

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Basados en

El Reglamento de Graduación de la Universidad Dr. José Matías Delgado

Capítulo VI, Art. 46

**“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la
Universidad para fines de divulgación”**

Publicado bajo la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>



Se permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra siempre que se especifique el autor y el nombre de la publicación y sin objetivos comerciales, y también se permite crear obras derivadas, siempre que sean distribuidas bajo esta misma licencia

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UNIVERSIDAD “DR. JOSE MATIAS DELGADO”
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
“DR. LUIS EDMUNDO VASQUEZ”
ESCUELA DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL
PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
DOCTOR EN MEDICINA

“Tratamiento para Erradicación de *Helicobacter pylori*
en una población salvadoreña:
Terapia Secuencial vs Triple Terapia Convencional.”

Autores:

Br. Juan José González Rodríguez
Br. Ana Virginia Landaverde Carpio

Asesor:

Dr. William Andrés Hoyos

2012

Agradecimientos

Damos gracias a Dios por habernos dado la oportunidad de trabajar juntos, porque a pesar de los problemas y dificultades que atravesamos para conquistar este reto siempre estuviste presente con nosotros.

A nuestras familias, quienes son parte importante de nuestras vidas y que en todo momento han formado parte de nuestros logros a lo largo de la carrera.

A nuestros amigos y colegas que nos escucharon hablar del tema una y otra vez, gracias por sus palabras y por recordarnos que es parentesco sin sangre la amistad verdadera.

A Hermana María Dolores Guerra, por su apoyo y facilidad del desarrollo de este estudio en el Centro Asistencial El Carmelo, como Directora General de dicho centro.

A nuestro asesor Dr. William Andrés Hoyos por su orientación, consejos y dedicación para la realización de este estudio.

A Lic. Maria Teresita Bertoli por brindarnos sus consejos, experiencia y conocimientos sobre *H. pylori* que fueron parte fundamental de nuestro trabajo.

A Dra. Karla Navarrete por sus aportes valiosos para la finalización y análisis estadístico de esta obra.

Ana Virginia Landaverde y Juan José González

ÍNDICE

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	3
JUSTIFICACIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	6
General.....	6
Específicos.....	6
MARCO TEÓRICO	7
<i>HELICOBACTER PYLORI</i>	7
Características Generales.....	7
Modo de Transmisión.....	9
Epidemiología de la Infección.....	9
ENFERMEDADES ASOCIADAS	10
Enfermedades Gastrointestinales.....	10
Enfermedades Extra-gastrointestinales.....	14
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	14
Pruebas Invasivas	15
Pruebas No Invasivas	17
Comprobación de la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	19
TRATAMIENTO	20
Indicaciones	20
Resistencia a Antibióticos	21
Terapias para Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	23
Triple Terapia Convencional	23
Terapia Secuencial.....	24
Terapia Secuencial vs Triple Terapia Convencional.....	30
Terapias de erradicación de segunda línea	32
SISTEMA DE HIPÓTESIS.....	36
Hipótesis de Investigación (Hi):.....	36
Hipótesis Nula (Ho):.....	36

METODOLOGÍA.....	37
Tipo de Estudio.....	37
Área de Estudio	37
Universo	37
Muestra	37
Muestreo	37
Criterios de Inclusión	38
Criterios de Exclusión	38
Variables.....	39
Descripción de realización del estudio	40
Proceso de distribución y entrega de medicamento.....	41
Método de recolección de datos	42
Pérdida de sujetos de investigación	43
Origen, etiquetado y distribución de los medicamentos.....	43
Transporte de la Muestra	45
Limitantes del estudio.....	45
Aspectos Éticos	46
Análisis de los resultados	46
RESULTADOS	47
DISCUSIÓN.....	53
CONCLUSIONES.....	59
RECOMENDACIONES	60
Anexo 1	61
Anexo 2	63
Anexo 3	65
Anexo 4	67
Anexo 5	69
Anexo 6	70
Anexo 7	71
Anexo 8	74
Anexo 9	77
BIBLIOGRAFÍA	79

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Helicobacter pylori es considerado un patógeno humano de interés global estimando que más de la mitad población mundial está infectada por este microorganismo.(1)(2) La prevalencia es menor en países desarrollados (20-40%) y mayor en países en desarrollo (70-90%),(3)(4) siendo la distribución en este último grupo de países del 50% en niños menores de 5 años y 90% en población adulta.(5)

De acuerdo a datos de la Organización Mundial de Gastroenterología, la prevalencia de la infección en adultos en Europa Occidental y Oriental es del 40% y 70% respectivamente, siendo en Suecia 11%, Suiza 26.6%, Albania 70.7% y Turquía 80%. En América su prevalencia en adultos en Estados Unidos y Canadá es 30%, Brasil 82%, Chile 72%, México 70-90% y Guatemala 65%.(6) Además pueden existir variaciones en la prevalencia dentro de una misma región o país debido a diferentes factores entre los cuales se encuentra el nivel socioeconómico, que constituye uno de los principales determinantes en la prevalencia de la infección.(4)(7)(8)

En El Salvador un estudio realizado en el año 2004 en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Rosales con una población de 100 pacientes se determino que 61% fueron positivos a *H. pylori* por cultivo. Además el 14% de los habitantes padecían de dispepsia no ulcerante, un 15% de úlceras gastroduodenales y el 1% de gastritis tipo B activa crónica.(9)

Se ha evidenciado una estrecha relación entre la infección con patologías como gastritis crónica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT).(1)(2) Además estudios recientes han intentado sin éxito demostrar una asociación con diferentes enfermedades extra-gastrointestinales.(10)(11)

En la actualidad el tratamiento de primera línea para la erradicación a nivel mundial continúa siendo la triple terapia convencional, conformada por un inhibidor de bomba de protones, claritromicina, amoxicilina o metronidazol por 7 a 14 días.(7)(12)(13) Sin embargo, la triple terapia convencional fracasa en 20-25% de los pacientes, por lo que su éxito en la erradicación ha caído a 70-80% en los últimos años(12)(14) y se reconoce que una nueva estrategia terapéutica con mejores porcentajes de erradicación es necesaria.(15)

Algunos factores implicados en el fracaso del tratamiento son el pH ácido del estómago, características particulares de la cepa, la resistencia a antibióticos y no cumplimiento del tratamiento,(16) siendo estos dos últimos considerados entre los más importantes.(17) Por lo cual es importante considerar las tasas de resistencia al momento de elegir antibióticos. A nivel mundial estas tasas de resistencia son: metronidazol (50- 80%), claritromicina (5-25%), tetraciclina (0-5%) y amoxicilina (0-1%).(3) Estudio realizado sobre la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos en El Salvador ha demostrado una alta resistencia a Metronidazol (86%) y Tetraciclina (8%) y baja o nula a Claritromicina y Amoxicilina (0%).(18)

En la última década, una terapia secuencial consistente en 5 días de inhibidor de bomba de protones y amoxicilina, seguido de 5 días adicionales con inhibidor de bomba de protones, claritromicina y metronidazol ha mostrado mayores niveles de erradicación ($\geq 90\%$) que la triple terapia convencional administrada por 7(19)(20)(21) y 10 días(22)(23)(24), pero la mayoría de estudios se han realizado en Italia por lo cual es necesario una evaluación de esta terapia en cada región de forma específica.(25)

Un régimen de tratamiento para la erradicación de *H. pylori* que eleve los niveles de erradicación es necesario de forma urgente y este debe tener una alta eficacia contra cepas resistentes a metronidazol y que evite el aumento de la resistencia a claritromicina, porque estas cada vez van en aumento en la práctica clínica en nuestro medio.(2)(26)(27)

Por lo tanto con los argumentos planteados anteriormente surge la siguiente interrogante:

¿Cuál esquema terapéutico (terapia secuencial vs triple terapia convencional) utilizado como tratamiento de primera línea posee mejor porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* en una población salvadoreña?

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La erradicación de *H. pylori* involucra antimicrobianos ampliamente utilizados contra otras infecciones, pero son administrados a dosis subterapéuticas comparado con las indicadas para la erradicación de la bacteria. Varias combinaciones de medicamentos se han desarrollado con este propósito y para la curación o prevención de otras enfermedades asociadas a esta infección.(18) Uno de los principales determinantes en el fracaso del tratamiento es la resistencia a los antibióticos, la cual va en aumento debido al uso continuo y en ocasiones inapropiado de antimicrobianos como Claritromicina y Metronidazol alcanzando niveles de resistencia del 25% y 40-80 % respectivamente a nivel mundial.(3)

Lo anterior produce una disminución del porcentaje de erradicación de la mayoría de terapias de primera línea para la erradicación de *H. pylori* disponibles actualmente. Dentro de estas, la mayoría incluye un inhibidor de bomba de protones, claritromicina, amoxicilina o metronidazol.(7)(12) Por lo tanto, es necesario conocer los niveles de resistencia a los antibióticos en nuestro medio; pero más determinante resulta utilizar una terapia de primera línea que sea efectiva contra cepas resistentes a estos antimicrobianos, debido que de forma convencional no se dispone de cultivo y pruebas de susceptibilidad en la práctica clínica y los médicos deben escoger de forma empírica el tratamiento más adecuado a utilizar.(6)(25)

Una terapia innovadora que ha sido postulada como una alternativa para la triple terapia convencional es la terapia secuencial. Aunque todos los medicamentos utilizados en ésta son conocidos y poseen indicación aprobada para la erradicación de *H. pylori*; lo innovador se encuentra en su esquema de administración. La terapia secuencial presenta ventajas sobre algunas variables que influyen en la eficacia del tratamiento en comparación de la triple terapia convencional, entre las cuales están: edad, tabaquismo, estatus *CagA*, densidad bacteriana, cepas resistentes a claritromicina, cepas resistentes a nitroimidazoles, y tipo de enfermedad (úlceras pépticas vs dispepsia no ulcerosa).(28)

El propósito de esta investigación consiste en determinar la probabilidad de erradicación al administrar terapia secuencial vs terapia triple convencional como terapias de primera línea para erradicación de *H. pylori* en una población salvadoreña, que ayude a los practicantes clínicos a decidir la mejor terapia a utilizar en nuestro medio.

JUSTIFICACIÓN

La erradicación de *H. pylori* constituye un problema de salud a nivel mundial, principalmente en los países en desarrollo. Hace una década se pensaba que el tratamiento para esta infección daría resultados igualmente exitosos que el tratamiento para otras infecciones comunes, desafortunadamente este no ha sido el caso y actualmente continúa siendo un desafío.(15)(29)

La terapia de primera línea para erradicación de *H. pylori* al momento continua siendo la triple terapia convencional.(7) Sin embargo se reconoce actualmente el descenso progresivo de los porcentajes de erradicación a niveles por debajo del 80% alrededor del mundo, es decir que no es alcanzada en 1 de cada 5 pacientes.(30) Un estándar de tratamiento para una terapia de erradicación debería alcanzar niveles mayores del 90% para ser considerada efectiva.(29)

Se ha demostrado un mayor éxito en la erradicación administrando la terapia durante 14 días comparado con esquemas iniciales de 7 días(14) y resultados similares comparado a los obtenidos al administrar la terapia por 10 días. Sin embargo, aún administrando la terapia durante 14 días se ha evidenciado una disminución progresiva del éxito en la erradicación. (31)

Al utilizar la triple terapia convencional con un inhibidor de bomba de protones, claritromicina y metronidazol, en áreas donde la resistencia de *H. pylori* a metronidazol es mayor al 40%, su tasa de erradicación disminuye hasta en un 25%.(7) Estos datos muestran porque el uso de la triple terapia convencional con metronidazol ha caído en desuso en nuestro país (resistencia a mtz \pm 86%).(18) El principal mecanismo de resistencia por la bacteria descrito es la inactivación del gen rdxA, lo que conlleva una pérdida en la actividad enzimática que evita que el metronidazol sea convertido a su forma activa.(18)(32)

La resistencia a claritromicina va en aumento a nivel mundial, y es considerado actualmente el mayor factor de riesgo para el fracaso del tratamiento de erradicación de *H. pylori*.(17)(33) Y aún con el uso de la terapia triple convencional en poblaciones con resistencia a la claritromicina \leq 15-20%, se han demostrado una erradicación menor al 80%.(1)(7)(12) Esta resistencia se debe a diversas mutaciones en el gen del RNA ribosomal 23S, disminuyendo la capacidad de unión del antibiótico al ribosoma y no alterando la síntesis de proteínas.(32)(34)

La claritromicina es utilizada desde edades muy tempranas para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio superior en países desarrollados y recientemente en países en desarrollo.(35) En el ministerio de salud de El Salvador durante muchos años la tetraciclina fue uno de los antibióticos indicados para erradicación de *H. pylori*, sin embargo ha sido sustituida por la claritromicina en el ultimo listado oficial de medicamentos publicado(36) lo cual podría aumentar la resistencia a claritromicina actualmente baja o nula (± 0) en el país(18) y disminuir la efectividad de las terapias de erradicación que la incluyen.

Desde el año 2000 se inició el estudio de un nuevo tratamiento para la erradicación de *H. pylori* en Italia, conocida como terapia secuencial.(15) Hasta la fecha se han realizado varios estudios en Europa y Asia, que demuestran un porcentaje de erradicación más elevado (90-95%) y similitud en relación a adherencia al tratamiento y efectos adversos.(2)

En la terapia secuencial se administra la claritromicina por un periodo más corto disminuyendo el costo farmacéutico del tratamiento lo cual la hace atractiva como una terapia alternativa en poblaciones con escasos recursos. El costo de la terapia secuencial es menor que la triple terapia convencional en Estados Unidos, y se evidenció un costo similar de ambas terapias en Europa.(37) Además esta ventaja económica se ve fortalecida por una mayor erradicación ($\pm 15-20\%$) al utilizar la terapia secuencial comparada con la triple terapia convencional por 7 y 10 días, lo cual además disminuye la administración de terapias de rescate.(28)

El beneficio real de una terapia de primera línea altamente efectiva es mucho mayor que solamente su porcentaje de erradicación. Al aumentar la efectividad de la terapia, se reduce la falla terapéutica y así la necesidad de nuevos tratamientos, el uso de métodos diagnósticos para verificar la erradicación y la pérdida de pacientes durante el seguimiento. Por lo tanto nuevas estrategias para mejorar la terapia de primera línea son necesarias.(28)

A pesar de múltiples estudios publicados utilizando la terapia secuencial para erradicación de *H. pylori*, pocos provienen de países en desarrollo siendo éstos los que acumulan la mayor población de sujetos infectados y una alta prevalencia de resistencia a antibióticos siendo este un problema de gran magnitud para estos países como es el caso de El Salvador.

OBJETIVOS

General

- Comparar la probabilidad de erradicación de *Helicobacter pylori* administrando terapia secuencial vs. triple terapia convencional como tratamientos de primera línea en una población salvadoreña.

Específicos

- Describir las características sociodemográficas de sexo y edad, prevalencia de tabaquismo e indicación para erradicación en los pacientes infectados por *H. pylori* aleatorizados al estudio.
- Determinar las indicaciones médicas para realización de Endoscopia de Tubo Digestivo Superior en pacientes que reciben tratamiento para erradicación de *H. pylori*.
- Descubrir los principales hallazgos endoscópicos evidenciados en los pacientes que reciben tratamiento para erradicación de *H. pylori*.
- Comparar los porcentajes de erradicación en pacientes con úlcera péptica o dispepsia no ulcerosa infectados por *H. pylori* a la administración de la terapia secuencial o triple terapia convencional.
- Comparar la adherencia al tratamiento de pacientes infectados por *H. pylori* que completan el estudio en respuesta a la administración de Terapia Secuencial o Triple Terapia Convencional durante 10 días.
- Comparar los efectos adversos más frecuentes presentados por los pacientes infectados por *H. pylori* que completan el estudio en respuesta a la administración de Terapia Secuencial o Triple Terapia Convencional durante 10 días.

