

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



TASA DE ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* CON TERAPIA TRIPLE
ESTÁNDAR DE PRIMERA LÍNEA

ROBERTO RAFAEL CHAPAS GONZÁLEZ
DIEGO ROBERTO MENÉNDEZ MORALES
Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Enero 2017

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por guiar nuestros pasos, a nuestras familias por los años de ausencia y sacrificio, sin su apoyo incondicional no hubiésemos logrado culminar este paso en nuestras carreras.

Agradecemos a la **Universidad de San Carlos de Guatemala**, por abrirnos sus puertas y brindarnos la oportunidad formarnos como profesionales.

A la **Facultad de Ciencias Médicas**, por habernos enseñado las bases de nuestra carrera.

A la **Escuela de Estudios de Postgrado**, por todo el apoyo brindado para poder realizar esta tesis.

Al **Hospital General San Juan de Dios y Departamento de Medicina Interna** por la experiencia y conocimientos brindados, que nos forjaron como Internistas.

A las áreas de **Consulta Externa, Patología y Gastroenterología** por apoyarnos en la elaboración de esta investigación.

A nuestra asesora, **Dra. María Regina Ligorria**, por su apoyo y asesoría en la elaboración de este trabajo de investigación, al **Dr. Luis Carlos Barrios** por su confianza y paciencia, gracias por brindarnos las herramientas que nos servirán en nuestra vida laboral y académica.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
III. OBJETIVOS.....	27
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	28
V. RESULTADOS	34
Tabla 1. Características generales.....	34
Tabla 2. Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> y características generales	35
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	36
6.1 CONCLUSIONES	40
6.2 RECOMENDACION.....	41
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
VIII. ANEXOS	48

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* se considera una de las infecciones bacterianas crónicas más prevalentes en humanos, se estima que cerca del 50% de la población mundial está infectada. Objetivos: Identificar la tasa de erradicación de *H. pylori* identificar posibles características asociadas a la erradicación, en pacientes que reciben tratamiento con terapia triple estándar. Método: Se estudiaron 119 pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori*. Se realizó endoscopia diagnóstica y toma de biopsia gástrica. Se dio tratamiento de erradicación con triple terapia (lansoprazol 30 miligramos por vía oral dos veces al día, amoxicilina 1 gramo por vía oral dos veces al día y claritromicina 500 miligramos por vía oral dos veces al día) durante 10 días, seguido de 30 días de tratamiento con lansoprazol. Seis semanas después de completado el tratamiento se realizó antígeno de *H. pylori* en heces, con el fin de determinar si hubo erradicación. Resultados: La edad promedio fue de 49 años, el 81.5% eran mujeres, 85.7% provenían de áreas urbanas, el síntoma más común fue dispepsia en 86.6%. En el examen post tratamiento, el 89.9% (IC 95%, 83% - 94.7%) (n = 107) presentó antígeno en heces negativo. Al relacionar las características de los pacientes con la erradicación con el tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Conclusión: la tasa de erradicación para *H. pylori* con terapia triple de primera línea fue del 89.9%.

Palabras clave: Dispepsia, pirosis, gastritis, cáncer.

I. INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* se considera una de las infecciones bacterianas crónicas más prevalentes en humanos, se estima que cerca del 50% de la población mundial está infectada, con cierta variabilidad según región geográfica, etnia, edad y factores socioeconómicos. La prevalencia general es alta en países en vías de desarrollo, existiendo una marcada diferencia entre las poblaciones urbanas y rurales; en Guatemala es de 65-80%, constituyendo un problema de salud pública, por lo que su erradicación es de vital importancia. (1)(2)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el *Helicobacter pylori* como un carcinógeno tipo A. Así también, el Colegio Americano de Gastroenterología recomienda tratar a todo paciente con test positivo debido a mayor asociación en el desarrollo de úlceras gástricas o duodenales (reportada entre 1 y 10% de los pacientes infectados), cáncer gástrico (de 0,1 a 3%), linfoma MALT (en 0,01%). Guatemala se coloca entre los países que tiene una mayor incidencia de cáncer gástrico en Latinoamérica, por tanto, el tratamiento oportuno con un adecuado esquema terapéutico podría tener un importante efecto epidemiológico. (2)(3)

Existen estudios de las tasas de resistencia a distintos antibióticos aprobados para la erradicación de dicho microorganismo en Guatemala, este estudio es de vital importancia, ya que no evalúa la tasa de resistencia sino la tasa de erradicación. En Guatemala se han reportado tasas de resistencia altas para algunos antibióticos, como metronidazol y claritromicina (80%). (4)(5) Estos resultados derivan de estudios a pacientes que fallaron al tratamiento de erradicación de primera línea, por ende no evidenciaron la tasa de erradicación en pacientes vírgenes a tratamiento. Se recomienda actualmente no utilizar dentro del esquema para erradicación de *H. pylori*, fármacos que tengan tasas de resistencia mayores al 15-20%. (6)

El objetivo de esta investigación fue identificar la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple estándar, utilizando lansoprazol, claritromicina y amoxicilina, administrada durante 10 días. La tasa de erradicación fue de 89.9%, estos datos apoyan la utilización de terapia triple con claritromicina en pacientes sin tratamiento previo, como primera línea de tratamiento de erradicación.

El conocimiento sobre la respuesta al tratamiento de erradicación de esta bacteria, puede ayudar a crear guías de tratamiento dirigidos a cierto grupo poblacional y de esta manera se podrá identificar que esquema de tratamiento es más adecuado en nuestro contexto.

II. ANTECEDENTES

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa microaerófila en forma espiral, de alrededor de 3 micras de largo y con un diámetro aproximado de unas 0,5 micras, tiene flagelos. Produce adhesinas y una enzima llamada ureasa que transforma la urea en dióxido de carbono y amoníaco, éste último, es el que se encarga de neutralizar parcialmente la acidez gástrica y fomentar las condiciones ideales para vivir en el ambiente ácido del estómago humano modificando su micro entorno. La ureasa también constituye la base algunas de las pruebas diagnósticas ya que el cultivo aún continúa siendo una prueba difícil de reproducir por las condiciones controladas y el lento crecimiento de la bacteria. *H. pylori* tiene la capacidad de reconocer y fijarse a varios receptores de superficie en el epitelio gástrico lo que lleva a colonización crónica que a su vez, promueve un estado de inflamación crónica con alteración en la producción de ácido normal. Las manifestaciones clínicas incluyen el desarrollo de úlceras duodenales, gástricas, linfoma asociado a tejido linfoide de mucosa gástrica (MALT) y adenocarcinoma, sin embargo la mayoría de individuos permanecen asintomáticos. (7)

La infección por *H. pylori* es una de las infecciones bacterianas crónicas más comunes en el hombre y se estima que existe una prevalencia de 50% a nivel mundial, es más común a edades tempranas en países subdesarrollados, donde la mayoría de niños menores de 10 años están infectados. Puede ocurrir eliminación espontánea y luego reinfección, de ésta manera en pacientes adultos la prevalencia puede alcanzar un 80%. En países desarrollados la infección se adquiere usualmente luego de los 5 años y existe menor riesgo de reinfección. (2)

El riesgo de adquirir *H. pylori* está asociado a las condiciones socio económicas durante la infancia, hacinamiento, número de hermanos, falta de acceso a agua potable. Los humanos parecen ser el mayor reservorio de la bacteria, sin embargo gatos y primates pueden contraerlo, siendo una posibilidad que también sea por contacto con humanos. En países subdesarrollados especialmente el agua puede ser la fuente de exposición ambiental ya que la bacteria puede permanecer viable por varios días. La transmisión persona-persona por contacto fecal-oral, oral-oral o incluso gastrointestinal-oral son las formas más probables, en éste último caso las secreciones gástricas infectadas pueden servir como

fuerza de transmisión, además existe infección iatrogénica durante el uso de distintos equipos para procedimientos endoscópicos. Gastroenterólogos y enfermeros aparentemente tienen más riesgo de adquirir la infección por *H. pylori* por contacto ocupacional a secreciones gastrointestinales infectadas. (7)

Desde 1994 la Organización Mundial de la salud (OMS) incluyó al *H. pylori* en la lista de los Carcinógenos Tipo I para el ser humano, desde entonces se ha documentado una fuerte asociación epidemiológica y experimental entre la infección gástrica y el adenocarcinoma gástrico. En Guatemala el 65.7% de niños pobres entre 9 y 10 años de edad presentan seroprevalencia positiva de anticuerpos IgG contra *H. pylori* muy cercana al 68% de pacientes adultos jóvenes de similares condiciones socioeconómicas, lo que evidencia que la primoinfección o la exposición a la bacteria en este grupo poblacional sucede a edades tempranas.

El aumento progresivo de la tasa de seroprevalencia entre 4 y 10 años de edad y la prevalencia ponderada de infección gástrica activa estuvieron relacionadas con situaciones que facilitan o elevan el grado de contaminación oral (dentición, consumo de alimentos fuera de casa, alimentos introducidos de manera temprana que sustituyen la lactancia materna, contacto prolongado con otros niños) y saneamiento deficiente. (8)

Las estadísticas nacionales y de la OMS demuestran que el cáncer gástrico constituye la primera y segunda causa de muerte relacionada con cáncer en los adultos guatemaltecos del sexo masculino y femenino respectivamente. (3)

En un estudio realizado en 1997 la presencia histológica de infección gástrica activa por *H. pylori* en adultos dispépticos fue del 89% en el grupo de condición socioeconómica baja y del 67% en su contraparte alta, mientras que el 7% de las biopsias gástricas del primer grupo presentaron cambios displásicos, dichos cambios estuvieron ausentes en el segundo. (9)

La patogenicidad de la infección por *H. pylori* depende tanto de factores bacterianos y del huésped y además de condicionantes ambientales. La virulencia de éste patógeno se basa en las propiedades bacterianas que permiten la colonización y la adaptación para el medio ambiente gástrico y una respuesta del huésped que contribuye a los cambios histológicos.

Uno de los mecanismos interesantes de éste microorganismos es que confiere la infección crónica residiendo en el lumen gástrico.

La exposición de la bacteria a pH ácidos, aumenta la expresión de genes que codifican proteínas involucradas en la motilidad y la expresión de ureasa. La ureasa ayuda al microorganismo a adaptarse al medio gástrico con sus cambios de pH, además es capaz por medio de una maquinaria molecular de migrar rápidamente a un microambiente más favorable por debajo de la mucosa gástrica, siendo ésta motilidad una de las pocas características necesarias para la colonización exitosa del huésped. (10)

Helicobacter pylori tiene un tropismo por la mucosa gástrica y la mucosa intestinal con metaplasia gástrica, por el contrario no se identifica *H. pylori* en epitelio gástrico con metaplasia intestinal probablemente por factores antimicrobianos que protegen al huésped como O-glicanos de la colonización de porciones más profundas de la mucosa.

