



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
MODALIDAD:
INVESTIGACIÓN

TEMA:

**EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA TERAPÉUTICA AMOXICILINA-CLARITROMICINA-
OMEPRAZOL VS METRONIDAZOL-CLARITROMICINA-OMEPRAZOL
EN PACIENTES INFECTADOS CON HELICOBACTER PYLORI
ATENDIDOS EN LA FUNDACIÓN “LA SONRISA NARANJA”
PERÍODO JUNIO-OCTUBRE 2015**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO
PREVIO PARA OPTAR AL GRADO DE QUÍMICO Y FARMACÉUTICO**

AUTOR:

PAOLO JAVIER PERDOMO SALTOS

TUTOR:

DRA. YUDELSY ACUÑA BERMÚDEZ, M.Sc.

COTUTORA:

LCDA. LILIAM CAMPAÑA GARCIA, M.Sc.

GUAYAQUIL – ECUADOR

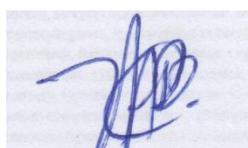
2015

APROBACIÓN DEL TUTOR Y COTUTOR

En calidad de tutora y cotutora del Trabajo de Titulación, Certificamos: Que he asesorado, guiado y revisado el trabajo de titulación en la modalidad de investigación, cuyo título es Evaluación de la Eficiencia Terapéutica Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol vs Metronidazol-Claritromicina-Omeprazol en pacientes infectados Con *Helicobacter pylori* atendidos en la Fundación “La Sonrisa Naranja” período Junio-October 2015 en la ciudad de Guayaquil, presentado por Paolo Javier Perdomo Saltos, con cédula de ciudadanía N° 094121897-6, previo a la obtención del título de Químico y Farmacéutico.

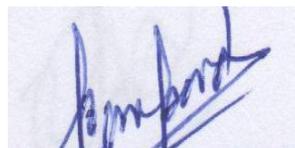
Este trabajo ha sido aprobado en su totalidad y se adjunta el informe de Anti-plagio del programa URKUND. Lo Certifico. -

Guayaquil, Noviembre del 2015



Q.F YUDELSY ACUÑA BERMUDEZ, M.Sc.

TUTOR DE TESIS



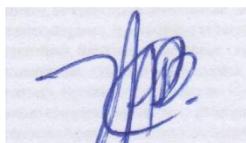
Lcd. LILIAM CAMPAÑA GARCIA, M.Sc.

COTUTORA

INFORME DE ANTIPLAGIO DEL PROGRAMA URKUND

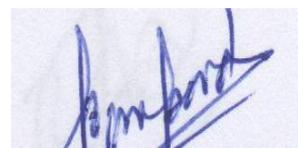
URKUND	
Document	TESIS SOBRE HELICOBACTER PYLORI (2015).docx (D16147691)
Submitted	2015-11-11 10:26 (-05:00)
Submitted by	Jorge Campoverde (campoverdemj@ug.edu.ec)
Receiver	jorge.campoverde.mori.ug@analysis.orkund.com
Message	ANALISIS EN URKUND DE TESIS DE PAOLO PERDOMO Show full message 1% of this approx. 45 pages long document consists of text present in 3 sources.

El plagio encontrado en el proyecto de titulación cuyo tema: EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA TERAPÉUTICA AMOXICILINA-CLARITROMICINA-OMEPRAZOL VS METRONIDAZOL-CLARITROMICINA-OMEPRAZOL EN PACIENTES INFECTADOS CON HELICOBACTER PYLORI ATENDIDOS EN LA FUNDACIÓN “LA SONRISA NARANJA” PERÍODO JUNIO-OCTUBRE 2015, fue del 1%, según lo certifica el programa URKUND.



Q.F. YUDELSY ACUÑA BERMUDEZ, M.Sc.

TUTOR DE TESIS



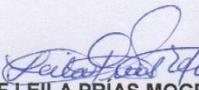
Lcda. LILIAM CAMPAÑA, M.Sc.

COTUTORA

CERTIFICADO DEL TRIBUNAL

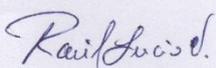
Acta de registro de la sustentación oral

El Tribunal de Sustentación del Trabajo de Titulación del **SR. PAOLO JAVIER PERDOMO SALTOS**, después de ser examinado en su presentación, memoria científica y defensa oral, da por aprobado el Trabajo de Titulación.


Q.F LEILA PRIAS MOGRO, M.Sc.

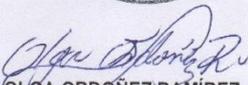
PRESIDENTA DEL TRIBUNAL




Q.F RAÚL LUCIO VILLAGOMEZ, M.Sc.

DOCENTE-OPONENTE

MIEMBRO DEL TRIBUNAL


Q.F OLGA ORDÓÑEZ RAMÍREZ, M.Sc.

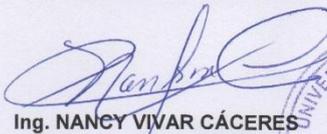
DOCENTE Oponente

MIEMBRO DEL TRIBUNAL


Ing. Qca. YAIMÉ DELGADO ARCAÑO, M.Sc.

DOCENTE-OPONENTE

MIEMBRO DEL TRIBUNAL


Ing. NANCY VIVAR CÁCERES

SECRETARIA ENCARGADA



CARTA DE AUTORÍA DE TESIS

06 de diciembre de 2015

Yo, Paolo Javier Perdomo Saltos, autor de este trabajo declaro ante las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil, que la responsabilidad del contenido de este TRABAJO DE TITULACIÓN, me corresponde a mí exclusivamente; y el patrimonio intelectual de la misma a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.

Declaro también es de mi autoría, que todo el material escrito, salvo el que está debidamente referenciado en el texto. Además, ratifico que este trabajo no ha sido parcial ni totalmente presentado para la obtención de un título, ni en una Universidad Nacional, ni una Extranjera.

PAOLO JAVIER PERDOMO SALTOS

C.I. 094121897-6

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi agradecimiento, a todas aquellas personas que de alguna u otra manera, han contribuido a la realización de este trabajo.

A mi tutora de tesis, Dra. Yudelsy Acuña Bermúdez, gracias por su tiempo, su paciencia y sus conocimientos brindados, por su constante apoyo en los momentos más difíciles asimismo en los momentos gratificantes del desarrollo de mi tesis.

Gracias a todo el personal que conformamos la Fundación “La Sonrisa Naranja” por toda la paciencia, información y apoyo brindado desde el inicio hasta el final de mi tesis.

A la Compañía “MEDIBAC” por haber colaborado con la donación de pruebas CTK para la realización de este estudio.

Gracias a mis padres, que siempre estuvieron a mi lado apoyándome de una u otra manera, a mi madre y a mi padre, gracias por todo lo brindado desde el inicio de mi carrera hasta el final de la misma, los amo.

Abuelita Celia, por tu cariño y tus sabios consejos.

Por último, quisiera expresar mi agradecimiento y profundo recuerdo a mi abuelo, Luis Alfonso Saltos Ulloa, partiste de este mundo el 30 de Octubre del presente año, dejándome un vacío enorme en el corazón. Este trabajo te lo dedico a ti querido abuelo, estoy seguro que estás orgulloso de mí, junto a mi abuelita América, los amo.

ÍNDICE GENERAL

APROBACIÓN DEL TUTOR Y COTUTOR	i
INFORME DE ANTIPLAGIO DEL PROGRAMA URKUND	ii
CERTIFICADO DEL TRIBUNAL.....	iii
CARTA DE AUTORÍA DE TESIS	iv
AGRADECIMIENTOS	v
RESUMEN EJECUTIVO	x
ABSTRACT	xi
INTRODUCCIÓN	1
PROBLEMA	3
Planteamiento del problema.....	3
Justificación.....	5
OBJETIVOS	7
Objetivo General	7
Objetivos específicos.....	7
HIPÓTESIS	7
VARIABLES	8
VARIABLES, CONCEPTUALIZACIÓN E INDICADORES	9
CAPÍTULO I	10
MARCO TEÓRICO	10
1.1 Antecedentes	10
1.2 Estado del arte.....	12
1.3 Fundamentos teóricos.	13
1.3.1 Características generales	13
1.3.2 Modo de transmisión	17
1.3.3 Epidemiología de la infección	18
1.3.4 Enfermedades asociadas	18
1.3.5 Métodos diagnósticos.....	22
1.3.6 Comprobación de la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	30
1.3.7 Tratamiento.....	32

1.3.8 <i>Eficiencia terapéutica</i>	44
1.4 Glosario: Definición de términos básicos	46
CAPÍTULO II	57
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	57
2.1 MÉTODOS CIENTÍFICOS EMPLEADOS EN LA INVESTIGACIÓN	57
2.1.1 <i>Métodos teóricos</i>	57
2.2 Metodología.....	58
2.3 Tipo de Investigación	59
2.3.1 <i>Descriptiva</i>	59
2.3.2 <i>Comparativa</i>	59
2.4 Diseño experimental de la investigación	59
2.4.1 <i>Diseño de un solo grupo con medición antes y después</i>	59
2.5 Población y muestra.....	61
2.5.1 <i>Población</i>	61
2.5.2 <i>Muestra</i>	61
2.6 Criterios de inclusión y criterios de exclusión	64
2.6.1 Criterios de Inclusión	64
2.6.2 Criterios de exclusión	64
CAPITULO III	65
RECOLECCION DE DATOS, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	65
3.1 Recolección de datos.....	65
3.1.1 <i>Análisis de documentos</i>	65
3.1.2 <i>Encuesta</i>	65
3.2 Procesamiento de la información de datos	66
3.3 Resultados de la investigación.....	67
DISCUSIONES.....	70
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	73
Conclusiones	73
Recomendaciones	74
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
ANEXOS.....	86

ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico I.** Distribución de reacciones adversas según grupos terapéuticos 69
- Gráfico II.** Distribución en porcentajes de erradicación de *Helicobacter pylori* en grupos estudio 69

INDICE DE TABLAS

Tabla I.	Indicaciones para la erradicación de Helicobacter Pylori	33
Tabla II	Costos del esquema terapéutico	69
Tabla III	Distribución de los costos según los grupos Terapéuticos	70

RESUMEN EJECUTIVO

El *Helicobacter pylori* fue inicialmente observado en pacientes con gastritis, pero desde su descubrimiento se lo ha asociado no solamente con esta afección, sino también con úlceras pépticas, linfomas, e incluso cáncer. Es la única bacteria conocida por el hombre que puede sobrevivir en un medio ácido hostil: el epitelio gástrico. Hay muchos métodos para detectar la infección por *Helicobacter pylori*, uno de ellos es el método de detección de antígeno H. pylori en heces fecales. Este estudio fue realizado en la Fundación “La Sonrisa Naranja”: Guayaquil-Ecuador en el período Junio-Octubre del 2015 con el objetivo de comparar la eficiencia terapéutica de dos triples terapias: Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol y Metronidazol-Claritromicina-Omeprazol, para la elaboración de esta investigación se utilizó una metodología no experimental, prospectiva-retrospectiva, donde se trabajó con el historial clínico de los pacientes para seleccionar la población, posteriormente se obtuvo la muestra (86 ptes) y mediante cálculos estadísticos se obtuvo la muestra final (80 ptes), con los cuales se distribuyó aleatoriamente en dos grupos los cuales fueron medicados con Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol y Metronidazol-Claritromicina-Omeprazol respectivamente. Una vez cumplida la terapia por parte del paciente, se recogieron datos acerca de los efectos adversos, siendo la terapia Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol la terapia con menos efectos adversos en comparación con la otra terapia estudio. Además el porcentaje de erradicación que se obtuvo fue mayor en la terapia Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol. Los costos analizados desde las consultas con los médicos, las pruebas para detectar *Helicobacter pylori*, el tratamiento y el tratamiento subsecuente en los casos donde no se logró la erradicación del antígeno, nos indican un mayor gasto en la terapia Metronidazol-Claritromicina-Omeprazol. Analizando los resultados obtenidos, podemos concluir que la terapia Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol es más eficiente que la terapia Metronidazol-Claritromicina-Omeprazol.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, gastritis, úlcera péptica, triple terapia.

ABSTRACT

Helicobacter pylori was first observed in patients with gastritis, but since its discovery it has been associated not only with the condition, but also with peptic ulcers, lymphomas, and even cancer. It is the only bacterium known to man that can survive in a hostile acidic environment: the gastric epithelium. There are many methods to detect *Helicobacter pylori* infection, one of them is the method of detecting *H. pylori* antigen in stool. This study was conducted at the Foundation "La Sonrisa Naranja": Guayaquil-Ecuador in the period from June to October 2015 with the aim of comparing the therapeutic efficacy of two therapies triple: amoxicillin-clarithromycin-omeprazole and metronidazole-clarithromycin-omeprazole, for the development of this research a non-experimental, prospective-retrospective methodology, where he worked with the clinical history of patients to select the population, then the sample (86 ptes) was obtained and using statistical calculations the final sample was used (ptes 80), with which were randomized into two groups which were medicated with amoxicillin-clarithromycin-omeprazole and omeprazole Metronidazol.Claritromicina respectively. Following completion of the therapy by the patient, data were collected on adverse effects, with the omeprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy therapy with fewer side effects compared to other therapy study. Furthermore, the eradication rate was obtained was higher in Amoxicillin-Clarithromycin-omeprazole therapy. The costs analyzed from consultations with doctors, tests for *Helicobacter pylori*, treatment and subsequent treatment in cases where eradication of the antigen was not achieved, indicate increased spending in the metronidazole-clarithromycin-omeprazole therapy. Analyzing the results, we can conclude that amoxicillin-clarithromycin-omeprazole therapy is more efficient than metronidazole-clarithromycin-omeprazole therapy.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastritis, peptic ulcer, triple therapy.

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* (Hp) fue inicialmente observado en pacientes con gastritis, pero desde su descubrimiento se ha asociado, no solo con esta afección, sino también con úlcera péptica, linfomas y adenocarcinomas gástricos. En los países en desarrollo se estiman cifras de contaminación que resultan alarmantes. La vía de contaminación más probable es la oral y se le atribuye un papel fundamental a las aguas de consumo contaminadas (Hernández Triana, 2001).

Esta bacteria ocupa un nicho ecológico muy particular, la superficie apical de las células epiteliales gástricas; y a pesar de lo inhóspito de este ambiente logra escapar del pH ácido del estómago mediante la liberación de amonio y bicarbonato por la enzima ureasa. Otros factores como su forma helicoidal, la secreción de enzimas hidrolíticas y la presencia de los flagelos le permiten entrar en la capa de mucus, una barrera con propiedades únicas (González & et al, 2012).

Las manifestaciones gástricas son las más evidentes en la infestación por esta bacteria y existe una gran contradicción sobre el hecho de aceptar que una bacteria patógena infecte al ser humano durante toda su vida sin que esto tenga otras consecuencias que las locales relacionadas con afecciones gástricas (Hernández Triana, 2001). “La infección por *Helicobacter pylori* origina prácticamente siempre gastritis crónica. Sin embargo, las complicaciones principales (úlceras pépticas, adenocarcinoma y linfoma gástrico) se desarrollan solo en una minoría de personas infectadas, predominantemente en hospedadores adultos” (Agudo Pena, 2010).

Uno de los métodos de detección del antígeno, se realiza investigando su presencia en las heces fecales, ya que esta bacteria es expulsada por esta vía, siendo su detección temprana, un factor importante para frenar su desarrollo y

establecer una guía terapéutica eficaz que erradique la misma (Malfertheiner & et al, 2007), (Chey & et al, 2007), (J. Clinical Gastroenterology, 2011).

Antes del escoger de un tratamiento específico existen diversos factores que se deben considerar, dependiendo del país o región específica, entre los cuales tenemos: prevalencia de la infección por H. pylori, prevalencia de cáncer gástrico, resistencia a los antibióticos, disponibilidad de endoscopia y demás pruebas diagnósticas, efectividad de los tratamientos a nivel local, resultado de tratamientos anteriores, disponibilidad de bismuto, efectos adversos, dosis recomendada y duración del tratamiento, costos y presupuesto (J. Clinical Gastroenterology, 2011).

Con gran frecuencia el tratamiento empírico ha sido la estrategia más utilizada, ya que así se abaratan los costos al obviar los exámenes de laboratorio, en muchos pacientes se logra un alivio rápido de los síntomas pero en otros ocurre la remisión. Actualmente el tratamiento erradicador del H pylori se indica siempre y cuando se demuestre la presencia de este en el organismo. Mientras que en lo pacientes sintomáticos con Hp (-) el tratamiento es diferente y no se tratara en el presente trabajo (J. Clinical Gastroenterology, 2011), (Vakil & et al, Eradication therapy for Helicobacter pylori, 2007).

Los esquemas más utilizados son las triples terapias y las terapias cuádruples, la triple terapia metronidazol-claritromicina-omeprazol es un esquema que ha sido utilizado con resultados exitosos y confiables, asimismo con el esquema amoxicilina-claritromicina-omeprazol también se han obtenidos resultados satisfactorios. Estos esquemas están compuestos por medicamentos de fácil acceso y bajo costo además de presentar corta duración de tratamiento (7-10 días). En esta investigación, se evalúa la eficiencia terapéutica de las terapias medicamentosas en pacientes infectados por H. pylori, teniendo en cuenta el porcentaje de erradicación de dicha bacteria, las reacciones adversas durante el tratamiento, además los costos en el proceso terapéutico de los pacientes.

PROBLEMA

Planteamiento del problema

Muchas úlceras, y algunos tipos de gastritis son ocasionados por una bacteria llamada *Helicobacter pylori*, esta bacteria infecta el epitelio gástrico humano, en muchos casos, los sujetos infectados jamás llegan a desarrollar algún tipo de síntoma. El *Helicobacter pylori* vive exclusivamente en el epitelio gástrico humano, siendo el único organismo conocido que puede vivir en un medio extremadamente ácido. Es una bacteria espiral que puede atornillarse por sí misma para colonizar el epitelio estomacal (Baron, Medical Microbiology, 1996).

La prevalencia de la infección varía con el estado socio-económico (mayor en los países subdesarrollados donde la infección se adquiere en la niñez) y con la fuente de obtención del agua (mayor en aguas no tratadas y aguas estancadas), y no depende del sexo, grupo sanguíneo, tabaquismo, o exposición a animales (Guzmán, Merchán , & Romquiza, 2012).

A través de los estudios epidemiológicos realizados, en la actualidad se sabe que la infección por *H. pylori* es, probablemente, la infección humana más frecuente en el mundo; su distribución es ubicua y se calcula que aproximadamente el 50% de la población mundial está infectada por este microorganismo (Martin de Argila & Boixeda de Miquel, Epidemiología de la Infección por *Helicobacter pylori*, 2001), (Megraud & et al, 1989).

El *Helicobacter pylori* es sensible a una gran variedad de fármacos, siendo estos antibióticos y no antibióticos, pero cuando éstos han sido aplicados en la clínica, la mayoría de ellos no han resultado eficaces en la erradicación. Así, desde el descubrimiento de esta bacteria se han empleado múltiples combinaciones de

uno o más fármacos con resultados muy desiguales (Boixeda de Miquel & et al, 2000).

En la actualidad, solo se utilizan 3 tipos de combinaciones: las denominadas pautas triples, basadas en la combinación de dos antibióticos con un compuesto de bismuto “terapia triple clásica” o con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) terapia triple; y las pautas cuádruples, consistentes en la asociación de un IBP con la triple clásica. Estas terapias empleadas son aquellas que han aceptado pautas que cumplen una serie de criterios relacionados con la erradicación superior al 90%, efectos secundarios inferiores al 5%, bajas tasas de resistencia antibiótica, corta duración del tratamiento (entre 7-10 días) y por último que sean fáciles de cumplimentar por el paciente (Boixeda de Miquel & et al, 2000).