MARCO TEÓRICO

HELICOBACTER PYLORI

“Extraordinario e inesperado descubrimiento que la inflamación del estómago (gastritis), así como la úlcera del estómago y duodeno, son el resultado de una infección del estómago causada por la bacteria *Helicobacter pylori*”.(38) Estas palabras denotan la importancia del descubrimiento realizado por Robin Warren y Barry Marshall y las cuales los acreditaron según el Comité a recibir el premio Nobel de Medicina y Fisiología en Noviembre de 2005.(39)

El aislamiento y cultivo de *H. pylori* durante los años 80 condujo a un cambio revolucionario en los campos de la gastroenterología y en las enfermedades infecciosas: existía la posibilidad de que las úlceras pépticas pudieran ser curadas y el cáncer gástrico prevenido con el uso de terapias de erradicación. Esta historia resulta apasionante porque pone de manifiesto los prejuicios que deben vencer quienes formulan planteamientos que se oponen a los dogmas predominantes en un determinado momento histórico.(40)

Actualmente, la gastritis y la úlcera péptica son consideradas enfermedades infecciosas. En su diagnóstico y tratamiento se incluyen métodos de detección de la bacteria y antibióticos respectivamente. Se ha comprobado la relación causal entre *H. pylori* y el linfoma gástrico y el adenocarcinoma(4) siendo catalogado como agente carcinogénico tipo 1 por la OMS en 1994.(41) Además en los últimos años se ha sugerido su relación con algunas enfermedades extra-gastrointestinales.(42)

Características Generales

Es un bacilo Gram negativo de forma espiral de alrededor de 3 micras de largo, con un diámetro de $\pm 0,5$ micras y tiene unos 4–6 flagelos de $2.5\mu\text{m}$ de largo.(43) In vitro es microaerófilo de crecimiento lento y necesita un medio complejo para crecer. Puede ser identificada por pruebas bioquímicas ya que es oxidasa catalasa y ureasa positiva.(44) Presenta una forma cocoide, viable pero no cultivable. Se especula que sea una forma de resistencia capaz de soportar las condiciones adversas que encuentra en el medio ambiente reversible a la forma espiral en el momento en que vuelvan a darse las condiciones óptimas.(45)

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

Una vez en la cercanía de las células epiteliales la bacteria se adhiere fuertemente a la membrana celular apical mediante adhesinas. Esta adhesión conduce la reorganización de dicha membrana y la liberación de proteínas por parte de la bacteria (*VacA* y *CagA* y *IceA*) que afectan el estado fisiológico de las células gástricas y permiten el crecimiento de la bacteria, logrando escapar además de la respuesta inmune e inflamatoria, del recambio normal del epitelio gástrico y de la capa de mucus en la cual reside.(18)

H. pylori origina una fuerte respuesta inmune, humoral y celular en la mucosa gástrica; aunque con esto no consigue eliminar la infección y se producen daños en el epitelio gástrico. Tras la colonización libera sustancias tóxicas que estimulan la respuesta inmunológica local expresada en un aumento de IgA secretora, con el fin de evitar el proceso de la infección. En esta etapa participan los neutrófilos que son atraídos al sitio de la lesión, de ahí que su presencia en compañía de folículos linfoides se considere como "signo de actividad".(44)(46)

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

En esta última etapa, también participan los neuropéptidos liberados por las neuronas del sistema nervioso entérico, que contribuyen a ampliar la respuesta inflamatoria y aumentan los daños funcionales del estómago colonizado por *H. pylori*. La segunda etapa es importante en la patogénesis de la inflamación gástrica; resalta la participación del sistema inmune local y sistémico en el control de la infección y la neutralización de las toxinas bacterianas.(46)

Modo de Transmisión

Todavía no se ha logrado establecer el mecanismo de transmisión de la bacteria, pero se sostiene que la mayoría de personas adquieren la infección por transmisión fecal–oral que se produce principalmente por medio de la ingesta de agua y alimentos contaminados por malas condiciones de higiene.(8)(18)(47)(48)(49)

Estudios han considerado la transmisión oral–oral a través del contacto materno (madre–hijo) ya que existe evidencia de recombinación entre las cepas aisladas de integrantes de un mismo núcleo familiar. Se ha sugerido la transmisión por medio de procedimientos como colocación de sondas orogástricas, endoscopias e instrumentos odontológicos a nivel hospitalario.(18)(47)

No existe evidencia de transmisión zoonótica de esta infección; sin embargo *H. pylori* se ha aislado en animales como primates, gatos domésticos y ovejas.(47) El último reservorio sugerido son larvas de *Musca domestica* (moscas) y *Periplaneta fuliginosa* (cucarachas) pero no existen suficientes datos que demuestren la transmisión de la bacteria por estos vectores.(18)

Epidemiología de la Infección

H. pylori es uno de los agentes infecciosos más comunes colonizando más de la mitad de los habitantes a nivel mundial. Sin embargo la edad de la primera infección, la incidencia y prevalencia, y posiblemente los síntomas y las secuelas de la infección difieren en gran medida en países en desarrollo con respecto a los desarrollados.(6)(50)(51)(5)

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

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

La edad, etnia, género, geografía y condición socioeconómica son todos factores que influyen en la incidencia y prevalencia de la infección por *H. pylori*. Basado en lo anterior la prevalencia de *H. pylori* difiere de un país a otro y puede diferir entre grupos de edades, étnicos y sociales dentro de un mismo país.(50)

Factor Socioeconómico

Ha sido reconocido como uno de los factores más importante para la infección de *H. pylori*. Se afirma el nivel socioeconómico como la causa de la elevada prevalencia en países en desarrollo y se sugiere aunque sin certeza que es también la razón de la baja prevalencia en países desarrollados. Dentro de nivel socioeconómico se incluye además de ingresos económicos también determinantes como: estándares de vida, saneamiento, urbanización, nivel educativo, hacinamiento, densidad de vivienda, entre otros.(50) El nivel educativo ha sido ocupado en muchos estudios como indicador de nivel socioeconómico y es considerado uno de los determinantes más importantes en países desarrollados y en desarrollo.(52)(53)

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Enfermedades Gastrointestinales

Helicobacter pylori es la bacteria que más comúnmente infecta el estómago del hombre y se encuentra asociada a gastritis crónica, úlceras duodenales, úlceras gástricas, adenocarcinoma gástrico y linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT).(1)(7)

Úlcera péptica y Gastritis

La infección por esta bacteria constituye la mayor causa de gastritis crónica en la actualidad. Además, alrededor del 80-90% de úlceras duodenales y $\geq 70\%$ de úlceras gástricas son producidas por *H. pylori*, es decir que una persona infectada con la bacteria tiene 15 veces mayor riesgo de presentar una úlcera péptica en la vida.(6)(3)

Estudios realizados demuestran que la mayoría de pacientes con diagnóstico de úlcera gástrica o duodenal se encuentran infectados con cepas portadoras del gen *cagA*, el cual es asociado con el desarrollo de una fuerte actividad inflamatorio a nivel de la mucosa gástrica y con las sintomatologías gástricas más severas.(18)

La gastritis es etiológicamente multifactorial, en donde el factor más común es la infección por *Helicobacter pylori*.(54)

La erradicación de la bacteria produce la curación de la úlcera péptica y una disminución de las recidivas a largo plazo. En estudio con 700 pacientes se demostró que el 80% de pacientes sin tratamiento presentaron recidivas en comparación de solo un 4% de los pacientes tratados en un periodo de 12 meses. Además, Labenz y cols. demostraron un menor porcentaje de úlceras pépticas sangrantes y sus complicaciones en pacientes a quienes se les erradico la bacteria.(55)

Por otro lado existen diversas maneras de clasificar la gastritis dependiendo de criterios clínicos, factores etiológicos, endoscópicos o patológicos. La gastritis aguda se caracteriza por un infiltrado inflamatorio transitorio a predominio de neutrófilos y puede presentar sangrado de mucosa y/o erosiones. La gastritis crónica se caracteriza por un infiltrado inflamatorio con linfocitos y células plasmáticas; dependiendo del compromiso de la lámina propia se clasifica en superficial o profundo.(54)(56)

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

- Gastritis antral no atrófica, que es asociada con *H.pylori*, suele ser una gastritis superficial, sin atrofia, conocida también como gastritis tipo B.
- Gastritis atrófica multifocal antral y corporal, asociada principalmente a factores externos, el más importante *H. pylori*.
- Gastritis atrófica corporal difusa, denominada también como gastritis autoinmune o gastritis tipo A; se asocia con anemia perniciosa.(54)(57)

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

- a) Gastritis erosivas o hemorrágicas
- b) Gastritis no erosivas
- c) Gastritis de tipo específico.

En las gastritis erosivas no existe componente inflamatorio pero si daño epitelial o endotelial, generalmente relacionado a drogas, estrés e hipertensión portal. Las gastritis no erosivas, no hay evidencia endoscópicamente pero histológicamente hay inflamación, la causa más común es la infección por *H. pylori*.(54)

Cáncer Gástrico

H. pylori constituye la causa principal de gastritis crónica, condición que produce atrofia gástrica, metaplasia, displasia y finalmente cáncer. Estudios demuestran que una persona tiene mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico cuando se encuentra infectada con la bacteria.(7)

Un alto porcentaje de personas infectadas no desarrollan las patologías previas al cáncer gástrico. Este hecho puede ser explicado por la interacción de determinadas características en las cepas de *H. pylori* (virulentas, no virulentas), el genotipo del huésped (polimorfismos en genes como IL I, TNF, MUC-1 y HLA) y la exposición a determinados factores ambientales (el humo del tabaco, dieta y consumo excesivo de sal).(7)(18)

A nivel mundial especialmente en países en vías de desarrollo el cáncer gástrico constituye la segunda causa de muerte por cáncer; y más del 10% de nuevos cáncer diagnosticado. En nuestro país no existen datos que demuestren la incidencia de cáncer gástrico, sin embargo un estudio realizado en el área metropolitana (1997-2003) reporto que 541 hombres y 432 mujeres fallecieron por esta causa.(18)

Linfoma no Hodgking de células B (MALT)

La asociación epidemiológica entre linfoma MALT e infección por *H. pylori* fue inicialmente descrita por Wotherspoon y cols. en 1991. El linfoma MALT representa entre el 4 y el 20% de los linfomas no hodgking y más del 50% de los linfomas gástricos primarios.(58) Estudios han demostrado que aproximadamente el 62% de los pacientes con linfoma MALT de bajo grado tienen una remisión completa después de 12 meses de tratamiento para la erradicación de *H. pylori*. Se concluyo que la erradicación de *Helicobacter pylori* es el tratamiento de primer escoge para pacientes infectados con *Helicobacter pylori* con linfoma MALT gástrico de bajo grado estadio I.(7)

Dispepsia Funcional

El comité de expertos para los criterios de ROMA III ha definido dispepsia no ulcerosa o disfuncional como la presencia de síntomas originados en la región gastroduodenal en ausencia de enfermedad sistémica, orgánica o metabólica que pueda originarlos.(59)

En la actualidad alrededor del 40% de los pacientes a quienes se les realiza una endoscopia de tubo digestivo superior con síntomas de dispepsia presentan ulcera péptica, Reflujo gastroesofagico o malignidad; el 60% restante se clasifica entonces como Dispepsia Funcional. Numerosas teorías se han descrito para explicar la etiopatogenia de la dispepsia funcional, actualmente se han sugerido las siguientes: i) alteración de la acomodación gástrica a los alimentos ingeridos, ii) enlentecimiento en el vaciamiento gástrico, iii) hipersensibilidad visceral a la distensión gástrica e hipersensibilidad duodenal a lípidos y ácidos, iv) motilidad altera a nivel duodenoyeyunal, y v) fluctuaciones fásicas del volumen postprandial.(60)(61)

Los criterios de Roma III han decidido clasificar la dispepsia funcional en dos categorías:

- a) Síndrome de dolor epigástrico.
- b) Síndrome de distres posprandial.

En la actualidad la Dispepsia Funcional es considerada una patología común pero sin ningún tratamiento totalmente efectivo para el alivio de los síntomas.(59)(60) En el año 2003 una revisión Cochrane acerca de la eficacia de la erradicación de *Helicobacter pylori* en la dispepsia funcional, concluyo que el tratamiento para *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional tiene poco pero significativos efectos en el alivio de síntomas de la dispepsia.(62)(63)

Reflujo Gastroesofágico

La posible asociación entre la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico y la infección por *H. pylori* continua siendo controversial.(7)(64) En la actualidad la gran mayoría de pacientes con infección por *H. pylori* presentan una baja incidencia de Reflujo gastroesofágico. Por otro lado la erradicación de la infección no ha demostrado presentar ninguna alteración en la naturaleza del Reflujo gastroesofágico; es decir que no conlleva a su apareamiento ni agrava la sintomatología inclusive cuando el paciente se encuentra en tratamiento con inhibidores de bomba de protones.(65)

Por último no es necesario un examen diagnóstico rutinario para *H. pylori* en pacientes con Reflujo gastroesofágico a menos que exista historia de tratamiento prolongado con inhibidores de bomba de protones. Sin embargo, la evidencia actual indica que el *H. pylori* no juega ningún papel en los mecanismos patógenos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y que su erradicación no conlleva a un empeoramiento de la enfermedad.(64)

Enfermedades Extra-gastrointestinales

Se ha comprobado la relación de la infección por *H. pylori* con enfermedades como Anemia por deficiencia de hierro y Purpura Trombocitopénica Idiopática.(7)(66)(67) Por lo tanto es recomendado que la infección por *Helicobacter pylori* debe ser buscada y tratada en pacientes con dichas enfermedades.

Finalmente, recientes estudios publicados han intentado demostrar la asociación de la infección por *H. pylori* con diferentes enfermedades extra-gastrointestinales como enfermedades cardiovasculares, dermatológicas, metabólicas, entre otras. Sin embargo hasta el momento no existe evidencia suficiente que compruebe la existencia de esta asociación.(10)(11)

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Los primeros informes sobre el hallazgo de *H. pylori* se realizaron analizando biopsias gástricas, lo que llevó a definir una serie de métodos diagnósticos basados en el análisis de tejidos, o sea cuyo prerrequisito era la endoscopia gástrica y por ende la biopsia, de ahí que esos métodos fueron denominados invasivos; en contra posición con aquellos otros desarrollados más tarde, que no requieren biopsia y que se denominan no invasivos.(47)

Entre los invasivos están el estudio histopatológico, cultivo, y test rápido de ureasa (PRU). Son los más utilizados por haber sido de los primeros en desarrollarse. Los métodos no invasivos incluyen el test de urea espirada marcada con Carbono (UBT en inglés), prueba de antígeno en heces (anticuerpo monoclonal o policlonal) y pruebas serológicas (medición de niveles de anticuerpos IgA e IgG) utilizados principalmente en estudios epidemiológicos y como pruebas confirmatorias de erradicación.(43)

La elección del método diagnóstico depende en gran medida de la disponibilidad y el costo, además hay que distinguir entre los utilizados para el diagnóstico de infección y aquellos que buscan confirmar la erradicación de la infección. Otros factores importantes son: situación clínica, prevalencia de la infección en la población, probabilidad de la infección antes del diagnóstico y factores que puedan incidir en los resultados.(6)

La detección por cualquiera de los métodos anteriores, a excepción de las pruebas serológicas exige asegurar que el paciente no haya recibido medicación con un inhibidor de bomba de protones o antagonista de los receptores de histamina 2 durante por lo menos las 2 semanas previas y antibióticos durante las 4 semanas anteriores al examen.(7)(43)

Además la prueba serológica está recomendada en pacientes infectados que presentan sangrado de tubo digestivo y condiciones asociadas con una densidad bacteriana baja. Ya que la prueba de ureasa, cultivo, estudio histopatológico y prueba de urea espirada han mostrado una baja sensibilidad en pacientes con sangramiento agudo por ulcera péptica y la prueba en heces con anticuerpos policlonales tiene baja especificidad, ya que posee reactividad cruzada con productos sanguíneos.(7)

Pruebas Invasivas

Prueba rápida de ureasa: Por su sencillez, rapidez y bajo costo, se considera como una técnica de elección para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* en aquellos pacientes que se someten a endoscopia.(68) La prueba rápida de ureasa es una técnica que determina la actividad de la enzima ureasa en una pequeña muestra de mucosa gástrica, dicha prueba es universalmente empleada para detectar la presencia de este microorganismo.