Estudios epidemiológicos demostraron fuerte asociación entre la seropositividad de *H. pylori* y cáncer gástrico. El estudio EUROGAST estudio 17 poblaciones de 13 diferentes y se encontró un incremento de 6 veces de riesgo cáncer gástrico en poblaciones infectadas *H. pylori* comparado con poblaciones no infectadas. (11)

Incluso se han observado en múltiples estudios la regresión de ciertos tipos de lesiones pre malignas como linfomas MALT al lograr la erradicación de *H. pylori*.(12)(13)

Otro factor clave en la colonización es la expresión de receptores en las células huésped que permiten la adherencia de *H. pylori*. Éstos son los antígenos de Lewis y productos bacterianos específicos como BabA actúan como ligandos para el receptor Leb. Algunos estudios indican que el genotipo BabA2 está más frecuentemente asociado a inflamación, úlceras duodenales y cáncer gástrico. Sin embargo existen observaciones que la adherencia de *H. pylori* a muestras de células epiteliales de biopsias no se afecta por la expresión del antígeno Leb y pacientes que carecen de éste receptor también pueden infectarse. (10)

H. pylori se une al antígeno leucocitario humano clase II (HLAs) que se expresa en la superficie de las células epiteliales gástricas. Las moléculas de clase II de complejo mayor de histocompatibilidad cuya expresión está aumentada debido a la infección, fueron los

primeros receptores epiteliales de *H. pylori* que demostraron afectar directamente la señalización en las células del huésped. El acoplamiento de ureasa con las células epiteliales vía complejo mayor de histocompatibilidad clase II induce apoptosis celular.

Después de que *H. pylori* migra hacia el epitelio gástrico, el organismo se pega a las células huésped y las daña en su búsqueda por nutrientes del exudado y trasudado que provoca. Una interacción clave entre el epitelio y la bacteria incluye un segmento de ADN bacteriano llamado isla de patogenicidad *cag*. Los genes dentro de dicho código contienen proteínas que proveen un aparato de secreción tipo IV que permite a macromoléculas de la bacteria translocarse hacia dentro de la célula huésped, éste sistema juega un papel importante en la producción de gastritis en humanos, ya que la unión antes mencionada está asociada a aumento en la producción de interleucina 8 e inflamación en la mucosa gástrica. Roedores que han sido infectados con cepas mutantes carentes del complejo *cagE*, tienden a desarrollar menor severidad en úlceras gástricas, metaplasia intestinal y cáncer gástrico comparado con roedores infectados con cepas normales.(10)

Una revisión sistemática de meta análisis que incluyó 14 estudios diferentes con 1,529 pacientes, encontró que las cepas de *H. pylori* negativas para *CagA* se asociaban a un aumento en el riesgo de falla terapéutica comparadas con cepas *CagA* positivas. (14)

Todas las cepas de *H. pylori* poseen un gen *vacA* y al menos la mitad expresan una citotoxina vacuolizante (*VacA*), que se adhiere a las células epiteliales por medio de la interacción con fosfatasa. Un porcentaje queda en la superficie de la bacteria y sirve como ligando para más bacterias por medio del receptor de tirosin fosfatasa. La interacción entre *VacA* y su receptor parece ser importante en la patogénesis de la enfermedad gastroduodenal, ya sea como ligando para más bacterias o como factor de virulencia.(10)

En el 2010 Schneider y cols., relacionaron la infección periodontal con *Helicobacter pylori* como mecanismo etiopatogénico de la infección gástrica activa producida por esta bacteria en niños y adultos guatemaltecos, los objetivos del estudio fueron determinar la prevalencia y características del material genético de *H. pylori* presente en la región periodontal de escolares de 7 a 9 años de edad y de sus respectivas madres, detectar y caracterizar el material genético de *H. pylori* de la región periodontal y de biopsias de mucosa gástrica obtenidos en adultos dispépticos de baja condición socioeconómica y evaluar el efecto de la clorhexidina local sobre el *H. pylori* periodontal.

Demostró que la prevalencia de material genético de *H. pylori* en la región periodontal de estos individuos fue del 58% y en las biopsias gástricas del 81%, la diferencia en la expresión genómica del material gingivo dental y de las biopsias gástricas no descarta el que el *H. pylori* periodontal pueda colonizar en algún momento el ambiente gástrico al ser deglutido frecuentemente con la saliva y su llegada coincidía con períodos de hipoclorhidria fisiológica como sucede en la etapa del sueño. (15)

Respuesta del huésped a la infección

La posibilidad que la respuesta del hospedador juegue un rol directo en el desarrollo de cáncer gástrico se basa en las observaciones que la heterogeneidad en regiones del genoma que controlan la magnitud de la inflamación se asocia a infección por *H. pylori* y cáncer. Los polimorfismos en las regiones que controlan IL-1 se asocian a mayor hipoclorhidria y cáncer gástrico. Un incremento en IL-1 no solo puede llevar a inflamación sino también a un cambio fisiológico que precede la aparición de cáncer debido a que IL-1 potencialmente puede inhibir la secreción ácida gástrica, llevando a mayor severidad de gastritis, atrofia gástrica. Parece que las células epiteliales juegan un papel importante en la respuesta a la infección por *H. pylori* tanto en la respuesta como blanco de la infección.(16)

Entre las respuestas de las células epiteliales se puede incluir cambios en la morfología celular, disrupción de los complejos de uniones apretadas, la producción de citosinas, aumento en la proliferación celular epitelial, incremento en la velocidad de muerte celular vía apoptosis e inducción de numerosos genes asociados a estrés.

Mientras que varios factores de transcripción son aparentemente activados por la infección, el más estudiado es el factor nuclear kappa B (NF-B) y la proteína activadora-1 (AP-1), que regulan la expresión de una gran variedad de citoquinas pro inflamatorias y moléculas de adhesión celular en respuesta a la infección. *H. pylori* activa el factor NF-B en las células epiteliales y su actividad se correlaciona con el grado de inflamación e infiltrado de neutrófilos y de IL-8. Esta vía es de particular interés debido a reportes que polimorfismos en genes de IL-8 puede llevar a mayor expresión de la molécula con mayor inflamación y otros cambios pre malignos asociados a cáncer gástrico. *H. pylori* parece activar NF-B y AP-1 en células epiteliales gástricas por varias vía de señalización incluyendo proteínas

quinasa mitógeno-activada (MAP). Estas cascadas de señalización tienen muchas funciones entre ellas proliferación, inflamación y supervivencia celular.(16)

La oxidación del ADN por especies reactivas de oxígeno como radicales hidroxil se piensa que pueden tener un rol en la transformación maligna debido a la inducción de daño directo en el ADN. Una proteína llamada proteína inflamatoria exterior A (OipA) es otro producto bacteriano que induce la producción epitelial de IL-8 y cepas que expresan OipA se asocian a incremento en la densidad bacteriana, niveles de IL-8, infiltración neutrofílica con consecuencias clínicas más severas.(17)

Niveles elevados de gastrina están bien documentados en la infección por *H. pylori*, ésta expresión está regulada por factores bacterianos y citoquinas. La expresión de somatostatina (péptido inhibidor de ácido) se encuentra disminuida en pacientes con la infección. El efecto neto de la infección por *H. pylori* en la secreción ácida es compleja y varía dependiendo de la duración y distribución de la infección y la presencia de atrofia en la mucosa gástrica. La secreción de moco también está afectada por la disminución de la cantidad de moco y la hidrofobicidad de la mucosa, estas anomalías disminuyen luego de la erradicación de la bacteria. La función de barrera del epitelio también se ve afectada durante la infección tanto por el efecto directo de la bacteria como por la respuesta inflamatoria que la acompaña que conjuntamente llevan a mayor proliferación celular y apoptosis. (16)

La infección por *H. pylori* resulta en una respuesta inflamatoria única, la cual persiste a pesar del reclutamiento y activación de linfocitos B y T y otros tipos de células inmunes. A pesar de que existen muchas respuestas celulares, éstas no parecen explicar del todo la respuesta inflamatoria que produce el *H. pylori* que se encuentra sobre todo en el lumen. Algunas bacterias infectan células epiteliales y otras pueden alcanzar la lámina propia donde activan fagocitos, incluyendo neutrófilos y macrófagos. Existe otro factor llamado proteína activadora de neutrófilos de *H. pylori*, que promueve la adhesión de neutrófilos a células endoteliales y estimula la quimiotaxis de monocitos y más neutrófilos, formación de complejos oxidasa NADPH y la subsiguiente formación de especies reactivas de oxígeno. (18)

El reclutamiento y activación de macrófagos y neutrófilos causan liberación de otros mediadores inflamatorios. Se observa un aumento en la expresión de la sintasa de óxido nítrico inducible, el óxido nítrico y superóxido y pueden formar peroxinitrito, un potente oxidante y agente reductor, a pesar de tener ciertas propiedades bactericidas, su producción incontrolada puede tener un rol en la producción de daño a la mucosa gástrica observado en la infección por *H. pylori*, además la ureasa de *H. pylori* neutraliza rápidamente sus propiedades bactericidas. A medida que se desarrollan respuestas adaptativas, los linfocitos T ayudadores se forman con diferentes patrones de secreción de citosinas. Los ayudadores tipo 1 participan en la respuesta mediada por células a través de la producción de interferón y factor de necrosis tumoral y los tipo 2, producen IL-4, IL-5, IL-10 y factor transformador de crecimiento. Los linfocitos tipo 2 también pueden promover una respuesta mediada por IgA e IgE en la mucosa y disminuir la inflamación causada por linfocitos tipo 1. Hay estudios que sugieren que la infección por *H. pylori* promueve una respuesta predominantemente tipo 1, bloqueando la tipo 2 por medio de ciertas señales celulares.(18)

La activación de células T por *H. pylori* puede que contribuya a mayor grado de inflamación y enfermedad gastroduodenal. Se han detectado mayores niveles de IL-17, una citocina producida por linfocitos T CD4 en pacientes infectados por *H. pylori*. IL-17 a su vez, produce mayor expresión de IL-8 en las células del epitelio gástrico potencializando el reclutamiento de neutrófilos, así mismo, IL-17 sirve para transcripción de factores que pueden llevar a aumento de otras citocinas pro inflamatorias como IL-1, factor de necrosis tumoral, que pueden llevar a aumento de la unión entre bacterias y a la carga de las mismas. (18)

Varios factores bacterianos, incluyendo catalasa y ureasa antagonizan la respuesta innata del hospedador. La producción de la enzima arginasa inhibe la producción de óxido nítrico y puede favorecer la supervivencia bacteriana, además se ha observado que cepas virulentas de *H. pylori* alteran la producción de moco y la fagocitosis. La toxina VacA puede alterar la presentación de antígenos por los macrófagos. Además de esto, *H. pylori* puede expresar moléculas antigénicas que simulan ser moléculas del hospedador, tales como los antígenos de Lewis que teóricamente pueden estimular células T para la liberación de citosinas que inhiben la respuesta inmune. (17)

La infección de *H. pylori* en el estómago del ser humano lleva a gastritis que en un inicio afecta las capas superficiales de la mucosa. En algunos casos la infección se auto limita, pero típicamente resulta en patrón único de gastritis llamado, gastritis activa, que se convierte en una condición para toda la vida. Las quimiocinas que se producen a consecuencia de la infección llevan a un estado de inflamación aguda persistente con infiltrados de neutrófilos y otras células coexistiendo con células de respuesta inflamatoria crónica (linfocitos y macrófagos).