Se ha elegido el tema a tratar ya que las cifras de pacientes infectados con H. pylori en los sectores aledaños a la Fundación Sonrisa, ha aumentado en los últimos 3 años, recibándose pacientes semanalmente que presentan molestias, afecciones relacionadas a gastritis y en el peor de los casos úlceras que posteriormente se confirma la presencia del antígeno H. pylori. Algunos pacientes acceden al tratamiento y otros pacientes no acceden por falta de recursos económicos, tornándose la infección mucho más compleja y difícil de tratar. Por lo anteriormente expuesto se ha planteado como investigación de este proyecto la comparación de la eficiencia de las Triples Terapias mencionadas en este estudio.

¿De las dos terapias empleadas para el tratamiento de la infección por H. pylori, cuál será la de mayor eficiencia terapéutica?

Justificación

La infección por *Helicobacter pylori* es probablemente la infección más frecuente en el hombre, calculándose que aproximadamente el 50% de la población mundial está infectada por esta bacteria. No obstante, tan sólo el 15% de las personas infectadas desarrolla una enfermedad en relación con esta infección (Martin de Argila , Boixeda , & Gisbert , *Infección por Helicobacter pylori*, 1996)

Se acepta que el tratamiento ideal de la infección por el *Helicobacter pylori* debe ser simple, efectivo en todos los casos, de bajo costo y libre de efectos secundarios. Sin embargo, hasta el presente no hay un esquema terapéutico que cumpla plenamente con estos requisitos, pero sí existen muchos que se acercan al tratamiento ideal (Ramirez Ramos & et al, 2003).

Al presente hay alrededor de un centenar de esquemas que han sido propuestos y estudiados (dobles, triples, cuádruples y de variada duración), teniendo muchos de ellos porcentajes de erradicación por encima del 80% que es el mínimo de erradicación que se ha aceptado como satisfactorio. Los problemas con estos esquemas son de un lado el porcentaje de efectos secundarios, de otro su adecuado cumplimiento por parte de los pacientes, el costo y el grado de accesibilidad al medicamento (Rodríguez et al, 2003).

La Fundación “La Sonrisa Naranja”, recibe diariamente pacientes con varios tipos de afecciones causadas por diferentes agentes patológicos, cabe resaltar que el *Helicobacter pylori* es el agente patológico identificado con más frecuencia, dado por los síntomas que presentan los pacientes, estos acuden a la Fundación ubicada en Horizontes del Fortín Mz. 1195 Sl. 39, donde son atendidos por la Dra. Catharina Van Der Linden y el Dr. Gonzalo Bonilla, los cuales diagnostican infección por *Helicobacter pylori*, posteriormente se confirma su presencia por

medio de pruebas inmunocromatográfico para detectar el antígeno y luego se procede al tratamiento para erradicar la bacteria.

El número de pacientes que padecen esta infección es alto en los registros que presenta la Fundación, algunos pacientes acuden por chequeo general sin saber que presentan la infección, otros acuden con síntomas y molestias gástricas; algunos pacientes cumplen con rigor y disciplina la terapia, otros pacientes se descuidan en la administración de sus medicamentos y el tratamiento falla, aquí es cuando se complica el cuadro clínico, la bacteria adquiere resistencia a los antibióticos y se tiene que formular una nueva terapia mucho más fuerte y de mayor costo, lo cual complica la adquisición de los medicamentos y desencadenando en patologías más complicadas.

Por lo que consideramos pertinente evaluar la eficiencia de las terapias propuestas en la presente investigación, con el objetivo de que sea aplicado en los protocolos de tratamiento para la erradicación del H. pilory.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Evaluar la Eficiencia Terapéutica Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol vs Metronidazol-Claritromicina-Omeprazol en pacientes infectados Con Helicobacter pylori.

Objetivos específicos

1. Describir la presencia de reacciones adversas durante el tratamiento médico.
2. Determinar el porcentaje de erradicación del Helicobacter pylori después de culminada la terapia.
3. Cuantificar los costos en el proceso terapéutico.

HIPÓTESIS

La terapia amoxicilina-claritromicina-omeprazol tiene mayor eficiencia terapéutica que la terapia metronidazol-claritromicina-omeprazol, en pacientes infectados por H. pylori.

VARIABLES

Variable dependiente

Eficiencia terapéutica (erradicación de la bacteria, reacciones adversas, costos).

Variable independiente

Terapias medicamentosas empleadas

VARIABLES, CONCEPTUALIZACIÓN E INDICADORES

TIPO	VARIABLE	CONCEPTO	INDICADORES
DEPENDIENTE	Eficiencia Terapéutica	Es la capacidad de alcanzar el efecto terapéutico deseado al menor coste posible	Menor porcentaje de reacciones adversas Mayor porcentaje de erradicación Menor costo
			DOSIS Omeprazol 20mg Claritromicina 500mg Amoxicilina 500mg
	TERAPIA 1: Omeprazol- Claritromicina- Amoxicilina	Esquema de primera línea para combatir la infección por H. pylori compuesto por dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones	FRECUENCIA Omeprazol: 1 cápsula diaria Claritromicina: 1 tableta cada 12 horas Amoxicilina: 1 tableta cada 8 horas
			TIEMPO DE TRATAMIENTO La combinación de estos 3 fármacos tiene un tiempo de tratamiento de 7 días
INDEPENDIENTE			DOSIS Metronidazol 500mg Claritromicina 500mg Omeprazol 20mg
	TERAPIA 2: Metronidazol- Claritromicina- Omeprazol	También es considerado un esquema de primera línea para combatir la infección por H. pylori, compuesto por un IBP, un antibiótico y un antibiótico antiparasitario	FRECUENCIA Metronidazol: 1 cápsula cada 8 horas Claritromicina: 1 tableta cada 12 horas Omeprazol: 1 cápsula diaria
			TIEMPO DE TRATAMIENTO La combinación de estos 3 fármacos tiene un tiempo de tratamiento de 7 días

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO.

1.1 Antecedentes

“Extraordinario e inesperado descubrimiento que la inflamación del estómago (gastritis), así como la úlcera del estómago y duodeno, son el resultado de una infección del estómago causada por la bacteria *Helicobacter pylori*” (Warren & Marshall, 2005); estas palabras denotan la importancia del descubrimiento realizado por Robin Warren y Barry Marshall y las cuales los acreditaron según el Comité a recibir el premio Nobel de Medicina y Fisiología en Noviembre de 2005 (Pajares & Gisbert, 2006).

El aislamiento y cultivo de *H. pylori* durante los años 80 condujo a un cambio revolucionario en los campos de la gastroenterología y en las enfermedades infecciosas: existía la posibilidad de que las úlceras pépticas pudieran ser curadas y el cáncer gástrico prevenido con el uso de terapias de erradicación. Esta historia resulta apasionante porque pone de manifiesto los prejuicios que deben vencer quienes formulan planteamientos que se oponen a los dogmas predominantes en un determinado momento histórico (Jaim Etcheverry, Un reconocimiento a la aguda observación clínica, 2005).

“Para lograr una erradicación exitosa, normalmente se combinan al menos dos antibióticos y un fármaco que disminuya la secreción gástrica (puede ser un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista de los receptores H2)” (Vallejos et al, 2007).

“El estándar es una tri-terapia compuesta por un inhibidor de la bomba de protones asociado a claritromicina y amoxicilina o metronidazol” (Asociación Española de Gastroenterología, 2003). “Los inhibidores de la bomba de protones son una clase de medicamentos bastante seguros y efectivos en pacientes con problemas ulcerosos pépticos” (Thomson & et al, Safety of the long-term use of proton pump inhibitors, 2010).

La elección de los antibióticos depende fundamentalmente de la resistencia local del Hp a los distintos antibacterianos. En países con tasas de resistencia a claritromicina <15-20% y a metronidazol <40% el esquema IBP-claritromicina-metronidazol es el esquema de primera elección (Malfertheiner et al, Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection, 2007).

La erradicación de H. pylori involucra antimicrobianos ampliamente utilizados contra otras infecciones, pero son administrados a dosis subterapéuticas comparado con las indicadas para la erradicación de la bacteria. Varias combinaciones de medicamentos se han desarrollado con este propósito y para la curación o prevención de otras enfermedades asociadas a esta infección (Bertoli & et al, 2007).

Uno de los principales determinantes en el fracaso del tratamiento es la resistencia a los antibióticos, la cual va en aumento debido al uso continuo y en ocasiones inapropiado de antimicrobianos como Claritromicina y Metronidazol alcanzando niveles de resistencia del 25% y 40-80 % respectivamente a nivel mundial (Espino & et al, 2010).

1.2 Estado del arte

A diferencia de la mayoría de los patógenos bacterianos, *H. pylori* normalmente coloniza el anfitrión de por vida a menos que se le da un tratamiento específico. *H. pylori* ha coevolucionado con los seres humanos durante aproximadamente 58.000 años, y tipos de cepas que predominan dentro de ciertas regiones del mundo se correlacionan con los patrones de migración humanos (Linz & et al, 2007), (Infect Genet Evol, 2012).

“Debido a la resistencia a los antibióticos, el tratamiento de la infección por el *Helicobacter pylori* sigue siendo difícil. Por tal motivo, se ensayan regímenes distintos” (Marcus, Sachs, & Scott, 2015). La reunión de consenso de Kyoto centró su atención en la gastritis en toda su expresión clínica y de la misma derivó la propuesta de una nueva clasificación, basada en la etiología. Se consideró que la gastritis por *Helicobacter pylori*, por su causa infecciosa, requiere ser tratada, esté o no el paciente sintomático, ya que la misma puede evolucionar hacia condiciones más serias como la úlcera péptica o el cáncer gástrico (Sugano & cols, 2015).

Antes de escoger un tratamiento específico existen diversos factores que se deben considerar, dependiendo del país o región específica, entre los cuales tenemos: prevalencia de la infección por *H. pylori*, prevalencia de cáncer gástrico, resistencia a los antibióticos, disponibilidad de endoscopia y demás pruebas diagnósticas, efectividad de los tratamientos a nivel local, resultado de tratamientos anteriores, disponibilidad de bismuto, efectos adversos, dosis recomendada y duración del tratamiento, costos y presupuesto (J. Clinical Gastroenterology, 2011).

Los regímenes de tratamiento han ido evolucionando para encontrar los enfoques más eficaces. Algunos investigadores mostraron un tratamiento secuencial que consta de cinco días de un inhibidor de la bomba de protones más

amoxicilina seguido de cinco días adicionales de un inhibidor de la bomba de protones más claritromicina y 5-nitro-imidazol o amoxicilina ser un enfoque alternativo (Malfertheiner & et al, Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection, 2007), (Moayyedi, Regímenes secuenciales para la erradicación de Helicobacter pylori, 2007), (Valooran , Kate , Jagdish, & Basu, 2011).

1.3 Fundamentos teóricos.

1.3.1 Características generales

El Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa, curva, espiriforme, muy móvil, no fermentadora, no oxidante que mide de 2.5 a 4 micras de longitud por 0.5 a 1 micra de ancho, con un mechón de flagelos en uno de sus extremos en número de 4 a 8 envainados y que le dan gran movilidad; la forma espiral es más evidente cuando se le identifica en las biopsias, pero cuando se le identifica en los cultivos la morfología es más recta y se aprecian bacterias que han perdido sus flagelos; además de que se han descrito formas redondas como cocos, habiéndose postulado tres posibilidades: una de que son formas de resistencia implicadas en la transmisión, que son formas viables pero no cultivables, o de que son formas de bacterias muertas (Valadez et al, 2008).

Como bacteria gram negativa, comparte características estructurales de ellas, como son la presencia de una membrana plasmática y una membrana externa; su composición interna se caracteriza por un complejo constituido por elementos fibrilares nucleares y ribosomas, que se entremezclan entre sí, pudiendo mostrar en ocasiones bacteriófagos; como hecho importante es de que la vaina de sus flagelos tiene una estructura lipídica exactamente igual a la de la membrana externa, con la misión de proteger a los flagelos de la degradación del ácido (Morales et al , 2008).

El *H pylori* se cultiva en preparaciones de agar, es de crecimiento lento, necesitando un medio microaerófilo con concentraciones de O₂ de 2 % a 8 % y de CO₂ de 7 % a 10 %, lo que muestra que requiere concentraciones de O₂ menores a las atmosféricas, necesitando además hidrógeno y metanogénesis como fuente de energía; los medios de cultivo selectivos enriquecidos necesitan nutrientes (Campy Bap, el de Dent, medio para cultivo de Brucela, de Skirrow, etc.) y los más mencionados son: peptona, triptona, extractos de levadura, glucosa, sales como cloruro de sodio, bisulfito de sodio, con 1 % a 10 % de sangre de carnero, de caballo y/o suero fetal bovino, en un pH de 6.6 a 8.4 y temperaturas de 33 a 40.5 grados centígrados (Morales et al , 2008).

Para el desarrollo se necesita por lo menos seis días de incubación, identificándose colonias pequeñas, transparentes y muy similares a las colonias de *Campylobacter*, facilitándose la identificación, mediante la tinción de las colonias, utilización de reacción de catalasa y de citocromoxidasa positivas y demostrando la acción de ureasa, que rápidamente desdobra a la urea en pocos minutos. Esta prueba es definitiva, ya que no existe otro aislamiento bacteriano de la mucosa gástrica, similar al *Helicobacter pylori* productor de ureasa (Cervantes, 2006).

Las dos características fundamentales de la bacteria para lograr un hábitat natural en la mucosa gástrica humana, es la de ser la infección bacteriana crónica más frecuente y extendida y solo superada por el problema de las caries dentarias, y la de mostrar una enorme capacidad de adaptación a la acidez de la superficie gástrica, para lograr un micronicho de colonización permanente. Esto se debe a que dentro de sus genes destaca el que permite la producción a gran escala de una enzima vital y que es la ureasa, enzima que se localiza en la superficie de la bacteria, que con el cofactor níquel catalizan la hidrólisis de urea en bióxido de carbono y en amonio que rodea a la bacteria, como un halo o nube protectora que neutraliza el ácido gástrico, elevando el pH de 1.5 a 6 o 7 en el entorno bacteriano, y situarse entre el espesor de la capa de moco y la superficie epitelial, en donde el pH es neutro (Valadez et al, 2008)

La bioquímica de la enzima ureasa revela una extraordinaria eficacia hidrolítica que le permite actuar aún con las escasas concentraciones de urea que existe en el estómago; además, en el año 2000, se describió una proteína que fue nombrada ure1, miembro de las amidoporinas, que regula la transferencia de urea externa del epitelio gástrico, hacia el citoplasma de la bacteria, mediante canales o compuertas transportadores específicos que atraviesan la membrana celular, de tal manera que cuando el medio externo es excesivamente ácido, los canales incrementan notablemente la entrada de urea al citoplasma bacteriano, aumentando la producción de amonio para neutralizar el periplasma (área delimitada por las dos capas de la membrana celular bacteriana); sin la capacidad de la bacteria para llevar a pH neutro al propio periplasma, el microorganismo se hace vulnerable al pH ácido, representando así, el mecanismo extraordinario de adaptación, defensa y sobrevivencia ante condiciones extremas (Reyes, 2008).

Si el pH gástrico se alcaliniza por efecto de una comida, la urea no entra al citoplasma, no es desdoblada por la ureasa, evitándose un posible efecto letal alcalino sobre el *H pylori*. La ureasa es una enzima con alto peso molecular de 600,000 KDa, habiéndose descrito dos subunidades denominadas A y B con pesos moleculares de 33,000 y 66,000 KDa respectivamente, que se activan a pH de 4 a 10 con óptimo de 10 (Morales et al, 2008).

“El *H pylori* produce otras enzimas como catalasas, proteasas, oxidasas, fosfolipasas, hemoaglutininas, adhesinas que permiten entender su patogenicidad” (Hunt & et al, Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología, 2010). La adaptación del *H pylori* al estómago humano por siglos, se ha logrado por su capacidad de desarrollar el mecanismo de neutralizar el ácido gástrico, y como se ha mencionado por la producción de la enzima ureasa, pero también por su capacidad de regular dicha producción e incluso incrementarla, por la capacidad que tiene la bacteria de producir N- metilhistamina, lo que sugiere mecanismos reguladores del pH del micronicho de colonización de acuerdo a sus necesidades; por estas capacidades se ha mencionado que la infección gástrica por la bacteria podría representar una asociación benéfica, ya

que ante la posibilidad de aumentar la producción de ácido y desde el punto de vista preventivo, se disminuiría la posibilidad de entrada de bacterias enteropatógenas al estómago y que no están preparadas para sobrevivir en el medio hostil gástrico (Pérez Pérez, 2007).

En la actualidad se conocen múltiples especies de Helicobacter asociados a la mucosa del tracto digestivo de otros hospederos, y actualmente las listas llegan por lo menos a 24 especies de HELICOBACTER descritas en forma válida, y existe otro número importante en espera de ser identificadas formalmente (Morales et al , 2008).

Esta bacteria ocupa un nicho ecológico muy particular, la superficie apical de las células epiteliales gástricas; y a pesar de lo inhóspito de este ambiente logra escapar del pH ácido del estómago mediante la liberación de amonio y bicarbonato por la enzima ureasa. Otros factores como su forma helicoidal, la secreción de enzimas hidrolíticas y la presencia de los flagelos le permiten entrar en la capa de mucus, una barrera con propiedades únicas (González & et al, 2012).

H. pylori origina una fuerte respuesta inmune, humoral y celular en la mucosa gástrica; aunque con esto no consigue eliminar la infección y se producen daños en el epitelio gástrico. Tras la colonización libera sustancias tóxicas que estimulan la respuesta inmunológica local expresada en un aumento de IgA secretora, con el fin de evitar el proceso de la infección. En esta etapa participan los neutrófilos que son atraídos al sitio de la lesión, de ahí que su presencia en compañía de folículos linfoides se considere como "signo de actividad" (Agudo Peña, Estudio Molecular de los Factores de Virulencia y de la Resistencia a Claritromicina en la Infección por Helicobacter pylori, 2010).

Después se produce una amplificación de la respuesta inflamatoria por la interacción de linfocitos, neutrófilos, macrófagos, células mastoides y células no inmunes, que al ser atraídos al sitio de la lesión, liberan mediadores químicos como citoquinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno y el sistema del complemento que perpetúan la inflamación (González & et al, 2012).

En esta última etapa, también participan los neuropéptidos liberados por las neuronas del sistema nervioso entérico, que contribuyen a ampliar la respuesta inflamatoria y aumentan los daños funcionales del estómago colonizado por *H. pylori*. La segunda etapa es importante en la patogénesis de la inflamación gástrica; resalta la participación del sistema inmune local y sistémico en el control de la infección y la neutralización de las toxinas bacterianas (Felipe, Jiménez, & Paniagua Estévez , 1999).

1.3.2 Modo de transmisión

Todavía no se ha logrado establecer el mecanismo de transmisión de la bacteria, pero se sostiene que la mayoría de personas adquieren la infección por transmisión fecal–oral que se produce principalmente por medio de la ingesta de agua y alimentos contaminados por malas condiciones de higiene (Ramírez & et al, 2009), (Bertoli & et al, 2007), (LILACS-*Helicobacter pylori*, 2011), (Bardhan , 1997), (Brown, 2000).

Estudios han considerado la transmisión oral–oral a través del contacto materno (madre–hijo) ya que existe evidencia de recombinación entre las cepas aisladas de integrantes de un mismo núcleo familiar. Se ha sugerido la transmisión por medio de procedimientos como colocación de sondas orogástricas, endoscopias e instrumentos odontológicos a nivel hospitalario (Bertoli & et al, 2007), (LILACS-*Helicobacter pylori*, 2011).

No existe evidencia de transmisión zoonótica de esta infección; sin embargo *H. pylori* se ha aislado en animales como primates, gatos domésticos y ovejas.