Si la muestra de mucosa gástrica está infectada por *H. pylori*, la ureasa hidroliza la urea para convertirla en amonio y en anhídrido carbónico. Esta reacción es alcalina, por lo tanto el cambio de pH modifica el color del indicador.(69) El cambio de color puede ser inmediato (<5 minutos), o tardío hasta 24 posterior a la obtención de la muestra.(70) Aunque las soluciones de urea pueden ser preparadas sin dificultad en los laboratorios de bacteriología, en la práctica clínica generalmente se utilizan preparados comerciales. La sensibilidad y especificidad de todas ellas, son en general > 90% y 95% respectivamente.(7)

Los resultados falsos positivos, que son raros, pueden producirse en pacientes con intensa aclorhidria por sobrecrecimiento de bacterias productoras de ureasa (*Proteus*, *Klebsiella*) y que la biopsia contenga sangre o bilis.(69) Pueden existir falsos negativos si el número de bacterias en la biopsia es escaso, o pacientes tratados con inhibidor de bomba de protones o antibióticos. Además, se ha sugerido que la sensibilidad puede aumentar si se toma 2 biopsias gástricas en vez de una, siendo esto importante en pacientes con atrofia y metaplasia intestinal severa.(71)

Histología: Este método diagnóstico ha sido catalogado por algunos como el estándar de oro para la detección de la infección por *H. pylori*.(72) Una de las ventajas de la histología es que permite evidenciar los cambios patológicos asociados con la infección por esta bacteria como inflamación, atrofia, metaplasia intestinal y malignidad.(57) Esta prueba logra alcanzar niveles de sensibilidad y especificidad $\geq 95\%$.(12) Sin embargo, se trata de una prueba imperfecta debida que se encuentra influenciada por variables como: sitio, número y tamaño de la muestra gástrica, técnica de tinción y el grado de experiencia del patólogo.(72)

Una de las recomendaciones actuales para el estudio histopatológico es la obtención de muestras gástricas de dos sitios diferentes: cuerpo y antro gástrico. Un estudio demostró que la adición de biopsias del cuerpo gástrico a la obtención de biopsias del antro incrementó la detección de *H. pylori* en un 10% comparado con solamente la obtención de biopsias del antro gástrico. Además la sensibilidad de la histología también se ve afectada por el uso de medicamentos como antibióticos, bismuto e inhibidores de bomba de protones.(73)

Cultivo: Es otro método de diagnóstico altamente específico para la identificación de infección activa por *H. pylori*.(12) Para la realización de esta prueba se utilizan diferentes medios como Skirrow, agar Mueller – Hinton, agar infusión cerebro-corazón o agar Wilkins Chalgren.(8) Resulta ser una técnica atractiva ya que no solo detecta la bacteria, además permite la caracterización de la sensibilidad antimicrobiana. Desafortunadamente, el cultivo no posee la misma sensibilidad que la prueba de ureasa o histología.(12) Esta prueba tiene un costo elevado, es de larga duración y se necesita de un equipo experimentado, por lo tanto muchas veces no se encuentra disponible.(7)(12)

En el Consenso de Maastricht III se abordó uno de los puntos más determinantes y de mayor controversia como es el cuál es el momento adecuado para realizar cultivo y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, concluyendo que es necesario posterior al fracaso del tratamiento de segunda línea para el escoge de un nuevo tratamiento para erradicación de *H. pylori* y en áreas donde se desee utilizar claritromicina y su resistencia sea $\geq 15-20\%$. Cabe mencionar que la sensibilidad antibiótica del metronidazol in vitro no siempre se correlaciona con la sensibilidad in vivo, por lo cual su uso en la práctica clínica no está recomendado.(7)

Pruebas No Invasivas

La endoscopia es un procedimiento costoso, no placentero y que conlleva cierto riesgo de complicaciones para el paciente; por lo tanto se han introducido métodos diagnósticos no endoscópicos para la detección de *H. pylori*. En adición al rol definido de estas pruebas en estudios epidemiológicos, los métodos no invasivos son probablemente la mejor opción para monitorizar la erradicación en la práctica clínica, excluyendo aquellos pacientes con úlcera gástrica complicada que pueda requerir control con endoscopia.(74)

Actualmente existen 3 métodos diagnósticos no endoscópicos para detectar la infección: serología que identifica la reacción inmunológica, mientras que la prueba de ureasa en aliento y la prueba de antígeno en heces identifican la presencia activa de *H. pylori*.(12)

Test de Urea espirada: detecta la actividad de la enzima ureasa del *H. pylori*. La ureasa hidroliza a la urea generando compuestos de CO₂ y amonio. El CO₂ difunde a través de la mucosa gástrica a la circulación general, pasa a la circulación venosa capilar y difunde a través del plexo capilar hacia los alveolos, para ser finalmente expulsado en el aliento espirado. Usando moléculas de carbono marcadas (13C,14C) este CO₂ puede ser detectado en muestras de aire espiradas por el paciente. Por su cualidad radioactiva, se recomienda evitar el uso de 14C en niños y gestantes. La sensibilidad y especificidad de esta prueba se encuentra alrededor de 88% a 95%, y 95% a 100% respectivamente.(7)(8)(12)

Serología: La infección por *H. pylori* estimula una reacción inmunitaria humoral que persiste como consecuencia de la exposición continua a las bacterias. En una fase inicial de la enfermedad se sintetizan inmunoglobulinas M (IgM), las cuales desaparecen posteriormente. Los anticuerpos IgG e IgA se producen poco después que los IgM y pueden perdurar durante meses, o incluso años. Debido a que los títulos de anticuerpos se mantienen durante muchos años, esta prueba no se puede usar para distinguir entre una infección pasada y otra activa.(75)

El título de anticuerpos no presenta correlación alguna con la gravedad de la enfermedad ni con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, estas pruebas son útiles para demostrar la exposición a las bacterias, tanto para estudios epidemiológicos como para evaluación inicial de un paciente sintomático.(7) Detecta anticuerpos IgG o IgA contra la bacteria en el suero, sangre total u orina del paciente, mediante la técnica de ELISA. Puede ser realizada de manera cuantitativa en el laboratorio o de manera cualitativa en el mismo consultorio a través de kits especiales.(8)

Diferentes estudios han demostrado que la sensibilidad de este método varía entre 76-84%, mientras que la especificidad se encuentra entre 79-90%.(76)(77) La serología es de bajo costo, además de fácil y rápida realización; sin embargo no logra diferenciar entre una infección activa o pasada, y su valor predictivo positivo o negativo depende en gran medida de la probabilidad de infección previa al test en la población estudiada.(7)(12) Las pruebas en suero y orina muestran una eficacia similar, a diferencia de las realizadas en saliva, cuya sensibilidad y especificidad es inferior.(8)

Detección del antígeno en heces: detecta la presencia de antígenos de *H. pylori* en las heces de los pacientes infectados mediante la técnica de inmunoensayo enzimático. Se realiza en el laboratorio con anticuerpos monoclonal y policlonales. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es alrededor del 94% y 92% respectivamente. La sensibilidad disminuye a 69% si la muestra de heces permanece a temperatura ambiente por 2 a 3 días. En una revisión bibliográfica de 89 estudios evaluando la prueba de antígeno en heces, la sensibilidad y especificidad fue 91% y 93% respectivamente.(7)(12) Debería tener un lugar más prominente debido a su alta sensibilidad y especificidad, bajo costo y no ser una prueba invasiva.(6)

Comprobación de la erradicación de *Helicobacter pylori*

Los métodos diagnósticos no invasivos constituyen la opción más recomendada para comprobar el éxito de la terapia utilizada para la erradicación de *H. pylori*. Lo anterior no se cumple solamente en los casos en que la endoscopia esté indicada, como por ejemplo es el caso de los pacientes con úlcera gástrica.(7) Una revisión sistemática de los métodos diagnósticos utilizados con este propósito ha demostrado que el test de urea espirada (UBT) es considerado la mejor opción con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95%.(74)

Múltiples estudios han demostrado resultados similares en la detección de *H. pylori* en pacientes no tratados por medio de test de urea espirada comparado con la prueba de antígeno en heces, sin embargo se ha evidenciado que la exactitud de la prueba de antígeno en heces es menor comparada con el test de urea espirada (88% vs 97%) cuando se utiliza para comprobar la erradicación de *H. pylori* posterior a la administración de un tratamiento.(78)(79)(80)

A pesar de lo anterior, algunas de las ventajas que posee la prueba de antígeno en heces son su menor precio y mayor facilidad de realización comparado con la prueba de urea espirada. Además existen otros estudios que han encontrado una sensibilidad y especificidad similar entre ambas pruebas en pacientes que se desea comprobar el éxito en la erradicación.(81)

El Consenso de Maastricht III afirma que el test de urea espirada continua siendo el método de primera línea para comprobar la erradicación de la bacteria, pero que cuando esta prueba no se encuentra disponible la prueba de antígeno en heces puede ser utilizada. La confirmación de la erradicación de *H. pylori* debe ser realizada al menos 4 semanas posterior a la administración de la terapia.(7)

TRATAMIENTO

Indicaciones

Las indicaciones para la erradicación de *Helicobacter pylori* confirmadas en el Reporte de Consenso Maastricht III son: (7)

Recomendación (H. pylori positivo)	Grado de Recomendación
Úlcera gástrica o duodenal (activa o no, incluyendo enfermedad ulcero-péptica complicada)	A
MALToma	A
Gastritis atrófica	B
Posterior a resección de cáncer gástrico	B
Familiares en primer grado de pacientes con cáncer gástrico	B
Deseo del paciente (posterior consulta con su médico)	A

Además existe un alto grado de recomendación que la erradicación de *H. pylori* es apropiada en pacientes infectados con dispepsia no ulcerosa previamente investigada. Se concluyó que una estrategia de diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori* es adecuada en pacientes con dispepsia no investigada, tomando en cuenta la consideración que esta estrategia es solamente efectiva en poblaciones con una alta prevalencia de la bacteria.(63)(82)

Se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* es importante en pacientes con uso crónico de AINES, pero insuficiente para prevenir úlceras producidas por estos medicamentos completamente.(7) Pero en pacientes antes del inicio de uso de AINES, la erradicación de la bacteria puede prevenir úlcera péptica o sangrado.(83)(84) Además se evidenció que en pacientes con uso crónico de aspirina que sangran, debe ser investigada infección por *H. pylori* y ser erradicada en caso de encontrarse positivo.(85)

Finalmente está indicado la investigación y erradicación de *H. pylori* en pacientes que se ha diagnosticado la infección y que presentan alguna enfermedad extra-gastrointestinal específica como: anemia por deficiencia de hierro(86)(87) y púrpura trombocitopénica idiopática.(67)(66)

Resistencia a Antibióticos

La infección por *Helicobacter pylori* se encuentra en más del 50% de la población mundial y muchos estudios estiman que en los países en vías de desarrollo más del 90% de la población se encuentra infectada. Se ha evidenciado que el principal factor que determina el fracaso del tratamiento para erradicación de *H. pylori* es la resistencia a los antibióticos.(34)

Actualmente, los niveles de resistencia reportados a nivel mundial son: metronidazol (50-80%), claritromicina (5-25%), tetraciclina (0-5%) y amoxicilina (0-1%). Estudios realizados sobre la resistencia de esta bacteria a los antibióticos en el Salvador, han demostrado una alta resistencia a Metronidazol (86%) y Tetraciclina (8%) y baja o nula a Claritromicina y Amoxicilina (0%).(17)(18)

Metronidazol (Anexo 1)

En el tratamiento contra la infección por *H. pylori*, el Metronidazol (Mtz) ha sido uno de los antibióticos más utilizados, pero su empleo en otras infecciones ha traído como resultado el desarrollo de niveles elevados de resistencia.(88)

La incidencia en la resistencia del metronidazol es paralela al uso del medicamento y varía geográficamente calculándose que la tasa de erradicación con una terapia que incluya este antibiótico es de 90% en cepas sensibles, pero $\leq 75\%$ en cepas resistentes. Además, varios estudios demuestran que la resistencia reduce el éxito de la triple terapia convencional en un promedio del 37,7%.(34)(89)

El principal mecanismo descrito es por medio de la inactivación del gen *rdxA*, lo que conlleva una pérdida de la actividad enzimática que evita que el Mtz sea convertido en su forma activa. Sin embargo en la actualidad aunque la mayoría de estudios demuestran que la inactivación del gen *rdxA* es suficiente para inducir resistencia, se ha considerado la posibilidad de que otros genes o mecanismos están involucrados en la resistencia.(18)(32)

Claritromicina (Anexo 2)

La resistencia a claritromicina se ha incrementado en los últimos años a nivel mundial, debido al incremento de su uso en enfermedades tracto respiratorio superior principalmente en países

desarrollados y en menor medida en países en desarrollo. Constituye el principal determinante en la efectividad de la erradicación de *H. pylori* con la triple terapia convencional (IBP-amoxicilina-claritromicina). En una revisión sistémica realizada recientemente se reportó una disminución del 53% en el porcentaje de erradicación al utilizar la triple terapia convencional en pacientes con cepas resistentes a claritromicina.(7)(8)

Análisis genéticos han demostrado que la resistencia de *H. pylori* a claritromicina es debido a diversas mutaciones en el gen del RNA ribosomal 23S y específicamente en la región de la actividad peptidiltransferasa, en el dominio V. Por lo tanto el mecanismo de resistencia a claritromicina se debería a una disminución de la capacidad de unión del antibiótico al ribosoma, de modo que no se afecte la síntesis de proteínas.(34)(32)

Amoxicilina (Anexo 3)

La amoxicilina es un antibiótico ampliamente utilizado en diferentes patologías infecciosas, tiene acción bactericida y actúa frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos, inhibiendo la biosíntesis y reparación de la pared bacteriana. En estudios mundiales y locales se ha demostrado niveles muy bajos de resistencia frente a *H. pylori*.(32)

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

El mecanismo por el cual *H. pylori* ha creado resistencia se basa en mutaciones descritas en las proteínas de unión a penicilinas (PBP por sus siglas en inglés). Se han descrito tres PBPs (PBP1, PBP2 y PBP3). Recientemente Okamoto y colaboradores demostraron que cambios en la PBP1 del *H. pylori* están involucrados en la resistencia a amoxicilina y que este fenotipo es transmitido a otras cepas. Sin embargo este solo mecanismo no es suficiente para obtener altos niveles de resistencia.(89)(32)

Terapias para Erradicación de *Helicobacter pylori*

Antes del escoge de un tratamiento específico existen diversos factores que se deben considerar, dependiendo del país o región específica, entre los cuales tenemos: prevalencia de la infección por *H. pylori*, prevalencia de cáncer gástrico, resistencia a los antibióticos, disponibilidad de endoscopia y demás pruebas diagnósticas, efectividad de los tratamientos a nivel local, resultado de tratamientos anteriores, disponibilidad de bismuto, efectos adversos, dosis recomendada y duración del tratamiento, costos y presupuesto.(6)

El tratamiento para erradicación de *H. pylori* no ha cambiado significativamente durante la última década, a pesar que han surgido terapias alternativas muy prometedoras.(25) Al momento a nivel mundial la terapia de primera línea recomendada continúa siendo la triple terapia convencional.(7)(12)(90)(91)(92) Sin embargo, ésta fracasa en 30% de los pacientes; las tasas de erradicación han caído a 70-85% en los últimos años, y se reconoce que una nueva estrategia terapéutica con mejores niveles de erradicación es necesaria.(6)

Triple Terapia Convencional

La terapia más recomendada en todas las guías internacionales como tratamiento inicial para erradicación de *Helicobacter pylori*, es la llamada triple terapia convencional, que incluye un inhibidor de bomba de protones más la combinación de 2 antibióticos, ya sea claritromicina con amoxicilina o metronidazol, durante al menos 7 días.(7)(12)(90)(91)(92)

Los porcentajes de erradicación exitosos iniciales con la triple terapia convencional (superiores al 90%) han venido disminuyendo de manera notoria y progresiva en diversas partes del mundo, llegando a valores actuales entre 57 a 73% administrada por 7 días(93) y de 67 a 79% durante 10 días.(94) Por ejemplo en dos estudios doble ciego multicéntricos en Estados Unidos encontraron niveles muy bajos de erradicación con la administración de la triple terapia convencional, siendo del 77% en ambos.(94)(95)

Además dos meta-análisis incluyendo más de 53,000 pacientes encontraron un porcentaje de erradicación menor al 80%, concluyendo como hemos mencionado anteriormente que los niveles de erradicación de *H. pylori* a nivel mundial y en especial en los países occidentales con el uso de esta terapia han disminuido a niveles inaceptables.(96)(97)

La resistencia a los agentes antimicrobianos se ve aumentada por su uso indiscriminado y la resistencia a claritromicina es debido al incremento en su administración para las infecciones del tracto respiratorio superior.(35)(98) Se ha demostrado que la resistencia antimicrobiana es la mayor responsable de los porcentajes actuales de erradicación con el uso de la triple terapia convencional.(17)(99) Un meta análisis demostró hasta una disminución del 60% en el porcentaje de erradicación de *H. pylori* con la triple terapia convencional si la resistencia a la claritromicina se encontraba presente.(17)(100)