La mayoría de individuos con infección crónica son asintomáticos con un 10-15% que desarrollan úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma de la mucosa gástrica asociado a tejido linfoide (MALT). El *H. pylori* coloniza solamente epitelio gástrico y puede hacerlo en otros tejidos con metaplasia como esófago o duodeno o en un divertículo de Meckel. El patrón de colonización dentro del estómago parece ser un factor importante en la manifestación de la enfermedad. No está claro que lleva a la aparición de *H. pylori* en úlceras duodenales pero un factor puede ser la hiperacidez asociada a colonización en el antro gástrico que lleva a metaplasia en el duodeno, las lesiones antrales pueden simular las que son causadas por uso de antiinflamatorios. Las úlceras gástricas y adenocarcinoma gástrico ocurren más a menudo cuando la colonización es proximal (pangastritis), que resulta en lesión de las glándulas gástricas, lo cual lleva a atrofia e hipoclorhidria.(16)

Se ha postulado que los patrones de gastritis asociados a infección y sus efectos en la secreción de ácido son los que llevan a las diferencias reportadas en el impacto de la erradicación de los síntomas de reflujo gastroesofágico en éstos pacientes. Aqueos con un patrón predominantemente antral tienen hiperacidez que puede promover la mejoría de los síntomas por reflujo luego de la erradicación. Por otra parte, los pacientes con pangastritis puede que no padezcan de pirosis pero luego de tratamiento, al mejorar la función secretora, pueden desarrollar cierto grado de pirosis.(18)

El Colegio Americano de Gastroenterología en 2007 publicó guías para detección y manejo de *H. pylori*. Algunas de las indicaciones incluyen: úlcera péptica complicada o no complicada, cáncer gástrico, linfoma MALT. Se recomienda la estrategia de diagnóstico-tratamiento en pacientes con dispepsia no investigada y sin síntomas de alarma (saciedad temprana, pérdida inexplicada de peso, disfagia, vómitos recurrentes, historia familiar de cáncer gástrico) y pacientes con dispepsia funcional (síntomas con endoscopia normal). (2)

No existen recomendaciones generales para hacer pruebas diagnósticas en personas asintomáticas, con la posible excepción de pacientes con historia familiar de cáncer gástrico, especialmente de grupos poblacionales más susceptibles, así como en pacientes con dispepsia no ulcerosa, reflujo gastroesofágico y uso de AINES en los cuales continúa siendo controversial. Ocasionalmente la púrpura trombocitopénica y anemia por deficiencia de hierro pueden responder a la erradicación de la bacteria pero estos casos deben ser individualizados. (2)

Manifestaciones clínicas

Un meta análisis que incluyó 24 estudios controlados y comparativos randomizados con 2102 pacientes con enfermedad ulcerosa péptica, reveló que la tasa de remisión a los 12 meses era de 97% para úlcera gástrica y 98% para úlcera duodenal en pacientes tratados satisfactoriamente para *H. pylori*, comparados con un 61% y 65% para úlcera gástrica y úlcera duodenal respectivamente en aqueos pacientes con infección por *H. pylori* persistente. (19)

Se ha establecido una relación clara entre dispepsia funcional y la infección por *H. pylori* y existen meta análisis con seguimiento de pacientes por 12 meses en los cuales se han obtenido mejoría de síntomas al comparar pacientes que recibieron tratamiento para erradicación vs. placebo. (20)

En cuanto a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, se ha propuesto que los pacientes con gastritis de predominio antral, que es el fenotipo más común en Estados Unidos, tienen mayor secreción de ácido y por tanto, mayor riesgo de desarrollar úlceras duodenales. Por otra parte, aqueos pacientes con predominio en cuerpo gástrico o pangastritis, tienden a menor secreción ácida y mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico. (21)

Un estudio reciente encontró que la gastritis de predominio antral secundaria a *H. pylori* era la más comúnmente asociada a dispepsia funcional en países occidentales y que la terapia de erradicación lleva a la mejoría de pirosis y regurgitación hasta 1 año de seguimiento. (2)

Estudios en otros grupos de pacientes con enfermedades crónico-degenerativas han demostrado que la erradicación temprana de *H. pylori* luego de hacer el diagnóstico, puede disminuir la aparición de enfermedad ulcerosa péptica complicada. (22)

Existen métodos diagnósticos endoscópicos y no endoscópicos y técnicas que pueden de forma directa (histología, antígeno en heces) o indirecta (test de ureasa, anticuerpos séricos) evaluar la presencia de antígenos de *H. pylori*. El método adecuado depende de la situación clínica, la prevalencia en la población y la sospecha, además del costo y disponibilidad de las pruebas. No se recomienda actualmente el uso de endoscopia sólo para el diagnóstico de *H. pylori*, sin embargo al realizarla por otra indicación existen 3 formas de detección al obtener biopsias (test de ureasa, análisis histológico y cultivo).(6)

Las guías recomiendan que el primer método diagnóstico sea el test de ureasa en biopsia debido a que es rápido, fácil de realizar y relativamente barato, además tiene alta especificidad (95-100%), sin embargo puede verse alterada por presencia de sangre en el estómago y por el uso reciente de antibióticos, compuestos con bismuto, inhibidores de bomba. La evaluación histológica de la mucosa gástrica generalmente no es necesaria para el diagnóstico, sin embargo puede aportar datos acerca de la actividad y severidad de la inflamación de la mucosa y puede detectar metaplasia y cáncer temprano. Además de realizar biopsias en lesiones sospechosas se recomienda la toma de biopsias múltiples en las curvaturas, antro y cuerpo, especialmente cuando hay sospecha de gastritis atrófica multifocal o metaplasia intestinal. La histología se ha considerado el “gold estándar” para identificar la infección con sensibilidad y especificidad de 95 a 98% respectivamente.(5)

Los métodos no endoscópicos se utilizan más frecuentemente, los serológicos continúan siendo los más difundidos. La infección promueve una respuesta inmune sistémica por lo cual el método ELISA puede detectar anticuerpos IgG de una variedad de antígenos bacterianos. Pruebas para IgA e IgM no están recomendadas. La prevalencia de *H. pylori* en la población en la que se hacen las pruebas serológicas influye en la precisión del método diagnóstico ya que su especificidad puede variar mucho, de 76 a 96%, por lo cual se recomienda confirmar un resultado positivo con otro método como la detección de antígeno en heces o el test de urea en aliento. La seroconversión luego del tratamiento si representa un parámetro que sugiere cura luego de tratamiento, sin embargo no se da en todos los casos y puede permanecer positivo por meses o años, lo cual limita su uso.(5)

El test de urea en aliento detecta infección activa por *H. pylori* y es muy útil para el diagnóstico inicial. Se basa en la hidrólisis bacteriana de un isótopo de carbono marcado con urea administrado por vía oral, La hidrólisis genera amonio y CO₂ marcado. La especificidad es mayor al 95% y la sensibilidad de 88 a 95% con algunos falsos negativos en pacientes que toman inhibidores de bomba de protones, bismuto o antibióticos. Por lo tanto dichos medicamentos se recomienda sean interrumpidos por lo menos una semana antes de la prueba. (6)

La sensibilidad del test de urea en aliento disminuye a 77% en pacientes con antecedentes de gastrectomía parcial por lo cual en éstos, se prefiere métodos endoscópicos para el diagnóstico. (23)

Otro método diagnóstico abarca un inmunoensayo que detecta la presencia de antígenos de *H. pylori* en heces, el cual es altamente recomendado para confirmar la erradicación luego de tratamiento. La sensibilidad y especificidad son comprobables con el test de urea (94 y 97% respectivamente), la sensibilidad también se puede ver afectada por inhibidores de bomba de portones, bismuto y antibióticos.(5)

Otro meta análisis de 22 estudios observacionales que comprendían 2,499 pacientes evaluó la precisión del antígeno para *H. pylori* en heces para el diagnóstico inicial y se encontró un nivel de sensibilidad de 94% (95% IC: 93%-95%) y una especificidad de 97%. (23)

Por otra parte, doce estudios evaluaron la eficacia de medir el antígeno de *H. pylori* en heces luego de tratamiento de erradicación. El estudio mostró una sensibilidad de 93% (95% IC: 89-96%) y especificidad de 96%. (23)

El test de antígeno en heces, identifica el antígeno de *H. pylori* por medio de un inmunoensayo enzimático por medio de un anti anticuerpo de *H. pylori* policlonal. Ya que se utiliza como prueba sugestiva de infección, también es válida para el seguimiento y determinar la cura luego del tratamiento. La prueba de antígeno de *H. pylori* en heces está aprobado por la FDA y en el Consenso de Maastricht IV como una de las alternativas para evaluar la respuesta al tratamiento de erradicación de *H. pylori*. Estudios recientes sugieren que puede ser utilizada tan temprano como 14 día luego de finalizar el tratamiento. Sin embargo, la evidencia actual sugiere esperar al menos 4 semanas.(5)

Cuando se realiza el test de antígeno de *H. pylori* en heces en poblaciones con una probabilidad baja de infección, ésta prueba provee una alta precisión mucho más alta que las pruebas serológicas. Similar a la prueba de aliento, el resultado del antígeno en heces puede verse afectada por el uso concomitante de bismuto, antibióticos e inhibidores de bomba de protones. Estudios recientes también sugieren que la sensibilidad puede disminuir en presencia de enfermedad ulcerosa péptica sangrante, por lo cual en éste contexto deben emplearse otros métodos diagnósticos. (5)

A pesar de su simpleza y confiabilidad como prueba diagnóstica, el antígeno de heces ha tenido retrasos en su utilización por razones como el desagrado de manejar y almacenar muestras de heces, disponibilidad limitada en ciertas áreas.

En base a los datos disponibles hasta el momento se puede decir que no existen diferencias significativas entre el test de aliento y el antígeno de heces para la identificación de *H. pylori* previo al tratamiento antibiótico. Algunos estudios han concluido que el antígeno monoclonal puede ser más confiable que el antígeno policlonal para la detección de erradicación luego del tratamiento. (2)

Las recomendaciones actuales para la detección de *H. pylori* son la toma de muestra de heces para evaluar presencia de antígeno o prueba de urea en aliento que constituyen los métodos no invasivos de elección ya que pueden detectar infección activa. Serología solamente se utiliza para descartar infección por *H. pylori* y un resultado positivo también debe confirmarse. Las biopsias endoscópicas son adecuadas cuando el paciente se somete al procedimiento y se encuentra alguna lesión sospechosa (úlcera). Cuando se considere apropiado se puede confirmar la erradicación por medio de test no invasivos luego de al menos 4 a 6 semanas de completado el tratamiento. La endoscopia luego de tratamiento sólo se considera en casos seleccionados (úlcera, MALT, pólipos gástricos) y se recomienda aplazarla 4 a 6 semanas. (5)

Erradicación de *H. pylori*

El consenso del Colegio Americano de Gastroenterología recomienda que la terapia triple debe administrarse por 14 días e incluir una dosis alta de inhibidor de bomba de protones para alcanzar la tasa de erradicación más alta posible. (23)

La efectividad de la terapia triple ha experimentado una disminución en los últimos años y en los estudios más recientes ha arrojado cifras menores de 90%. El aumento en la resistencia a los antibióticos es el determinante más importante en la falla terapéutica. En Turquía, en un estudio randomizado controlado se demostró un 93% de tasas de erradicación en pacientes infectados con cepas sensibles a claritromicina cuando fueron tratados por 14 días, comparado con 63% en aqueos pacientes tratados por 7 días ($p= NS$), mientras que pacientes con cepas resistentes a claritromicina tuvieron tasas de erradicación inaceptablemente bajas ya sea con 14 ó 7 días de tratamiento (60% y 27%, respectivamente). (23)