El último reservorio sugerido son larvas de *Musca domestica* (moscas) y *Periplaneta fuliginosa* (cucarachas) pero no existen suficientes datos que demuestren la transmisión de la bacteria por estos vectores (Bertoli & et al, 2007).

1.3.3 Epidemiología de la infección

H. pylori es uno de los agentes infecciosos más comunes colonizando más de la mitad de los habitantes a nivel mundial. Sin embargo la edad de la primera infección, la incidencia y prevalencia, y posiblemente los síntomas y las secuelas de la infección difieren en gran medida en países en desarrollo con respecto a los desarrollados (J. Clinical Gastroenterology, 2011), (Frenk, 2003), (Salih, 2009).

En Estados Unidos la infección en niños menores de 5 años es del 5% y solamente el 10% de la población está infectada en la adolescencia. En contraste en los países en desarrollo ocurre a edades más tempranas, a los 5 años de edad el 50% de la población está infectada y en los adultos puede llegar hasta el 90% o más (González & et al, 2012). “La prevalencia de la infección en países en desarrollo es más elevada de forma notable y la incidencia ocurre a rangos mayores, mientras en los países desarrollados la prevalencia es baja y la incidencia anual es de 1-2%” (Salih, 2009).

A nivel mundial hay varias cepas de *H. pylori* que difieren en su virulencia, y los diferentes factores que intervienen como los vinculados al huésped y al ambiente determinan diferencias en la expresión de la enfermedad (González & et al, 2012).

1.3.4 Enfermedades asociadas

“*Helicobacter pylori* es la bacteria que más comúnmente infecta el estómago del hombre y se encuentra asociada a gastritis crónica, úlceras duodenales,

úlceras gástricas, adenocarcinoma gástrico y linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT)". (Egan & et al, 2008) (Malfertheiner & et al, 2007)

Úlcera péptica y Gastritis

La infección por esta bacteria constituye la mayor causa de gastritis crónica en la actualidad. Además, alrededor del 80-90% de úlceras duodenales y $\geq 70\%$ de úlceras gástricas son producidas por *H. pylori*, es decir que una persona infectada con la bacteria tiene 15 veces mayor riesgo de presentar una úlcera péptica en la vida (J. Clinical Gastroenterology, 2011) (Espino & et al, 2010).

La erradicación de la bacteria produce la curación de la úlcera péptica y una disminución de las recidivas a largo plazo. En estudio con 700 pacientes se demostró que el 80% de pacientes sin tratamiento presentaron recidivas en comparación de solo un 4% de los pacientes tratados en un periodo de 12 meses (González & et al, 2012).

Por otro lado existen diversas maneras de clasificar la gastritis dependiendo de criterios clínicos, factores etiológicos, endoscópicos o patológicos. La gastritis aguda se caracteriza por un infiltrado inflamatorio transitorio a predominio de neutrófilos y puede presentar sangrado de mucosa y/o erosiones. La gastritis crónica se caracteriza por un infiltrado inflamatorio con linfocitos y células plasmáticas; dependiendo del compromiso de la lámina propia se clasifica en superficial o profundo (Valdivia, 2011), (Sipponen & Hyvärinen, 1993).

Otra clasificación importante es la Clasificación actualizada de Sídney, basada en hallazgos endoscópicos, histológicos, etiológicos, topográficos y grado de daño. Este sistema requiere tomar al menos 5 biopsias del estómago. En la clasificación de las gastritis crónicas, en este sistema, se reconocen:

- ✓ Gastritis antral no atrófica, que es asociada con *H.pylori*, suele ser una gastritis superficial, sin atrofia, conocida también como gastritis tipo B.

- ✓ Gastritis atrófica multifocal antral y corporal, asociada principalmente a factores externos, el más importante H. pylori.
- ✓ Gastritis atrófica corporal difusa, denominada también como gastritis autoinmune o gastritis tipo A; se asocia con anemia perniciosa (Valdivia, 2011), (Dixon, Genta , Yardley, & Correa, 1996)

La última clasificación con relación a las gastritis las divide en aspectos etiológicos, endoscópicos y patológicos, en esta clasificación encontramos:

- ✓ Gastritis erosivas o hemorrágicas
- ✓ Gastritis no erosivas
- ✓ Gastritis de tipo específico (González & et al, 2012).

En las gastritis erosivas no existe componente inflamatorio pero si daño epitelial o endotelial, generalmente relacionado a drogas, estrés e hipertensión portal. Las gastritis no erosivas, no hay evidencia endoscópicamente pero histológicamente hay inflamación, la causa más común es la infección por H. pylori (Valdivia, 2011).

Cáncer Gástrico

H. pylori constituye la causa principal de gastritis crónica, condición que produce atrofia gástrica, metaplasia, displasia y finalmente cáncer. Estudios demuestran que una persona tiene mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico cuando se encuentra infectada con la bacteria (Malfertheiner & et al, 2007)

Un alto porcentaje de personas infectadas no desarrollan las patologías previas al cáncer gástrico. Este hecho puede ser explicado por la interacción de determinadas características en las cepas de H. pylori (virulentas, no virulentas), y la exposición a determinados factores ambientales (el humo del tabaco, dieta y consumo excesivo de sal) (Malfertheiner & et al, 2007) (Bertoli & et al, 2007).

Reflujo Gastroesofágico

“La posible asociación entre la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico y la infección por *H. pylori* continua siendo controversial” (Malfertheiner & et al, 2007) (Nam & et al, 2010). En la actualidad la gran mayoría de pacientes con infección por *H. pylori* presentan una baja incidencia de Reflujo gastroesofágico. Por otro lado la erradicación de la infección no ha demostrado presentar ninguna alteración en la naturaleza del Reflujo gastroesofágico; es decir que no conlleva a su apareamiento ni agrava la sintomatología inclusive cuando el paciente se encuentra en tratamiento con inhibidores de bomba de protones (M & Sobrino, 2001)

Por último no es necesario un examen diagnóstico rutinario para *H. pylori* en pacientes con Reflujo gastroesofágico a menos que exista historia de tratamiento prolongado con inhibidores de bomba de protones. Sin embargo, la evidencia actual indica que el *H. pylori* no juega ningún papel en los mecanismos patógenos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y que su erradicación no conlleva a un empeoramiento de la enfermedad (Nam & et al, 2010).

1.3.4.1 Enfermedades Extra-gastrointestinales

Se ha comprobado la relación de la infección por *H. pylori* con enfermedades como Anemia por deficiencia de hierro y Purpura Trombocitopénica Idiopática (Malfertheiner & et al, 2007), (Tsutsumi & et al, 2005). Por lo tanto es recomendado que la infección por *Helicobacter pylori* debe ser buscada y tratada en pacientes con dichas enfermedades (González & et al, 2012).

Finalmente, recientes estudios publicados han intentado demostrar la asociación de la infección por *H. pylori* con diferentes enfermedades extra-gastrointestinales como enfermedades cardiovasculares, dermatológicas, metabólicas, entre otras. Sin embargo hasta el momento no existe evidencia suficiente que compruebe la existencia de esta asociación (Crespin, Hernandez, & Sanchez, Determinación del valor diagnóstico de los métodos utilizados para la

detección de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos y asintomáticos del servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Rosales, 2004-2006).

1.3.5 Métodos diagnósticos

Los primeros informes sobre el hallazgo de *H. pylori* se realizaron analizando biopsias gástricas, lo que llevó a definir una serie de métodos diagnósticos basados en el análisis de tejidos, o sea cuyo prerrequisito era la endoscopia gástrica y por ende la biopsia, de ahí que esos métodos fueron denominados invasivos; en contra posición con aquellos otros desarrollados más tarde, que no requieren biopsia y que se denominan no invasivos (LILACS-*Helicobacter pylori*, 2011).

1.3.5.1 Pruebas invasivos

Entre los invasivos están el estudio histopatológico, cultivo, y test rápido de ureasa (PRU). Son los más utilizados por haber sido de los primeros en desarrollarse. Los métodos no invasivos incluyen el test de urea espirada marcada con Carbono (UBT en inglés), prueba de antígeno en heces (anticuerpo monoclonal o policlonal) y pruebas serológicas (medición de niveles de anticuerpos IgA e IgG) utilizados principalmente en estudios epidemiológicos y como pruebas confirmatorias de erradicación (Zablah & et al, 2006)

La elección del método diagnóstico depende en gran medida de la disponibilidad y el costo, además hay que distinguir entre los utilizados para el diagnóstico de infección y aquellos que buscan confirmar la erradicación de la infección. Otros factores importantes son: situación clínica, prevalencia de la infección en la población, probabilidad de la infección antes del diagnóstico y factores que puedan incidir en los resultados (Clin, 2011)

La detección por cualquiera de los métodos anteriores, a excepción de las pruebas serológicas exige asegurar que el paciente no haya recibido medicación

con un inhibidor de bomba de protones o antagonista de los receptores de histamina 2 durante por lo menos las 2 semanas previas y antibióticos durante las 4 semanas anteriores al examen (Malfertheiner & et al, 2007), (Zablah & et al, 2006)

Además la prueba serológica está recomendada en pacientes infectados que presentan sangrado de tubo digestivo y condiciones asociadas con una densidad bacteriana baja. Ya que la prueba de ureasa, cultivo, estudio histopatológico y prueba de urea espirada han mostrado una baja sensibilidad en pacientes con sangramiento agudo por ulcera péptica y la prueba en heces con anticuerpos policlonales tiene baja especificidad, ya que posee reactividad cruzada con productos sanguíneos (Malfertheiner & et al, 2007).

1.3.5.2 Pruebas No Invasivas

La endoscopia es un procedimiento costoso, no placentero y que conlleva cierto riesgo de complicaciones para el paciente; por lo tanto se han introducido métodos diagnósticos no endoscópicos para la detección de *H. pylori*. En adición al rol definido de estas pruebas en estudios epidemiológicos, los métodos no invasivos son probablemente la mejor opción para monitorizar la erradicación en la práctica clínica, excluyendo aquellos pacientes con úlcera gástrica complicada que pueda requerir control con endoscopia (Vaira & et al, 2000)

Actualmente existen 3 métodos diagnósticos no endoscópicos para detectar la infección: serología que identifica la reacción inmunológica, mientras que la prueba de ureasa en aliento y la prueba de antígeno en heces identifican la presencia activa de *H. pylori* (Chey & et al, 2007).

Test de Urea espirada

Detecta la actividad de la enzima ureasa del *H. pylori*. La ureasa hidroliza a la urea generando compuestos de CO₂ y amonio. El CO₂ difunde a través de la mucosa gástrica a la circulación general, pasa a la circulación venosa capilar y difunde a través del plexo capilar hacia los alveolos, para ser finalmente expulsado en el aliento espirado. Usando moléculas de carbono marcadas (13C, 14C) este CO₂ puede ser detectado en muestras de aire espiradas por el paciente. Por su cualidad radioactiva, se recomienda evitar el uso de 14C en niños y gestantes. La sensibilidad y especificidad de esta prueba se encuentra alrededor de 88% a 95%, y 95% a 100% respectivamente (Malfertheiner & et al, 2007), (Ramírez & et al, 2009), (Chey & et al, 2007)

Serología

La infección por *H. pylori* estimula una reacción inmunitaria humoral que persiste como consecuencia de la exposición continua a las bacterias. En una fase inicial de la enfermedad se sintetizan inmunoglobulinas M (IgM), las cuales desaparecen posteriormente. Los anticuerpos IgG e IgA se producen poco después que los IgM y pueden perdurar durante meses, o incluso años. Debido a que los títulos de anticuerpos se mantienen durante muchos años, esta prueba no se puede usar para distinguir entre una infección pasada y otra activa (Ho & Marshall, 2000)

El título de anticuerpos no presenta correlación alguna con la gravedad de la enfermedad ni con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, estas pruebas son útiles para demostrar la exposición a las bacterias, tanto para estudios epidemiológicos como para evaluación inicial de un paciente sintomático (Malfertheiner & et al, 2007).

Detecta anticuerpos IgG o IgA contra la bacteria en el suero, sangre total u orina del paciente, mediante la técnica de ELISA. Puede ser realizada de manera

cuantitativa en el laboratorio o de manera cualitativa en el mismo consultorio a través de kits especiales (Ramírez & et al, 2009).

“Diferentes estudios han demostrado que la sensibilidad de este método varía entre 76-84%, mientras que la especificidad se encuentra entre 79-90%” (Loy, Irwing, Katelaris , & Talley, 1996). La serología es de bajo costo, además de fácil y rápida realización; sin embargo no logra diferenciar entre una infección activa o pasada, y su valor predictivo positivo o negativo depende en gran medida de la probabilidad de infección previa al test en la población estudiada (Malfertheiner & et al, 2007), (Chey & et al, 2007). Las pruebas en suero y orina muestran una eficacia similar, a diferencia de las realizadas en saliva, cuya sensibilidad y especificidad es inferior (Ramírez & et al, 2009).

Detección del antígeno en heces

Detecta la presencia de antígenos de *H. pylori* en las heces de los pacientes infectados mediante la técnica de inmunoensayo enzimático. Se realiza en el laboratorio con anticuerpos monoclonal y policlonales. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es alrededor del 94% y 92% respectivamente. La sensibilidad disminuye a 69% si la muestra de heces permanece a temperatura ambiente por 2 a 3 días. En una revisión bibliográfica de 89 estudios evaluando la prueba de antígeno en heces, la sensibilidad y especificidad fue 91% y 93% respectivamente (Malfertheiner & et al, 2007), (Chey & et al, 2007).

Debería tener un lugar más prominente debido a su alta sensibilidad y especificidad, bajo costo y no ser una prueba invasiva (J. Clinical Gastroenterology, 2011). El procedimiento de esta prueba, se detalla a continuación:

Detección cualitativa de antígeno H. pylori en muestras fecales humanas

La bacteria H. pylori se asocia con una gran variedad de enfermedades gastrointestinales incluyendo dispepsia no ulcerosa, úlceras duodenales y gástricas, y gastritis crónica. La prevalencia de la infección por H. pylori podría superar el 90% en pacientes con signos y síntomas de enfermedades gastrointestinales. Estudios recientes indican una asociación de la infección por H. pylori con cáncer estomacal (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Actualmente se detecta la infección por H pylori mediante métodos de pruebas invasivas (ej.: histología, cultivos) basados en la endoscopia y biopsia, o métodos no invasivos de pruebas, como la prueba del aliento con urea (UBT), pruebas serológicas de anticuerpos y pruebas de antígenos de heces. La prueba de UBT requiere una preparación de un mes y el consumo de material radiactivo. Las pruebas serológicas de anticuerpos no distinguen entre una infección activa con una exposición previa o una infección curada. La prueba de antígeno de heces detecta la presencia del antígeno en la materia fecal indicando la infección activa por H. pylori. También se puede utilizar para controlar la eficacia del tratamiento y la recurrencia de la infección (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Esta prueba utiliza un anticuerpo monoclonal de anti-H. pylori conjugado con oro coloide y otro anticuerpo monoclonal anti-H. pylori para detectar específicamente el antígeno H. pylori presente en la muestra fecal del paciente infectado. La prueba es fácil de usar, precisa y el resultado se obtiene en un periodo de 15 minutos (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Principio de la prueba

La prueba rápida Onsite H-pylori Ag es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral tipo sándwich. La cinta de prueba contiene 1) una almohadilla de conjugado de color borgoña con anticuerpo monoclonal anti-H. pylori conjugado con oro coloidal (conjugados anti H.pylori), 2) una tira de membrana de nitrocelulosa con una banda de prueba (banda T) y un grupo control (grupo C). La

banda T está pre-recubierta con otro anticuerpo monoclonal anti-H.p., y la banda C esta pre-recubierta con anticuerpo de cabra anti IgG de conejo (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Cuando se dispensa una cantidad adecuada de muestra en la cavidad para muestras del casete de prueba, la muestra migra por acción capilar a través de este. Si se presentan antígenos H.P en la muestra, estos se unen a los conjugados anti-H.p. luego el inmunocomplejo es capturado en la membrana por el anticuerpo pre-recubiertos, formando una banda T de color borgoña, indicando un resultado positivo para H.p. la ausencia de la banda coloreada T sugiere que la concentración de H.p en la muestra es menor al nivel detectable indicando un resultado negativo para H.p (Linear Chemicals, S.L, 2015).

La ausencia de la banda coloreada T sugiere un resultado negativo. La prueba contiene un control interno (banda C) que debe exhibir una banda de color borgoña independientemente de la presencia de la banda T. De lo contrario, el resultado de la prueba no es válido y la muestra debe ser analizada de nuevo con otro dispositivo (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Recolección de la muestra y manipulación

Considere la posibilidad de cualquier material de origen humano como infecciosos y manejarlos mediante los procedimientos de bioseguridad estándar (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Para preparar las muestras utilizando las muestras de heces solidas seguir el Procedimiento A. para preparar las muestras utilizando las muestras de heces acuosas seguir el Procedimiento B (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Procedimiento a: muestras de heces sólidas

Paso 1: Se recoge la muestra de una materia fecal al azar en un recipiente limpio y seco (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 2: Abra el dispositivo de recogida de heces desatornillando la tapa y utilizar el palo recolector para perforar al azar la muestra de heces en al menos cinco sitios diferentes. No saque la muestra de heces, ya que esto puede conducir a un resultado de prueba no valida (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 3: Asegúrese de que la muestra este sólo en las ranuras de la palanca de colección. El exceso de muestra de heces puede llevar a un resultado de prueba no valido (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 4: Vuelva a colocar el palo recolector y apriete bien para cerrar el dispositivo de recogida de heces (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 5: Agitar el dispositivo de recogida de heces vigorosamente (Linear Chemicals, S.L, 2015).

La muestra está lista para el examen, el transporte o el almacenamiento (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Procedimiento B: muestras de heces acuosas

Paso 1: Se recoge una muestra de materia fecal al azar en un recipiente limpio y seco (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 2: Abra el dispositivo de recogida de heces desatornillando la tapa (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 3: Llene el gotero de plástico con la muestra; dispensar 2 gotas (70-85 μ l) en el dispositivo de recogida de heces (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 4: Vuelva a colocar el palo recolector y apriete bien para cerrar el dispositivo de recogida de heces (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 5: Agitar el dispositivo de recogida de heces vigorosamente.

La muestra está lista para el examen, transporte o el almacenamiento (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Procesamiento

Paso 1: Lleve los componentes de muestras y ensayos a temperatura ambiente en caso de estar refrigerados o congelados (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 2: una vez que esté listo para llevar a cabo el ensayo, abra la bolsa por la muesca y retire el dispositivo. Coloque el dispositivo de prueba en una superficie limpia y plana (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 3: Agite el tubo de recolección de muestras vigorosamente con el fin de asegurar una completa suspensión líquida (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 4: Mantenga el tubo boca arriba, gire la tapa; sujetando el dispositivo de recogida de heces verticalmente, dispensar 2 gotas de la solución en el pocillo de muestra del dispositivo de ensayo. No sobrecargue la muestra (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 5: programe el cronometro (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Paso 6: Los resultados pueden leerse en el transcurso de 15 minutos. Los resultados positivos son visibles en un tiempo de un minuto (Linear Chemicals, S.L, 2015).

No realice la lectura del resultado después de 20 minutos, para evitar confusiones, deseche el dispositivo de prueba después de interpretar su resultado (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Interpretación de resultados

Resultado negativo: Si solo aparece la banda coloreada C, la prueba indica que no hay presencia de antígeno detectable para *H. pylori* en la muestra, en este caso el resultado es negativo (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Resultado positivo: Si aparecen las bandas coloreadas C y T, la prueba indica que hay presencia de antígeno para *H. pylori* en la muestra, en este caso el resultado es positivo (Linear Chemicals, S.L, 2015).