De acuerdo al reporte del consenso de Maastricht III, la triple terapia convencional con un inhibidor de bomba de protones, amoxicilina y claritromicina continua siendo la primera opción de tratamiento para erradicación de *H. pylori* en poblaciones con una resistencia a la claritromicina menor al 15-20%. Sin embargo, en poblaciones con resistencia al metronidazol menor al 40% es preferible el uso de la triple terapia convencional con un inhibidor de bomba de protones, claritromicina y metronidazol.(7)

La duración del régimen con la triple terapia convencional ha sido motivo de debate durante los últimos años y se han realizado diferentes estudios para determinar cual régimen resulta más efectivo para la erradicación de *H. pylori*.(25) Un estudio comparativo entre el uso de 7 y 10 días de duración de triple terapia convencional en Estados Unidos demostró diferencias favoreciendo la terapia por 10 días.(94) Otro estudio en Europa no encontró diferencias entre el uso de triple terapia convencional durante 1 o 2 semanas.(101) Sin embargo una revisión de estudios controlados sugiere que el tratamiento por 14 días es superior que su administración por 7 días,(14) y actualmente en Estados Unidos se recomienda utilizar la triple terapia convencional por lo menos durante 10 días.(25)

Terapia Secuencial

Una terapia innovadora que ha sido postulada como una alternativa para la triple terapia convencional, es la denominada terapia secuencial. Aunque todos los medicamentos utilizados en ésta son conocidos y poseen indicación aprobada para la erradicación de *H. pylori*; lo innovador se encuentra en su esquema de administración.(28)

La terapia secuencial consiste en administrar un inhibidor de bomba de protones y amoxicilina 1 g, ambos dos veces al día, durante 5 días y seguido por una triple terapia conformada por un inhibidor de bomba de protones, claritromicina 500 mg, y metronidazol o tinidazol 500 mg, todos dos veces al día, por los restantes 5 días.(102)

Existen diferentes estudios que han administrado la terapia secuencial incluyendo diferentes tipos de inhibidores de bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol o esomeprazol), demostrando que existe una equivalencia confirmada con cada uno de ellos en los porcentajes de erradicación exitosos encontrados.(102)(24)

Era previamente conocido que la eficacia de la triple terapia convencional es inversamente proporcional a la densidad bacteriana, obteniendo mayores porcentajes de erradicación en aquellos pacientes con una densidad bacteriana baja en el estómago.(103)(104) Por lo cual, la terapia dual inicial con amoxicilina durante los primeros 5 días de la terapia secuencial tiene como objetivo disminuir la densidad bacteriana en el estómago para mejorar la eficacia de la triple terapia de corta duración subsecuente.(102)(105)

Lo anterior sugiere que la primera parte del tratamiento actúa como una fase de inducción que amplifica la eficacia de la segunda fase de la terapia que contiene claritromicina y metronidazol.(106) Durante estos 5 primeros días con la administración de amoxicilina y un inhibidor de bomba de protones existe una marcada reducción de *H. pylori* y hasta una erradicación en por lo menos un 50% de los pacientes.(102)(107)

Además se ha sugerido otra ventaja esencial de la fase inicial con amoxicilina:(102) está demostrado que regímenes que contienen amoxicilina previenen la selección de resistencia secundaria a claritromicina.(108) Actualmente se conoce que la bacteria puede producir canales de flujo de salida para claritromicina, lo cual transfiere rápidamente el antibiótico fuera de la célula bacteriana, previniendo la unión de la claritromicina al ribosoma.(109)(110)(111) Debido a que la amoxicilina actúa debilitando la pared bacteriana, la fase inicial del tratamiento puede prevenir el apareamiento de estos canales de flujo de salida para claritromicina y aumentar la eficacia de la segunda fase de la terapia secuencial.(108)(111)

La administración de forma secuencial de antibióticos no es generalmente recomendada por la preocupación a promover la resistencia bacteriana. Sin embargo, la terapia dual usada en el inicio de la terapia secuencial utiliza un antibiótico al cual rara vez presenta resistencia *H. pylori*, con lo cual el resultado final debe ser la erradicación de la infección o una marcada reducción de la densidad bacteriana, haciendo la presencia de una población pequeña preexistente de microorganismos resistentes muy poco probable.(112)

Se han desarrollado varios estudios intentando evaluar la eficacia de la terapia secuencial; la mayor parte han sido desarrollados en Italia, incluyendo pacientes con ulcera péptica y enfermedad no ulcerosa, esquemas similares y con modificaciones menores en cuanto al tipo de inhibidor de bomba de protones y nitroimidazol utilizado. De los 25 estudios incluidos, con un total de 2,482 pacientes un porcentaje de erradicación por intención a tratar fue del 91.3%.(28)

Además, la terapia secuencial ha sido denominada equivalente a la triple terapia convencional por 7 a 14 días como tratamiento de primera línea en las Guías Italianas actualizadas del manejo de *Helicobacter pylori*.(13) Algunos estudios presentados recientemente fuera de Italia han sido:

Un estudio en Tailandia confirmó el elevado porcentaje de erradicación de la terapia secuencial (96%). Sin embargo el estudio de Sanchez Delgado y cols, llevado a cabo en España obtuvo un porcentaje de erradicación de solamente el 84%.(30) Además similares resultados han sido reportados en Taiwán, con el 89% de porcentaje de erradicación.(113) Otro estudio aleatorizado realizado en Panamá comparó en 158 pacientes la terapia secuencial y la triple terapia convencional con claritromicina por 10 días. No se encontraron diferencias en los porcentajes de erradicación con el uso de ambas terapias (87.8% vs 85.5% respectivamente).(114)

De forma similar, Kalach y cols, no pudieron encontrar diferencias entre ambos regímenes en un estudio llevado a cabo en Francia con niños: 85% terapia secuencial vs 80% triple terapia convencional (conformada por claritromicina o metronidazol dependiendo de la prueba de susceptibilidad).(115) Además un estudio reciente en Korea no logró demostrar diferencia significativa en porcentajes de erradicación entre la terapia secuencial y triple terapia convencional por 7 días, siendo 77.9% y 71.6% respectivamente.(116)

Por lo tanto la validación de este régimen terapéutico en diferentes áreas geográficas es mandatorio antes de ser recomendado mundialmente para la práctica clínica. Debido a que el patrón de resistencia antimicrobiana varía geográficamente, es esencial evaluar la utilidad de la terapia secuencial contra cepas resistentes a claritromicina en otros países.(28)

Duración del tratamiento

Paoluzi y cols, evaluaron la eficacia y tolerancia de la terapia secuencial comparando entre una duración de 8 y 10 días de tratamiento. Los porcentajes de erradicación obtenidos con el tratamiento por 10 días y 8 días fueron 86% y 83% respectivamente, siendo una diferencia estadística no significativa. Sin embargo, la terapia secuencial durante 8 días fue mejor tolerada que el esquema por 10 días.(117) Deben realizarse más estudios con el régimen acortado a 8 días antes de poder recomendar su utilización en la práctica clínica.

Un estudio realizado por Ping I. y cols, evaluó si la prolongación de la terapia secuencial por 14 días mejoraba los resultados de erradicación de $\geq 95\%$. Un total de 123 pacientes recibieron por 7 días esomeprazol y amoxicilina cada 12 horas, seguidos por 7 días con esomeprazol, claritromicina y metronidazol cada 12 horas. El porcentaje de erradicación fue del 93.9% en análisis por intención a tratar. Efectos adversos fueron experimentados por el 21.1% de los pacientes; y la adherencia al tratamiento fue del 90%. En conclusión la extensión de la terapia secuencial durante 14 días no resultó en una mejoría en el porcentaje de erradicación.(118)

Dispepsia No Ulcerosa

Además algunos estudios sugieren que el porcentaje de erradicación después de la administración de la triple terapia convencional en pacientes con dispepsia no ulcerosa tiende a ser más bajos que en los pacientes con úlcera péptica.(119)(120)(121) En cambio con la terapia secuencial los porcentajes de erradicación fueron similares en pacientes con dispepsia no ulcerosa y en pacientes con úlcera péptica.(122)(123)(124)(125)(19) En la meta-análisis realizada por Gatta y cols, 652 pacientes con dispepsia no ulcerativa fueron tratados con terapia secuencial y 642 con la triple terapia convencional por 7 días. El porcentaje de erradicación fue de 92.2% y 73.8% respectivamente, con una diferencia del 18.4%. Mientras que 320 pacientes con dispepsia no ulcerativa fueron tratados con terapia secuencial vs 323 pacientes con la triple terapia convencional por 10 días. El porcentaje de erradicación fue del 92.8% y 76.2% respectivamente, con una diferencia del 16.6%.(27)

Úlcera Péptica

En comparación, 321 pacientes con úlcera péptica fueron tratados con terapia secuencial y 344 pacientes con la triple terapia convencional por 7 días. El porcentaje de erradicación fue de 96% y 78.8% respectivamente, con una diferencia del 17.2%. Además 63 pacientes con úlcera péptica fueron tratados con terapia secuencial vs 66 pacientes con triple terapia convencional por 10 días. El porcentaje de erradicación fue 90.5% y 95.5% respectivamente, con una diferencia en la erradicación de -5%.(27)

CagA

Se ha demostrado la importancia del estatus CagA para la eficacia del tratamiento antibiótico.(126)(127) Broutet y cols, documentaron que la infección por cepas con CagA positivo es un buen marcador para evaluar si la terapia será exitosa. Sin embargo la terapia secuencial no fue afectada por la presencia del gen CagA.(102)(23)(124)(26)(128) Además algunos autores han observado que la terapia secuencial obtiene porcentajes de erradicación elevados en pacientes con alta densidad bacteriana,(22) a diferencia de lo observado en la triple terapia convencional.(129)

Tabaquismo

La terapia secuencial no fue afectada por el tabaquismo(102)(23)(123), lo cual contrasta con las descripciones previas con otras terapias de erradicación, donde el tabaquismo incrementó el fracaso de los tratamientos para erradicación de *H. pylori*.(130) Sin embargo, Sánchez Delgado y cols encontraron una diferencia en porcentajes de erradicación, con la administración de la terapia secuencial de acuerdo al hábito de tabaquismo. En 88% de pacientes no fumadores fue erradicada la infección comparado con el 74% de pacientes fumadores. A pesar de no encontrar una diferencia estadística significativa, se evidencio una tendencia clara a la disminución de los niveles de erradicación en pacientes fumadores.(30)

Resistencia a Claritromicina

La resistencia a claritromicina reduce la eficacia de la terapia secuencial, pero sin obtener porcentajes de erradicación tan bajos comparado con la triple terapia convencional.(19) Vaira D. y cols, encontraron que la erradicación con la terapia secuencial en pacientes con cepas resistentes a la claritromicina fue del 89% comparado con el 29% obtenido con la triple terapia convencional.(24)

Además en un estudio realizado por Zullo y cols, la terapia secuencial fue mucho más efectiva que la triple terapia convencional erradicando cepas resistentes a claritromicina (78% vs 17%).(19)

En un meta análisis por Jafri y cols, se demostró que el porcentaje de erradicación con la terapia secuencial fue del 82% comparado con el 41% de la triple terapia convencional en pacientes con infección por cepas resistentes a claritromicina.(26) Otro meta análisis realizado por Gatta y cols, encontraron que en pacientes adultos con cepas resistentes a claritromicina, la probabilidad de erradicación con la terapia secuencial fue 10 comparada con la triple terapia convencional.(27)

Resistencia a Nitroimidazoles

En estudios realizados por Zullo y cols, se obtuvo información sobre la erradicación de *H. pylori* posterior a la administración de la terapia secuencial en pacientes con cepas resistentes a metronidazol. En general, la infección fue erradicada en el 96% y solamente en el 78% de pacientes con cepas resistentes a metronidazol posterior a la terapia secuencial y triple terapia convencional respectivamente.(19)(24) Además el meta análisis de Jafri y cols, identificó 130 pacientes con cepas resistentes a metronidazol, con un porcentaje de erradicación del 96% con la terapia secuencial y del 78% con la triple terapia convencional.(26)

Resistencia Dual: Claritromicina y Metronidazol

Algunos autores sugieren no utilizar la terapia secuencial cuando se conoce que la cepa es resistente tanto a claritromicina como metronidazol, ya que en una de las investigaciones pioneras de la terapia secuencial realizada por Varia y cols, *H. pylori* no se erradicó en ninguno de los cuatro pacientes cuando este era resistente a ambos antibióticos, aunque por el pequeño número de pacientes con esta característica que formaron parte de la investigación se necesitarían otros estudios adicionales.(24) Además se ha afirmado que la terapia secuencial no es una buena opción posterior al fracaso terapéutico previo con diferentes terapias para erradicación de *H. pylori*.(112)(131)

Terapia Secuencial vs Triple Terapia Convencional

Eficacia

En un análisis de comparación de datos realizado por Moayyedi, 6 ensayos clínicos con 2146 pacientes compararon la terapia secuencial vs triple terapia convencional administrada por 7 días; siendo la terapia secuencial significativamente más eficaz en todos los ensayos, con un aumento en el porcentaje de erradicación del 18%. Además 4 ensayos clínicos, con 770 pacientes en total, compararon la terapia secuencial vs triple terapia convencional administrada por 10 días; la terapia secuencial fue más eficaz, con un 13% de incremento en el porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori*.(132)

Jafri y cols, analizaron 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon la terapia secuencial vs triple terapia convencional en 2747 pacientes. Los autores demostraron que los porcentajes de erradicación con el uso de la terapia secuencial fue 93.4% en comparación de 76.9% con la triple terapia convencional.(26) Además, Gatta y cols, realizaron una meta-análisis con 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados, incluyendo 3006 pacientes adultos y 3 estudios incluyendo 260 niños y adolescentes. La terapia secuencial una vez más fue mejor en comparación con la triple terapia convencional.(27)

Se realizó un meta-análisis incluyendo 15 ensayos clínicos controlados aleatorizados realizados hasta Mayo 2009 que comparaban ambos regímenes terapéuticos para erradicación de *Helicobacter pylori*.(24)(116)(23)(123)(21)(133)(114)(22)(19)(20)(134) En total 1,657 pacientes recibieron la terapia secuencial, y 1689 la triple terapia convencional. Siendo el primer tratamiento más efectivo que el segundo: 91.7% vs 76.7% en análisis por intención de tratar. La probabilidad en esta comparación fue de 3.16. (28)

En base a lo anterior, se concluye que la terapia secuencial ha sido asociada con mayores porcentajes de erradicación de *H. pylori* comparados con la triple terapia convencional administrada por 7 y 10 días.(28) Los niveles de erradicación con el uso de la terapia secuencial son mayores al 90%, sin embargo una tendencia a una eficacia menor con este régimen se ha observado en estudios recientes realizados en Korea.(133)

Estudios publicados durante 2008 y 2009 fueron menores al 90%, y en algunos casos se reportó porcentajes de erradicación $\leq 80\%$ (116)(133) pero se necesitan mayores estudios en cada área geográfica para evaluar su eficacia actual de forma específica.

Adherencia y tolerancia al tratamiento

En un análisis de comparación de datos realizado por Zullo y cols, no encontraron diferencia en el cumplimiento del tratamiento con ambos regímenes. Además, los efectos adversos requirieron la interrupción del tratamiento en solo 3/1085 pacientes (0.003%) y 9/1280 pacientes (0.007%) recibiendo la terapia secuencial y triple terapia convencional respectivamente.(102) Los 3 efectos adversos más comúnmente reportados con la terapia secuencial y triple terapia convencional son: diarrea, dolor abdominal y glositis.(26)

Además, Jafri y cols, encontraron datos similares de cumplimiento con ambos regímenes, 97.4% con terapia secuencial y 96.8% con triple terapia convencional.(26) Sin embargo, debido a la mayor complejidad de la terapia secuencial, ésta puede estar asociada con una adherencia menor en la práctica clínica. Es importante para los médicos que prescriben la terapia secuencial de resaltar la importancia de completar el tratamiento exactamente como ha sido prescrito y proveer instrucciones adecuadas para ser realizadas por el paciente.(135)

Costos

El costo farmacéutico de la terapia secuencial en Italia es cercano a €30 más caro que la triple terapia convencional por 7 días, pero €34 más barato que la triple terapia convencional por 10 días.(136)(137) En general, en Europa el costo de la terapia secuencial es similar al de la triple terapia convencional, lo que la hace atractiva como una terapia alternativa. En los Estados Unidos, el costo de la terapia secuencial es menor que la triple terapia convencional, debido principalmente al costo de la claritromicina que es usada por un periodo más corto en la terapia secuencial.(138) Además la ventaja económica es fortalecida por la consideración que al utilizar la terapia secuencial como tratamiento de primera línea para erradicación de *H. pylori* se obtiene un 15-20% de mayor erradicación que con la triple terapia convencional administrada por 7 y 10 días.(28)

En algunos países la claritromicina representa el 40% del costo total de la terapia secuencial. Hassan y cols, evidenciaron que se obtuvo porcentajes de erradicación aceptables en pacientes con ulcera péptica disminuyendo a la mitad la dosis de claritromicina, es decir 250 mg cada 12 horas.(137) Similares porcentajes de erradicación fueron observados con este régimen en pacientes con dispepsia no ulcerativa,(136) pero son necesarios más estudios en ambos casos para confirmar la utilidad de la terapia secuencial con bajas dosis de claritromicina.