Terapia secuencial versus terapia triple estándar: Las guías del Colegio Americano de Gastroenterología llegaron al consenso de que la terapia triple durante 14 días es comparable a la terapia secuencial, como tratamiento empírico para erradicación de *H. pylori* en diversas poblaciones en América Latina. La terapia secuencial es probablemente una mejor alternativa como primera línea en áreas con una alta prevalencia de cepas resistentes a claritromicina. La razón es que la terapia secuencial, que fue producida en un inicio en Italia, consiste en 5 días de terapia doble con inhibidor de bomba de protones (dosis estándar, dos veces al día) y amoxicilina (1 gramo, dos veces al día), seguido de 5 días de inhibidor de bomba, claritromicina (500mg, dos veces al día) y metronidazol o tinidazol (500mg, dos veces al día). Éste esquema podría ser más efectivo en el contexto de cepas con alta resistencia a claritromicina, sin embargo no sería efectivo en caso de doble resistencia (metronidazol). (2)

Actualmente muchas guías clínicas incluyen la terapia triple y la secuencial como la primera línea de tratamiento para la erradicación de *H. pylori* y se recomienda que la terapia triple estándar no sea utilizada cuando los niveles de resistencia a claritromicina superen 15-20%. (24)

Terapia triple basada en levofloxacina: El consenso llegó a la conclusión de que un esquema terapéutico basado en quinolonas es una buena alternativa como segunda línea, especialmente cuando no hay buena disponibilidad para utilizar bismuto como parte del tratamiento. Los esquemas basados en quinolonas, pueden ser considerados de primera

línea en áreas en las cuales exista una alta prevalencia de resistencia a claritromicina y baja resistencia a quinolonas. (23)

Terapia secuencial basada en levofloxacina o esquemas cuádruples, también han sido utilizados como esquemas de primera línea, con mejores resultados que la terapia estándar triple con tasas de erradicación de hasta 90%. (25)

En una población con baja resistencia primaria a quinolonas y alta prevalencia a claritromicina, una terapia triple con inhibidor de bomba de protones con levofloxacina ó moxifloxacina y amoxicilina durante 7 a 10 días podría ser una alternativa valiosa, especialmente en pacientes que nunca han recibido quinolonas. (26)

El consenso de las Guías del CAG dice que el tratamiento con terapia cuádruple por 10 a 14 días debería ser estudiada en América Latina y que puede ser una buena alternativa como esquema de primera o segunda línea en áreas con alta prevalencia de resistencia doble a claritromicina y metronidazol. La razón de esto, es que la llamada “terapia concomitante” es una terapia cuádruple que no contiene bismuto y que incluye: inhibidor de bomba de protones, claritromicina (500mg BID), amoxicilina (1gr BID), y metronidazol o tinidazol (500mg BID) y fue diseñada para superar la resistencia antibiótica a la terapia triple. (23)

La resistencia a la claritromicina es el factor más importante para explicar la creciente falla terapéutica al esquema triple y se ha correlacionado al consume popular de la misma. En Latinoamérica, no existen sistemas de vigilancia para evaluar la susceptibilidad antibiótica de *H. pylori*. Un meta análisis de estudios observacionales que evaluó cepas de *H. pylori* en poblaciones de Latinoamérica encontró altas tasas de resistencia primaria a antibióticos, incluyendo 12% para claritromicina, 53% para metronidazol, 4% para amoxicilina y 15% para fluoroquinolonas, además de una resistencia doble para claritromicina y metronidazol de 8%. Se ha sugerido que la terapia triple estándar debe utilizarse solamente en poblaciones donde exista una resistencia a claritromicina menor al 15% o después de realizar test de sensibilidad. (23)

Debido a la eficacia en disminución de los diferentes esquemas, se debe ofrecer pruebas confirmatorias a todos los pacientes luego de completar el tratamiento para erradicación de

H. pylori, pero es de obligación para el tratante cuando hay ciertas situaciones de riesgo clínico como pacientes con enfermedad ulcerosa, linfomas MALT o luego de resección quirúrgica o endoscópica de cáncer gástrico. Sin embargo el costo-beneficio de estas prácticas no ha sido evaluado hasta el momento. (10)

El riesgo de resangrado secundario a úlcera péptica prácticamente desaparece luego de tratamiento efectivo para *H. pylori*, por tanto la presencia de sangrado recurrente se relaciona a infección persistente o recurrente o al uso concomitante de antiinflamatorio no esteroideos. (23)

Las indicaciones aceptadas para llevar a cabo pruebas de confirmación se han hecho en base a consensos de opiniones de expertos, cuando se consideran necesarias, se recomienda llevarlas a cabo al menos cuatro semanas después de completado el tratamiento. Por su alto costo, las pruebas endoscópicas deberán utilizarse solamente si existe necesidad de una endoscopia por otra razón. Si se da este caso, los métodos sugeridos son histología o la combinación entre histología y test de urea, ya que el test de urea por si solo tiene una sensibilidad reducida en el período post. Debido a que las pruebas de anticuerpos pueden permanecer positivas por períodos prolongados luego del tratamiento para *H. pylori*, no deben utilizarse de rutina, si en caso se utilizan y arroja resultado positivo debe confirmarse por una prueba como el antígeno en heces o la prueba de aliento antes de ofrecer tratamiento antibiótico para infección persistente. (2)

En las guías del Colegio Americano de Gastroenterología se llegó al consenso de recomendar tratamiento para erradicación de *H. pylori* en la prevención del cáncer gástrico. Acerca de la prevención secundaria, está recomendada en pacientes con gastrectomía subtotal quirúrgica o endoscópica para prevenir la recurrencia de cáncer gástrico. (23)

El consenso de Maastricht IV realizado en 2012 basa las diferentes pautas de tratamiento según la resistencia que existe a claritromicina en diferentes regiones. Por ejemplo, en los últimos años se ha visto que en países con alta resistencia (>15-20%) las tasas de erradicación con dicho esquema son menores de 70%. Por tanto, en estas regiones se recomienda el uso de terapia de primera línea con bismuto.

En este consenso se plantean algunas razones para explicar la falta de eficacia del tratamiento triple estándar como: apego, aumento en la acidez gástrica, alta carga bacteriana, tipo de cepas, pero la más importante continúa siendo la resistencia que ha ido en aumento.(6)

También se plantean algunas estrategias terapéuticas para incrementar la tasa de respuesta al tratamiento de primera línea las cuales incluyen:

- Incremento de dosis de inhibidor de bomba de protones. En un metanálisis se demostró que aumentar la dosis de inhibidor de bomba de protones durante el tratamiento mejoro la tasa de éxito terapéutico de 6-10%.
- El incremento de la duración del tratamiento de 7 días que era la recomendación inicial a 10-14 días, puede aumentar hasta en 5% la tasa de erradicación.
- Uso de metronidazol como segundo antibiótico en detrimento de amoxicilina, se ha visto en algunos metanálisis que podría ayudar a mejorar la respuesta aunque esto no se comprobó de manera estadística.
- Tratamientos coadyuvantes como la lactoferrina han demostrado en ciertos estudios poder mejorar las tasas de erradicación.
- Otros factores como tipo de afección, índice de masa corporal y fumar pueden influir en las tasas de éxito terapéutico.(6)

En regiones donde existe una tasa alta de resistencia a claritromicina, se recomienda la terapia cuádruple que contenga bismuto. Este régimen incluye: sales de bismuto, tetraciclina, metronidazol e inhibidor de bomba de protones. Se plantea que la resistencia a metronidazol que hay en ciertos países puede sopesarse con un aumento de la duración del tratamiento. En algunas áreas puede no estar disponible el bismuto por lo que en estos casos, se debe utilizar terapia secuencial. (6)

En Guatemala la prevalencia de la infección gástrica por *H. pylori* afecta a un porcentaje significativo de la población adulta e infantil, especialmente en aquellas personas que viven en condiciones de pobreza. Un estudio analizó de acuerdo a grupo etario, la prevalencia de anticuerpos séricos contra *Helicobacter pylori* en niños menores de 3 años de baja condición socioeconómica, se encontró que la presencia de anticuerpos séricos positivos contra *H. pylori*, con una prevalencia de 33% no existiendo relación con el sexo, estado nutricional y lactancia materna. La presencia de anticuerpos séricos, solamente indica

exposición previa, por lo que no se indica como método diagnóstico para detectar infección activa. (15)

Diferentes estudios han arrojado distintos resultados para el tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori*:

En 2014 a 2015 se realizó un estudio randomizado en Turquía que incluyo a 390 pacientes donde se comparó, el éxito de erradicación en pacientes con tres esquemas distintos, 190 pacientes recibieron terapia cuádruple con rabeprazol, amoxicilina, tetraciclina y bismuto por 10 días (esquema con bismuto), 190 pacientes recibieron rabeprazol, amoxicilina por 5 días y luego rabeprazol, claritromicina y metronidazol por 5 días más (terapia secuencial) y 190 pacientes recibieron rabeprazol, amoxicilina y claritromicina por 10 días (esquema con claritromicina). Las tasas de erradicación tuvieron un porcentaje alto (94.2, 95, 95.8% respectivamente), una diferencia que no fue estadísticamente significativa ($p=0.86$). (27)

Otro estudio llevado a cabo en Tailandia en 2014 midió la prevalencia y patrón de resistencia a claritromicina en cepas de *H. pylori*, el estudio tomo en cuenta a 300 pacientes de los cuales la mayoría era mayores de edad y con antecedentes de consumo de alcohol, para determinar la resistencia se hizo prueba de PCR. La prevalencia de cepas resistentes arrojó un 76.2%, todas las mutaciones puntuales se observaron en A2144G del gen 23S de RNAr. El porcentaje de erradicación solamente alcanzó 70% en esta población de pacientes por lo que no recomiendan su uso. (28)

En 2015, se llevó a cabo un estudio en el que se comparó terapia estándar triple con claritromicina por 7 días con terapia secuencial por 10 días en pacientes en 166 pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal inactiva, también se tomaron en cuenta 238 pacientes con dispepsia no ulcerosa, todos los pacientes fueron sometidos a test de urea previo y luego de la endoscopia. En total fueron 408 pacientes. Se demostró una tasa de erradicación de 83.5% vs. 77.3% a favor del grupo que recibió terapia secuencial durante 7 días, sin embargo no fue estadísticamente significativa. (29)

Se realizó un metanálisis de estudios randomizados de Cochrane en 2013 en el cual se incluyó a 12 estudios en los que se demostró una tasa de erradicación de 77.6% vs. 68.9% para terapia cuádruple comparado con terapia triple, así mismo se compraron los porcentajes de erradicación según los días que se extendió el tratamiento mostrando que la terapia triple por 7 días disminuía el éxito solamente a un 57%. (30)

En 2009 se realizó una metanálisis que incluyó en total 1679 pacientes de diferentes estudios en los cuales se comparó la eficacia de tratamiento para erradicación de *H. pylori* con terapia cuádruple que obtuvo 78.3% vs 77% alcanzado con terapia triple. En este mismo estudio no se demostró diferencias significativas en cuanto a los efectos secundarios al comparar ambos grupos. (31)

Otro metanálisis llevado a cabo en España, que comparó la tasa de respuesta a tratamiento utilizando terapia cuádruple y triple, se tomó en cuenta 4 estudios y se demostró una respuesta de 81% para terapia cuádruple y un 78% para terapia triple, sin ser una diferencia estadísticamente significativa. La diferencia entre efectos secundarios fue levemente más elevada en pacientes con terapia triple 37% vs. 34%. (32)