Resultado invalido: Si no se genera una banda coloreada C, el ensayo no es válido, sin importar que se haya creado una línea de color de la banda T. El análisis se debe repetir con un nuevo dispositivo. Si se obtiene este resultado a causa de la sobrecarga en la cantidad de muestra fecal recolectada, tome una nueva muestra y repita la prueba (Linear Chemicals, S.L, 2015).

1.3.6 Comprobación de la erradicación de Helicobacter pylori

Los métodos diagnósticos no invasivos constituyen la opción más recomendada para comprobar el éxito de la terapia utilizada para la erradicación de *H. pylori*. Lo anterior no se cumple solamente en los casos en que la endoscopia esté indicada, como por ejemplo es el caso de los pacientes con úlcera gástrica (Malfertheiner & et al, 2007), (Vaira & et al, Review article: invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection, 2000).

Una revisión sistemática de los métodos diagnósticos utilizados con este propósito ha demostrado que el test de urea espirada (UBT) es considerado la mejor opción con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95% (Vaira & et al, 2000). Múltiples estudios han demostrado resultados similares en la detección de *H. pylori* en pacientes no tratados por medio de test de urea espirada comparado con la prueba de antígeno en heces, sin embargo se ha evidenciado que la exactitud de la prueba de antígeno en heces es menor comparada con el test de urea espirada (88% vs 97%) cuando se utiliza para comprobar la erradicación de *H. pylori* posterior a la administración de un tratamiento (Bilardi & et al, 2002), (Parente & et al, 2002), (Perri & et al, 2002).

“A pesar de lo anterior, algunas de las ventajas que posee la prueba de antígeno en heces son su menor precio y mayor facilidad de realización comparado con la prueba de urea espirada” (González & et al, 2012). “Además existen otros estudios que han encontrado una sensibilidad y especificidad similar entre ambas pruebas en pacientes que se desea comprobar el éxito en la erradicación” (Vaira & et al, 2000).

El Consenso de Maastricht III afirma que el test de urea espirada continua siendo el método de primera línea para comprobar la erradicación de la bacteria, pero que cuando esta prueba no se encuentra disponible la prueba de antígeno en heces puede ser utilizada. La confirmación de la erradicación de *H. pylori* debe ser realizada al menos 4 semanas posterior a la administración de la terapia (Malfertheiner & et al, 2007).

1.3.7 Tratamiento

Se concluyó que una estrategia de diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori* es adecuada en pacientes con dispepsia no investigada, tomando en cuenta la consideración que esta estrategia es solamente efectiva en poblaciones con una alta prevalencia de la bacteria (Moayyedi & et al, An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews, 2003).

“Se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* es efectiva en pacientes con uso crónico de AINES, pero insuficiente para prevenir úlceras producidas por estos medicamentos completamente” (Malfertheiner & et al, 2007). Pero en pacientes antes del inicio de uso de AINES, la erradicación de la bacteria puede prevenir úlcera péptica o sangrado (Chan & et al, 2002). Además se evidenció que en pacientes con uso crónico de aspirina que sangran, debe ser investigada infección por *H. pylori* y ser erradicada en caso de encontrarse positivo (Chan & et al, 2002).

Finalmente está indicado la investigación y erradicación de *H. pylori* en pacientes que se ha diagnosticado la infección y que presentan alguna enfermedad extra-gastrointestinal específica como: anemia por deficiencia de hierro (Annibale & et al, 1999), (Dubois & Kearney , 2005) y púrpura trombocitopénica idiopática (Tsutsumi & et al, 2005), (Franchini & Veneri, 2006).

Indicaciones Las indicaciones para la erradicación de *Helicobacter pylori* confirmadas en el Reporte de Consenso Maastricht III son: (Malfertheiner & et al, Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection, 2007)

Tabla I. Indicaciones para la erradicación de Helicobacter pylori

RECOMENDACIÓN (H. pylori positivo)	Grado de recomendación
Úlcera gástrica o duodenal (incluyendo enfermedad úlcera péptica complicada)	A
MALToma	A
Gastritis atrófica	B
Posterior resección de cáncer gástrico	B
Familiares en primer grado de pacientes con cáncer gástrico	B
Deseo del paciente (posterior consulta con su médico)	A

Fuente: (Malfertheiner & et al, Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection, 2007)

1.3.7.1 Resistencia a Antibióticos

“Se ha evidenciado que el principal factor que determina el fracaso del tratamiento para erradicación de H. pylori es la resistencia a los antibióticos” (Revista Médica de Chile, 2011).

Entre los antibióticos utilizados en las terapias a tratar en esta investigación, citamos a continuación:

Metronidazol (Anexo 1)

En el tratamiento contra la infección por *H. pylori*, el Metronidazol (Mtz) ha sido uno de los antibióticos más utilizados, pero su empleo en otras infecciones ha traído como resultado el desarrollo de niveles elevados de resistencia (Hernández Power, Reyes Zamora, & Rodríguez González, 2008).

La incidencia en la resistencia del metronidazol es paralela al uso del medicamento y varía geográficamente calculándose que la tasa de erradicación con una terapia que incluya este antibiótico es de 90% en cepas sensibles, pero $\leq 75\%$ en cepas resistentes. Además, varios estudios demuestran que la resistencia reduce el éxito de la triple terapia convencional en un promedio del 37,7% (Revista Médica de Chile, 2011) (Pajares García, Pajares-Villarroya, & Gisbert, 2007).

Claritromicina (Anexo 2)

La resistencia a claritromicina se ha incrementado en los últimos años a nivel mundial, debido al incremento de su uso en enfermedades tracto respiratorio superior principalmente en países desarrollados y en menor medida en países en desarrollo. Constituye el principal determinante en la efectividad de la erradicación de *H. pylori* con la triple terapia convencional (IBP-amoxicilina-claritromicina) (González & et al, 2012).

En una revisión sistémica realizada recientemente se reportó una disminución del 53% en el porcentaje de erradicación al utilizar la triple terapia convencional en pacientes con cepas resistentes a claritromicina (Malfertheiner & et al, 2007), (Ramírez & et al, 2009).

Amoxicilina (Anexo 3)

La amoxicilina es un antibiótico ampliamente utilizado en diferentes patologías infecciosas, tiene acción bactericida y actúa frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos, inhibiendo la biosíntesis y reparación de la pared bacteriana. En estudios mundiales y locales se ha demostrado niveles muy bajos de resistencia frente a *H. pylori* (Cisneros, 2009).

Las bacterias gram negativas generalmente se vuelven resistentes a los β lactámicos porque adquieren el gen β lactamasa. Sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado ninguna cepa que produzca β lactamasa. Otros mecanismos descritos que explican la resistencia los β lactámicos son mutaciones en las proteínas de unión a penicilinas, cambios en la permeabilidad de la droga y alteraciones en las bombas de flujo (González & et al, 2012).

1.3.7.2 Inhibidores de la bomba de protones

“Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son medicamentos que funcionan al reducir la cantidad de ácido gástrico producido por glándulas en el revestimiento del estómago “ (Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., 2013). Los inhibidores de la bomba de protones se usan para:

Aliviar los síntomas de reflujo de ácido, o enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE). Se trata de una afección en la cual el alimento o los líquidos se desplazan desde el estómago hacia el esófago (el conducto que va de la boca al estómago), tratar una úlcera gastroduodenal, tratar el daño a la parte inferior del esófago causado por el reflujo de ácido (Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., 2013).

Tipos de inhibidores de la bomba de protones

“Hay muchos nombres y marcas diferentes de inhibidores de la bomba de protones. La mayoría funcionan igual. Los efectos secundarios pueden variar de un fármaco a otro” (Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., 2013).

Entre los IBP utilizados generalmente, tenemos: (Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., 2013)

- Omeprazol también de venta libre (sin necesidad de receta)
- Esomeprazol
- Lansoprazol
- Rabeprazol
- Pantoprazol
- Dexlansoprazol

Omeprazol (Anexo 4)

El omeprazol con receta se usa solo o con otros medicamentos para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés), una afección en la que el flujo retrógrado del contenido gástrico del estómago provoca acidez estomacal y una posible lesión del esófago (el conducto que une la garganta y el estómago). El omeprazol con receta se usa para tratar los síntomas de la GERD, permitir que el esófago cicatrice y prevenir más daños esofágicos. El omeprazol con receta también se utiliza para tratar las afecciones en las que el estómago produce demasiado ácido, como el síndrome de Zollinger-Ellison. Además, el omeprazol con receta se utiliza para tratar úlceras (lesiones en el revestimiento del estómago o del intestino) y también se utiliza con otros medicamentos para tratar y prevenir la reaparición de las úlceras provocadas por un determinado tipo de bacterias (*H. pylori*) (Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU, 2014).

El omeprazol sin receta (de venta libre) se utiliza para tratar la acidez estomacal frecuente (acidez estomacal que ocurre, al menos, 2 o más días a la semana). El omeprazol pertenece a una clase de medicamentos denominados inhibidores de la bomba de protones. Actúa disminuyendo la cantidad de ácido que el estómago produce (Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU, 2014).

1.3.7.3 Terapias para Erradicación de Helicobacter pylori

Antes de escoger un tratamiento específico existen diversos factores que se deben considerar, dependiendo del país o región específica, entre los cuales tenemos: prevalencia de la infección por H. pylori, prevalencia de cáncer gástrico, resistencia a los antibióticos, disponibilidad de endoscopia y demás pruebas diagnósticas, efectividad de los tratamientos a nivel local, resultado de tratamientos anteriores, disponibilidad de bismuto, efectos adversos, dosis recomendada y duración del tratamiento, costos y presupuesto (J. Clinical Gastroenterology, 2011).

“El tratamiento para erradicación de H. pylori no ha cambiado significativamente durante la última década, a pesar que han surgido terapias alternativas muy prometedoras” (Vakil & et al, Eradication therapy for Helicobacter pylori, 2007). “Al momento a nivel mundial la terapia de primera línea recomendada continúa siendo la triple terapia convencional” (Malfertheiner & et al, 2007), (Chey & et al, 2007), (León-Barúa & et al, 2000).

Sin embargo, ésta fracasa en 30% de los pacientes; las tasas de erradicación han caído a 70-85% en los últimos años, y se reconoce que una nueva estrategia terapéutica con mejores niveles de erradicación es necesaria (J. Clinical Gastroenterology, 2011).

Triple Terapia Convencional

La terapia más recomendada en todas las guías internacionales como tratamiento inicial para erradicación de *Helicobacter pylori*, es la llamada triple terapia convencional, que incluye un inhibidor de bomba de protones más la combinación de 2 antibióticos, ya sea claritromicina con amoxicilina o metronidazol, durante al menos 7 días (Malfertheiner & et al, 2007), (Chey & et al, 2007), (León-Barúa & et al, 2000).

Los porcentajes de erradicación exitosos iniciales con la triple terapia convencional (superiores al 90%) han venido disminuyendo de manera notoria y progresiva en diversas partes del mundo, llegando a valores actuales entre 57 a 73% administrada por 7 días(93) y de 67 a 79% durante 10 días. Por ejemplo en dos estudios doble ciego multicéntricos en Estados Unidos encontraron niveles muy bajos de erradicación con la administración de la triple terapia convencional, siendo del 77% en ambos (Vakil & et al, Eradication therapy for *Helicobacter pylori*, 2007) (Layne & et al, 2000).

Además dos meta-análisis incluyendo más de 53,000 pacientes encontraron un porcentaje de erradicación menor al 80%, concluyendo como hemos mencionado anteriormente que los niveles de erradicación de *H. pylori* a nivel mundial y en especial en los países occidentales con el uso de esta terapia han disminuido a niveles inaceptables (Laueij & et al, 1999).

“La resistencia a los agentes antimicrobianos se ve aumentada por su uso indiscriminado y la resistencia a claritromicina es debido al incremento en su administración para las infecciones del tracto respiratorio superior” (Vakil, *H. pylori* treatment: new wine in old bottles?, 2009). “Se ha demostrado que la resistencia antimicrobiana es la mayor responsable de los porcentajes actuales de erradicación con el uso de la triple terapia convencional” (Mégraud & Lehours , *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing, 2007), (Mégraud, *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing, 2004).

Un meta análisis demostró hasta una disminución del 60% en el porcentaje de erradicación de *H. pylori* con la triple terapia convencional si la resistencia a la claritromicina se encontraba presente (Mégraud, *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing, 2004), (Houben & et al, 1993).

De acuerdo al reporte del consenso de Maastricht III, la triple terapia convencional con un inhibidor de bomba de protones, amoxicilina y claritromicina continua siendo la primera opción de tratamiento para erradicación de *H. pylori* en poblaciones con una resistencia a la claritromicina menor al 15-20%. Sin embargo, en poblaciones con resistencia al metronidazol menor al 40% es preferible el uso de la triple terapia convencional con un inhibidor de bomba de protones, claritromicina y metronidazol (Malfertheiner & et al, 2007).

“Un estudio comparativo entre el uso de 7 y 10 días de duración de triple terapia convencional en Estados Unidos demostró diferencias favoreciendo la terapia por 10 días” (Vakil & et al, *Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States*, 2004). “Otro estudio en Europa no encontró diferencias entre el uso de triple terapia convencional durante 1 o 2 semanas” (Zagari & et al, 2007).

Sin embargo una revisión de estudios controlados sugiere que el tratamiento por 14 días es superior que su administración por 7 días (Ford & Moayyedi, 2003) y actualmente en Estados Unidos se recomienda utilizar la triple terapia convencional por lo menos durante 10 días (Vakil & et al, *Eradication therapy for Helicobacter pylori*, 2007). “La duración del régimen con la triple terapia convencional ha sido motivo de debate durante los últimos años y se han realizado diferentes estudios para determinar cuál régimen resulta más efectivo para la erradicación de *H. pylori*” (Vakil & et al, *Eradication therapy for Helicobacter pylori*, 2007).

Terapia Secuencial

Una terapia innovadora que ha sido postulada como una alternativa para la triple terapia convencional, es la denominada terapia secuencial. Aunque todos los medicamentos utilizados en ésta son conocidos y poseen indicación aprobada para la erradicación de *H. pylori*; lo innovador se encuentra en su esquema de administración (Gisbert & et al, 2010).

La terapia secuencial consiste en administrar un inhibidor de bomba de protones y amoxicilina 1 g, ambos dos veces al día, durante 5 días y seguido por una triple terapia conformada por un inhibidor de bomba de protones, claritromicina 500 mg, y metronidazol o tinidazol 500 mg, todos dos veces al día, por los restantes 5 días (Zullo & et al, 2007).

Existen diferentes estudios que han administrado la terapia secuencial incluyendo diferentes tipos de inhibidores de bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol o esomeprazol), demostrando que existe una equivalencia confirmada con cada uno de ellos en los porcentajes de erradicación exitosos encontrados (Zullo & et al, 2007), (Vaira & et al, Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial, 2007).

“Era previamente conocido que la eficacia de la triple terapia convencional es inversamente proporcional a la densidad bacteriana, obteniendo mayores porcentajes de erradicación en aquellos pacientes con una densidad bacteriana baja en el estómago” (Lai, Yang, & Huang , 2004), (Perri & et al, Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection, 1998).

Por lo cual, la terapia dual inicial con amoxicilina durante los primeros 5 días de la terapia secuencial tiene como objetivo disminuir la densidad bacteriana en el estómago para mejorar la eficacia de la triple terapia de corta duración subsecuente (Zullo & et al, 2007), (Marshall, 2008).

La administración de forma secuencial de antibióticos no es generalmente recomendada por la preocupación a promover la resistencia bacteriana. Sin embargo, la terapia dual usada en el inicio de la terapia secuencial utiliza un antibiótico al cual rara vez presenta resistencia *H. pylori*, con lo cual el resultado final debe ser la erradicación de la infección o una marcada reducción de la densidad bacteriana, haciendo la presencia de una población pequeña preexistente de microorganismos resistentes muy poco probable (Graham , Lu, & Yamaoka, 2008).

Terapias de erradicación de segunda línea

Una de las opciones preferidas como tratamiento alternativo de primera línea para erradicación de *H. pylori* y como terapia de segunda línea cuando la triple terapia convencional ha fracasado es la cuádruple terapia con bismuto que consiste en un inhibidor de bomba de protones 2 veces al día; tetraciclina, metronidazol y bismuto 4 veces al día durante 7-10 días, ya que ha presentado porcentajes de erradicación similares a la triple terapia convencional (J. Clinical Gastroenterology, 2011), (Vakil & et al, Eradication therapy for Helicobacter pylori, 2007).

Un estudio aleatorizado comparó la cuádruple terapia (IBP-bismuto-tetraciclina-metronidazol) durante 7 y 14 días con la triple terapia convencional (IBP-amoxicilina-claritromicina) administrada por 7 días. Los porcentajes de erradicación fueron similares entre la triple terapia convencional (78%) y la cuádruple terapia con bismuto por 7 días (82%) y ambas fueron más efectivas que la cuádruple terapia con bismuto por 14 días (69%). Lo anterior fue debido a la falta de adherencia de los pacientes (15%) y la presencia más común de efectos adversos moderados y severos (45%) con la cuádruple terapia con bismuto por 14 días. Por lo tanto la administración de la cuádruple terapia con bismuto por 7-10 días es preferida que la administración durante 14 días (Kateralis & et al, 2002).

Un meta-análisis evaluó la cuádruple terapia con bismuto y la triple terapia convencional no encontrando diferencias cuando el porcentaje de cepas

resistentes a claritromicina fue menor al 15%, pero si el porcentaje era mayor que este se demostró que la cuádruple terapia con bismuto fue mejor significativamente (Fischbach, van Zanten, & Dickason, 2004). “Un meta-análisis realizado no logró encontrar diferencia en el éxito de la erradicación entre la cuádruple terapia con bismuto y triple terapia convencional” (Gené , Calvet, Azagra, & Gisbert , 2003).

Algunas de las desventajas con la cuádruple terapia con bismuto son: 1) Bismuto no se encuentra disponible en todos los países y 2) cantidad de tabletas, complejidad y duración del tratamiento (J. Clinical Gastroenterology, 2011). Mientras tanto la mayor ventaja que este tratamiento es su bajo costo y por lo que puede ser una opción en países donde el costo constituye el principal determinante para el tratamiento. Otra ventaja es que la cuádruple terapia es efectiva en regiones donde la resistencia a la claritromicina es elevada (Vakil & et al, Eradication therapy for Helicobacter pylori, 2007).

Una de las terapias de segunda línea con nuevos antibióticos más estudiada es la triple terapia con levofloxacina que consiste en administrar levofloxacina 500 mg, amoxicilina 1 gr y un inhibidor de bomba de protones 2 veces al día (Vakil & et al, Eradication therapy for Helicobacter pylori, 2007).

Otro de los nuevos antibióticos utilizados para terapias de erradicación de H. pylori es la rifabutina, un medicamento utilizado principalmente para las infecciones micobacterianas. La triple terapia con este antibiótico está conformada por: inhibidor de bomba de protones, rifabutina 150 mg y amoxicilina 1 gr, administrados todos 2 veces al día (Vakil & et al, Eradication therapy for Helicobacter pylori, 2007).

“En estudios recientes se ha determinado un porcentaje de erradicación del 74% en cepas resistentes a metronidazol y claritromicina” (Miehlke & et al, 2006). Pero en una comparación aleatorizada entre la triple terapia con levofloxacina y

rifabutina en pacientes con fracaso de 2 terapias de erradicación previas se determinó una eficacia menor de la triple terapia con rifabutina (45%) a la lograda con levofloxacina (85%) (Gisbert & et al, Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures, 2006).

Además entre las principales desventajas del uso de rifabutina en una triple terapia para erradicación de H. pylori se encuentran que es costosa, puede producir mielotoxicidad irreversible, y en la actualidad se considera la piedra angular del tratamiento para Mycobacterium tuberculosis, especialmente en pacientes VIH positivos y su amplio uso puede generar cepas de Mycobacterium tuberculosis resistentes (J. Clinical Gastroenterology, 2011).

