: Inhibition of growth is not related to inhibition of urease. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:567–70, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.39.2.567>.
18. Tsuchiya M, Imamura L, Park JB, et al. *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull.* 1995;18:1053–6, <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.18.1053>. PMID: 8535394.
19. Nakao M, Tada M, Tsuchimori K, et al. Antibacterial properties of lansoprazole alone and in combination with antimicrobial agents against *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14:391–9, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02114894>.
20. Nagata K, Satoh H, Iwahi T, et al. Potent inhibitory action of the gastric proton pump inhibitor lansoprazole against urease activity of *Helicobacter pylori*: Unique action selective for *H. pylori* cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:769–74, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.37.4.769>.
21. Roine RP, Salmela KS, Höök-Nikanne J, et al. Colloidal bismuth subcitrate and omeprazole inhibit alcohol dehydrogenase mediated acetaldehyde production by *Helicobacter pylori*. *Life Sci.* 1992;51:PL195–200, [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90315-g](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(92)90315-g).
22. Nagata K, Sone N, Tamura T. Inhibitory activities of lansoprazole against respiration in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1522–7, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.5.1522-1527.2001>.
23. Belli WA, Fryklund J. Partial characterization and effect of omeprazole on ATPase activity in *Helicobacter pylori* by using permeabilized cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1717–20, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.39.8.1717>.
24. Figura N, Crabtree JE, Dattilo M. In-vitro activity of lansoprazole against *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39:585–90, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/39.5.585>.
25. Gatta L, Perna F, Figura N, et al. Antimicrobial activity of esomeprazole versus omeprazole against *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:439–42, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg085>.
26. Chen M, Jensen B, Zhai L, et al. Nizatidine and omeprazole enhance the effect of metronidazole on *Helicobacter pylori* in vitro. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:195–200, [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(01\)00489-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(01)00489-7).
27. Ohara T, Goshi S, Taneike I, et al. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2001;6:125–9, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-5378.2001.00018.x>.
28. Andersen LP, Colding H, Kristiansen JE. Potentiation of the action of metronidazole on *Helicobacter pylori* by omeprazole and bismuth subcitrate. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;14:231–4, [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(00\)00133-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(00)00133-3).
29. Woo TW, Chang MS, Chung YK, et al. Effects of YJA20379-4 on gastric secretion, *Helicobacter pylori* growth and various gastric and duodenal lesions in rats. *Biol Pharm Bull.* 1998;21:449–55, <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.21.449>.
30. Gismondo MR, Drago L, Lombardi A, et al. Interference on *Helicobacter pylori* growth and adhesion by omeprazole and other drugs. *J Chemother.* 1998;10:225–30, <http://dx.doi.org/10.1179/joc.1998.10.3.225>.
31. Midolo PD, Turnidge JD, Lambert JR. Bactericidal activity and synergy studies of proton pump inhibitors and antibiotics against *Helicobacter pylori* in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39:331–7, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/39.3.331>.
32. Sjøstrøm JE, Fryklund J, Kühler T, et al. In vitro antibacterial activity of omeprazole and its selectivity for *Helicobacter* spp. are dependent on incubation conditions. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:621–6, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.40.3.621>.
33. Jonkers D, Stobberingh E, Stockbrügger R. Omeprazole inhibits growth of gram-positive and gram-negative bacteria including *Helicobacter pylori* in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 1996;37:145–50, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/37.1.145>.
34. Figura N, Armellini D, Bugnoli M, et al. Activity of omeprazole on *Helicobacter pylori* and relation to toxicity of strains. *J Clin Pathol.* 1994;47:440–2, <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.47.5.440>.
35. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. The proton pump inhibitor omeprazole inhibits acid survival of *Helicobacter pylori* by a urease-independent mechanism. *Gastroenterology.* 1994;107:1573–8, [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90582-7](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(94)90582-7).
36. Iwahi T, Satoh H, Nakao M, et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:490–6, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.35.3.490>.
37. Spengler G, Molnar A, Klausz G, et al. Inhibitory action of a new proton pump inhibitor, trifluoromethyl ketone derivative, against the motility of clarithromycin-susceptible and-resistant

- Helicobacter pylori*. Int J Antimicrob Agents. 2004;23:631–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.11.010>.
38. Roberts LT, Issa PP, Sinnathamby ES, et al. *Helicobacter pylori*: A review of current treatment options in clinical practice. Life (Basel). 2022;12:2038, <http://dx.doi.org/10.3390/life12122038>.
39. Melchers K, Weitzenegger T, Buhmann A, et al. Cloning and membrane topology of a Ptype ATPase from *Helicobacter pylori*. J Biol Chem. 1996;271:446–57, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.271.1.446>. PMID: 8550601.
40. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. Analysis of F1F0-ATPase from *Helicobacter pylori*. Infect Immun. 1997;65:2640–7, <http://dx.doi.org/10.1128/iai.65.7.2640-2647.1997>.
41. Tsutsui N, Taneike I, Ohara T, et al. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:3069–73, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.44.11.3069-3073.2000>. PMID: 11036024; PMCID: PMC101604.
42. Escoffier J, Arnaud B, Kaba M, et al. Pantoprazole, a proton-pump inhibitor, impairs human sperm motility and capacitation in vitro. Andrology. 2020;8:1795–804, <http://dx.doi.org/10.1111/andr.12855>.