Metanálisis posteriores en Cochrane (2013) han demostrado riesgo relativos de 0.8 para persistencia de la infección por *H. pylori* cuando se comparan regímenes de tratamiento de 7 días vs. 10 días. (33)

En 2008 se llevó a cabo un estudio prospectivo aleatorizado donde se compararon 2 grupos de pacientes: el primer grupo recibió tratamiento con terapia triple estándar por 14 días y el segundo grupo tratamiento secuencial por 14 días. Los objetivos fueron medir las tasas de erradicación y objetivos secundarios evaluar la diferencia de respuesta al tratamiento en fumadores. (34)

La tasa de erradicación de intención de tratar y por protocolo fueron de 72.6 y 80.1% para el grupo que recibió tratamiento secuencial y de 58 y 63% para el grupo que recibió terapia triple, lo que demostró ser estadísticamente significativo. Las tasas de erradicación fueron más altas en pacientes no fumadores entre 14 y 15% superiores. Un total de 10.7% (32) pacientes experimentaron efectos secundarios. (34)

En un estudio prospectivo randomizado controlado realizado en Mumbai se comparó la terapia secuencial vs. terapia estándar. 231 pacientes con dispepsia se separaron en dos grupos, uno recibió 10 días de tratamiento secuencial con pantoprazol, amoxicilina por 5 días y luego pantoprazol, claritromicina y tinidazol por 5 días más. El otro grupo recibió 14 días de terapia estándar con claritromicina, amoxicilina y pantoprazol. La tasa de erradicación por protocolo del primer grupo fue de 92.4% vs 81.8% para terapia estándar. Así mismo, las tasas de intención de tratar (pacientes sintomáticos) fue de 88.2% vs. 79.1%

respectivamente, lo cual fue estadísticamente significativo. Los efectos adversos fueron mayores en el grupo que recibió terapia secuencial. (35)

Otro estudio realizado por Klusmann en Guatemala, tuvo como objetivo principal el determinar la prevalencia que existe en la resistencia de antibióticos contra el *H. pylori*, en pacientes tratados en la unidad de gastroenterología del Hospital Roosevelt. Se utilizó en este estudio antígeno en heces, endoscopia y toma de biopsias de la región antral y la incisura angularis. Se determinó la sensibilidad antibiótica por el método de Bauer y Kirby. Encontró una resistencia global de la claritromicina de 46.7%, amoxicilina 27.2%, Levofloxacina 10.9%, Tetraciclina 16.3%. Sin embargo la resistencia en pacientes vírgenes a tratamiento es de 18% para claritromicina y del 20 % para amoxicilina. Concluyó que consumir dos o más tratamientos previos (OR: 4.29) o múltiples combinaciones de antibióticos (OR: 1.73) son también factores de riesgo.

Sin embargo la claritromicina se recomienda como una opción viable para el tratamiento en pacientes sin tratamiento previo. No hay datos específicos de la tasa de éxito en la erradicación de la infección por *H. pylori* a la terapia con claritromicina en Guatemala.

Otro estudio doble ciego randomizado evaluó a 300 pacientes con dispepsia o úlcera péptica para recibir terapia secuencial o terapia estándar triple. El estudio demostró una tasa de erradicación por intención de tratar de 89% vs 77% a favor del grupo que recibió tratamiento secuencial y por protocolo 93% vs. 79% datos que fueron estadísticamente significativos, aunque autores concluyen que no se dio seguimiento completo a cierto porcentaje de los pacientes entre las limitantes del estudio. (36)

Se realizó un estudio en Marruecos en 2013 en el que se evaluó 281 pacientes sin tratamiento previo para *H. pylori* y se randomizaron en dos grupos: el primer grupo para recibir terapia estándar triple por 7 días y el segundo para recibir tratamiento secuencial por 10 días. Las tasas de intención de tratar y por protocolo fueron de 65.9 y 71 % en la terapia triple, respectivamente y de 82.8 y 89.9% para el grupo que recibió terapia secuencial ($p < 0.001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas para la adherencia y efectos secundarios en ambos grupos. (37)

En 2014 se publicó en China un metanálisis que incluyó 49 estudios clínicos y 8332 pacientes en el cual se demostró que la terapia triple estándar con inhibidor de bomba de protones, amoxicilina y claritromicina fue inferior a la terapia secuencial y no fue superior a

terapia cuádruple. Un sub análisis de este grupo mostro que no hay diferencia significativa entre terapia triple por 7 o 10 días y que ambas son inferiores a terapia secuencial. (38)

Se llevó a cabo una revisión sistemática de estudios clínicos en 2013 se tomaron en cuenta 17 estudios (13 de Asia, 3 Europeos y 1 de América Latina), doce de éstos reportaron mejores tasas de erradicación con el uso de terapia secuencial, cuatro no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos regímenes y uno reportó mejor respuesta terapéutica con terapia estándar. Se concluyó que la terapia secuencial era más barata en los tres estudios donde se realizó un análisis de costos terapéuticos. (39)

Un metanálisis que incluyó 9 estudios clínicos con 1679 pacientes en total, comparó las tasas de erradicación de terapia triple estándar vs. terapia cuádruple con bismuto. Este último alcanzó un éxito terapéutico de 78.3% y un 77% para la terapia triple con un RR= 1.002. (31)

Se hizo revisión de estudios en Cochrane en 2013 para comparar las tasas de erradicación de *H. pylori* según diferentes regímenes y duración de tratamiento, el objetivo primario era evaluar las diferentes eficacias por tiempo de duración de tratamiento (7, 10 ó 14 días) de varios esquemas de tratamiento. El objetivo secundario era determinar efectos adversos. En total 75 estudios fueron incluidos, se reportaron 8 tipos diferentes de esquemas de tratamiento, 59 de éstos, incluyeron el uso de inhibidor de bomba y dos antibióticos. Sin importar el tipo de esquema, el incremento de la duración del esquema de 7 a 14 días aumento de forma significativa la tasa de erradicación en 45 estudios de 72.9% a 81.9% y el riesgo relativo para persistencia de la bacteria fue de 0.66. Los efectos más significativos se observaron en los grupos que recibieron terapia triple con inhibidor de bomba con amoxicilina y claritromicina y en el grupo de inhibidor de bomba, amoxicilina y nitroimidazol, también se evidenció una diferencia importante entre grupos de terapia triple que duraron 7 vs. 10 días con un RR=0.80 y de 14 vs. 10 días RR=0.69. El incremento en la duración de la terapia de lleva a un aumento en las tasas de erradicación según este metanálisis, también concluyen que la duración óptima de esquema con claritromicina y nitroimidazol es de 14 días, la información es limitada para formular recomendaciones acerca de otros esquemas en este estudios. (33)

Entre 2009 y 2010 se llevó a cabo un estudio randomizado acerca de terapia triple por 14 días, terapia concomitante por 5 días y terapia secuencial por 10 días para erradicación de *Helicobacter pylori* en siete ciudades de América Latina. Los pacientes tenían 21-65 años

que eran positivos en test de urea en aliento. Se tomaron en cuenta 1463 pacientes, 488 para el grupo de terapia triple estándar, 489 con terapia concomitante y 486 con terapia secuencial. La probabilidad de erradicación fue 82.2%, 73.6% y 76.5% respectivamente a favor de la terapia triple por 14 días. (40)

Otro estudio prospectivo randomizado de 159 pacientes, incluyó un grupo con pacientes que recibieron terapia triple estándar o terapia secuencial. La erradicación se confirmó con test de urea. Las tasas en intención de tratar fueron de 75.9% en pacientes que recibieron terapia secuencial y de 58.7% en terapia triple ($p < 0.01$), por protocolo fue de 86.8% y de 67.6% respectivamente. Cultivos posteriores demostraron una tasa de resistencia de 18.2% para claritromicina y 41.9% para metronidazol y a ambos fármacos de 9.6%. (39)

En Corea se hizo un análisis de la tasa de erradicación y la aparición de efectos adversos al utilizar el esquema triple de primera línea para *H. pylori*. Se realizó de 2013 a 2014 búsqueda en bases de datos incluyendo 104 estudios con 42124 pacientes. La tasa general de erradicación fue de 74.6% por intención de tratar y de 82% por protocolo. Las tasas de erradicación han disminuido drásticamente desde 1998 a 2013 ($p < 0.001$). La aparición de efectos adversos se reportaron en 41 estudios en 8018 pacientes (20.4%). Por tanto concluyeron que el éxito ha disminuido a una tasa inaceptable y recomiendan instituir nuevas terapias como primera línea para mejorar las tasas de éxito de erradicación de *H. pylori* en Corea.(41)

En Kashmir, India 2015 se randomizaron pacientes en dos grupos: 134 recibieron terapia triple estándar por 10 días y 138 recibieron terapia secuencial por 10 días. Las tasas de erradicación se midieron por test de urea en aliento e histología. La erradicación en terapia secuencial fue mayor tanto en intención de tratar y por protocolo, 76% y 61.9% y 84.6% y 67.4% respectivamente.(42)

Otro estudio realizado en Taiwán en 6 centros diferentes con pacientes mayores de 20 años, de forma randomizado a tres grupos así: 10 días con terapia secuencial, 14 días con terapia secuencial o 14 días con terapia triple estándar. Entre 2008 y 2009 se tomaron 900 pacientes, 300 en cada grupo se observó una tasa de erradicación de 90.7% para el grupo con terapia secuencial por 14 días, 87% para el grupo terapia secuencial por 10 días y un 82.3% para los pacientes con terapia triple. (43)

Ninguna terapia en la actualidad provee curación total en todos los pacientes. Las tasas de erradicación van en aumento. Se analizó datos de 3 metanálisis anteriores que mostraron

un significativo aumento en la tasa de erradicación con terapia secuencial cuando se compara con terapia triple por 7 o 10 días. Se analizaron 10 estudios clínicos randomizados en donde se mostró una tasa de curación general de 85% (2454 pacientes) de 2853 que recibieron tratamiento secuencial y de 75.3% (2320 pacientes) de 3079 que recibieron terapia triple estándar ($p < 0.001$). (44)

En un estudio realizado en población pediátrica se randomizaron pacientes para recibir terapia estándar por 14 días (N=28) o terapia secuencial (N=16) por 14 días. Se evaluó la susceptibilidad a claritromicina por fluorescencia in situ. El porcentaje de erradicación se obtuvo por medio de test de urea en aliento o antígeno en heces 4 semanas después de concluir el tratamiento. Los resultados mostraron mayor tasas de erradicación en pacientes con terapia secuencial (93.7%) comparado con terapia estándar (46.4%) aunque el tamaño de población fue muy reducido. No hubo diferencias significativas en cuanto a efectos adversos y se encontró una tasa de resistencia de 25.7% para claritromicina.

Quiñonez y cols., evaluaron la efectividad de la terapia de erradicación de rescate basada en un test de susceptibilidad antimicrobiana in vitro de cepas aisladas en una muestra de pacientes con falla a la terapia de primera y segunda línea. Los pacientes fueron sometidos a gastroscopia y biopsias con cultivo y test de susceptibilidad in vitro mediante el método de Bauer y Kirby. Se excluyeron pacientes que hubiesen recibido antibióticos en las últimas 2 semanas. Los esquemas más frecuentemente utilizados fueron: IBP (pantoprazol o esomeprazol) asociado a: tetraciclina levofloxacina, levofloxacina amoxicilina, amoxicilina tetraciclina, terapia cuádruple con nitazoxanida, tetraciclina, bismuto.