“La triple terapia con furazolidina ha mostrado ser efectiva en pequeños estudios realizados. Está conformada por furazolidina 100-200 mg, amoxicilina 1 gr y un inhibidor de bomba de protones, todos administrados 2 veces al día” (Roghani, Massarrat, Shirekhoda, & Botorab, 2003). La triple terapia basada en furazolidina ha sido menor estudiada comparada con la levofloxacina y la rifabutina. Sin embargo el bajo costo del medicamento hace esta terapia atractiva principalmente en los países en desarrollo, pero se necesitan mayores estudios (Vakil & et al, Eradication therapy for Helicobacter pylori, 2007), (J. Clinical Gastroenterology, 2011).

“Finalmente, los pacientes alérgicos a la penicilina son un grupo de difícil manejo, con opciones terapéuticas más reducidas, dada la importancia de la amoxicilina como antibiótico clave en la erradicación de H. pylori” (Vakil & et al, Eradication therapy for Helicobacter pylori, 2007). Para estos pacientes una posibilidad sería una triple terapia que incluya claritromicina, metronidazol e IBP, y en los sitios en donde esté disponible el bismuto otra alternativa puede ser la cuádruple terapia con bismuto, aunque una limitación de éstas del uso de estas dos terapias es el aumento de la resistencia a claritromicina y metronidazol a nivel

mundial (Malfertheiner & et al, 2007), (Vakil & et al, Eradication therapy for Helicobacter pylori, 2007).

Además, una buena opción como rescate ante el fracaso de las terapias anteriores sería una terapia triple durante diez días, cambiando amoxicilina por levofloxacina 2 veces al día, claritromicina 500 mg 2 veces al día y el IBP 2 veces al día (Gisbert & et al, Helicobacter pylori first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin, 2005), (Gisbert & et al, Helicobacter pylori first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin, 2010).

1.3.7.4 Reacciones adversas de las terapias a estudiar

Las reacciones adversas que se presentan en las dos terapias estudio son muy similares, debido a la administración de esta combinación de fármacos. La medicación a recibir es fuerte, pero hasta la fecha no se ha evidenciado algún número significativo de pacientes que hayan abandonado el tratamiento por sintomatología grave por el uso de estos medicamentos. Entre los efectos adversos más comunes tenemos: sabor amargo en la boca (disgeusia), dolor abdominal (epigastralgia), náuseas, diarrea, cefalea. (Elsevier España S.L., 1998) (Acosta & et al, 2003).

1.3.8 Eficiencia terapéutica.

La eficiencia terapéutica que deriva de la selección y el uso apropiado de los medicamentos de inocuidad y efectividad probadas, es la clave para lograr los objetivos de la política farmacéutica y debe conducir a una mayor eficiencia económica en el sector de la salud por medio de la eliminación de los desperdicios (OMS, 2015).

Por eso se define la eficiencia como los “efectos o resultados finales alcanzados en relación con el esfuerzo empleado, en términos monetarios, de recursos y de tiempo” o también como el “grado en el que los recursos empleados

para procurar una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio, de eficacia y efectividad conocidas, son mínimos”, o como la “medida de la economía (o coste de recursos) con la que se lleva a cabo un procedimiento de eficacia y efectividad conocidas” (Last, 1989).

“El análisis de los costes – directos e indirectos – de las intervenciones médicas ocupa una proporción limitada, aunque creciente en los últimos años, en las publicaciones médicas” (Eisenberg, 1991), (Beck, 1990). Es importante conocer bien a fondo la conceptualización de este término “eficiencia”, ya que en muchos casos suelen existir errores semánticos cuando analizamos la eficacia y la efectividad frente a la eficiencia. La eficacia se define como el “grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio originan un resultado beneficioso en condiciones ideales. De manera ideal, la determinación (y la medida) de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo controlado con distribución aleatoria” (Last, 1989).

La efectividad es el “grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio puestos en práctica logran lo que se pretende conseguir para una población determinada” (Last, 1989).

1.4 Glosario: Definición de términos básicos.

-Adenocarcinoma gástrico: El adenocarcinoma es un cáncer común del tubo digestivo. No es muy común en los Estados Unidos. Se diagnostica mucho más a menudo en personas del oriente de Asia, partes de Sudamérica y el centro y oriente de Europa. Ocurre casi siempre en hombres mayores de 40 años. El adenocarcinoma se origina en las glándulas. Es el más frecuente: más del 95% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas.

-AINES: Los fármacos antiinflamatorios no esteroides o AINE son medicamentos que se usan para tratar tanto el dolor como la inflamación. Si se los usa en dosis completas de manera regular, los AINEs ayudan a bloquear las acciones de las sustancias químicas del cuerpo que se encargan de mediar la inflamación asociada a muchas formas de artritis.

-Anticuerpo: Anticuerpo es una proteína producida por el sistema inmunitario del cuerpo cuando detecta sustancias dañinas, llamadas antígenas. Los ejemplos de antígenos abarcan microorganismos (tales como bacterias, hongos, parásitos y virus) y químicos; los anticuerpos también se producen cuando el sistema inmunitario erróneamente considera el tejido sano como una sustancia dañina. Cada tipo de anticuerpo es único y defiende al organismo de un tipo específico de antígeno.

- Antagonista de los receptores H₂: Un antagonista de los receptores de la H₂ o antagonista H₂ es un medicamento usado para el bloqueo de las acciones de la histamina a nivel de los receptores sobre las células parietales en el estómago, conllevando a una disminución en la producción de ácido del jugo gástrico. Son medicamentos indicados en el tratamiento de la dispepsia, aunque su uso ha disminuido desde la aparición de los más efectivos inhibidores de la bomba de protones. Al igual que los antagonistas de los receptores H₁, estas sustancias son antagonistas de los receptores histamínicos, es decir, al unirse competitivamente

al receptor, causa que este ejerza funciones opuestas a las normales. Los antagonistas H_2 suprimen la secreción de ácido clorhídrico producido por las células parietales del estómago. Sus funciones ocurren al bloquear la unión de la histamina, liberadas por las células ECL estomacales, con el receptor H_2 de la célula parietal, impidiendo la secreción de HCl. Por otro mecanismo, ciertas sustancias que promueven la secreción de HCl, como la gastrina y la acetilcolina, tienen un efecto reducido cuando se bloquean los receptores H_2 .

-Anticuerpos monoclonales: Tipo de proteína producida en el laboratorio que se puede unir a sustancias del cuerpo, incluso a las células cancerosas. Hay muchas clases de anticuerpos monoclonales. Un anticuerpo monoclonal se elabora para unirse a una sola sustancia. Los anticuerpos monoclonales se usan para tratar algunos tipos de cáncer. Se pueden usar solos o para transportar medicamentos, toxinas o materiales radiactivos directamente hasta las células cancerosas.

-Atrofia gástrica: Afección caracterizada por el adelgazamiento del revestimiento interno de la pared del estómago y la pérdida de células glandulares en dicho revestimiento las cuales emiten sustancias que ayudan con la digestión. Su causa puede ser la infección por la bacteria *Helicobacter pylori* o por ciertas afecciones autoinmunitarias. La atrofia gástrica puede aumentar el riesgo de cáncer de estómago.

- Bacterias enteropatógenas: Son aquellas bacterias que infectan el sistema digestivo.

- Betalactamasa: La betalactamasa (a veces usado con el guion: beta-lactamasa) es una enzima producida por algunas bacterias y es responsable por la resistencia que éstas exhiben ante la acción de antibióticos betalactámicos como las penicilinas, las cefalosporinas, monobactamicos y carbapenémicos (carbapenemasas). Todos estos antibióticos tienen un elemento en común dentro

de su estructura molecular denominado anillo betalactámico, un anillo químico de cuatro átomos. Las lactamasas rompen el anillo, desactivando las propiedades antimicrobianas de la molécula. Las betalactamasas por lo general son producidas por bacterias Gram negativas en forma secretada. Por lo general, las cepas resistentes a la penicilina se relacionan directamente con el porcentaje de cepas productoras de betalactamasa. Es el mecanismo de resistencia a los β -lactámicos más importantes en las enterobacterias y otros bacilos gramnegativos. Las β -lactamasas pueden ser cromosómicas o plasmídicas.

-Cáncer: Cáncer es el nombre que se da a un conjunto de enfermedades relacionadas. En todos los tipos de cáncer, algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se diseminan a los tejidos del alrededor. El cáncer puede empezar casi en cualquier lugar del cuerpo humano, el cual está formado de trillones de células. Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las reemplazan. Sin embargo, en el cáncer, este proceso ordenado se descontrola. A medida que las células se hacen más y más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas que se llaman tumores.

Muchos cánceres forman tumores sólidos, los cuales son masas de tejido. Los cánceres de la sangre, como las leucemias, en general no forman tumores sólidos. Los tumores cancerosos son malignos, lo que significa que se pueden extender a los tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, al crecer estos tumores, algunas células cancerosas pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o del sistema linfático y formar nuevos tumores lejos del tumor original.

Al contrario de los tumores malignos, los tumores benignos no se extienden a los tejidos cercanos y no los invaden. Sin embargo, a veces los tumores benignos pueden ser bastante grandes. Al extirparse, generalmente no vuelven a crecer, mientras que los tumores malignos sí vuelven a crecer algunas veces. Al contrario

de la mayoría de los tumores benignos en otras partes del cuerpo, los tumores benignos de cerebro pueden poner la vida en peligro.

-Células mastoideas: Las Células o celdillas mastoideas, están representadas por cavidades irregulares del hueso temporal y su papel en el fenómeno de la audición no se conoce con exactitud, aunque parecen servir para aumentar la cavidad de la caja timpánica.

-Citoquinas: Las citoquinas son un conjunto de proteínas que regulan interacciones de las células del sistema inmune. Su función inmunorreguladora es clave en la respuesta inmune, en la inflamación y en la hematopoyesis de distintos tipos celulares. Las citoquinas son un conjunto de proteínas de pequeño peso molecular sintetizadas por multitud de células especialmente las células del sistema inmune. Su función es inmunorreguladora siendo fundamentales en la comunicación y en las interacciones que establecen las células del sistema inmune entre sí y con otras células. Las citoquinas dirigen la respuesta inmune innata y la respuesta inmune específica e intervienen en la inflamación y en la hematopoyesis. Para ello activan a macrófagos, eosinófilos, células NK y neutrófilos, inducen la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno por parte de los macrófagos y participan en los procesos hematopoyéticos. Participan en procesos tan importantes como la inflamación, la regulación de la expresión del MHC (Major Histocompatibility Complex) de clase I y de clase II, las respuestas inmunosupresoras, la regulación del cambio de isotipo de inmunoglobulinas, la quimiotaxis y la función efectora, normalmente citotoxicidad.

- Disgeusia: La disgeusia es un síntoma semiológico que denota alguna alteración en la percepción relacionada con el sentido del gusto. La disgeusia comporta un cambio perceptivo del sabor de los alimentos y bebidas. En algunos casos, el cambio en el sabor es muy radical y apreciablemente muy repulsivo.

- **Dispepsia:** Trastorno de la digestión que aparece después de las comidas y cuyos síntomas más frecuentes son náuseas, pesadez y dolor de estómago, ardor y flatulencia.

-**Displasia:** Anomalía en el desarrollo de un tejido, de un órgano o de una parte anatómica del organismo.

- **Eficiencia terapéutica:** La eficiencia terapéutica, que deriva de la elección y el uso apropiado de medicamentos de inocuidad y efectividad probadas, es la clave para lograr los objetivos de la política farmacéutica y debe conducir a una mayor eficiencia económica en el sector de la salud por medio de la eliminación de los desperdicios.

- **Eficacia terapéutica:** Respuesta terapéutica potencial máxima que el fármaco puede inducir, mitigando o reduciendo al máximo los efectos adversos.

- **Eicosanoides:** También llamados icosanoides, son un grupo de moléculas de carácter lipídico originadas de la oxigenación de los ácidos grasos esenciales de 20 carbonos tipo ω -3 y ω -6. Cumplen amplias funciones como mediadores para el sistema nervioso central, los eventos de la inflamación y de la respuesta inmune tanto en vertebrados como en invertebrados.

- **Endoscopía:** Es una forma de mirar dentro del cuerpo mediante una sonda flexible que tiene una pequeña cámara en su extremo. Este instrumento se denomina endoscopio.

A través de un endoscopio se pueden introducir instrumentos pequeños y usarse para:

- Observar en detalle un área en el interior del cuerpo.
- Tomar muestras de tejidos anormales.
- Tratar ciertas enfermedades.

- Extirpar tumores.
- Detener un sangrado.
- Extraer cuerpos extraños (como alimento atorado en el esófago, el conducto que conecta la garganta con el estómago).

- **Epigastralgia:** La epigastralgia consiste en dolor en la parte superior del abdomen y detrás del esternón (boca del estómago).

- **Estomatitis:** Inflamación de la mucosa bucal.

- **Gastritis atrófica:** Proceso inflamatorio de la mucosa estomacal, de larga duración que disminuye la funcionalidad del órgano.

- **Gastritis crónica:** Es la inflamación inespecífica de la mucosa gástrica, de etiología múltiple y mecanismos patogénicos diversos.

Cuando no se encuentran lesiones orgánicas en esófago ni en estómago, existe tendencia a denominar de forma errónea "gastritis" a aquellos cuadros con síntomas de pesadez, aerofagia, molestia abdominal, saciedad temprana, plenitud postprandial... que debían englobarse en el término de dispepsia funcional o no ulcerosa.

Existen otras formas menos frecuentes de gastritis crónica, como la linfocitaria, la hiperplasia de la mucosa gástrica y gastritis hipertrófica o la gastritis eosinofílica.

- **Grado de recomendación A:** Grado de recomendación alto, considerado como muy recomendable.

- **Grado de recomendación B:** Considerado como recomendación favorable.

- **Hidrolisis:** Descomposición de sustancias orgánicas por acción del agua.

- **IBP:** Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos que actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H/K-ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica. Disminuyen, por tanto, la secreción ácida al actuar en el último eslabón fisiológico del proceso. Aunque la semivida en plasma es corta (de 1 a 2 horas) su efecto es más prolongado debido a que la inhibición irreversible requiere la síntesis de nuevas bombas de protones para reanudar la secreción ácida. La máxima supresión ácida se alcanza, en promedio, a los 3 días de tratamiento

- **IgA:** La inmunoglobulina A (IgA) es la clase predominante de anticuerpo en las secreciones seromucosas del organismo como saliva, lágrimas, calostro, leche y secreciones respiratorias, gastrointestinales y genitourinarias. En sangre, se encuentra como una molécula monomérica, pero en las mucosas se encuentra en forma dimérica. (IgA secretora). Actúan como la defensa inicial contra los patógenos invasores (virus y bacterias) antes de que penetren en el plasma; identifican los antígenos patógenos e impiden que se instalen en las mucosas.

- **IgE:** La inmunoglobulina E (IgE) es un tipo de anticuerpo (o isotipo de inmunoglobulina) presente únicamente en mamíferos. Está implicada en la alergia (reacciones del tipo I de hipersensibilidad) y en la respuesta inmune efectiva contra diversos agentes patógenos, especialmente parásitos. Por eso, sus niveles suelen estar bastante elevados tanto en pacientes alérgicos como en personas que sufren alguna parasitosis. La IgE se une a receptores encontrados en mastocitos, eosinófilos, y basófilos, induciendo la liberación de citocinas y moléculas proinflamatorias cuando la inmunoglobulina reconoce su antígeno específico.

- **IgG:** La inmunoglobulina G (IgG) es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo. Se trata de la inmunoglobulina predominante en los fluidos internos del cuerpo, como son la sangre, el líquido cefalorraquídeo y el líquido peritoneal (líquido presente en la cavidad abdominal). Esta proteína especializada es sintetizada por el organismo en respuesta a la

invasión de bacterias, hongos y virus. Es la inmunoglobulina más abundante del suero, con una concentración de 600-1.800 mg por 100 mL. La IgG constituye el 80% de las inmunoglobulinas totales.

- **IgM:** La inmunoglobulina M (IgM) es uno de los cinco isotipos de inmunoglobulina (G, A, M, E, D) presentes en mamíferos, constituyendo un 6% de la población presente en sangre. La capacidad de la IgM para formar estos complejos -lo cual le da gran facilidad para unir el complemento- es la que le da el poder de opsonizar determinados antígenos, provocando la lisis de bacterias, envueltas víricas y otros agentes patógenos. Es el primer tipo de inmunoglobulina sintetizada en respuesta a una infección.

- **Inmunoensayo enzimático:** Es un conjunto de técnicas inmunoquímicas analíticas de laboratorio que tienen en común el usar complejos inmunes, es decir los resultantes de la conjugación de anticuerpos y antígenos, como referencias de cuantificación de un analito (sustancia objeto de análisis) determinado, que puede ser el anticuerpo (Ac) o un antígeno (Ag), usando para la medición una molécula como marcador que hace parte de la reacción con el complejo inmune en la prueba o ensayo químico.

- **Linfoma gástrico:** El linfoma gástrico es el más frecuente entre los linfomas extraganglionares, pero no es común dentro de las patologías oncológicas gástricas, suele presentarse como un tumor localizado.

- **MALToma:** Es un tipo de linfoma que puede afectar a diversos órganos del cuerpo humano, entre otros al estómago.

- **Metaplasia:** Esta palabra proviene de las raíces griegas meta (μετα) (mas allá o transformación) y plassō (forma), en otras palabras significa simplemente transformación de la forma, Se denomina así a la transformación o reemplazo de un tejido adulto en otro de la misma clase. Por ejemplo, la metaplasia pavimentosa

o escamosa del epitelio respiratorio de los bronquios en fumadores o en bronquios que drenan cavernas tuberculosas; metaplasia pavimentosa del cuello uterino; metaplasia pavimentosa del mesotelio; metaplasia pavimentosa del urotelio en la litiasis; metaplasia intestinal de la mucosa gástrica en la gastritis crónica; metaplasia gástrica en la mucosa del esófago

- **Microaerofilo:** Microorganismo que necesita oxígeno libre para crecer, pero a una concentración inferior a la que se encuentra en la atmósfera.

- **Micobacterias:** Mycobacterium es el único género de la familia de las bacterias Mycobacteriaceae. Por las características únicas entre otros géneros bacterianos y por la importancia médica de las mismas, se estudian en la subrama de la Microbiología llamada micobacteriología.

El género Mycobacterium está formado por bacilos aerobios inmóviles y no esporulados con un tamaño de 0,2 a 0,6 x 1 a 10 µm algunos de los cuáles son patógenos que causan graves enfermedades en los mamíferos, incluyendo tuberculosis y lepra.

- **Neuropeptidos:** Los neuropéptidos son moléculas pequeñas, formadas por la unión de dos o más aminoácidos, y que se originan por transducción sináptica cerebral, Forman parte de la familia de los péptidos ya que están unidos mediante enlaces peptídicos. Son similares, por su estructura, a las proteínas, se diferencian de ellas por su longitud menor.

- **Opsonización:** La opsonización por anticuerpos es el proceso por el que se marca a un patógeno para su ingestión y destrucción por un fagocito. La opsonización implica la unión de una opsonina, en especial, un anticuerpo a un receptor en la membrana celular del patógeno.¹ Tras la unión de la opsonina a la membrana, los fagocitos son atraídos hacia el patógeno. La porción Fab del anticuerpo se une al antígeno, en tanto que la porción Fc del anticuerpo se une al receptor Fc del fagocito, facilitando la fagocitosis.² El complejo receptor-opsonina

también puede crear otros productos como las proteínas del sistema del complemento C3b y C4b. Estos componentes se depositan en la superficie celular del patógeno y contribuyen a su destrucción.