Vakil y cols, determinaron el costo de la triple terapia convencional vs terapia secuencial, administrando ambas por 10 días. Un total de 300 pacientes fueron incluidos en el estudio, todos los pacientes con fracaso terapéutico recibieron terapias de rescate (dependiendo de la terapia inicial) y 4 semanas posterior fue realizada una prueba de urea espirada para confirmar la erradicación. Todos los pacientes recibieron terapias de rescate hasta que la erradicación de *H. pylori* fue comprobada o no se pudo erradicar bajo ninguna terapia.(37)

Del grupo de la terapia secuencial 10 pacientes recibieron triple terapia con levofloxacina, de los cuales 5 se logró erradicar y los otros 5 pacientes con fracaso terapéutico se les administro triple terapia con rifabutina. El costo total de la triple terapia convencional (€31,582) fue significativamente mayor que el costo total de la terapia secuencial (€22,656) y el costo promedio de cada tratamiento fue de €226 comparado con €161 con la terapia secuencial, concluyendo que la terapia secuencial por 10 días fue más efectiva que la triple terapia convencional administrada por 10 días.(37)

Terapias de erradicación de segunda línea

Una de las opciones preferidas como tratamiento alternativo de primera línea para erradicación de *H. pylori* y como terapia de segunda línea cuando la triple terapia convencional ha fracasado es la cuádruple terapia con bismuto que consiste en un inhibidor de bomba de protones 2 veces al día; tetraciclina, metronidazol y bismuto 4 veces al día durante 7-10 días, ya que ha presentado porcentajes de erradicación similares a la triple terapia convencional.(6)(25)

Un estudio aleatorizado comparó la cuádruple terapia (IBP-bismuto-tetraciclina-metronidazol) durante 7 y 14 días con la triple terapia convencional (IBP-amoxicilina-claritromicina) administrada por 7 días. Los porcentajes de erradicación fueron similares entre la triple terapia convencional (78%) y la cuádruple terapia con bismuto por 7 días (82%) y ambas fueron más

efectivas que la cuádruple terapia con bismuto por 14 días (69%). Lo anterior fue debido a la falta de adherencia de los pacientes (15%) y la presencia más común de efectos adversos moderados y severos (45%) con la cuádruple terapia con bismuto por 14 días. Por lo tanto la administración de la cuádruple terapia con bismuto por 7-10 días es preferida que la administración durante 14 días.(139)

Una meta-análisis realizada no logró encontrar diferencia en el éxito de la erradicación entre la cuádruple terapia con bismuto y triple terapia convencional.(140) Además, un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado en España, demostró que el porcentaje de erradicación entre la triple terapia convencional por 7 días y la cuádruple terapia con bismuto fue similar.(141) Otra meta-análisis evaluó la cuádruple terapia con bismuto y la triple terapia convencional no encontrando diferencias cuando el porcentaje de cepas resistentes a claritromicina fue menor al 15%, pero si el porcentaje era mayor que este se demostró que la cuádruple terapia con bismuto fue mejor significativamente.(142)

Algunas de las desventajas con la cuádruple terapia con bismuto son: 1) Bismuto no se encuentra disponible en todos los países y 2) cantidad de tabletas, complejidad y duración del tratamiento.(6) Mientras tanto la mayor ventaja que este tratamiento es su bajo costo y por lo que puede ser una opción en países donde el costo constituye el principal determinante para el tratamiento. Otra ventaja es que la cuádruple terapia es efectiva en regiones donde la resistencia a la claritromicina es elevada.(25)(143)

Durante los últimos años para mejorar la adherencia del paciente al tratamiento se ha elaborado una única capsula que contiene bismuto, tetraciclina y metronidazol, y de esta manera ha reducido la cantidad de tabletas que son necesarias administrar. Sin embargo aún son necesarias ingerir 3 tabletas 4 veces al día y un inhibidor de bomba de protones 2 veces al día por separado.(144)(145)(146)(147) Pero los resultados son prometedores ya que estudios en Estados Unidos reportan una erradicación de 87,7% y en Europa de 93%.(145)(146)

Una de las terapias de segunda línea con nuevos antibióticos más estudiada es la triple terapia con levofloxacin que consiste en administrar levofloxacin 500 mg, amoxicilina 1 gr y un inhibidor de bomba de protones 2 veces al día.(25)

Dos meta-análisis recientes compararon la cuádruple terapia con bismuto contra la triple terapia con levofloxacina en pacientes que fracasó la triple terapia convencional. Ambos encontraron que la triple terapia con levofloxacina fue mejor tolerada y tuvo mejores porcentajes de erradicación que la cuádruple terapia con bismuto (81% vs. 70% respectivamente).(148)(149) Además se ha demostrado que la triple terapia con levofloxacina durante 10 días es superior a la misma terapia por 7 días,(150) y que el uso de levofloxacina 250 mg 2 veces al día es igualmente de efectivo que la administración de 500 mg 2 vez al día.(25)

Otro de los nuevos antibióticos utilizados para terapias de erradicación de *H. pylori* es la rifabutina, un medicamento utilizado principalmente para las infecciones micobacterianas. La triple terapia con este antibiótico está conformada por: inhibidor de bomba de protones, rifabutina 150 mg y amoxicilina 1 gr, administrados todos 2 veces al día.(25) En estudios recientes se ha determinado un porcentaje de erradicación del 74% en cepas resistentes a metronidazol y claritromicina.(151) Pero en una comparación aleatorizada entre la triple terapia con levofloxacina y rifabutina en pacientes con fracaso de 2 terapias de erradicación previos se determinó una eficacia menor de la triple terapia con rifabutina (45%) a la lograda con levofloxacina (85%).(152)

Además entre las principales desventajas del uso de rifabutina en una triple terapia para erradicación de *H. pylori* se encuentran que es costosa, puede producir mielotoxicidad irreversible, y en la actualidad se considera la piedra angular del tratamiento para *Mycobacterium tuberculosis*, especialmente en pacientes VIH positivos y su amplio uso puede generar cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes.(6)

La triple terapia con furazolidina ha mostrado ser efectiva en pequeños estudios realizados. Está conformada por furazolidina 100-200 mg, amoxicilina 1 gr y un inhibidor de bomba de protones, todos administrados 2 veces al día.(153) La triple terapia basada en furazolidina ha sido menor estudiada comparada con la levofloxacina y la rifabutina. Sin embargo el bajo costo del medicamento hace esta terapia atractiva principalmente en los países en desarrollo, pero se necesitan mayores estudios.(6)(25)

Finalmente, los pacientes alérgicos a la penicilina son un grupo de difícil manejo, con opciones terapéuticas más reducidas, dada la importancia de la amoxicilina como antibiótico clave en la erradicación de *H. pylori*.(25) Para estos pacientes una posibilidad sería una triple terapia que incluya claritromicina, metronidazol e IBP, y en los sitios en donde esté disponible el bismuto otra alternativa puede ser la cuádruple terapia con bismuto, aunque una limitación de éstas del uso de estas dos terapias es el aumento de la resistencia a claritromicina y metronidazol a nivel mundial.(7)(6)(25) Además, una buena opción como rescate ante el fracaso de las terapias anteriores sería una terapia triple durante diez días, cambiando amoxicilina por levofloxacina 2 veces al día, claritromicina 500 mg 2 veces al día y el IBP 2 veces al día.(154)(155)

SISTEMA DE HIPÓTESIS

Hipótesis de Investigación (Hi):

Existe mayor porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* con la administración de la terapia secuencial como tratamiento de primera línea en comparación de la obtenida con el uso de la triple terapia convencional en una población salvadoreña.

Hipótesis Nula (Ho):

No existe mayor porcentaje de erradicación de *Helicobacter pylori* con la administración de la terapia secuencial como tratamiento de primera línea en comparación de la obtenida con el uso de la triple terapia convencional en una población salvadoreña.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego.

(Diseño preprueba-posprueba con grupo control)

Área de Estudio

Clínica El Carmelo, Soyapango. Departamento de San Salvador, El Salvador.

Universo

Pacientes que consultaron para realización de Endoscopia de Tubo Digestivo Superior durante período de Septiembre a Diciembre de 2011 en Clínica El Carmelo.

Muestra

50 pacientes que pertenecen al universo definido anteriormente a los cuales se diagnosticó con infección por *Helicobacter pylori* por medio de estudio histopatológico y/o prueba rápida de ureasa, que cumplieron indicación para su erradicación y demás criterios de inclusión del estudio.

Muestreo

Probabilístico simple.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años y menor o igual a 80 años.
2. Pacientes tanto de sexo masculino y femenino.
3. Pacientes a los cuales se les realiza Endoscopia de Tubo Digestivo Superior en Clínica El Carmelo.
4. Pacientes diagnosticados con infección por *H. pylori* por medio de estudio histopatológico y/o prueba rápida de ureasa.
5. Pacientes infectados por *H. pylori* diagnosticados con gastritis o úlcera péptica.
6. Aceptar consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que han recibido tratamiento previo para erradicación de *H. pylori*.
2. Pacientes con alergia conocida a alguno de los medicamentos a utilizar.
3. Pacientes que hayan recibido tratamiento con inhibidor de bomba de protones, antagonistas de receptores H₂ o preparados de bismuto 2 semanas previas y antibióticos 4 semanas previas al estudio.
4. Pacientes que hayan presentado Sangrado de Tubo Digestivo Superior durante los últimos 12 meses previos.
5. Pacientes con cáncer gástrico avanzado.
6. Pacientes con cirugía gástrica previa.
7. Pacientes con enfermedad o disfunción clínica hepática o renal.
8. Embarazo o lactancia.
9. Pacientes pertenecientes a algún otro estudio.

VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Unidad Medida
Edad	Tiempo de vida de una persona desde su nacimiento.	Llenado de ficha de información personal (anexo 5)	18-29 años 30-39 años 40-49 años 50-59 años 60-79 años
Sexo	Condición orgánica que distingue masculino o femenino en los seres humanos.	Llenado de ficha de información personal (anexo 5)	Masculino Femenino
Tabaquismo	<i>Fumador</i> : Se incluyen tanto los individuos que consumen tabaco de forma habitual como los que lo hacen de forma esporádica. <i>No Fumador</i> : En este grupo se clasifican los sujetos que nunca han tenido una exposición al tabaco de forma activa.	Llenado de ficha de información personal (anexo 5)	Fumador No Fumador
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Presencia de la bacteria <i>Helicobacter pylori</i> evidenciada por estudio histopatológico y/o prueba rápida de ureasa	Reporte histopatológico y lectura de prueba rápida de ureasa	Presencia Ausencia
Indicación para Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	-Gastritis asociada a <i>Helicobacter pylori</i> -Úlcera péptica (úlceras mayores de 5mm de diámetro en mucosa de estómago o duodeno)	Reporte de Endoscopia de Tubo Digestivo Superior/Reporte Histopatológico	Presencia Ausencia
Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	Ausencia de <i>Helicobacter pylori</i> posterior a 4 semanas de tratamiento, evidenciado por medio de la prueba de antígenos en heces.	Realización y lectura de la prueba de antígenos en heces para <i>H. pylori</i>	Positiva Negativa
Fracaso del Tratamiento	Persistencia de <i>Helicobacter pylori</i> posterior a 4 semanas de tratamiento, evidenciado por la prueba de antígenos en heces.	Realización y lectura de la prueba de antígenos en heces para <i>H. Pylori</i>	Positiva Negativa
Adherencia al tratamiento	Ingesta mayor al 90% de los medicamentos prescritos como tratamiento para erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> .	Cita control posterior a los 10 días de tratamiento.	Adherencia al tratamiento: Ingesta $\geq 90\%$ No adherencia al tratamiento: Ingesta $< 90\%$
Efecto Adverso	Cualquier síntoma presentado o exacerbado posterior al inicio de la terapia para erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> .	Cita control posterior a los 10 días de tratamiento.	Presencia Ausencia

Descripción de realización del estudio

Estudio experimental puro o verdadero, que obedece la línea de ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego; realizado en Clínica El Carmelo, en la ciudad de Soyapango, San Salvador; con el objetivo de comparar el efecto de dos esquemas terapéuticos diferentes como tratamiento de primera línea para erradicación de *H. pylori*, administrando terapia secuencial vs triple terapia convencional a una población salvadoreña

En la Clínica El Carmelo los días lunes se realizan Endoscopías de Tubo Digestivo Superior, llevando a cabo un promedio de ± 10 procedimientos semanalmente. Como primer paso, del universo constituido por todos los pacientes que consultan dicho centro asistencial para realización de estudio endoscópico en el periodo previamente establecido, se realizó una selección aleatorizada por medio de un programa computarizado (Random #) para obtener los pacientes que optaron a ser sujetos de investigación. En base a lo anterior cada día lunes se tomó el total de pacientes citados para realización del procedimiento, se dio un número de acuerdo al orden de llegada de cada paciente y se seleccionaron 7 pacientes en base a los primeros siete números brindados por el programa computarizado.

A continuación, se pidió a cada paciente seleccionado de forma aleatorizada el llenado de una ficha de información personal (Anexo 5), se brindó un documento con información sobre la infección por *Helicobacter pylori* y sus implicaciones (Anexo 6); se explicó en qué consiste el estudio y su rol dentro del mismo, y se procedió a la aceptación del consentimiento informado pertinente (Anexo 7). Luego, se realizó a cada paciente la Endoscopia de Tubo Digestivo Superior, tomando 5 muestras de mucosa gástrica: 2 del cuerpo y 2 del antro gástrico para estudio histopatológico y 1 adicional de la región antral para la realización de la prueba rápida de ureasa (Anexo 8).

Para propósito de este estudio se tomaron en cuenta a 50 pacientes como sujetos de investigación que se les realizó la Endoscopia de Tubo Digestivo Superior en la Clínica El Carmelo, siendo pacientes de ambos sexos, entre los 18 y 80 años de edad; con infección por *H. pylori* diagnosticada por estudio histopatológico y/o prueba rápida de ureasa, que cumplieron indicación para erradicación, que no hubieran recibido tratamiento previo, haber aceptado el consentimiento informado y que no cumplieran alguno de los criterios de exclusión descritos anteriormente.

Proceso de distribución y entrega de medicamento

El resultado del estudio histopatológico se entregó una semana posterior a la realización del procedimiento endoscópico. Ese día en la consulta se dio a conocer al paciente la presencia o ausencia de *H. pylori* según los métodos diagnósticos realizados. En caso de comprobarse la infección por la bacteria y cumplir demás criterios, se procedió a la entrega de una etiqueta que lo identifico como paciente perteneciente al estudio.

Se le solicitó su traslado a la farmacia donde cada paciente fue asignado a alguno de los 2 grupos de tratamiento por el encargado de farmacia previamente capacitado, sin que ni el paciente ni el médico conocieran cual sujeto pertenecía a cada grupo, garantizando que el estudio sea doble ciego. El procedimiento para lo anterior fue a través de un sorteo simple utilizando una tómbola que los asignó al grupo A o B.

El grupo control recibió 1 tableta de 30 mg de lanzoprazol, 2 tabletas de 500 mg de amoxicilina y 1 tableta de 500 mg de claritromicina; todos administrados cada 12 horas durante 10 días de tratamiento. En tanto que al grupo experimental se le administró 1 tableta de 30 mg de lanzoprazol y 2 tabletas de 500 mg de amoxicilina cada 12 horas durante 5 días y posteriormente 1 tableta de 30 mg de lanzoprazol, 1 tableta de 500 mg de metronidazol y 1 tableta de 500 mg de claritromicina; todos administrados cada 12 horas durante los últimos 5 días de tratamiento.



Método de recolección de datos

Un día posterior a la finalización del tratamiento, se realizó una cita de control evaluando: 1) la adherencia a la terapia administrada por medio de revisión y conteo exacto de las tabletas restantes en los depósitos entregados y 2) presentación de algún efecto adverso durante una entrevista personalizada.