La terapia de rescate basada en test de susceptibilidad in vitro logró 100% de erradicación en la muestra de pacientes estudiada y debe considerarse la estrategia de elección en casos de falla a uno o más tratamientos de erradicación de *Helicobacter pylori*.

Se realizó otro estudio en pacientes con dispepsia no ulcerosa que fueron randomizados para recibir terapia secuencial durante 14 días (esomeprazol, amoxicilina, levofloxacina y metronidazol) y otro grupo que recibió terapia triple estándar (esomeprazol, amoxicilina y claritromicina) por 14 días. La erradicación se evaluó mediante test de urea en aliento 6 semanas después. 75 pacientes fueron tomados en cuenta en cada grupo. La tasa de erradicación por protocolo fue de 90% para terapia secuencial y 57% para terapia triple estándar, se concluyó que la terapia secuencial utilizado levofloxacina debería ser de primera línea por la alta tasa de fallo terapéutico con terapia triple. (25)

En 2013 se publicó un metanálisis de estudios clínicos randomizados en el cual se incluyó 9 con un total de 1679 pacientes. Se compararon regímenes de terapia de erradicación de *H. pylori* en pacientes que recibieron terapia estándar triple y terapia con bismuto, ésta última alcanzó tasas de erradicación de 78.3% mientras que con claritromicina fue de 77% (RR=1.002). Tampoco se demostró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a efectos adversos entre ambos esquemas terapéuticos. (31)

Un estudio publicado en 2013 en Guatemala reportó resistencias in vitro de hasta 80% para claritromicina en nuestro medio. En Guatemala, el cultivo para *H. pylori* no está disponible en todos los medios, por tanto, las terapias se basan en antibióticos con una tasa de resistencia baja para asegurar la cura. In vitro se analizaron muestras para medir la respuesta a tratamiento con fosfomicina en 10 diferentes cepas de *H. pylori* de pacientes que habían fracasado con tratamiento de primera línea. Se evidenció susceptibilidad en 10 para fosfomicina, 9 para levofloxacina, 1 para claritromicina entre otros. Al ver estos resultados, el grupo del estudio decidió utilizar una combinación de inhibidor de bomba (esomeprazol 40mg BID), fosfomicina 500mg TID, tetraciclina 500mg QUID y subsalicilato de bismuto 262mg QUID en un grupo de pacientes que habían fracasado con tratamiento de primera línea con claritromicina en 2012. Encontraron que la tasa de erradicación para *H. pylori* en este grupo de pacientes fue de 95% (19) con adherencia de 100%, y un total de 5 pacientes mostraron efectos secundarios. (4)

Se publicó otro estudio en 2012 de cohortes, en donde se analizaron prospectivamente 60 pacientes consecutivos con dispepsia y confirmación histológica de infección por *H. pylori*, a quienes se administró pantoprazol 40 mg BID levofloxacina 500 mg diario y amoxicilina 1 g BID vía oral por 10 días (junio de 2009 a mayo de 2010). La curación se verificó con prueba de aliento Urea-C13. La efectividad del tratamiento se comparó con un grupo control retrospectivo de 84 pacientes que recibieron tratamiento con pantoprazol 40 mg BID. (o dosis equivalente de otro IBP), claritromicina 500 mg BID y amoxicilina 1 g BID por 10 a 14 días (años 2005 a 2009). La efectividad del tratamiento IBP-LA fue de 85% y 93%, en el análisis por intención de tratamiento y en el análisis por protocolo, respectivamente. La efectividad para el grupo control fue de 42% ($p=0.02$). (45)

En países en vías de desarrollo deben tomarse en cuenta algunos aspectos importantes para decidir cuál esquema de tratamiento debería ser de primera línea como:

- Prevalencia de infección por *H. pylori*.
- Prevalencia de cáncer gástrico.
- Resistencia a antibióticos.
- Costos de diferentes esquemas.
- Disponibilidad de bismuto.
- Disponibilidad de endoscopia y otros métodos diagnósticos.
- Etnia y factores genéticos.
- Tolerancia a medicamentos.
- Tratamientos previos y efectividad local.
- Duración del tratamiento

En Guatemala se han reportado tasas de prevalencia de infección a nivel poblacional entre 65 a 80%. (1)

En el año 2012 el médico Barahona J. en Guatemala determinó que la efectividad del tratamiento de primera línea con IBP más levofloxacina y amoxicilina es superior a la terapia con IBP más claritromicina y amoxicilina. Sin embargo remarca que existe la necesidad de más estudios para confirmar estos resultados y determinar si el tratamiento de IBP-levofloxacina y amoxicilina debe considerarse como tratamiento de primera línea en países en vía de desarrollo.

III. OBJETIVOS

3.1 Principal

Identificar la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes que reciben tratamiento con terapia estándar triple en el Hospital General San Juan de Dios.

3.2 Secundario

Identificar posibles características asociadas (sexo, grupo etario y síntomas más comunes) a la erradicación del *Helicobacter pylori*, en pacientes que reciben tratamiento con terapia triple estándar.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudio: Descriptivo longitudinal.

4.2 Población: Pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* que asisten a la Consulta externa y a la Unidad de Endoscopía del Hospital General San Juan de Dios.

4.3 Selección y tamaño de la muestra: Se estudiaron 125 pacientes seleccionados en forma consecutiva, con diagnóstico de *H. pylori* y que cumplían los criterios de inclusión del estudio de febrero a julio de 2016.

4.4 Criterios de Inclusión y de Exclusión

Inclusión:

- Ambos sexos.
- 18 años cumplidos en adelante.
- Pacientes que tenían síntomas o signos sugestivos de infección por *H. pylori* (dispepsia, pérdida de peso inexplicable, distensión abdominal, pirosis, dolor en epigastrio, vómitos persistentes, saciedad temprana, hemorragia (heces con sangre o vómitos con sangre)) con biopsia positiva para *Helicobacter pylori*.

Exclusión:

- Tratamiento previo para erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Morbilidades que confieran cierto grado de inmunosupresión (Diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, enfermedades hematológicas, neoplasias, uso crónico de esteroides, exposición a quimio/radioterapia) y embarazo.
- Uso de antibióticos en las últimas 4 semanas.

- Alergia a alguno de los componentes utilizados en los esquemas de erradicación a emplearse en el estudio (Penicilinas, claritromicina, quinolonas).
- Negación a participar en el estudio.
- Pacientes que no finalizaron el tratamiento a las dosis adecuadas durante 10 días.
- Pacientes que no se realizaron el examen en heces por cualquier motivo.
- Información incompleta.

4.5 Definición y operacionalización de variables:

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Datos anotados en el registro clínico	Cuantitativa	Intervalo	Años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de una persona	Observado por el investigador.	Cualitativa	Nominal	Masculino, Femenino.
Procedencia	Lugar, cosa o persona de que procede alguien o algo.	Rural: Sin acceso a agua potable, drenajes, o servicios básicos.	Cualitativa	Nominal	Rural Urbano

Erradicación de infección por <i>H. pylori</i> .	Métodos diagnósticos para <i>H. pylori</i> negativos luego del tratamiento cumplido para erradicación de <i>H. pylori</i> .	Resultado de antígeno de <i>H. pylori</i> negativo 6 semanas después de terminado el tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Si o no.

4.6 Procedimiento para la recolección de datos

De febrero a julio del 2016 se entrevistaron a todos los pacientes que acudieron a la Consulta Externa de Gastroenterología y a la Unidad de Endoscopia que tenían alguna indicación endoscópica del Hospital General San Juan de Dios por signos o síntomas sugestivos de infección por *H. pylori*.

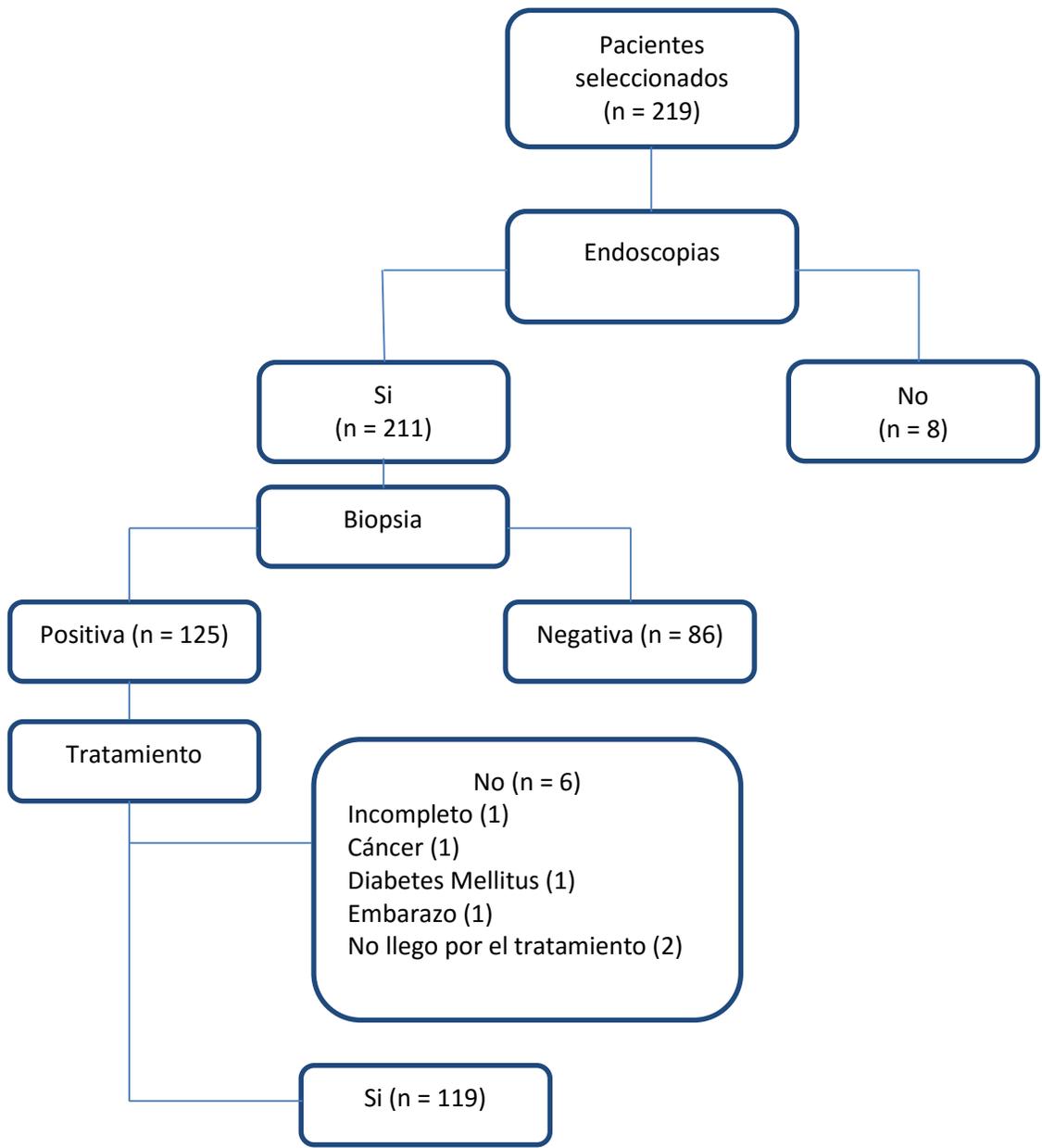
Se registraron generales como nombre, edad, dirección y si contaban con servicios básicos (drenajes, agua, luz) para categorizar la procedencia como urbana o rural. Se explicó el objetivo del estudio y se solicitó el consentimiento informado a cada paciente.