También se puede destruir la célula por un proceso denominado citotoxicidad dependiente de anticuerpo en el cual el patógeno no necesita ser fagocitado para su destrucción. Durante este proceso, el patógeno es opsonizado al unírsele un anticuerpo IgG. El anticuerpo desencadena la liberación de productos de lisis de células como monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células asesinas naturales. Este proceso puede provocar la inflamación de los tejidos circundantes y dañar las células sanas.

- **Oxidasa:** Enzima que activa el oxígeno y lo fija al hidrógeno o a otros cuerpos.

- **Púrpura trombocitopénica idiopática:** Es un trastorno hemorrágico en el cual el sistema inmunitario destruye las plaquetas, que son necesarias para la coagulación normal de la sangre. Las personas con la enfermedad tienen muy pocas plaquetas en la sangre. Esta enfermedad algunas veces se denomina púrpura trombocitopénica inmunitaria o simplemente trombocitopenia inmunitaria.

- **Respuesta inmune humoral:** En la respuesta específica humoral las células no atacan directamente a los antígenos. Son las proteínas llamadas anticuerpos, liberadas por las células plasmáticas, las que actúan contra los antígenos. Este tipo de respuesta se produce cuando aparecen patógenos extracelulares o toxinas bacterianas. Los linfocitos B son activados por células T_{H2} .

Al activarse, los linfocitos B proliferan, apareciendo células de memoria y células plasmáticas. Las células plasmáticas liberarán el anticuerpo específico, que provocará la opsonización del antígeno y la fijación del sistema del complemento.

- **Respuesta inmune celular:** La inmunidad celular es una forma de respuesta inmunitaria de selección natural mediada por linfocitos T. Actúa como mecanismo de ataque en contra de los microorganismos intracelulares, como virus y algunas bacterias, capaces de sobrevivir y proliferar en el interior de los fagocitos y otras células del huésped, lugar al que no tienen acceso los anticuerpos circulantes. La defensa frente a este tipo de infecciones depende de la inmunidad celular, que induce la destrucción del microorganismo residentes en los fagocitos o de las células infectadas.

- **Sistema de complemento:** El sistema del complemento es uno de los componentes fundamentales de la conocida respuesta inmunitaria defensiva ante un agente hostil (por ejemplo, microorganismos). Consta de un conjunto de moléculas plasmáticas implicadas en distintas cascadas bioquímicas, cuyas funciones son potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células incluyendo la apoptosis. Constituyen un 15% de la fracción de inmunoglobulina del suero.

- **Sistema nervioso entérico:** El sistema nervioso entérico (SNE) es una subdivisión del sistema nervioso autónomo que se encarga de controlar directamente el aparato digestivo. Se encuentra en las envolturas de tejido que revisten el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon. Es el objeto principal de estudio de la neurogastroenterología.

- **Úlcera péptica:** Es una llaga abierta o un área en carne viva en el revestimiento del estómago o el intestino.

- Una úlcera gástrica ocurre en el estómago.
- Una úlcera duodenal ocurre en la primera parte del intestino delgado.

- **Ureasa:** es una enzima que cataliza la hidrólisis de urea a dióxido de carbono y amoníaco. La reacción ocurre de la siguiente manera:



En 1926, James Batcheller Sumner demostró que la ureasa es una proteína. Es producida por bacteria, hongos y varias plantas superiores.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 MÉTODOS CIENTÍFICOS EMPLEADOS EN LA INVESTIGACIÓN

2.1.1 Métodos teóricos

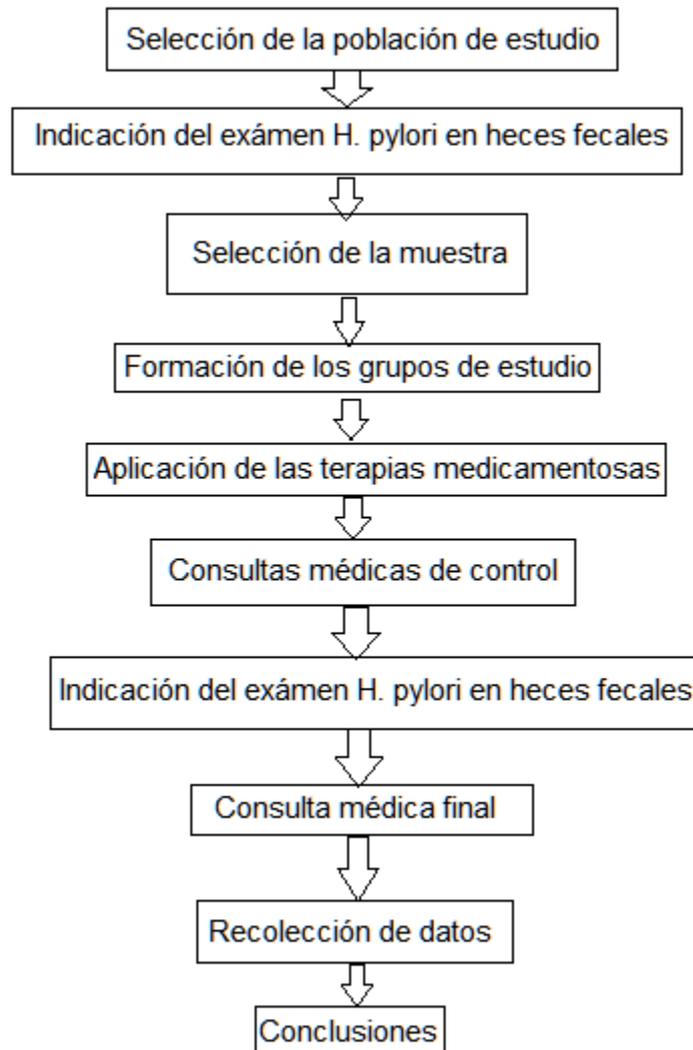
Estudio no experimental, obedece a la línea de ensayo clínico aleatorio, prospectivo-retrospectivo; realizado en la Fundación "La Sonrisa Naranja", en la ciudad de Guayaquil; Ecuador.

Se analizaron todos los datos recolectados a través de las historias clínicas (Anexo 5) y de las encuestas realizadas a los pacientes para definir la eficiencia en las terapias cuestión de estudio.

Para la recolección de la muestra se toma en cuenta la presencia del antígeno *Helicobacter pylori* en heces fecales, en pacientes que acudieron con síntomas presuntivos de infección por esta bacteria a la consulta médica de la Fundación. Se utilizaron los historiales clínicos de los pacientes para la recogida de los resultados de los estudios complementarios y mediante una encuesta se recopiló los efectos adversos presentados producto del tratamiento medicamentoso así como el costo del mismo. Cabe recalcar que para evitar variaciones en los costos se indicó la medicación genérica procedente del mismo laboratorio (Laboratorios La Santé) en cada grupo de estudio. Los pacientes seleccionados se distribuyeron de forma aleatoria en dos grupos para el cumplimiento de ambas terapias. Una vez concluido el tratamiento médico, se indicó nuevamente el análisis

correspondiente para la detección del antígeno en heces fecales para corroborar la persistencia o erradicación de dicha bacteria en el organismo.

2.2 Metodología



2.3 Tipo de Investigación

2.3.1 Descriptiva

El *H. pylori* es una bacteria que prácticamente la mitad de la población mundial la posee, un cierto porcentaje de personas no desarrolla síntomas, las personas que si padecen los síntomas tienen mucho en común, aparte de que en la mayoría de los casos no acceden a la terapia y el cuadro clínico se complica. Se estudió dos grupos elegidos al azar, los cuales se les realizó una encuesta para la descripción de las reacciones adversas (Anexo 6).

2.3.2 Comparativa

Este estudio es de carácter comparativo porque se realizó una comprobación entre ambas terapias con respecto al porcentaje de reacciones adversas, porcentaje de erradicación del *H. pylori* en la muestra a estudiar y costos del proceso terapéutico que incluirá el análisis clínico (inmunocromatográfico), y la medicación determinada por el facultativo. Aquellos pacientes en los que no fue erradicado el *H. pylori* tendrán que ser nuevamente medicados (omeprazol, tetraciclina, metronidazol, bismuto) y referidos nuevamente al respectivo análisis de *H. pylori*, para nuevamente corroborar la erradicación del mismo. La evaluación de la eficiencia de la nueva terapia de segunda línea (cuádruple) se realizará en futuros estudios pero se tomarán en cuenta para la determinación de los costos incididos en ambas terapias en el presente estudio.

2.4 Diseño experimental de la investigación

2.4.1 Diseño de un solo grupo con medición antes y después

Se ha planteado el uso de este diseño, ya que es el que más se ajusta a las necesidades de esta investigación, no existe un grupo control en esta investigación. Por medio de la información recolectada, las citas periódicas a los

pacientes y las encuestas aplicadas se ha realizado la medición de la variable dependiente.

2.4.1.1 Descripción del proceso

La población de estudio se ha delimitado a todos aquellos pacientes que acuden a la Fundación “La Sonrisa Naranja”, a la consulta de Gastroenterología con síntomas subjetivos de una infección por H. Pylori, a las cuales se les realizó una consulta inicial por parte del especialista para la confección de la historia clínica (Anexo 5) e indicación de los exámenes complementarios. Posteriormente se indicó por parte del médico especialista examen para la detección del antígeno H. pylori, donde aquellos pacientes que resultan positivos para *Helicobacter pylori* formaran parte de la muestra de estudio, con previa autorización del paciente a través de la firma del consentimiento informado (Anexo 7)

Posteriormente se formaron dos grupos de pacientes de manera aleatoria, en un grupo se aplicó el tratamiento: metronidazol-claritromicina-omeprazol (GRUPO 1) y en el otro amoxicilina-claritromicina-omeprazol (GRUPO 2), con la dosis y frecuencia indicadas por el facultativo.

Se programó una consulta evaluadora a las 3 semanas de iniciada la terapia para la evaluación de los posibles efectos adversos presentes durante y después de la terapia, los cuales fueron recogidos mediante una encuesta (Anexo 6).

Los costos de las consultas, exámenes, y de todo el proceso terapéutico fueron analizados para establecer criterios acerca de la eficiencia de las terapias a estudiar. Se debe especificar que la adquisición de la medicación se obtuvo de un mismo laboratorio (La Santé). Toda esta información fue analizada estadísticamente a través de la herramienta informática Microsoft Excel a manera de porcentajes.

De igual manera se indica un nuevo estudio de Helicobacter pylori para comprobar la erradicación del mismo. Resultado que será verificado en una última consulta control. Aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento, serán indicativos de una falla terapéutica por lo cual serán sometidos a una cuádruple terapia

2.5 Población y muestra

2.5.1 Población

Todos aquellos pacientes que asistan a la consulta de Gastroenterología de la Fundación Sonrisa con síntomas de infección por H. pylori

2.5.2 Muestra

Pacientes cuyo resultado del análisis inmunocromatográfico sea positivo para H. Pylori en Heces Fecales, para la determinación de la muestra, se tuvieron en cuenta los pacientes antígeno H. pylori positivo en heces fecales, además se aplicara la siguiente fórmula:

Para obtener la muestra del universo estudiado se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 * P * Q}{E^2}$$

En donde:

n₀: tamaño de la muestra sin conocer la población

(P*Q): varianza de la población

Z: margen de confianza que se decida trabajar

E: error de estimación o diferencia máxima entre la media muestral y la media poblacional que el investigador está dispuesto a aceptar con el nivel de confianza definido.

N: número total de la población objeto de estudio

Por lo tanto:

$$n_0 = \frac{Z^2 * P * Q}{E^2}$$

El tamaño de la población es de 85 pacientes. Se trabajó con un nivel de confianza del 95% el cual se representa como 1- α . Cuando el nivel de confianza es 95% Z es igual a 1.96.

Se decidió trabajar con un margen de error máximo del 3%, por lo que E es igual a 2%, sin embargo, como se trabajó con valores relativos decimos que E es igual a 0.02.

P es la proporción que nos interesa estimar, como en este caso no se conoce el valor de P se puede optar por dos opciones; se puede estimar el valor a criterio del investigador o se puede tomar un valor basado en otras investigaciones realizadas. Basado en la investigación realizada por Murillo Murillo (2013) se trabajó con el valor de 0.5 para P.

Entonces, se sabe que P+Q es igual a 1, por lo tanto:

$P + Q = 1$
$Q = 1 - P$
$Q = 1 - 0.5$
$Q = 0.5$

Reemplazando los valores en la fórmula inicial tenemos:

$$N= 86$$

$$Z= 1,96$$

$$E= 0,03$$

$$P= 0,5$$

$$Q= 0.5$$

Entonces tenemos:

$$n_0 = \frac{1.96^2 * 0.5 * 0.5}{0.03^2}$$

$$n_0 = \frac{3.84 * 0.25}{0.009}$$

$$n_0 = \frac{0.96}{0.009}$$

$$n_0 = 1067$$

Este valor sería el tamaño de la muestra si no se conociera el tamaño de la población, pero como se conoce este valor entonces se realiza un ajuste de la población (n), en el que:

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0 - 1}{N}}$$

$$n = \frac{1067}{1 + \frac{1067 - 1}{86}}$$

$$n = \frac{1067}{1 + \frac{1066}{86}}$$

$$n = \frac{1067}{1 + 12,39}$$

$$n = \frac{1067}{13,40}$$

n: El resultado, es 79,63 (equivale a 80 pacientes).

2.6 Criterios de inclusión y criterios de exclusión

2.6.1 Criterios de Inclusión

- ✓ Pacientes mayores de 18 años y menor o igual a 70 años.
- ✓ Pacientes tanto sexo masculino como femenino.
- ✓ Pacientes antígeno H. pylori positivo en heces fecales.
- ✓ Aceptar consentimiento informado.
- ✓

2.6.2 Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes que abandonen el tratamiento.
- ✓ Pacientes que han recibido tratamiento previo para erradicación de H. pylori.
- ✓ Pacientes con enfermedad o disfunción clínica hepática o renal.
- ✓ Pacientes que abandonen la consulta médica.
- ✓ Pacientes que no se realicen el examen de laboratorio de para detección de H pylori culminado el tratamiento.
- ✓ Pacientes que no tomen los medicamentos genéricos del laboratorio seleccionado para el estudio (Laboratorios La Santé).

- ✓ Pacientes en edad pediátrica (menor de 15 años).
- ✓ Pacientes con cáncer gástrico avanzado.
- ✓ Pacientes con cirugía plástica previa.
- ✓ Embarazo o lactancia

CAPITULO III

RECOLECCION DE DATOS, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

3.1 Recolección de datos

3.1.1 Análisis de documentos

En el presente trabajo de investigación, el análisis exhaustivo de documentos fueron los principales instrumentos utilizados para la recolección de datos e información que a su vez, sirvió para la elaboración del marco teórico, el mismo que detalla todo lo comprendido en este proyecto. El análisis de estos datos nos ayudó a obtener una guía interpretativa para plantear los resultados que posteriormente se obtuvieron en este trabajo.

3.1.2 Encuesta

Otro de los instrumentos de investigación utilizados para el respectivo estudio, fue la encuesta, el cual se basó en un cuestionario de preguntas que se realizó a la muestra estudio, en el cual se obtuvo información sobre los posibles efectos adversos ocasionados por las terapias cuestión de estudio.

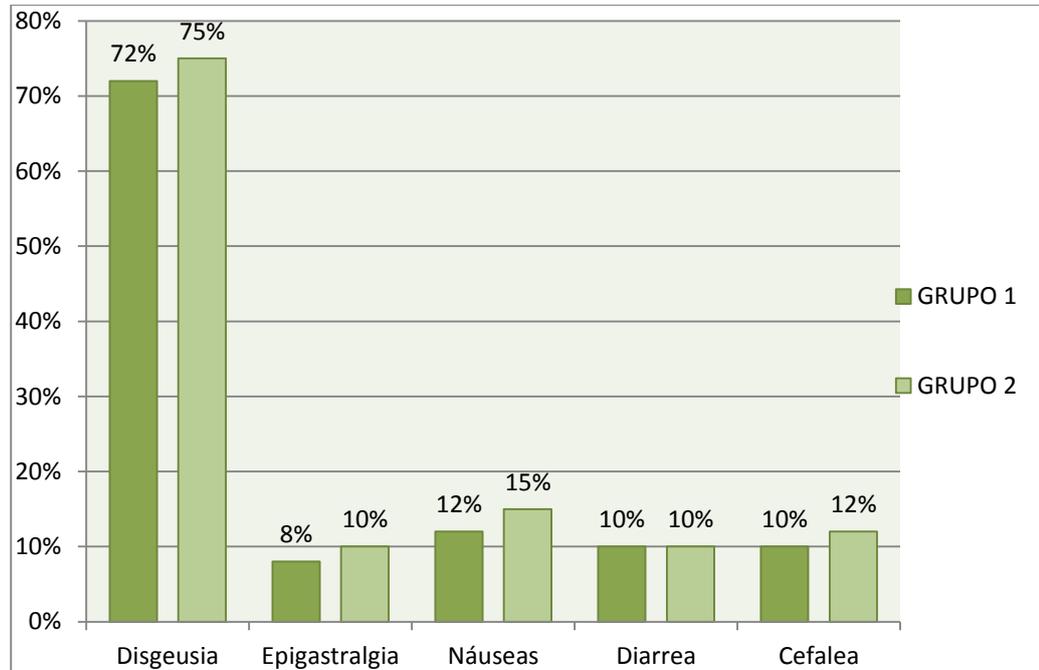
3.2 Procesamiento de la información de datos

En esta etapa se recolectaron datos provenientes de la historia clínica (Anexo 5) correspondientes a los resultados de los análisis microbiológicos, así como los procedentes de las respectivas encuestas (Anexo 6), para tabular posteriormente en forma de porcentajes las reacciones adversas, y los costos de las terapias empleadas, utilizando gráficos elaborados por la herramienta estadística Microsoft Excel 10.

Para el análisis de los costos se tuvo en cuenta los gastos originados por las terapias iniciales, examen complementario y consulta médica además el costo de las terapias, exámenes y consultas subsecuentes en aquellos pacientes que fue necesario como resultado de una terapia fallida, esta variable junto a otras variables indicadas en el estudio sirvió para determinar cuál terapia fue más eficiente.

3.3 Resultados de la investigación

Gráfico I: Distribución de reacciones adversas según grupos terapéuticos

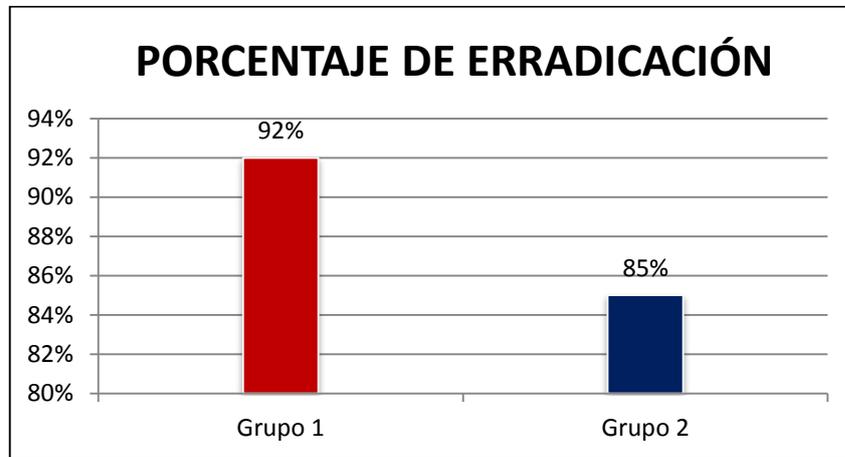


Fuente: encuesta de reacciones adversas

Elaboración propia

En el gráfico anterior, se muestran los efectos adversos a las dos terapias medicamentosas, siendo el Grupo 1 conformado por Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol y el Grupo 2 conformado por Metronidazol-Claritromicina-Omeprazol, el efecto adverso con más incidencia en ambas terapias es la disgeusia, se puede apreciar que el Grupo 2 presenta un porcentaje mayor de reacciones adversas en comparación con el Grupo 1.