Finalmente 4 semanas posterior al término del tratamiento se citó al paciente en la Clínica El Carmelo para la recolección de la muestra para la prueba de antígenos en heces evaluando la erradicación de *Helicobacter pylori*. Un día antes de la cita para la toma de la prueba mencionada se realizó una llamada telefónica para confirmar su asistencia, si el paciente no se presentó el día asignado se realizó una nueva llamada telefónica para investigar el motivo de la ausencia y pautar una nueva cita dentro de los 2 días siguientes.

Pérdida de sujetos de investigación

Dentro de los pacientes seleccionados que se distribuyeron en cualquiera de los dos grupos terapéuticos, se consideraron como perdida para el estudio si cumplieron con alguna de las siguientes situaciones:

- Retiro voluntario del estudio
- Paciente que presentó cualquier efecto adverso severo a los medicamentos administrados que le impida continuar formando parte del estudio.
- Incumplimiento de la ingesta del tratamiento establecido a pacientes de cualquiera de los grupos terapéuticos para erradicación de *Helicobacter pylori*.
- No asistencia a la cita para realización de prueba de antígenos de *H. pylori* en heces.
- Asistencia posterior a los 2 días establecidos de la segunda cita programada para realización de prueba de antígenos de *H. pylori* en heces.

Posterior a la recolección de los resultados del estudio se elaboró una documentación del número exacto y la razón específica que originó la perdida de sujetos de investigación. Siendo todos estos datos tomados en cuenta de forma oportuna durante el análisis de los resultados del estudio.

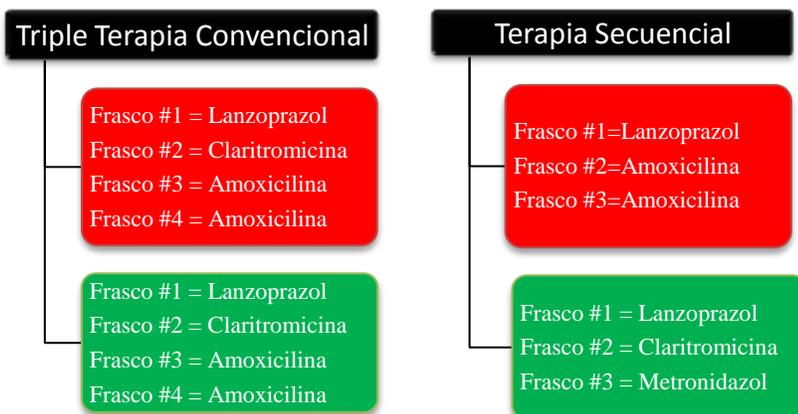
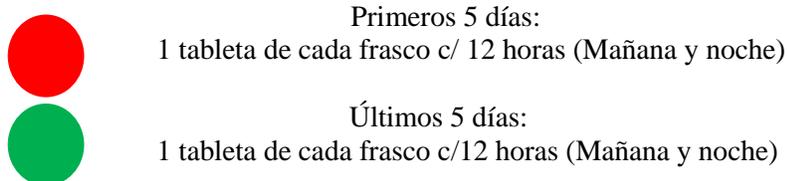
Origen, etiquetado y distribución de los medicamentos

Cabe destacar que en la realización de este estudio se brindó una cobertura total por parte de los investigadores de la prueba de ureasa para diagnóstico de la infección, del tratamiento completo para erradicación de *Helicobacter pylori* y la prueba de antígeno en heces para comprobar su erradicación. El origen de los fármacos administrados proviene de forma parcial de la donación de una casa farmacéutica sin ningún conocimiento de los objetivos de investigación, por tanto sin ninguna intromisión ni existencia de conflicto de interés en el estudio; y la otra parte por medio de la compra sin fines de lucro por parte de los investigadores de la prueba de ureasa, prueba de antígeno en heces y medicamentos necesarios restantes.

De la donación brindada, se obtuvieron todas las tabletas de lanzoprazol, amoxicilina y claritromicina para ambos grupos terapéuticos; tanto a los que se les administró la triple terapia convencional así como la terapia secuencial. Posteriormente se obtuvo por medio de la compra sin fines de lucro el metronidazol, para complementar los medicamentos necesarios para la realización del estudio.

Luego de la adquisición de los fármacos, estos se distribuyeron a cada paciente en pequeños depósitos divididos con la cantidad necesaria para el cumplimiento de 2 etapas con duración de 5 días cada una, y así completar el tratamiento durante 10 días. Los depósitos utilizados para los primeros 5 días se marcaron de color rojo, y los brindados para los últimos 5 días de color verde. Además a todos los pacientes se brindó cada medicamento en un depósito individual, a excepción de amoxicilina que se entregó con las tabletas divididas en 2 depósitos diferentes.

Tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori* durante 10 días



Se anexó una leyenda con la forma de administración, posibles efectos adversos y los cuidados del producto, no incluyendo la identificación del producto para que el paciente desconociera cuales medicamentos y por tanto cual terapia se encontraba recibiendo, garantizando el ciego por parte del paciente.

Transporte de la Muestra

La prueba diagnóstica que se utilizó para comprobar la erradicación de *Helicobacter pylori* fue la prueba de antígeno en heces. El día de la cita pautada, se brindó al paciente un depósito sellado para la obtención de la muestra. Ésta se almacenó y transporto al laboratorio particular el mismo día de la obtención, para el posterior procesamiento de la misma.

Limitantes del estudio

Debido a los costos que éste conlleva para los investigadores no es posible incrementar la cantidad de sujetos de investigación del ensayo clínico. Además solamente se demostró la infección de *Helicobacter pylori* por medio de 2 métodos diagnósticos, en este caso estudio histopatológico y/o prueba rápida de ureasa, a diferencia de otros estudios con mayores recursos económicos donde se logran utilizar hasta 3 o 4 métodos diagnósticos diferentes para evidenciar la infección.

No se cultivó muestras de mucosa gástrica de los participantes del estudio para conocer la resistencia de cada cepa de *H. pylori* encontrada a los diferentes antibióticos, y de esta forma poder evaluar esta variable como un factor predictivo para el éxito en la erradicación de ambos regímenes terapéuticos utilizados.

Finalmente la prueba diagnóstica para comprobar la erradicación de *H. pylori* fue la prueba de antígeno en heces, debido a la no disponibilidad y costos de la prueba de urea espirada. Sin embargo se ha descrito que cuando la prueba de urea espirada no se encuentra disponible, la prueba de antígeno en heces es una opción alternativa que puede utilizarse.

Aspectos Éticos

La presente investigación cumplió los principios éticos de La Declaración de Helsinki promulgados por la Asociación Médica Mundial, el protocolo fue aceptado y aprobado por la Comisión de Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Dr. “José Matías Delgado” y la Dirección de la Clínica Asistencial El Carmelo para su ejecución.

Análisis de los resultados

Los datos obtenidos fueron introducidos a la base de datos del sistema computarizado de SPSS 16.0, por medio del cual se procesó la información.

La variable de porcentaje de erradicación fue analizada por protocolo y por intención de tratar para cada grupo terapéutico. Las variables adherencia al tratamiento, efectos adversos, sexo, edad, tabaquismo e indicación para erradicación fueron procesadas y analizadas por el **Test exacto de Fisher** y el **Test de Student**, $p < .05$ fue considerada no significativa.

Los resultados se tabularon, analizaron y presentaron acorde a los objetivos específicos planteados anteriormente en el presente documento.

RESULTADOS

Un total de 63 pacientes se preseleccionados para participar en el estudio, se realizo un descarte inicial de 8 pacientes por los siguientes motivos: tratamiento previo para la erradicación de *H. pylori* (4 pacientes), historia previa comprobada de alergia a penicilina (3 pacientes) y antecedente de cirugía gástrica previa (1 paciente). El grupo final de 55 pacientes a los cuales se les realizó Endoscopia de Tubo Digestivo Superior, y doble prueba diagnóstica para comprobación de infección por *H. pylori*: prueba rápida de ureasa y estudio histopatológico. En base a lo anterior 5 pacientes adicionales fueron descartados para formar parte del estudio por la ausencia demostrada de infección.

50 sujetos de investigación se enrolaron, demostrando en todos ellos infección (100% de resultados positivos para estudio histopatológico y 88% para la prueba rápida de ureasa). 25 sujetos se asignados de forma aleatoria para la administración de una de las 2 terapias en estudio. Se presento durante el estudio una pérdida del 10% de sujetos por los siguientes motivos: ausencia a cita control para confirmar erradicación (2 pacientes) e incumplimiento de la ingesta del tratamiento establecido (3 pacientes).

Finalmente se conto con el análisis de 45 pacientes apegados al protocolo, distribuidos de la siguiente manera: 22 pacientes pertenecientes al grupo tratado mediante triple terapia convencional y 23 pacientes tratados mediante la administración de terapia secuencial. (Figura 1)

La edad promedio de la población aleatorizada fue de ± 50.28 años (18-80 años), estando conformada por 12(24%) pacientes de sexo masculino, 38(76%) pacientes del sexo femenino y destacando el consumo de tabaco del 14% (7/50 pacientes) de la población. Los datos socio demográficos y clínicos de los pacientes tratados en cada grupo terapéutico son descritos en la Tabla 1. Se realizó análisis de prueba T (edad) y Test exacto de Fisher (sexo, tabaquismo e indicación para erradicación), sin evidenciar diferencia estadística significativa ($p = > 0.05$) haciéndolos aptos para su posterior comparación.

Tabla 1. Características de pacientes asignados de forma aleatoria al estudio

Parámetros	Triple Terapia Convencional	Terapia Secuencial	P
# Pacientes	25	25	
Sexo			0.742 ¹
Masculino	5 (20%)	7 (28%)	
Femenino	20 (80%)	18 (72%)	
Edad	±50.06	±50.27	0.805 ²
Tabaquismo	2 (8%)	5 (20%)	0.417 ¹
Indicación para erradicación			0.463 ¹
Gastritis asociada a <i>H. pylori</i>	19 (76%)	22 (88%)	
Úlcera péptica	6 (24%)	3 (12%)	

¹ Test exacto de Fisher. ² Prueba T de student.

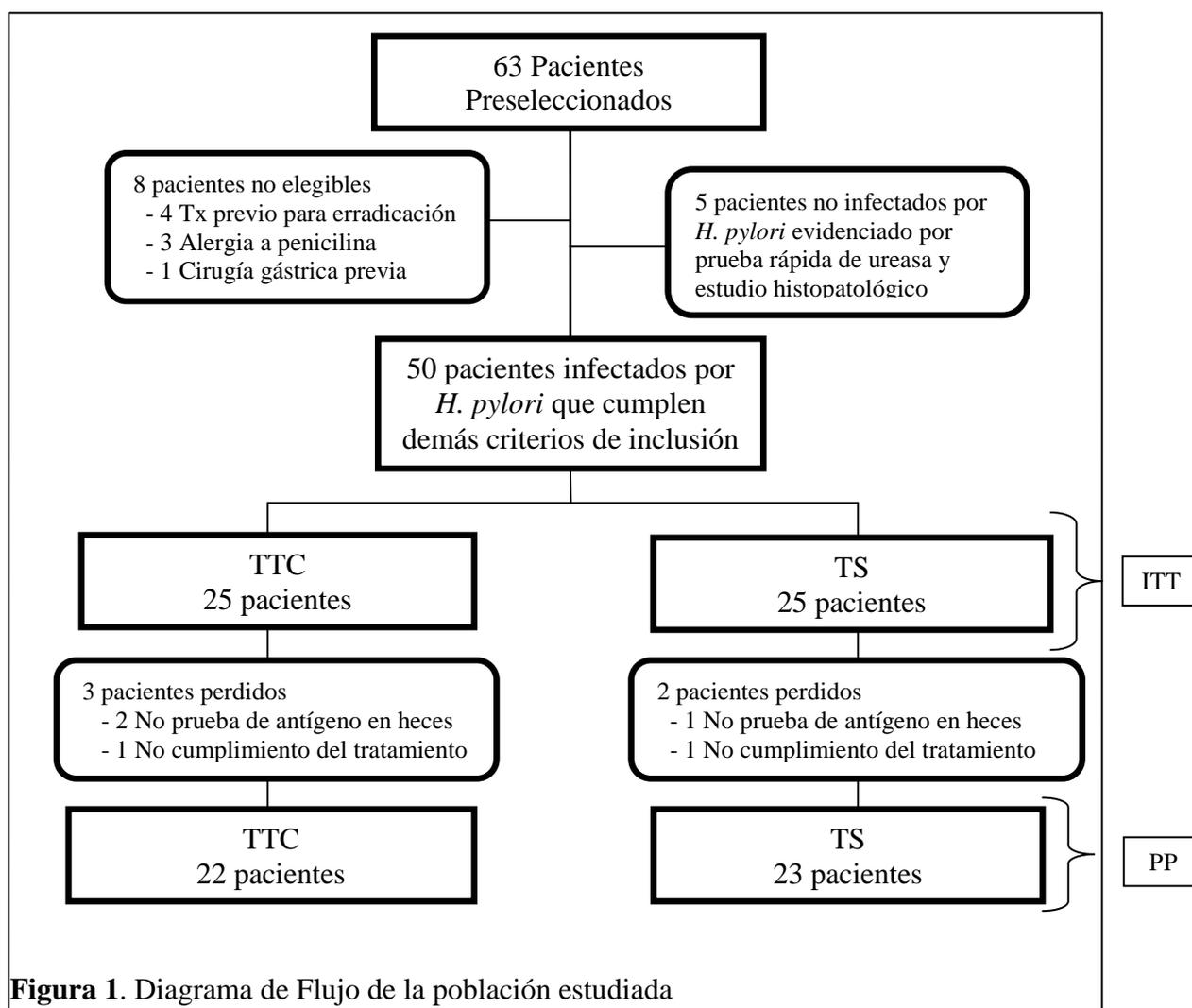


Figura 1. Diagrama de Flujo de la población estudiada

Las indicaciones de referencia más frecuentes para realización de Endoscopia de Tubo Digestivo Superior en la población por intención de tratar fueron Síndrome Dispéptico (28%), Gastritis Crónica (22%) y Reflujo Gastroesofágico (18%). Mientras que los hallazgos endoscópicos más frecuentes fueron Pangastritis eritematosa (44%), Gastritis eritematosa antral (36%) e Incompetencia del EEI (34%). El listado completo de las indicaciones médicas de referencia y los hallazgos endoscópicos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Indicaciones de Referencia y Hallazgos Endoscópicos de población en estudio

Indicación	N (%)
Síndrome Dispéptico	14 (28%)
Gastritis Crónica	11 (22%)
Reflujo Gastroesofágico	9 (18%)
D/C Infección por <i>H. pylori</i>	5 (10%)
Enfermedad Ácido Péptica	4 (8%)
Sospecha de Neoplasia Gástrica	3 (6%)
Sospecha de Cuerpo Extraño	1 (2%)
Familiar con Cáncer Gástrico	1 (2%)
Síndrome Ulceroso	1 (2%)
Epigastralgia	1 (2%)

Hallazgos Endoscópicos	N (%)
Pangastritis eritematosa	22 (44%)
Gastritis eritematosa antral	18 (36%)
Incompetencia del EEI	17 (34%)
Esofagitis GI	16 (32%)
Hernia del Hiato Esofágico	13 (26%)
ERGE	10 (20%)
Gastritis folicular	6 (12%)
Sospecha endoscópica de Esófago de Barret	6 (12%)
Úlceras gástricas	5 (10%)
Duodenitis	3 (6%)
Gastritis erosiva	2 (4%)
Gastritis hemorrágica	2 (4%)
Reflujo duodeno gástrico	2 (4%)
Esófago de Barret	1 (2%)
Varices esofágicas GII	1 (2%)
Esofagitis por Candida	1 (2%)
Úlcera duodenal	1 (2%)
Pólipos gástricos	1 (2%)
Tumor estromal submucoso (GIST) de esófago	1 (2%)

La erradicación se confirmó por la prueba de antígeno en heces 4-6 semanas posterior a la finalización del tratamiento. En 20/22 (90%) se confirmó la erradicación de *H. pylori* y 2/20 (10%) resultaron positivos después del tratamiento y en 19/23 (82%) se confirmó la erradicación de *H. pylori* y 4/23 (18%) resultaron positivos aún posterior al tratamiento.