Basado en el protocolo de Montreal, se realizó endoscopia y toma de biopsia gástrica, entregando a cada paciente el informe de la endoscopia y el resultado de la biopsia. A los pacientes con resultado positivo para *H. pylori* en biopsia se inició tratamiento de erradicación con triple terapia (lansoprazol 30 miligramos por vía oral dos veces al día, amoxicilina 1 gramo por vía oral dos veces al día y claritromicina 500 miligramos por vía oral dos veces al día) durante 10 días, seguido de 30 días de tratamiento con lansoprazol. Por medio de una donación se brindó tratamiento a los pacientes que no podían costearlo.

Se citó a los paciente seis semanas después de completado el tratamiento para realizar antígeno de *H. pylori* en heces, con el fin de determinar si hubo erradicación. Todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala y en el laboratorio del Hospital

General San Juan de Dios, ambos laboratorios utilizan la técnica de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas, como método de procesamiento de las muestras.

Se incluyeron 219 pacientes, de los cuales 211 asistieron a realizarse la endoscopia. Se obtuvieron 125 pacientes con biopsia positiva para la infección por *H. pylori*, de los cuales 119 recibieron tratamiento. Se excluyeron 6 pacientes por no cumplir los criterios previamente establecidos (tratamiento incompleto, cáncer gástrico avanzado, diabetes mellitus, embarazo, y la negación a tomar el tratamiento) (Figura 1).



4.7 Plan de análisis de resultados

Los datos fueron ingresados, validados y analizados en EpiInfo® 3.5.4. Se aplicó estadística descriptiva, para el análisis de posible asociación se aplicó ji cuadrado, con alfa de 0.05.

4.8 Aspectos éticos

Se solicitó consentimiento informado, el cual fue firmado por el paciente. Se explicaron los beneficios y riesgos de participar en el estudio, además de la libertad de salir del estudio de así requerirlo. El estudio tuvo como meta llevar a cabo el diagnóstico y tratamiento adecuado en los pacientes que presentaban síntomas sugestivos de infección por *Helicobacter pylori* cumpliendo con el principio de beneficencia. Contó con la aprobación del Comité de Investigación del Hospital General San Juan de Dios. El tratamiento analizado en el estudio es el usado actualmente en el hospital para este problema. A los pacientes que no podían costear los gastos del tratamiento se les proporcionó en forma gratuita por parte de los investigadores.

V. RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fue de 49 años, con un rango de 18 a 79, el 81.5% eran mujeres, 85.7% provenían de áreas urbanas. El síntoma más común fue dispepsia en 86.6%, seguido de dolor en epigastrio en 84.9% y pirosis en 74.8% (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales

Características	No.	%
Edad promedio (\pm DE)	49 (\pm 14.38)	
Sexo		
Femenino	97	81.5
Masculino	22	18.5
Procedencia		
Urbana	102	85.7
Rural	17	14.3
Síntomas		
Dispepsia	103	86.6
Dolor en epigastrio	101	84.9
Pirosis	89	74.8
Náusea	73	61.3
Distensión	72	60.5
Saciedad temprana	46	38.7
Pérdida de peso	17	14.3
Hemorragia	16	13.4
Vómitos	14	11.8

En el examen post tratamiento, el 89.9% (IC 95%, 83% - 94.7%) (n = 107) presentó antígeno en heces negativo.

Al relacionar las características de los pacientes con la erradicación con el tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Tabla 2. Erradicación de *Helicobacter pylori* y características generales

Características	Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>				Valor p
	Si		No		
	No.	%	No.	%	
	107	89.9	12	10	
Edad promedio (\pm DE)	49 (\pm 13.78)		47 (\pm 19.64)		0.76
Sexo					
Femenino	86	88.7%	11	11.3%	0.30
Masculino	22	95.5%	1	4.5%	
Procedencia					
Urbano	92	90.2%	10	9.8%	0.53
Rural	15	88.2%	2	11.8%	
Síntomas					
Pérdida de peso	17	100%	0	0%	0.14
Dispepsia	91	88.3%	12	11.7%	0.16
Dolor en epigastrio	89	88.1%	12	11.9%	0.12

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La tasa de erradicación de *Helicobacter pylori*, con terapia triple estándar, utilizando lansoprazol, claritromicina y amoxicilina, administrada durante 10 días, en este estudio fue de 89.9%, estos datos apoyan la utilización de terapia triple con claritromicina en pacientes sin tratamiento previo, como primera línea de tratamiento de erradicación.

La efectividad de la terapia triple ha experimentado una disminución en los últimos años, y en los estudios más recientes ha arrojado cifras menores del 85%. El aumento en la resistencia a los antibióticos es el determinante más importante en la falla terapéutica. (10)

Estudios en poblaciones comparables a nuestro medio, han mostrado resultados con altas tasas de resistencia a la claritromicina, como el realizado en Tailandia en 2014, que midió la prevalencia y patrón de resistencia a claritromicina en cepas de *H. pylori*, el estudio tomó en cuenta a pacientes mayores de edad y con antecedentes de consumo de alcohol. La prevalencia de cepas resistentes arrojó un 76.2% de resistencia a la claritromicina. El porcentaje de erradicación solamente alcanzó un 70%, por lo que no recomiendan su uso. (28) Datos encontrados en otros estudios como un metanálisis llevado a cabo en España, que comparó la tasa de respuesta a tratamiento utilizando terapia cuádruple y triple, tomó en cuenta cuatro estudios y demostró una respuesta de un 78% para terapia triple. (33) Uno de los más grandes metanálisis, realizados en países europeos, Estados Unidos, Asia y África, con un total de 12 estudios, reportó una tasa de erradicación de 77.6% vs. 68.9% para terapia cuádruple comparado con terapia triple. (31) Esos datos solo demuestran que en esa población existe una alta resistencia al tratamiento médico y que el principal medicamento que presenta resistencia es la claritromicina.

Sin embargo en países con características similares a Guatemala, con altas tasas de prevalencia de *H. pylori* investigaciones apoyan los hallazgos reportados en el presente estudio. Un estudio aleatorizado realizado en Turquía comparó tres esquemas distintos, las tasas de erradicación con claritromicina tuvo un porcentaje alto, 95.8%, con el uso de claritromicina, aunque la diferencia entre los esquemas no fue estadísticamente significativa ($p = 0.86$). (27) Los pacientes presentaban características similares y se utilizó como criterio de inclusión el hecho que no hubiesen tomado terapia alguna previa.

Otros estudios en nuestro medio mostraron resultados diferentes, como el realizado por Klussman, que tuvo como objetivo principal determinar la prevalencia que existe en la resistencia de antibióticos contra el *H. pylori*, en pacientes tratados en la unidad de gastroenterología del Hospital Roosevelt. Se utilizó antígeno en heces, endoscopia y toma de biopsias. Se determinó la sensibilidad antibiótica, y se encontró una resistencia global a la claritromicina de 46.7%, amoxicilina 27.2%, levofloxacina 10.9%, y tetraciclina 16.3%. La resistencia en pacientes vírgenes a tratamiento fue de 18% para claritromicina y de 20% para amoxicilina. Concluyó que consumir dos o más tratamientos previos o múltiples combinaciones de antibióticos son factores de riesgo para no obtener curación. (10)

Muchas guías clínicas incluyen la terapia triple y la secuencial como la primera línea de tratamiento para la erradicación de *H. pylori* y se recomienda que la terapia triple estándar no sea utilizada cuando los niveles de resistencia a claritromicina superen 15-20%, (26) sin embargo, se puede inferir que si el 10.1% no respondió al tratamiento con claritromicina, la tasa de resistencia estaría por debajo del valor reportado, por lo que podría usarse como primera línea de tratamiento en pacientes vírgenes de tratamiento, en nuestro medio. Varios estudios de resistencias a antibióticos son realizados en poblaciones de pacientes que fallaron al tratamiento y se les realiza estudios in vitro, por ende las tasas de resistencia son reportadas elevadas, sin embargo lo que muestran es que de todas las resistencias a antibióticos la más común es la resistencia a la claritromicina.

El consenso de Maastricht IV realizado en 2012, basa las diferentes pautas de tratamiento según la resistencia que existe a claritromicina en diferentes regiones. Por ejemplo, en los últimos años se ha visto que en países con alta resistencia (>15-20%) las tasas de erradicación con dicho esquema son menores de 70%. (7) Contrasta con los resultados mostrados en el estudio evidenciando una buena tasa de erradicación. En Corea se hizo un análisis de la tasa de erradicación y la aparición de efectos adversos al utilizar el esquema triple de primera línea para *H. pylori*, se realizó de 2013 a 2014 y determinó que la tasa general de erradicación fue de 74.6% y que la respuesta a tratamiento ha disminuido en los últimos 15 años por lo que recomiendan buscar nuevas estrategias terapéuticas. (42)

Se ha postulado que los patrones de gastritis asociados a infección y sus efectos en la secreción de ácido son los que llevan a las diferencias reportadas en el impacto de la erradicación de los síntomas de reflujo gastroesofágico en estos pacientes. Aquellos con un patrón predominantemente antral tienen hiperacidez que puede promover la mejoría de los síntomas por reflujo luego de la erradicación. Por otra parte, los pacientes con

pangastritis puede que no padezcan de pirosis, pero luego de tratamiento, al mejorar la función secretora, pueden desarrollar cierto grado de pirosis. (19) Aunque en este estudio se encontró que un 74% de pacientes presentaron pirosis, no se encontró posible asociación de éste síntoma con la erradicación del *H. pylori*.

Se ha establecido una relación clara entre dispepsia funcional y la infección por *H. pylori*, existen metaanálisis en los cuales se han obtenido mejoría de síntomas al comparar pacientes que recibieron tratamiento para erradicación vs. placebo (21). Sin embargo el síntoma dispepsia, así como todas las variables de signos o síntomas asociados a infección por *H. pylori* estudiados, no se encontró una posible asociación con la respuesta a la terapia triple de erradicación ($p = 0.16$), posiblemente debido a la alta tasa de erradicación reportada en el estudio.

En 1997 un estudio en Guatemala determinó que la presencia histológica de infección gástrica activa por *H. pylori* en adultos dispépticos era del 89% en el grupo de condición socioeconómica baja y del 67% en su contraparte alta, mientras que el 7% de las biopsias gástricas del primer grupo presentaron cambios displásicos, dichos cambios estuvieron ausentes en el segundo. (10) Cuando se analizó la probable asociación entre sexo, procedencia y edad con la respuesta al tratamiento no se encontró ninguna. No se encontraron estudios previos que evalúen las diferencias o posible relación entre sexo, edad y respuesta al tratamiento de erradicación de *H. pylori*.