Gráfico II: Distribución en porcentajes, de erradicación de *Helicobacter pylori* en grupos estudio.



Fuente: Historia Clínica

Elaboración propia

En el gráfico anterior, se muestran los porcentajes de erradicación de ambas terapias en los grupos de estudio, el Grupo 1 alcanzó un porcentaje de erradicación del 92%, el Grupo 2 alcanzó un porcentaje de erradicación del 85% respectivamente.

Tabla II: Costos del esquema terapéutico

Elementos del esquema terapéutico	Valor (\$)
Terapia Grupo 1	\$20,00
Terapia Subsecuente (Cuádruple)	\$33,00
Terapia Grupo 2	\$18,50
Prueba de <i>H. pylori</i> en heces fecales	\$8,00
Consulta médica	\$3,50

Elaboración propia

Tabla III: Distribución de los costos según los grupos terapéuticos

	GRUPO 1	GRUPO2
Consultas programadas	\$ 140,00	\$ 140,00
Consultas Subsecuentes	\$ 21,00	\$ 48,00
Terapia Inicial	\$ 800,00	\$ 740,00
Terapia Subsecuente	\$ 99,00	\$ 198,00
Pruebas H. pylori en heces (inicial-confirmatoria)	\$ 320,00	\$ 320,00
Prueba H. pylori subsecuente	\$ 24,00	\$ 48,00
Total	\$ 1.404,00	\$ 1.494,00

Elaboración propia

DISCUSIONES

La eficiencia de un tratamiento depende directamente del porcentaje máximo de erradicación, la presencia mínima o ausencia de reacciones adversas, y el costo accesible al público en general que desea adquirir los medicamentos. Hay muchos esquemas planteados hasta la actualidad, mostrando resultados que difieren poco entre sí, acercándose cada vez más al tratamiento ideal que cumpla al 100% estos requisitos.

La presencia de efectos adversos es un factor determinante en el cumplimiento del paciente, ya que si éste se ve muy afectado por los efectos adversos de las terapias, habrá desmotivación de su parte e incumple el tratamiento, lo cual lleva a un fracaso terapéutico. Los resultados indican que el efecto adverso más incidente es la disgeusia, los pacientes afectados por este síntoma, reportan un sabor amargo después de la medicación e incluso durante sus comidas. En un estudio realizado por M. Castro (2007) se determinó que la disgeusia fue el efecto adverso más frecuente, asimismo en un estudio realizado por Juan Gonzáles y Ana Landaverde (2012) también reportan un porcentaje mayor para este sintoma.

Pablo Antelo (2001) realizó un trabajo comparativo entre tres modalidades terapéuticas, dentro de las cuales incluye las dos variantes usadas en nuestro trabajo, donde obtuvo que la disgeusia era el síntoma más frecuente de forma general, y además que el grupo conformado por omeprazol, claritromicina y Amoxicilina, fue el más tolerado con un menor porcentaje de efectos adversos de forma general e individual.

Como podemos apreciar en nuestro caso la terapia de Omeprazol, claritromicina y amoxicilina (grupo 1), fue el de mejor porcentaje de erradicación, resultados que se corresponden con los de Ramón Acosta (2003), el cual empleó esquemas de erradicación basados en terapias triples, y logró un porcentaje de erradicación con resultados superiores al 90%, asimismo otro estudio realizado

por Calvet X et al (1999), refieren un porcentaje de erradicación por encima del 85%. De igual manera Pablo Antelo (2001) compara 3 variantes terapéuticas, obteniendo la tasa de erradicación de *H. pylori* con un valor mayor al 80% de forma general, siendo la triple terapia con omeprazol, amoxicilina y claritromicina, el esquema numéricamente más efectivo, ya sea administrado durante 7 o 14 días.

En el mismo estudio de Pablo Antelo (2001), se investigaron las cepas de cada paciente y no se observó resistencia a la amoxicilina ni a la claritromicina, sin embargo no se comportó de igual manera frente al metronidazol, registrándose un 20% de resistencia. Esto en cierta medida nos pudiera ayudar a explicar el menor porcentaje de erradicación en el grupo 2, por la posible resistencia bacteriana al metronidazol, conclusión a la que también arribó Megraud (1989). La resistencia a claritromicina y metronidazol ha ido aumentando significativamente alrededor del mundo, en nuestro caso, Guayaquil- Ecuador en las zonas aledañas a la Función, los resultados del tratamiento del grupo 2, pudieron verse afectados por este parámetro.

Cuando hablamos de costo es un elemento que al igual que los efectos adversos y el porcentaje de erradicación tiene gran importancia a la hora de medir la eficiencia de un medicamento, ya que será mejor aquella que este accesible a todos los ciudadanos a un menor costo. Pero desafortunadamente no siempre es así, muchas veces se establecen variantes terapéuticas donde los costos directos son bajos pero se encarecen por la necesidad de costos indirectos para lograr el objetivo final, que es la erradicación del germen en el organismo, en nuestro estudio solo se tuvo en cuenta como costo adicional las consultas, las terapias y el examen de antígeno en heces fecales subsecuentes, donde el valor monetario obtenido no fue tan elevado y la diferencia entre ambos grupos no fue muy significativa, no obstante en otros estudios observamos que el seguimiento se realiza mediante la endoscopia ya sea para la detección de la bacteria mediante métodos invasivos como para ver la mejoría de las lesiones asociadas existentes, lo que implicaría que los gastos indirectos si fueran mayores con una diferencia más marcada.

Determinamos la utilización de los medicamentos de una misma procedencia, para favorecer la homogeneidad del estudio y evitar que esto constituya una variable interviniente en el análisis de los costos. Por lo que al comparar ambos esquemas de tratamiento, se obtuvo que el grupo 1 generó más gastos de forma directa pero resultó ser el menos costoso, ya que logró un mayor porcentaje de erradicación de la bacteria incurriendo en menores gastos indirectos representados por consultas, terapias y exámenes complementarios subsecuentes.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Según los resultados obtenidos en esta investigación, podemos concluir:

En las reacciones adversas analizadas por medio de la encuesta, podemos apreciar que la disgeusia lidera el primer puesto de reacciones adversas, con un 75% en la terapia 2, y un 72% en la terapia 1. Los demás síntomas como epigastralgia, náuseas y cefalea se aprecian un porcentaje mayor de incidencia en la terapia 2 con respecto a la terapia 1. La diarrea es el síntoma con igual porcentaje para ambas terapias.

El porcentaje de erradicación fue mayor en el grupo 1 con un valor del 92% con respecto al grupo 2 con un 85%.

Teniendo en cuenta que para el análisis de los costos de las terapias indicadas para la erradicación de H. Pylori se incluyeron la medicación, consultas, y exámenes complementarios, podemos concluir que a pesar de que la terapia del grupo 2 es más económica, resultó ser más costosa (\$1.494,00) debido a los gastos que se generaron en la medicación, exámenes y consultas subsecuentes, producto a una falla terapéutica fueron mayores, con respecto al grupo 1 (\$1.404,00).

Como conclusión final, después de haber analizado exhaustivamente los resultados obtenidos, podemos decir que la terapia Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol, la cual presentó menor porcentaje de efectos adversos, mayor tasa de erradicación y menor costo total, resulto ser más eficiente que la terapia Metronidazol-Amoxicilina-Omeprazol.

Recomendaciones

Se recomienda el uso de la terapia claritromicina –amoxicilina-omeprazol en el tratamiento de H. Pylori, no solo en la Fundación La “Sonrisa Naranja” sino también en otros Centros de Salud, como tratamiento de elección por sus resultados terapéuticos, y costos para el paciente, que implicaran mayor grado de accesibilidad y cumplimiento de dicha terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acosta R. et al, (2003). TERAPEUTICA DE ALTA EFICACIA EN LA ERRADICACION DEL HELICOBACTER PYLORI. *Revista de Posgrado de la Vla Cátedra de Medicina*, 11-13.
- Agudo Peña, S. (2010). *Estudio Molecular de los Factores de Virulencia y de la Resistencia a Claritromicina en la Infección por Helicobacter pylori*. Madrid.
- Alcivar Cañarte, J. (2012). *Investigacion clinica y epidemilogica*. Obtenido de <http://investigadoressaludmanabi.blogspot.com/2012/06/dr-jorge-canarte-alcivar-prevalencia-de.html>
- Annibale B, et al. (2 de November de 1999). Reversal of iron deficiency anemia after Helicobacter pylori eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann. Intern. Med*, 668-72.
- Asociación Española de Gastroenterología. (2003). Manejo del paciente con dispepsia. *Guía Práctica Clínica*.
- Bardhan , P. (1997). PK. Epidemiological features of Helicobacter pylori infection in developing countries. En *Clin. Infect. Dis* (págs. 973-8).
- Baron, S. (1996). *Medical Microbiology*.
- Beck, J. (1990). *How to evaluate drugs. Cost-effectiveness analysis*, 264:83-4.
- Bertolli M, et al, (2007). *EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS INFECCIONES POR HELICOBACTER PYLORI EN DOS HOSPITALES CENTROAMERICANOS*. Costa Rica.
- Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. (15 de Julio de 2014). *MedlinePlus*. Obtenido de <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a693050-es.html>

- Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. (7 de Julio de 2013). *MedlinePlus*.
Obtenido de
<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/patientinstructions/000381.htm>
- Bilardi C, et al. (16 de Octubre de 2002). Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol*, 1733-8.
- Boixeda de Miquel D, et al. (2000). *Información terapéutica del sistema Nacional de Salud*. Obtenido de
<http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/200006-1.pdf>
- Brown, L. (1 de Enero de 2000). Epidemiologic Reviews. *Helicobacter Pylori: Epidemiology and Routes of Transmission.*, 283-97.
- Cervantes, G. (2006). Seminario sobre medicina y salud. *Rev Fac Med UNAM*, 163-68.
- Chan F, et al. (Enero de 2002). Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet*, 9-13.
- Chey W, et al. (August de 2007). American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol*, 1808-25.
- Cisneros, S. (2009). MECANISMOS DE RESISTENCIA DE *Helicobacter pylori* A LOS ANTIBIOTICOS AMOXICILINA, CLARITROMICINA, LEVOFLOXACINA Y METRONIDAZOL. Bogota D.C, Colombia.
- Clin, J. (2011). *Helicobacter pylori* in developing countries. *World Gastroenterology Organisation Global Guideline*.
- Concia, E., Azzini , A., & Conti , M. (2009). *Bago Argentina* . Obtenido de
<http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/infectoweb534.htm>

- Crespin, M., Hernandez, C., & Sanchez. (2004-2006). Determinación del valor diagnóstico de los métodos utilizados para la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos y asintomáticos del servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Rosales. San Salvador, El Salvador.
- de Argila C, M., Boixeda D, & Gisbert JP. (1996). *Epidemiología de la infección por Helicobacter pylori*. Barcelona: Prous Science.
- De Francesco , V., Zullo , A., Margiotta , M., Marangi , S., Burattini , O., & Berloco , P. (2004). Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple. En *Pharmacol. Ther.*
- Dixon, M., Genta , R., Yardley, J., & Correa, P. (20 de Octubre de 1996). Classification and grading of gastritis. *International Workshop on the Histopathology of Gastritis*, 1116-81. Houston, EE.UU.
- Dubois , S., & Kearney , D. (February de 2005). Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am. J. Gastroenterol*, 453-59.
- Egan et al, B. (2008). *Treatment of Helicobacter pylori*.
- Eisenberg, J. (1991). Reader's guide for clinical economics articles: research on value-for-money in medical care. *Ann Intern Med ACP Journal Club*, A12-A13.
- Elsevier España S.L. (15 de Noviembre de 1998). *EISevier*. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-tratamiento-con-omeprazol-claritromicina-amoxicilina-14965>
- Espino E, et al. (2010). Infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología latinoamericana*, (págs. 323-7).
- Felipe, N., Jiménez, P., & Paniagua Estévez , M. (1999). Mediadores bacterianos de la inflamación en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*. *Revista Cubana Médica*, 276-83.
- Fischbach, L., van Zanten, S., & Dickason, J. (2004). Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. En *Aliment. Pharmacol.* (págs. 1071-82).

- Ford , A., & Moayyedi, P. (17 de June de 2003). How can the current strategies for Helicobacter pylori eradication therapy be improved? *Can. J. Gastroenterol.*
- Francavilla, R., Lionetti , E., Castellaneta, S., Magistà, A., Boscarelli, G., & Piscitelli, D. (2005). *Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in.*
- Franceschi, F., & Gasbarrini, A. (2007). Helicobacter pylori and extragastric diseases. En *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.*
- Franchini, M., & Veneri, D. (17 de Marzo de 2006). Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. *Platelets*, 71-7.
- Frenck, R. (2003). *Helicobacter in the developing world, Microbes and Infection.*
- Frenk, R. (5 de Jule de 2003). Microbes and Infection. *Helicobacter in the developing world*, 705-13.
- Gené , E., Calvet, X., Azagra, R., & Gisbert , J. (2003). Triple vs. quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. En *Aliment. Pharmacol.* (págs. 1137-43).
- Gisbert et al, J. (November de 2005). Helicobacter pylori first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Alliment Pharmacol.*, 1041-6.
- Gisbert et al, J. (2006). Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures. *Aliment. Pharmacol.*, 1469-74.
- Gisbert et al, J. (Abril de 2010). *Helicobacter pylori first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin*, 287-90.
- Gisbert et al, J. (2010). *Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a critical review.*
- González et al. (2012). Tesis doctoral para optar por el título de doctor en medicina. *Tratamiento para erradicación de H. pylori en una población Salvadoreña: Terapia secuencial vs Triple terapia convencional.*

- Graham , D., Lu, H., & Yamaoka, Y. (2008). Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond. *Drugs*, 725-36.
- Guzmán, N., Merchán , J., & Romquiza, C. (2012). *Universidad de Cuenca*.
Obtenido de <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3850/1/TECL41.pdf>
- Hernández Power, M., Reyes Zamora, O., & Rodríguez González, B. L. (2008). *La resistencia a antibióticos en Helicobacter pylori*. La Habana. Obtenido de http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol47_4_08/med09408.htm
- Hernández Triana, M. (2001). *Helicobacter pylori*. La bacteria que más infecta al ser humano. *Rev Cubana Aliment Nutr*, 42-54.
- Ho , B., & Marshall, B. (2000). Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol. Clin. North Am*, 853-62.
- Houben et al, M. (13 de August de 1993). systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy--the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1047–55.
- Hunt, R., & et al. (2010). *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. *Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología*, 165-81.
- Infect Genet Evol. (Diciembre de 2012). *Genética molecular de poblaciones, y el papel patogénico de Helicobacter pylori*, 203-213.
- J. Clinical Gastroenterology. (2011). *Helicobacter pylori* in developing countries. *World Gastroenterology Organisation Global Guideline*, 383-8.
- Jaim Etcheverry, G. (2006). Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2005: Un reconocimiento a la aguda observación científica. *Medicina (Buenos Aires)*.
- Kateralis, P., Forbes, G., Talley, N., & Crotty, B. (2002). *A randomized comparison of quadruple and triple therapies for Helicobacter pylori eradication: The QUADRATE Study*.
- Lai, Y.-C., Yang, J.-C., & Huang , S.-H. (2004). Pre-treatment urea breath test results predict the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers. *World J. Gastroenterol.*, 991-4.
- Last, J. (1989). *Diccionario de Epidemiología*. Barcelona: Salvat.

- Laueij L, et al. (13 de Jule de 1999). Evaluation of treatment regimens to cure Helicobacter pylori infection--a meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 857-64.
- Layne L, et al, (2000). *Esomeprazole-based Helicobacter pylori eradication therapy and the effect of antibiotic resistance.*
- León-Barúa, R., Coelho, L., & Quigley, E. (2000). *Latin-American Consensus Conference on Helicobacter pylori infection.*
- LILACS-Helicobacter pylori. (30 de Junio de 2011). Obtenido de <http://bases.bireme.br/cgi-bin/>
- Linda Vorvick, M. (1 de Noviembre de 2009). *Clinica DAM Especialidades Médicas.* Obtenido de <https://www.clinicadam.com/salud/5/001511.html>
- Linear Chemicals, S.L. ("3 de Marzo de 2015). *Linear Chemicals, S.L.* Obtenido de http://www.linear.es/ficheros/archivos/481_4245125H.PyloriAgcassette25tcas.pdf
- Linz B, et al. (2007). *Un origen africano para la asociación íntima entre el hombre y el Helicobacter pylori. Naturaleza.*
- Loy, C., Irwing, L., Katelaris , P., & Talley, N. (June de 1996). Do commercial serological kits for Helicobacter pylori infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*, 1138-49.
- M, & Sobrino, E. (2001). Enfermedad por reflujo gastroesofagico: aspectos actuales, etiopatogenicos y diagnosticos. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 114-9.
- Malfertheiner P, et al. (2007). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. *the Maastricht III Consensus Report.*
- Marcus, E. A., Sachs, G., & Scott, D. R. (2015). Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into Helicobacter pylori and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42-47.

- Marsán, L. (Junio de 2014). *Facemamá.com*. Recuperado el Septiembre de 2016, de <http://www.facemama.com/embarazo/candidiasis-vaginal-durante-el-embarazo.html>
- Marshall, B. (2008). Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: a worthwhile effort for your patients. *Ann. Intern. Med*, 962-3.
- Martin de Argila , C., Boixeda , D., & Gisbert , J. (1996). Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* . *Prous Science*, 75-92.
- Martin de Argila, C., & Boixeda de Miquel, D. (2001). Epidemiología de la Infección por *Helicobacter pylori*. *Prous Science*, S.A, 47-71.
- Medina, R., Rechkemmer, A., & García, H. (1999). *Scielo*. Obtenido de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X1999000400005
- Megraud F, et al. (1989). *Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various populations*.
- Mégraud, F. (September de 2004). *H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing*, 1374-84.
- Mégraud, F., & Lehours , P. (2007). *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev.*, 280-322.
- Miehlke, S., et al. (2006). Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment. Pharmacol*, 359-403.
- Ministerio de Salud Pública del Perú. (2007). Manual de procedimientos y técnicas de laboratorio para la identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humanas. Lima, Perú.
- Moayyedi, P. (2007). *Regímenes secuenciales para la erradicación de Helicobacter pylori*.
- Moayyedi, P., Deeks, J., Talley, N., Delaney, B., & Forman , D. (Diciembre de 2003). An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori*

eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am. J. Gastroenterol.*, 2621-6.

Morales E, et al. (1 de enero de 2008). *Seminario sobre Medicina y Salud*.
Obtenido de http://www.microbiologia.org.mx/microbiosenlinea/capitulo_15/capitulo.pdf

Nam et al, S. (October de 2010). Effect of Helicobacter pylori Infection and Its Eradication on Reflux Esophagitis and Reflux Symptoms. *Am J Gastroenterol*, 2153-62.

Negróni, M. (1999). *Microbiología estomatológica : Fundamentos y guía práctica*. (Vol. 2ª). Editorial Médica Panamericana, S. A.

OMS. (1 de octubre de 2015). *Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud*. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js2222s/5.html>

Pajares García, J., Pajares-Villarroya, R., & Gisbert, J. (2007). Helicobacter pylori: resistencia a los antibióticos. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2.

Pajares, J., & Gisbert, J. (2006). Helicobacter pylori: su descubrimiento e importancia en la medicina. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*.

Panizo M. y Reviákina, V. (2001). *Scielo Venezuela*. Obtenido de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S1315-25562001000200011&script=sci_arttext

Parente et al, F. (7 de Julio de 2002). Stool test with polyclonal antibodies for monitoring Helicobacter pylori eradication in adults: a critical reappraisal. *Scand. J. Gastroenterol.*, 747-9.