La comparación de erradicación entre ambas terapias no mostró una diferencia estadística significativa tanto por protocolo (TTC vs TS: 90% vs 82%, $\chi^2(1)=0.67$, $p=0.66$) como por intención de tratar. (TTC vs TS: 80% vs 76%, $\chi^2(1)=0.11$, $p=1.00$). Los porcentajes de erradicación detallados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.
Porcentajes de erradicación de grupos terapéuticos por Protocolo e Intención de Tratar

Régimen Terapéutico	# Pacientes	PP*	ITT*
		N (%)	N (%)
Triple Terapia Convencional	25	20/22 (90)	20/25 (80)
Terapia Secuencial	25	19/23 (82)	19/25 (76)

De acuerdo a la indicación para erradicación de *H. pylori*, de los 22 pacientes sometidos a la triple terapia convencional que completaron el estudio a 16 se diagnosticó con gastritis asociada a *H. pylori*, en 15 (93.75%) se comprobó la erradicación de la bacteria, y solamente en 1 paciente (6.25%) existió fracaso del tratamiento. Además se diagnosticó a 6 pacientes con úlcera péptica, demostrando erradicación de la bacteria en 5 pacientes (83.3%) y en 1 (16.6%) existió fracaso del tratamiento.

De los 23 pacientes asignados al grupo TS, 20 fueron diagnosticados con gastritis asociada a *H. pylori* con erradicación comprobada en 18 pacientes (90%) y 2 pacientes (10%) con fracaso terapéutico. Los 3 pacientes restantes fueron diagnosticados con úlcera péptica, demostrando erradicación en 1 paciente (33.3%) y en 2 (66.6%) la persistencia de la infección posterior al tratamiento. No existió diferencia estadística significativa entre ambas terapias de acuerdo a indicación de erradicación en análisis por protocolo $\chi^2(1)=1.42$, $p=0.28$ e intención de tratar $\chi^2(1)=1.22$, $p=0.463$. Los porcentajes de erradicación por intención de tratar y por protocolo de cada grupo terapéutico de acuerdo a la indicación para erradicación se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. **Porcentajes de erradicación por protocolo e intención de tratar en ambos grupos terapéuticos por indicación de erradicación de *H. pylori***

Indicación para Erradicación de <i>H. pylori</i>	PP	ITT
Gastritis asociada a <i>H. pylori</i>		
Triple Terapia Convencional	15/16 (93.75%)	15/19 (78.9%)
Terapia Secuencial	18/20 (90%)	18/22 (81.8%)
Úlcera péptica		
Triple Terapia Convencional	5/6 (83.3%)	5/6 (83.3%)
Terapia Secuencial	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)
Test exacto de Fisher	P = 0.28	P = 0.463

En cuanto a la adherencia al tratamiento más del 95% de los pacientes que completaron el estudio tomaron todos los medicamentos prescritos, a excepción de 1 paciente asignado a la terapia secuencial quien solamente cumplió con 8 días de tratamiento (80%). No se encontró diferencia estadística significativa ($p= 1.00$) sobre la adherencia del paciente a la triple terapia convencional o terapia secuencial.

Los efectos adversos estuvieron en 38/45 pacientes (84.4%) de la población tratada por protocolo presentaron uno o más efectos adversos: 19 pacientes (86.36%) con la triple terapia convencional y 19 pacientes (82.60%) con la terapia secuencial. Los efectos adversos más comunes en ambos grupos terapéuticos fueron el sabor metálico con una frecuencia de 49.9% con la triple terapia convencional y 56.5% con la terapia secuencial y náuseas con una frecuencia de 31.8% y 52.2% respectivamente. Ningún paciente enrolado en el estudio refirió efectos adversos severos.

No hay asociación entre el grupo terapéutico y la ausencia o presencia de alguno de los siguientes efectos adversos: sabor metálico, náuseas, cefalea, dolor abdominal, mareos, diarrea, vómitos y anorexia. A excepción del efecto adverso “otros” (sueño, insomnio, reacción alérgica cutánea y debilidad) que su presencia fue mayor al administrar la triple terapia convencional comparado con terapia secuencial, encontrando una diferencia estadística significativa ($p = 0.049$). Todos los efectos adversos presentados con ambos grupos terapéuticos fueron autolimitados desapareciendo posterior a la finalización del tratamiento. Tabla 5

Tabla 5. Presentación de efectos adversos en ambos grupos terapéuticos

Efecto Adverso	Triple Terapia Convencional n= 22	Terapia Secuencial n= 23	Pacientes n= 45	Test exacto de Fisher
Sabor metálico	9 (40.9%)	13 (56.5%)	22 (48.9%)	.376
Nauseas	7 (31.8%)	12 (52.2%)	19 (42.2%)	.231
Cefalea	5 (22.7%)	9 (39.1%)	14 (31.1%)	.337
Dolor Abdominal	5 (22.7%)	8 (34.8%)	13 (28.9%)	.514
Mareos	4(18.2%)	4(17.4%)	8(17.8%)	1.0
Diarrea	6(27.3%)	2(8.7%)	8(17.8%)	.135
Vómitos	2(9.1%)	2(8.7%)	4(8.9%)	1.0
Anorexia	1(4.5%)	1(4.3%)	2(4.4%)	1.0
Otros	4 (18.2%)	0 (0%)	4(8.9%)	0.049
Ninguno	3(13.6%)	4(17.4%)	7(15.6%)	1.0
Total	19(86.3%)	19(82.6%)	38(84.4%)	

DISCUSIÓN

En la actualidad la terapia de primera línea para erradicación de *H. pylori* continúa siendo la triple terapia convencional conformada por un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina, amoxicilina o metronidazol en esquemas que van de 10 a 14 días.(7)(12)(13) La evidencia actual demuestra que el porcentaje de erradicación con el pasar del tiempo ha disminuido alcanzando porcentajes actuales entre el 70% al 80%,(12)(14) lo que ha planteado la necesidad de implementar una terapia de primera línea que posea un porcentaje de erradicación más cercano al 100%.(15)

La resistencia bacteriana se ha identificado como uno de los factores principales del fracaso en la erradicación,(17) los niveles de resistencia a nivel mundial a claritromicina y metronidazol son de aproximadamente 25% y 40-80% respectivamente(3), siendo estos responsables de un 60% del fracaso de la terapia actual.(117)

En la última década se inicia el estudio de una nueva terapia para erradicación de *H. pylori* principalmente en Europa, demostrando mayores porcentajes de erradicación, similitud de efectos adversos y menor costo que la triple terapia convencional.(2) La denominada terapia secuencial que incluye medicamentos conocidos en el tratamiento de erradicación pero siendo administrados mediante un esquema innovador.(28)

En este estudio la prevalencia de infección fue del 90.9% y todos los pacientes que fueron enrolados al estudio presentaron prueba rápida de ureasa y/o estudio histopatológico positivo. Ambos grupos terapéuticos fueron comparables no mostrando diferencia en cuanto a sexo, edad, tabaquismo e indicación para erradicación.

El objetivo principal fue comparar la probabilidad de erradicar *H. pylori* al administrar la triple terapia convencional y terapia secuencial, los resultados obtenidos fueron para terapia secuencial de 82% por protocolo y del 76% por intención de tratar, mientras que para la triple terapia convencional obtuvo 90% y 80% respectivamente.

Los resultados de este estudio con la administración de la terapia secuencial (82%-76%) no son tan avalladores como los reportados por estudios europeos, que muestran un mayor éxito en la erradicación (>90%).(156) Además los datos obtenidos a la administrar la triple terapia convencional en los estudios europeos (77% - 79%) advierte cifras menores de éxito en la erradicación en comparación con el estudio en cuestión (90% - 80%).

La evidencia de porcentajes de erradicación más bajos con la terapia secuencial es respaldada por estudios recientes: Sánchez Delgado y cols. en España encontraron un porcentaje de erradicación con la administración de terapia secuencial del 84%(30) y de forma similar Wu y cols. en Taiwán reportan un porcentaje de erradicación del 89%.(113) Además la similitud de los porcentajes de erradicación entre ambas terapias ha sido reportado por Kalach y cols en Francia en donde no pudiendo demostrar diferencias estadísticamente significativas entre la terapia secuencial y la triple terapia convencional en esquemas terapéuticos de 7 días en niños: 85% vs. 80% respectivamente.(115) Parks y cols. en un estudio reciente en Korea tampoco pudo encontrar diferencia significativa en los porcentajes de erradicación 77.9% vs. 71.6%.(116)

En el escenario clínico Latinoamericano el presente estudio confirma los datos preliminares obtenidos por Ruiz-Obaldía y cols. en un estudio aleatorizado de similares características llevado a cabo en Panamá, en donde se compararon las terapias en cuestión durante 10 días no reportando diferencias en los porcentajes de erradicación, siendo de 87.8% para la terapia secuencial vs. 85.5% para la terapia convencional.(114)

Otro estudio publicado recientemente, en el que se aleatorizaron 1463 participantes de 6 países latinoamericanos (Chile, Colombia, Costa Rica, Honduras, Nicaragua, México) comparo la triple terapia convencional durante 14 días con terapia concomitante por 5 días y terapia secuencial por 10 días, encontrando porcentajes de erradicación por intención de tratar de 82.2%, 73.6% y 76.5% respectivamente. La diferencia entre la triple terapia convencional y terapia secuencial no fue estadísticamente significativa ($p=0.04$) en el nivel $p=0.025$, pero la cercanía estadística significativa de la prueba de dos colas sugirió que la terapia secuencial no fue tan efectiva como la triple terapia convencional.(156)

La importancia del estudio en cuestión se basa en demostrar que la terapia secuencial no puede ser recomendada en la práctica clínica de forma generalizada sin una validación previa en otras poblaciones con características diferentes. Uno de los puntos primordiales que puede explicar esta discrepancia puede radicar en la variación geográfica del patrón de resistencia antimicrobiana.(156)

En el Salvador, la resistencia de las cepas aisladas de *H. pylori* a claritromicina es baja o nula (0%) mientras que la prevalencia de resistencia a metronidazol es mayor ($\pm 80\%$)(18) en contraste a los datos reportados en Europa 10-20% y 33% respectivamente. El patrón de resistencia a claritromicina constituye el principal determinante en la efectividad de la erradicación de *H. pylori* con la triple terapia convencional (IBP-amoxicilina-claritromicina)(17)(33) y ésta continúa siendo la primera opción de tratamiento en poblaciones con una resistencia a la claritromicina menor al 15-20%.(7)

Un mayor éxito en la erradicación con la administración de la triple terapia convencional (IBP-amoxicilina-claritromicina) es esperado si la prevalencia de resistencia a claritromicina en la población estudiada es baja o nula. Mientras que una alta prevalencia de resistencia a metronidazol en dicha población sería una explicación menos certera del porcentaje de erradicación bajo resultante de la terapia secuencial comparado con los datos obtenidos en estudios realizados en Europa.(156)

En años recientes la utilización de claritromicina en El Salvador ha sido menor comparado con países desarrollados debido a su alto costo y su inexistencia dentro del cuadro básico de medicamentos del sistema público de salud. Sin embargo ha sido agregada recientemente en la 10ª versión del Listado Oficial de Medicamentos del Ministerio de Salud bajo diferentes indicaciones aprobadas entre las que se encuentra el tratamiento para la erradicación de *H. pylori*.(36) Lo que en un futuro podría representar la aparición de niveles de resistencia similares a los reportados en Europa lo que impactaría en la efectividad de la triple terapia convencional.

La mayor parte de los estudios publicados no determinan la resistencia a claritromicina y nitroimidazoles, por lo cual existe una información insuficiente para realmente juzgar un régimen antimicrobiano acorde a la aplicabilidad para una población con alta o baja resistencia antimicrobiana. Aunque muchas veces estos niveles de resistencia evidenciados in vitro no resultan extrapolables en la práctica clínica, como se ha logrado evidenciar con la resistencia a metronidazol, sin embargo los métodos de detección para resistencia a claritromicina son seguros y su importancia clínica ha sido comprobada.(7)(28)

Zullo y cols, demostraron que la terapia secuencial fue mucho más efectiva que la triple terapia convencional erradicando cepas resistentes a claritromicina (78% vs 17% respectivamente). Además, la infección fue erradicada en el 96% y 78% de pacientes con cepas resistentes a metronidazol respectivamente.(19) Jafri y cols, realizaron meta-análisis mostrando que el porcentaje de erradicación con la terapia secuencial fue de 82% y de 41% con la triple terapia convencional en pacientes infectados por cepas resistentes a claritromicina. En pacientes con cepas resistentes a metronidazol la erradicación fue del 96% con la terapia secuencial y del 78% con la triple terapia convencional.(26)

La resistencia a claritromicina y/o metronidazol de las cepas aisladas de *H. pylori* produciría disminución del éxito en la erradicación para ambas terapias, aunque con mayor disminución de la efectividad de la triple terapia convencional.(19)(26)(27) Pero estudios realizados en Latinoamérica que comparen la terapia secuencial con triple terapia convencional incluyendo datos sobre resistencia antimicrobiana son muy escasos.

En el año 2001 se realizó en El Salvador con ayuda de la universidad de Washington un estudio pre experimental conformado por una población de 11 pacientes con diagnóstico de gastritis e infección por *H. pylori*, a los cuales se les administró la triple terapia convencional (IBP-amoxicilina-claritromicina), este estudio obtuvo un porcentaje de erradicación del 100%, reporto resistencias antimicrobianas a claritromicina del 0% y a metronidazol del 66.6%, bajo estos hallazgos deberían realizarse estudios clínicos controlados poblacionales en Latinoamérica o países con resistencia antimicrobiana similar a las expuestas que permitieran demostrar la efectividad de ambas terapias.

En cuanto la indicación de erradicación (úlceras pépticas vs dispepsia no ulcerosa) el estudio actual no reportó diferencia estadística significativa en porcentajes de erradicación por protocolo e intención de tratar. Los datos anteriores se contraponen a los estudios que sugieren que el porcentaje de erradicación después de la administración de la triple terapia convencional en pacientes con dispepsia no ulcerosa tiende a ser más bajo que en pacientes con úlcera péptica,(119)(120)(121) mientras que los porcentajes de erradicación con la terapia secuencial no se ven afectados por esta variable.(122)(123)(125)(19)

Gatta y cols, realizaron meta-análisis comparando en pacientes con dispepsia no ulcerativa la terapia secuencial con la triple terapia convencional durante 10 días obteniendo porcentajes de erradicación de 92.8% y 76.2% respectivamente. Mientras que los pacientes con úlcera péptica los porcentajes de erradicación fueron de 90.5% para terapia secuencial y 95.5% para triple terapia convencional.(27)

La triple terapia convencional y la terapia secuencial no mostraron diferencias significativas en adherencia al tratamiento en el presente estudio. El 90% de los pacientes se adhirió firmemente al protocolo retornando a sus citas control y tomando la cantidad de tabletas prescritas, solamente existió una pérdida del 10% de sujetos de investigación. En los estudios realizados tampoco se ha evidenciado una diferencia en la adherencia al tratamiento entre ambas terapias.(26)(102)

Además ninguno de los dos tratamientos demostró presentar más o menos efectos adversos, con una presentación en 85% de sujetos de ambos grupos terapéuticos, siendo éste un porcentaje mayor que los reportados por otros estudios; (2)(27) esta diferencia notable pudo estar influenciada por la importancia y el seguimiento dado a este aspecto en la cita control posterior a la finalización del tratamiento. Cabe destacar que otros estudios no cuentan con una cita control hasta el momento de la prueba para confirmar la erradicación, dando así una menor relevancia a este aspecto que resulta determinante para el cumplimiento del tratamiento, siendo un factor con alto impacto en la erradicación.

Dentro de la categoría “otros” (sueño, insomnio, reacción alérgica cutánea y debilidad generalizada) en efectos adversos el grupo de la triple terapia convencional presentó una mayor frecuencia estadísticamente significativa comparado con la terapia secuencial, siendo explicable por la presentación de cada uno de los síntomas por un solo paciente del grupo de la triple terapia convencional y ningún paciente con la terapia secuencial.

CONCLUSIONES

- La edad media de la población aleatorizada fue de ± 50.2 años, conformado por un 76% de pacientes del sexo femenino y 24% del sexo masculino; destacando la presencia de consumo del tabaco en un 14% de la población estudiada.
- Las indicaciones de referencia médica más frecuentes para realización de Endoscopia de Tubo Digestivo Superior en la población en estudio fueron Síndrome Dispéptico (28%), Gastritis Crónica (22%) y Reflujo Gastroesofágico (18%).
- Los principales hallazgos endoscópicos encontrados en la población en estudio fueron Pangastritis eritematosa (44%), Gastritis eritematosa antral (36%) e Incompetencia del EEI (34%).
- La principal indicación para erradicación en los pacientes infectados por *H. pylori* fue gastritis crónica.
- No existió diferencia significativa del porcentaje de erradicación entre ambas terapias en pacientes con úlcera péptica o gastritis asociada a *H. pylori*.
- Los porcentajes de erradicación de *H.pylori* entre terapia secuencial y triple terapia convencional no mostraron una diferencia estadística significativa tanto en análisis por protocolo como por intención de tratar.
- La administración de Triple Terapia Convencional o Terapia Secuencial no mostro diferencias significativas en la adherencia al tratamiento por 10 días en los pacientes infectados por *H. pylori*.
- No se encontraron diferencia significativa en cuanto a efectos adversos a la administración de Triple Terapia Convencional o Terapia Secuencial durante 10 días en la población en estudio.