En 1994 la Organización Mundial de la salud (OMS) incluyó al *H. pylori* en la lista de los carcinógenos Tipo I para el ser humano. (8) Las Estadísticas Nacionales y de la OMS demuestran que el cáncer gástrico constituye la primera y segunda causa de muerte relacionada con cáncer en los adultos guatemaltecos del sexo masculino y femenino respectivamente. (9) Se considera de suma importancia realizar la búsqueda y tratamiento oportuno de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con signos y síntomas sugestivos dada la alta prevalencia tanto de infección como de cáncer gástrico en Guatemala. El estudio EUROGAST encontró un incremento de 6 veces de riesgo cáncer gástrico en poblaciones infectadas *H. pylori* comparado con poblaciones no infectadas. (12)

El método diagnóstico que detecta la presencia de antígenos de *H. pylori* en heces es altamente recomendado para confirmar la erradicación luego de tratamiento. La prueba de antígeno de *H. pylori* en heces está aprobado por la FDA y en el Consenso de Maastricht IV como una de las alternativas para evaluar la respuesta al tratamiento de erradicación de

H. pylori. La evidencia actual sugiere esperar al menos 4 semanas. (24) En el estudio se utilizó éste método diagnóstico debido a su alta sensibilidad y especificidad, además fácil acceso a la población en estudio en el tiempo recomendado.

A todos los pacientes se les realizó endoscopia digestiva alta basándose en indicaciones específicas (signos o síntomas de alarma, pérdida de peso, pacientes refractarios a tratamiento). Para evaluar la tasa de erradicación no estaba justificada una segunda endoscopia, a menos que fuera en el contexto de úlcera péptica, pólipos gástricos, MALT, etc.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes que recibieron tratamiento con terapia triple estándar, utilizando lansoprazol, claritromicina y amoxicilina, fue de 89.9%.
- 6.1.2 No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las características demográficas o síntomas asociados con respecto a la tasa erradicación del *Helicobacter pylori*.
- 6.1.3 El síntoma más común fue dispepsia en 86.6%, seguido de dolor en epigastrio en 84.9% y pirosis en 74.8%.
- 6.1.4 La prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes con síntomas sugestivos de infección es de 59.2%.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Se recomienda la terapia triple estándar (claritromicina, lansoprazol, amoxicilina) como terapia de primera línea de erradicación de *H. pylori* en pacientes sin tratamiento previo.
- 6.2.2 Se recomienda en estudios posteriores analizar poblaciones más heterogéneas incluyendo pacientes inmunosupresos.
- 6.2.3 Se recomienda seguimiento de paciente erradicados y valorar la tasa de reinfección.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. Helicobacter pylori in developing countries. World gastroenterology organisation global guideline. J Gastrointest Liver Dis. 2011;20(3):299–304.
2. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol [Internet]. 2007;102(8):1808–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17608775>
3. Schneider R, Solis Guerra C, Lacayo K. Reporte preliminar sobre la frecuencia del cancer en adultos guatemaltecos de diferente condicion socio-economica con especial referencia al cancer gastrointestinal. Rev Centroam Gastroenterol. 1997;1:20–5.
4. Barahona-Garrido J, Quiñonez NF, Cerda-Contreras E, Maria Sarti H, Téllez-Ávila FI. Fosfomicin-containing second-line treatment for Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol [Internet]. 2013;108(5):858–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23644971>
5. Peura D, Crowe S. Stomach and duodenum. In: Sleisenger and Fordtrand's Gastrointestinal Liver Disease2. 2010. p. 839–41.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CAC a., Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut [Internet]. 2012;61(5):646–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>
<http://gut.bmj.com/content/61/5/646.abstract>
7. Peura D, Crowe S. Stomach and duodenum. In: Sleisenger and Fordtrand's Gastrointestinal Liver Disease. 2010. p. 833–4.
8. Oregel X, Schneider R. Prevalencia de anticuerpos séricos contra Helicobacter pylori en niños menores de 3 años de baja condición económica. Guatemala: CONCYT; 2002. p. 1–62.

9. Schneider R, Vettorazzi M, Torres M. La infección gástrica por *Helicobacter pylori* en adultos dispepticos de Guatemala. Su relación con el estado socioeconómico y cambios displásicos gástricos. *Rev Med Interna Guatemala*. 1994;5:2–9.
10. Peura D, Crowe S. Stomach and duodenum. In: Sleisenger and Fordtrand's *Gastrointestinal Liver Disease*. 2010. p. 834–8.
11. EUROGAST. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1993 May 29;341(8857):1359–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8098787>
12. Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: *Helicobacter pylori* eradication and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2006 Mar;6(3):361–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16503853>
13. Nakamura S, Matsumoto T. [Long-term outcome of patients with gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* [Internet]. 2012 Jan;109(1):47–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222246>
14. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, Ito H, Hirose K, Wakai K, et al. Systematic review and meta-analysis: Importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):273–80.
15. Scheneider R. La infección periodontal con *Helicobacter pylori* como mecanismo etiopatogénico de la infección gástrica activa producida por esta bacteria en niños y adultos guatemaltecos. Guatemala: CONCYT; 2010. p. 1–77.
16. Peura D, Crowe S. Stomach and duodenum. In: Sleisenger and Fordtrand's *Gastrointestinal Liver Disease*. 2010. p. 836–9.
17. Sokic-Milutinovic A, Alempijevic T, Milosavljevic T. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11654–72.
18. White JR, Winter JA, Robinson K. Differential inflammatory response to *Helicobacter*

pylori infection: Etiology and clinical outcomes. *J Inflamm Res.* 2015;8:137–47.

19. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2001 Dec;15(12):1949–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11736726>
20. Zhao B, Zhao J, Cheng W-F, Shi W-J, Liu W, Pan X-L, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2014 Mar;48(3):241–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002127>
21. Pandolfino JE, Howden CW, Kahrilas PJ. H. pylori and GERD: is less more? *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2004 Jul;99(7):1222–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15233657>
22. Chang SS, Hu HY. Association between early *Helicobacter pylori* eradication and a lower risk of recurrent complicated peptic ulcers in end-stage renal disease patients. *Med.* 2015;94(1):e370.
23. Rollan A, Arab JP, Camargo MC, Candia R, Harris P, Ferreccio C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection in Latin America: A Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10969–83.
24. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Jun 17;148(12):923–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490667>
25. Polat Z, Kadayifci A, Kantarcioglu M, Ozcan A, Emer O, Uygun A. Comparison of levofloxacin-containing sequential and standard triple therapies for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2012 Mar;23(2):165–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284248>
26. Berning M, Krasz S, Miehke S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2011;4(2):103–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3105620&tool=pmcentrez>

&rendertype=abstract

27. Kefeli A, Basyigit S, Yeniova AO, Kefeli TT, Aslan M, Tanas O. Comparison of three different regimens against *Helicobacter pylori* as a first-line treatment: A randomized clinical trial. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 2016 Jan 1;13–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26773183>
28. Tongtawee T, Dechsukhum C, Matrakool L, Panpimanmas S, Loyd RA, Kaewpitoon SJ, et al. High Prevalence of *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin: a Hospital-Based Cross-Sectional Study in Nakhon Ratchasima Province, Northeast of Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2015;16(18):8281–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26745073>
29. Chan C-C, Chien N-H, Lee C-L, Yang Y-C, Hung C-S, Tu T-C, et al. Comparison of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in inactive peptic ulcer disease and the efficiency of sequential therapy in inactive peptic ulcer disease and non-ulcer dyspepsia. *BMC Gastroenterol* [Internet]. *BMC Gastroenterology*; 2015;15(1):170. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/15/170>
30. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*. 2013;88(1):33–45.
31. Luther J, Higgins PDR, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;105(1):65–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.508>
32. Gen E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(9):1137–43.
33. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;12(12):CD008337. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24338763>

34. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Safali M, Ilgan S, Karaeren N. Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clin Ther* [Internet]. 2008 Mar;30(3):528–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405790>
35. Nasa M, Choksey A, Phadke A, Sawant P. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized study. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Nov;32(6):392–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158898>
36. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 Apr 17;146(8):556–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17438314>
37. Seddik H, Ahid S, El Adioui T, El Hamdi F-Z, Hassar M, Abouqal R, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Sep;69(9):1709–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23695545>
38. Wang B, Lv Z-F, Wang Y-H, Wang H, Liu X-Q, Xie Y, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(40):14973–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209562/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209562/pdf/WJG-20-14973.pdf>
39. Chung J-W, Jung YK, Kim YJ, Kwon KA, Kim JH, Lee JJ, et al. Ten-day sequential versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective, open-label, randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Nov;27(11):1675–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22849546>
40. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* (London, England)

[Internet]. 2011 Aug 6;378(9790):507–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777974>

41. Gong EJ, Yun S-C, Jung H-Y, Lim H, Choi K-S, Ahn JY, et al. Meta-analysis of first-line triple therapy for helicobacter pylori eradication in Korea: is it time to change? *J Korean Med Sci* [Internet]. 2014;29(5):704–13. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2014.29.5.704>
42. Javid G, Zargar SA, Bhat K, Khan BA, Yattoo GN, Gulzar GM, et al. Efficacy and safety of sequential therapy versus standard triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in Kashmir India: a randomized comparative trial. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2013 May;32(3):190–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515980>
43. Liou J-M, Chen C-C, Chen M-J, Chen C-C, Chang C-Y, Fang Y-J, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2013 Jan 19;381(9862):205–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23158886>
44. Zullo A, Hassan C, Ridola L, De Francesco V, Vaira D. Standard triple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication: an update. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2013 Jan;24(1):16–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877993>
45. Barahona’Garrido J, Ortiz JC, Sarti HM. amoxicilina como tratamiento de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori* en en vías de desarrollo. *Endoscopia*. 2016;24(4):154–9.

VIII. ANEXOS

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

No. De Boleta: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Edad: _____

No. De Registro: _____

Sexo: F M

Procedencia: Rural Urbano

¿Ha tenido alguno de los siguientes síntomas en los últimos 6 meses?

Dolor en epigastrio Pérdida de peso inexplicable

Hemorragia (heces con sangre ó vómitos con sangre) Pirosis

Nausea Vómitos persistentes

Saciedad temprana Distensión

Dispepsia

Endoscopia

Biopsia gástrica para *H. pylori*

Positiva Negativa

Tratamiento

Completo Incompleto Motivo: _____

Antígeno en heces

Antígeno en heces para *H. pylori* 6 semanas posterior a tratamiento

Positiva Negativa

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio “Tasa de erradicación de *H. pylori* con terapia triple estándar de primera línea”.

Estamos estudiando la tasa de éxito de erradicación de *H. pylori* en la población guatemalteca que acude a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios. Se realizará una corta encuesta buscando signos y síntomas sugestivos de infección por *H. pylori* con el fin de realizarle una endoscopia diagnóstica y toma de biopsia gástrica.

De tener un resultado positivo para infección por *H. pylori* en la biopsia, nos contactaremos con usted para darle el informe de la endoscopia y el resultado de la biopsia, se le iniciará tratamiento de erradicación con triple terapia (amoxicilina, lansoprazol, y claritromicina), el cual deberá completar durante 10 días.

Luego de completado el tratamiento se citará nuevamente en 6 semanas para realizarle un Antígeno de *H. pylori* en heces, con el fin de establecer si hubo curación total o no.

Su participación en el presente estudio es totalmente voluntaria y confidencial, los datos personales que nos proporcionen no los publicaremos y los haremos partícipes en todo momento.

El objetivo y utilidad de este estudio es determinar cuántos de los pacientes que acuden a la consulta con infección de *H. pylori* se curan, debido a que es de suma importancia eliminar dicha bacteria por las complicaciones a corto, mediano y largo plazo.

Estoy en disposición/derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que así lo decida.

Nombre del Paciente

Firma

DPI

Nombre Entrevistador

Firma

Fecha: _____

Hora _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "Tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple estándar de primera línea" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.