Pérez Pérez, G. (2007). *Fisiología del Helicobacter pylori*. México D.F.

Perri F, et al. (1998). Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of Helicobacter pylori infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol.*, 146-150.

- Perri, F., Manes , G., Neri, M., Vaira , D., & Nardone, G. (November de 2002). Helicobacter pylori antigen stool test and 13C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am. J. Gastroenterol*, 2756-62.
- Ramírez R, et al. (2009). Helicobacter pylori 25 años después(1983 - 2008): Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. *Revista de gastroenterología de Perú*, 158-170.
- Ramirez Ramos, A., Pareja Cruz , A., Leey Casella, J., & Mendoza Requena , D. (2003). Helicobacter pylori en el Perú.
- Revista Médica de Chile. (7 de Julio de 2011). *SCielo*. Obtenido de http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872003001100014&script=sci_arttext
- Reyes, H. (1 de Enero de 2008). *Seminario de Medicina y Salud*. Obtenido de <http://hosting.udlap.mx/profesores7miguela.mendez/alephozero/archivo/historico/az/41/medicina2005.html>
- Rodríguez W, et al. (2003). Tratamiento del Helicobacter Pylori con Omeprazol, Amoxicilina y Claritromicina en esquemas de 7 y 10 días. *Rev. Gastroenterol. Perú*, 177-183.
- Rodriguez, W., et al. (2003). *UNMSM (Revista de Gastroenterología de Perú)*. Obtenido de http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/gastro/vol_23n3/tratamiento.htm
- Roghani, H., Massarrat, S., Shirekhoda, M., & Botorab, Z. (2003). Effect of different doses of furazolidone with amoxicillin and omeprazole on eradication of Helicobacter pylori. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 778-82.
- Salas , M. (31 de Marzo de 2013). Secreciones y Líquidos. Obtenido de <http://mayesalas.blogspot.com/2013/03/secreciones-y-liquidos.html>
- Salih, B. (2009). *Helicobacter pylori infection in developing countries: the burden for how long?*
- Scaccianoce, G., Hassan , C., Paranesse , A., Piglionica , D., Morini , S., & Zullo , A. (2006). Helicobacter.

- Sipponen, P., & Hyvärinen, H. (1993). Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastritis peptic ulcer and gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl*, 196:3–6.
- Sugano, K., & cols. (2015). Gut. *Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis.*, 1353-1367.
- Thomson , A., Sauve , M., Kassam , N., & Kamitakahara, H. (s.f.). Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J. Gastroenterol*.
- Thomson , A., Sauve, M., Kassam, N., & Kamitakahara, H. (2010). Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *Worl J. Gastroenterol*.
- Tsutsumi Y, et al. (November de 2005). Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Hematol*, 807-11.
- Vaira et al , D. (2007). *Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial*.
- Vaira D, et al. (14 de October de 2000). Review article: invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol.*, 3, 13-22.
- Vakil N, et al. (2007). *Eradication therapy for Helicobacter pylori*.
- Vakil, N. (Enero de 2009). H. pylori treatment: new wine in old bottles? *Am. J. Gastroenterol*, 26-30.
- Vakil, N., Lanza , F., Schwartz, H., & Barth , J. (1 de Jule de 2004). Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment. Pharmacol.*, 99-107.
- Valadez T, et al. (1 de Enero de 2008). *Seminario de Medicina y Salud*. Recuperado el 4 de 11 de 2015, de http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2008/ene_01_ponencia.html
- Valdivia, M. (2011). Gastritis y gastropatías. *Revista gastroenterología de Perú*, 31-1:38-48.
- Vallejos, C., Garrido, L., Cáceres , D., Madrid , A., & Defilippi, C. (2007). Prevalence of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* isolated from Chilean patients. *Rev Med Chil*.

- Valooran , G., Kate , V., Jagdish, S., & Basu. (2011). *terapia secuencial versus tratamiento de drogas de triple estándar para la erradicación de Helicobacter pylori en pacientes con úlcera duodenal perforada*, 1045-50.
- Warren, R., & Marshall, B. (3 de Octubre de 2005). *Nobel Prize*. Obtenido de www.nobelprize.org
- Zablah J, et al. (2006). Metodología diagnóstica para Helicobacter Pylori y patologías asociadas en hospitales de El Salvador. *Universidad Dr. Jose Matías Delgado*.
- Zagari R, et al. (Abril de 2007). Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for Helicobacter pylori eradication: the HYPER Study. *Gut*, 475-9.
- Zullo A, et al. (2007). *The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis*.

ANEXOS

ANEXO 1

METRONIDAZOL

La clasificación Anatómico-Terapéutica-Clínica (ATC) de los medicamentos, refiere que corresponde a la codificación A01AB17: Tracto gastrointestinal y metabolismo, preparaciones estomacales antisépticas para tratamientos orales.

Mecanismo de acción

Es un agente sintético antibacteriano y antiparasitario que se encuentra clasificado dentro de la clase de nitroimidazoles. El metronidazol es relativamente inactivo hasta que es metabolizado dentro de los organismos susceptibles; es activado cuando se reduce, postulándose que su mecanismo de acción es a través de la eliminación del potencial reductor de microorganismos anaerobios y microaerofílicos.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento o prevención de septicemia, infecciones intraabdominales postoperatorias, absceso pélvico, celulitis pélvica, tromboflebitis séptica, sepsis puerperal y en otras infecciones en las que se han identificado bacterias anaerobias. Absceso hepático amebiano y otras formas graves de amebiasis intestinal y extraintestinal.

Restricciones generales

El metronidazol se debe usar con precaución en pacientes con enfermedades agudas y crónicas del Sistema Nervioso Central o periférico.

Se debe indicar al paciente no ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento y por lo menos un día después de finalizado, además los pacientes deben ser prevenidos que se presente confusión, vértigo, alucinaciones, trastornos visuales transitorios y oscurecimiento de la orina.

Durante el embarazo el uso de metronidazol debe ser evaluado cuidadosamente; al momento solo se conoce que puede atravesar la barrera placentaria pero no los posibles efectos sobre la organogénesis humana. El metronidazol es excretado por la lactancia materna por lo que también es importante evaluar y evitar su uso.

Efectos adversos

En la actualidad se conocen muchos efectos adversos producidos por el metronidazol como dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y sabor metálico; además reacciones de hipersensibilidad, neuropatía sensorial periférica, cefalea, convulsiones, vértigo, ataxia, confusión, alucinaciones y trastornos visuales.

Interacciones medicamentosas

Se han reportado distintas reacciones adversas con los siguientes medicamentos:

Disulfiram: Se han reportado reacciones psicóticas en pacientes que usaron metronidazol y disulfiram concomitantemente.

Alcohol: Las bebidas alcohólicas y los fármacos que contienen alcohol no deben ser consumidas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después de finalizado el tratamiento, debido a que existe la posibilidad de una reacción parecida a la del disulfiram.

Terapia anticoagulante oral: Potenciación del efecto anticoagulante e incremento del riesgo hemorrágico causado por la disminución del catabolismo hepático.

Litio: Los niveles plasmáticos de litio se pueden incrementar por el metronidazol.

Ciclosporina: Riesgo de elevación de los niveles séricos de ciclosporina.

Dosis recomendada

Tratamiento para erradicación de *Helicobacter Pylori*:

1 tableta de 500 mg vía oral cada 12 horas por 7 a 14 días

1 tableta de 500 mg vía oral cada 8 horas por 7 a 14 días.

ANEXO 2

CLARITROMICINA

La Clasificación Anatómico-Terapéutica-Clinica de los medicamentos refiere que la Claritromicina corresponde a la codificación J01FA09: Antibacterianos para uso sistémico, Macrólidos.

Mecanismo de acción

Los macrólidos con un grupo de compuestos estrechamente relacionados, caracterizados por un anillo de lactona macrocíclico al cual se le unen deoxiazucars. La claritromicina es un derivado semisintético de la eritromicina. La acción antibacteriana se produce por la inhibición de la síntesis de proteínas ocurre por unión a la subunidad ribosomal 50S del RNA.

Interacciones terapéuticas

La claritromicina es un antibiótico macrólido de amplio espectro, es altamente potente frente a una gran variedad de gérmenes aerobios y anaerobios tanto gram-positivos como gramnegativos; es utilizado en infecciones de las vías respiratorias, infecciones de piel y tejidos blandos, erradicación de *H.pylori* y es activo frente a la mayoría de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex*.

Restricciones generales

Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos.

No se debe administrar concomitantemente con cisaprida, pimozide o terfenadina.

No se ha establecido la seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo y la lactancia; sin embargo, se conoce que la claritromicina se excreta a través de la leche materna.

La claritromicina no debe utilizarse en mujeres embarazadas, en especial durante el primer trimestre, excepto en circunstancias clínicas en las que no haya alternativa terapéutica apropiada.

Por último se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática.

Efectos adversos

Pueden presentarse eventualmente trastornos gastrointestinales, náuseas, dispepsia, dolor abdominal, vómito, diarrea, rash, cefalea e incrementos transitorios de las enzimas hepáticas; las reacciones alérgicas van desde urticaria y erupciones cutáneas leves hasta anafilaxia y el síndrome de Stevens-Johnson.

Interacciones medicamentosas

El uso de claritromicina en pacientes que toman fármacos que son biotransformados por la isoenzima CYP3A: (warfarina, alcaloides del ergot, alprazolam, aztemizol, carbamazepina, cilostatol, cisaprida, metilprednisolona, omeprazol, pimozida, quinidina, sildenafil, simvastatina, tracolimus, valproato, vinblastina, triazolam, midazolam, lovastatina, disopiramida, ciclosporina, rifabutina y fenitoína) puede estar asociado con elevaciones de los niveles séricos de tales medicamentos.

Dosis recomendada

Tratamiento para erradicación de *Helicobacter Pylori*:

1 tableta de 500 mg vía oral cada 12 horas por 7 a 14 días

ANEXO 3

AMOXICILINA

La Clasificación Anatómico-Terapéutica-Clinica de los medicamentos refiere que la Amoxicilina corresponde a la codificación J01CA04: Antibacterianos para uso sistémico, Penicilina Betalactamica de amplio espectro.

Mecanismo de acción

Las penicilinas inhiben el crecimiento bacteriano por interferir con un paso específico de la pared celular. Las proteínas fijadores de penicilinas (PFP) ayudan a mantener la estabilidad de la membrana y sus componentes. Las penicilinas son análogos del sustrato necesario que se une a las proteínas fijadores de penicilinas para mantener la estabilidad de la pared celular; por lo tanto después que una penicilina se une a las PFP se inhibe la reacción de transpeptidacion , la síntesis de peptidoglicano se bloquea y la ocurre muerte celular.

Indicaciones terapéuticas

La amoxicilina está indicada en el tratamiento de infecciones sistémicas o localizadas causadas por microorganismos gram-positivos y gram-negativos sensibles, en el aparato respiratorio, tracto gastrointestinal o genitourinario, de piel y tejidos blandos, neurológicas y odontoestomatológicas.

Restricciones generales

Amoxicilina está contraindicada en personas con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas o cefalosporinas.

Los pacientes con mononucleosis infecciosa presentan un tipo de erupción con el uso del medicamento pero no se considera una contraindicación para usar el medicamento en un futuro.

La amoxicilina es un medicamento categoría B durante el embarazo.

Efectos adversos

En general como ocurre con otras penicilinas las reacciones adversas se limitan a efectos de hipersensibilidad; especialmente en pacientes con antecedentes de asma, urticaria, alergia y reacciones de hipersensibilidad con otras penicilinas.

Sin embargo existen otros efectos adversos descritos tales como: diarrea, náuseas, vómitos, anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopenica, agranulocitosis, leucopenia y neutropenia.

La mayoría son reversibles al suspender el tratamiento.

Interacciones medicamentosas

La actividad bactericida de la amoxicilina se ve alterada por medicamentos tales como las tetraciclinas, cloranfenicol y los macrólidos; además interfiere con la circulación enterohepática de los anticonceptivos hormonales orales y puede disminuir la efectividad de éstos.

El uso de probenecid disminuye la secreción tubular de amoxicilina provocando un aumento y prolongación de los niveles de la misma, por último cuando se prescriben anticoagulantes concomitantemente con la amoxicilina, debe realizarse un seguimiento apropiado ya que se ha reportado prolongación del tiempo de protrombina.

Dosis recomendada

Tratamiento para erradicación de *Helicobacter Pylori*:

2 tabletas de 500 mg vía oral cada 12 horas por 7 – 14 días

1 tableta de 500 mg vía oral cada 8 horas por 7-14 días

ANEXO 4

OMEPRAZOL

El Omeprazol es un medicamento que se utiliza para el aparato digestivo, concretamente para tratar problemas o patologías relacionados con la acidez de estómago, pertenece al grupo de los Antiulcerosos, inhibidores de la bomba de protones

Mecanismo de acción

El omeprazol es un medicamento que actúa inhibiendo la bomba de protones. Esta bomba se encuentra en la pared de unas células que recubren el estómago. Estas células usan la bomba de protones para producir el ácido del estómago. El omeprazol actúa disminuyendo la cantidad de ácido que se produce en el estómago.

Indicaciones terapéuticas

Esofagitis por reflujo gastroesofágico.

Úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna (incluyendo las producidas por AINEs).

Tratamiento de úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Úlcera gástrica maligna.

Precauciones generales

El tratamiento con OMEPRAZOL, al igual que otros fármacos antiulcerosos, puede aliviar la sintomatología de una úlcera gástrica maligna y dificultar su diagnóstico a tiempo, por lo que debe tenerse en cuenta este diagnóstico en pacientes de mediana edad o mayores con sintomatología gástrica de reciente aparición o con cambios importantes (vómito recurrente, hematemesis o melena, disfagia y pérdida de peso).

Reacciones secundarias y adversas

En general, OMEPRAZOL es bien tolerado.

Entre 1.5 y 3% de los pacientes tratados con OMEPRAZOL experimentan efectos gastrointestinales, entre ellos, náusea, diarrea y cólico; se han informado con menor frecuencia efectos en el SNC (cefalalgia, mareos, somnolencia). En ocasiones se observan erupciones cutáneas e incremento de la actividad plasmática de las aminotransferasas hepáticas.

Interacciones medicamentosas y de otro género

Como ocurre con algunos medicamentos inhibidores de las secreciones ácidas o con el uso de antiácidos, su efecto se manifiesta alterando la absorción de algunos medicamentos como el ketoconazol el cual disminuye su absorción. OMEPRAZOL puede retrasar la eliminación del diacepam, fenilhidantoína y la warfarina.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

Las biopsias de la mucosa gástrica tomadas a intervalos regulares han revelado que con OMEPRAZOL, al igual que con los antagonistas H₂, hay un ligero incremento en la densidad de las células pseudo-enterocromafines, sin cambios patológicos significativos. Esta hiperplasia es totalmente reversible, aun después de varios años de tratamiento con OMEPRAZOL. No hay evidencias de que OMEPRAZOL tenga potencial mutagénico.

Todas las pruebas estándar, incluyendo exámenes microbiológicos y de cultivo tisular in vitro y las pruebas in vivo en ratón, han sido negativas para mutagenicidad.

Los resultados de reproducción realizados en ratas y conejos no demostraron ningún efecto teratogénico ni signos de toxicidad fetal.

Dosis recomendada

Tratamiento contra *Helicobacter pylori*

1 cápsula diaria 20mg por 7 a 14 días.

ANEXO 5

Historia clínica

 **FUNDACIÓN SONRISA NARANJA** Horizontes del Fortín Mz. 1195 St. 89 Guayaquil Tt. 04-2092794

HISTORIA CLÍNICA

FECHA: _____

HORA: _____

PACIENTE: _____

PACIENTE: _____

CÉDULA DE CIUDADANÍA: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____ EDAD: _____

SEXO: _____

MOTIVO DE CONSULTA: _____

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS: _____

Fuente: Fundación “La Sonrisa Naranja”

ANEXO 6

Encuesta de reacciones adversas

REACCIONES ADVERSAS	SI	NO
DISGEUSIA		
EPIGASTRALGIA		
NAUSEAS		
DIARREA		
CEFALEA		

AMOXICILINA-CLARITROMICINA-OMEPRAZOL

METRONIDAZOL CLARITROMICINA-OMEPRAZOL

OTROS SÍNTOMAS:

Elaboración propia

ANEXO 7

Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD SANTIAGO DE GUAYAQUIL, FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

INVESTIGADORES

NOMBRE	TITULO	CARGO	INSTITUCION	TELEFONO
Yudelsy Acuña	Químico farmacéutico	Investigadora/tutora	UDG	0984727445
Paolo Perdomo	Estudiante	Investigador	UDG	0994278339

Este documento contiene información que explica en qué consiste el estudio, así como los beneficios y riesgos que implica para su salud, si tiene alguna duda favor consulte a su médico. Puede tomar con usted una copia de éste documento para discutirlo con su familia, si así lo desea.

INTRODUCCION

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Por favor lea cuidadosamente este documento y asegúrese de entender todo el contenido.

Helicobacter pylori es una bacteria que se encuentra en la mucosa del estómago de millones de personas alrededor del mundo, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro. La infección por esta bacteria es causa de

un 60 a 80% de úlceras gástricas y 70 a 90% úlceras duodenales, además los pacientes con esta infección se encuentran en mayor riesgo de presentar cáncer de estómago.

PROPOSITO DEL ESTUDIO

La terapia farmacológica más utilizada y recomendada a nivel mundial para la eliminación de *Helicobacter pylori* es la triple terapia convencional, dando muy buenos resultados de eliminación de la bacteria, mejora de los síntomas y salud del paciente. Este estudio tiene como objetivo, recopilar datos referentes a las reacciones adversas presentes en la medicación, así mismo comprobar la erradicación de la terapia mediante pruebas de detección del antígeno H. pylori en heces, con la finalidad de recopilar toda la información necesaria para establecer cuál de las dos terapias (Amoxicilina-Claritromicina-Omeprazol & Metronidazol-Claritromicina-Omeprazol) presenta mayor eficiencia

PROCEDIMIENTO

El día que usted asistió a la Fundación “La Sonrisa Naranja” para la determinación del antígeno H. pylori en heces fecales y su resultado fue positivo, junto a otros pacientes cuyo resultado también fue positivo, se realizó una selección al azar de los pacientes positivos con la finalidad de dividirlos en dos grupos, cada grupo con su tratamiento correspondiente.

Posterior 4 semanas finalizado el tratamiento se indicara una nueva consulta con los especialistas para corroborar el éxito de la terapia.

A cada paciente se le brindará una copia de este documento que debe ser completado, explicando la forma correcta de su llenado.

PARTICIPACION

Será su responsabilidad seguir en forma correcta las indicaciones que el médico señale sobre la toma del medicamento, en cuanto a la dosis, duración y preservación del mismo.

Por último deberá asistir a sus citas control el día que se le indique.

RETIRO VOLUNTARIO

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar o retirarse en cualquier momento. La decisión no resultará en ninguna penalidad o pérdida de los beneficios para los cuales tenga derecho, por lo que seguirá siendo tratado aún fuera del estudio. Se le informara si se dispone de nueva información que pueda influir en su decisión de continuar participando.

Al firmar a continuación, usted acepta que es conocedor de todo el contenido presentado anteriormente y que está de acuerdo con todas las condiciones, riesgos y beneficios que han sido descritas en este documento.

Yo _____, acepto voluntariamente participar en esta investigación, acepto cumplir con el tratamiento indicado y acudir a las citas que se le solicite cuando culmine el tratamiento.

FIRMA

ANEXO 8

Obtención de datos para la encuesta



ANEXO 9

Confirmación del éxito terapéutico mediante inmunocromatografía



ANEXO 10

Fundación “La Sonrisa Naranja”