RECOMENDACIONES

- Existe la necesidad de realizar estudios en diferentes regiones, principalmente países en desarrollo, que comparen la erradicación de *H. pylori* administrando ambas terapias e incluyendo datos sobre la resistencia antimicrobiana a metronidazol y claritromicina.
- Realizar un estudio comparativo sobre el costo económico de la triple terapia convencional y la terapia secuencial para la población salvadoreña.
- Se recomienda un nuevo estudio con características poblacionales similares pero con un número mayor de sujetos de investigación, con el fin de tener mayor validez estadística.

ANEXOS

Anexo 1

Metronidazol

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

Mecanismo de acción

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

Indicaciones Terapéuticas

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

Restricciones Generales

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

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

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

Efectos adversos

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

Interacciones Medicamentosas

Se han reportado distintas reacciones adversas con los siguientes medicamentos:

Disulfiram: Se han reportado reacciones psicóticas en pacientes que usaron metronidazol y disulfiram concomitantemente. Alcohol: Las bebidas alcohólicas y los fármacos que contienen alcohol no deben ser consumidas durante la terapia con metronidazol y por lo menos un día después de finalizado el tratamiento, debido a que existe la posibilidad de una reacción parecida a la del disulfiram. Terapia anticoagulante oral: Potenciación del efecto anticoagulante e incremento del riesgo hemorrágico causado por la disminución del catabolismo hepático. Litio: Los niveles plasmáticos de litio se pueden incrementar por el metronidazol. Ciclosporina: Riesgo de elevación de los niveles séricos de ciclosporina.

Dosis recomendada

Tratamiento para erradicación de *Helicobacter Pylori*:

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

Anexo 2

Claritromicina

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

Mecanismo de acción

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

Indicaciones Terapéuticas

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

Restricciones generales

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

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

No se ha establecido la seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo y la lactancia; sin embargo, se conoce que la claritromicina se excreta a través de la leche materna. La claritromicina no debe utilizarse en mujeres embarazadas, en especial durante el primer trimestre, excepto en circunstancias clínicas en las que no haya alternativa terapéutica apropiada. Por último se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática.

Efectos adversos

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

Interacciones medicamentosas

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

Dosis recomendada

Tratamiento para erradicación de *Helicobacter Pylori*:

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

Anexo 3

Amoxicilina

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

Mecanismo de acción

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

Indicaciones terapéuticas

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

Restricciones generales

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

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

La amoxicilina es un medicamento categoría B durante el embarazo.

Efectos adversos

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

Sin embargo existen otros efectos adversos descritos tales como: diarrea, náuseas, vómitos, anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopenica, agranulocitosis, leucopenia y neutropenia. La mayoría son reversibles al suspender el tratamiento.

Interacciones Medicamentosas

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

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

Dosis Recomendada

Tratamiento para erradicación de *Helicobacter Pylori*:
2 tabletas de 500 mg vía oral cada 12 horas por 7 – 14 días

Anexo 4

Lanzoprazol

La Clasificación Anatómico-Terapéutica-Clínica de los medicamentos refiere que el Lanzoprazol corresponde a la codificación A02BC03: Medicamentos del tracto gastrointestinal y metabolismo, Medicamentos para ulcera péptica y Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico; inhibidores de bomba de protones.

Mecanismo de Acción

El lanzoprazol inhibe la secreción gástrica de ácido. Este fármaco pertenece a la nueva clase de fármacos antisecretores, los benzimidazoles, que suprimen la secreción de ácido al inhibir el sistema enzimático H^+/K^+ ATPasa de las células parietales gástricas. El Lanzoprazol es absorbido a nivel duodenal y pasa a la circulación portal con un importante primer paso hepático. Posteriormente alcanza el estómago vía hiatógena, atraviesa la mucosa y se acumula en el espacio canalicular de la célula parietal. Dentro del canalículo la droga requiere de un medio ácido para su conversión al metabolito activo, que es el que ejerce la acción. Una vez activado el lanzoprazol, éste se une a un residuo de cisteína de la bomba de protones (enzima H^+/K^+ ATPasa) mediante un enlace covalente y de esta forma bloquea en forma permanente la vía final común de la secreción de ácido gástrico.

Restricciones generales

Los Inhibidores de Bomba de Protones están contraindicados en caso de hipersensibilidad conocida al fármaco y debe ser administrado con cautela en pacientes con insuficiencia hepática. Durante el embarazo está catalogado en categoría C y no está recomendado su uso durante la lactancia.

Reacciones Adversas

En general hay escasos reportes de efectos adversos y provienen principalmente de la experiencia en adultos. Se describen diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y cefalea, la mayoría independientes de edad, dosis y duración de tratamiento.

Interacciones medicamentosas

La alteración de la absorción gástrica afecta a ácidos y bases débiles, destacando la disminución de la absorción de ketoconazole, itraconazole, griseofulvina, hierro, vitamina B12 y cefpodoxina, mientras que digoxina y nifedipino aumentan su absorción. La coadministración con otras sustancias que se metabolizan vía citocromo P450 produce la inhibición del complejo enzimático con potencial aumento de los niveles plasmáticos de la droga, lo cual es de especial importancia en drogas con un estrecho margen de seguridad, como lo son la warfarina, el diazepam y la fenitoína.

Dosis Recomendada

Tratamiento para erradicación de *Helicobacter Pylori*:

1 tableta de 20 mg vía oral cada 12 horas por 7 – 14 días

Anexo 5

Ficha informativa del paciente

Fecha: _____

Nombre: _____

Fecha de Nacimiento: ___/___/___ Edad: _____

Sexo: Masculino Femenino

Estado Civil: _____

Nivel Educativo: _____

Dirección: _____

Teléfono casa: _____

Celular: _____

¿Ha fumado o fuma cigarrillos actualmente? Si No

En caso afirmativo, ¿Cuántos cigarrillos al día consume?

Ninguno ≤20 cigarrillos al día >20 cigarrillos al día.

1. Pacientes que han recibido tratamiento previo para erradicación de *H. pylori*:
 Si No
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento con inhibidor de bomba de protones, antagonistas de receptores H2 o preparados de bismuto 2 semanas previas y antibióticos 4 semanas previas al estudio:
 Si No
3. Pacientes que hayan presentado Sangrado de Tubo Digestivo Superior durante los últimos 12 meses previos.
 Si No
4. Pacientes con enfermedad o disfunción clínica hepática o renal.
 Si No
5. Pacientes con cáncer gástrico avanzado o cirugía gástrica previa.
 Si No
6. Pacientes con alergia conocida a alguno de los medicamentos a utilizar.
 Si No

Datos Adicionales:

Diagnóstico de Referencia para Estudio Endoscópico: _____

Diagnóstico Endoscópico: _____

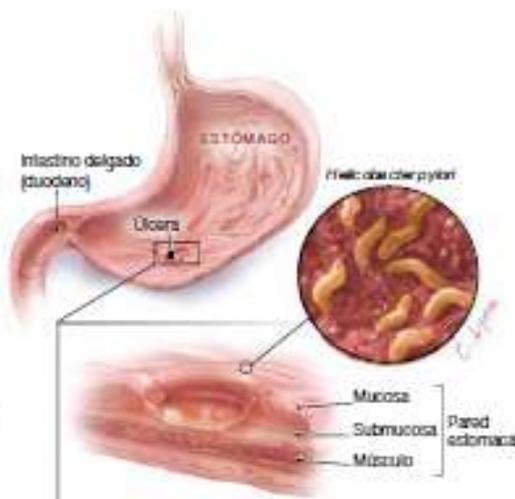
Resultado Prueba de Ureasa: Positiva Negativa

Tiempo de Lectura: 15 min 30 min 60 min 4 hr 24 hr

Diagnóstico Histopatológico:

Helicobacter pylori

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria común que está presente en millones de personas en todo el mundo. En los Estados Unidos, afecta a más del 50% de las personas mayores de 60 años. El *Helicobacter pylori* se encuentra en la mucosa que recubre el estómago. Se sabe que causa entre el 60% y el 80% de las úlceras gástricas (aquellas que se producen en el estómago) y entre el 70% y el 90% de las úlceras duodenales (aquellas que se producen en la primera parte del intestino delgado). El descubrimiento de la relación entre esta bacteria y la enfermedad por úlcera péptica (que se produce en el estómago o el duodeno) por parte del Dr. Barry J. Marshall y el Dr. John R. Warren, ambos de Australia, tuvo lugar en 1983. A raíz de dicho descubrimiento, recibieron el premio Nobel de Fisiología (la forma en que el cuerpo funciona internamente) y de Medicina en 2005. En la actualidad, se sabe que la enfermedad por úlcera péptica no es causada por estrés ni por ingerir alimentos con alto contenido de ácido. A menudo es causada por la bacteria *H. pylori*. Si bien habitualmente la infección se contrae durante la infancia, es posible que no presente ningún problema a lo largo de la vida de una persona. Únicamente entre el 15% y el 20% de las personas que portan esta bacteria presentan síntomas relacionados con una úlcera. Se recomienda el tratamiento solamente para las personas que tienen una úlcera debida a la presencia de la bacteria. Es importante el tratamiento, ya que las personas que tienen úlceras suelen tener problemas recurrentes y la eliminación de la infección por *H. pylori* previene las recaídas. Los pacientes infectados por *H. pylori* son más susceptibles que otros a contraer determinados tipos de cáncer de estómago, por lo que se recomienda realizar pruebas de detección y tratamiento de la infección por *H. pylori* en los pacientes con antecedentes familiares de cáncer gástrico. Este número de JAMA incluye un Comentario acerca de una nueva opción de tratamiento para la bacteria *H. pylori*.



SIGNOS Y SÍNTOMAS DE UNA ÚLCERA PÉPTICA

- Dolor abdominal con acidez, que a menudo se produce con el estómago vacío y se alivia al ingerir alimentos o tomar antiácidos
- Vomitar sangre
- Cansancio debido a anemia (bajo recuento sanguíneo) provocado por la pérdida de sangre que se produce como resultado de una úlcera sangrante
- Heces negras; un signo de hemorragia interna

DIAGNÓSTICO

- Análisis de sangre para identificar una respuesta inmunitaria que compruebe la exposición a la bacteria
- Prueba de urea en el aliento: un compuesto que se forma con la degradación de las proteínas, en este caso, producida por la bacteria *H. pylori*, puede detectarse mediante una prueba de aliento para medir dióxido de carbono marcado especialmente y confirmar la presencia de la bacteria en el cuerpo.
- Endoscopia: examen de la parte interna del estómago y el duodeno con un tubo flexible y delgado que tiene una luz en un extremo y permite al médico ver a través del otro extremo y tomar biopsias (pequeñas porciones de tejido obtenidas a través del tubo). Pueden analizarse las biopsias para detectar *H. pylori*.
- Cultivo (crecimiento inducido en el laboratorio) de la bacteria *H. pylori* a partir de una muestra de biopsia

Fuente: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)

TRATAMIENTO

Existen diversos regímenes antibióticos que se sabe son efectivos, cada uno se toma por vía oral de 10 días a 2 semanas, según las indicaciones de su médico, para eliminar la bacteria *H. pylori* del estómago.

PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
www.cdc.gov/ulcer/keytocare.htm

INFÓRMESE

Para encontrar esta y otras Hojas para el Paciente de JAMA, vaya al enlace Patient Page (Hoja para el Paciente) del sitio web de JAMA en www.jama.com. Muchas se encuentran disponibles en inglés, español y francés. En el número del 24/31 de octubre de 2001 se publicó una Hoja para el Paciente sobre úlceras pépticas.

Carolyn J. Hildreth, MD, Redactora

Cassio Lynn, MA, Ilustrador

Richard M. Glass, MD, Editor

La Hoja para el Paciente de JAMA es un servicio al público de JAMA. La información y las recomendaciones que aparecen en esta hoja son adaptadas en la mayoría de los casos, pero no reemplazan el diagnóstico médico. Para obtener información específica relacionada con su situación médica personal, JAMA le sugiere que consulte a su médico. Los médicos y otros profesionales de atención médica pueden solicitar esta hoja con fines no comerciales, para compartirla con los pacientes. Para solicitar reimpresiones en grandes cantidades, llame al 312/964-6776.





Anexo 7

CONSENTIMIENTO INFORMADO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DR. "LUIS EDMUNDO VASQUEZ"
ESCUELA DE MEDICINA

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

“Tratamiento para Erradicación de *Helicobacter pylori* en una población salvadoreña: Terapia Secuencial vs Triple Terapia Convencional.”

1. Investigadores

Nombre	Título	Cargo	Institución	Teléfono
Br. Ana Virginia Landaverde	Medico en Servicio Social	Investigador	UJMD	74509230
Br. Juan José González	Medico en Servicio Social	Investigador	UJMD	78742208
Dr. William Andrés Hoyos	Doctor en Medicina	Asesor	UJMD	71298351

2. Introducción

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

Helicobacter pylori es una bacteria que se encuentra en la mucosa del estómago de millones de personas alrededor del mundo, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro. La infección por esta bacteria es causa de un 60 a 80% de úlceras gástricas y 70 a 90% úlceras duodenales, además los pacientes con esta infección se encuentran en mayor riesgo de presentar cáncer de estomago.

Las recomendaciones actuales para la eliminación de esta bacteria son: úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis atrófica, pacientes que tengan familiares en primer grado con cáncer de estomago, entre otras.

3. Propósito del estudio

La terapia farmacológica más utilizada y recomendada a nivel mundial para la eliminación de *Helicobacter pylori* es la triple terapia convencional, sin embargo estudios recientes han demostrado que al utilizar esta terapia 1 de cada 5 pacientes no se cura. En los últimos años

una nueva alternativa conocida como terapia secuencial ha surgido presentando mejores resultados en estudios realizados en Europa y Asia. El propósito de esta investigación es comparar cual de las terapias descritas anteriormente presenta mayores niveles de eliminación de la bacteria en una población salvadoreña.

4. Procedimiento

El día que usted asista a la realización de su estudio endoscópico, se llevará a cabo una selección al azar de los pacientes que optarán a participar en el estudio. A cada paciente seleccionado se le brindara una ficha de información personal y una copia de este documento que deberán ser completados, explicando la forma correcta de su llenado.

Se realizará la endoscopia de tubo digestivo superior, obteniendo 5 biopsias de la mucosa del estómago. Una de ellas será utilizada para la prueba de ureasa y el resto para estudio histopatológico, cuyos resultados serán brindados una semana posterior al procedimiento. Si usted es diagnosticado con infección por la bacteria y cumple indicación para su eliminación será identificado como participante del estudio.

Posteriormente, se pedirá que asista a la farmacia donde se entregará el tratamiento para eliminación de la bacteria de forma gratuita. Un día posterior de haber completado el tratamiento deberá presentarse a una cita control con los investigadores para una evaluación de la terapia recibida. Por último, 4 semanas posterior a finalizado el tratamiento se presente nuevamente a la clínica para realizar la prueba de antígenos en heces con el propósito de comprobar la eliminación de la bacteria.

5. Participación

Será su responsabilidad seguir en forma correcta las indicaciones que el médico señale sobre la toma del medicamento, en cuanto a la dosis, duración y preservación del mismo. Por último deberá asistir a sus citas control el día que se le indique.

6. Beneficios

La eliminación de la bacteria *Helicobacter pylori*, disminuye la inflamación de la mucosa del estómago, produce cicatrización y disminución en la recidiva de las úlceras pépticas, disminuye el riesgo de presentar cáncer de estómago.

7. Información sobre los fármacos

Todos los medicamentos usados en este trabajo de investigación han sido investigados y aprobados para la eliminación de *Helicobacter pylori*. Las reacciones más comunes de cada medicamento son las siguientes:

Amoxicilina: Nauseas, Vómitos, Diarrea, Reacción Alérgica.

Metronidazol: Sensación de metal en la boca, nauseas, vómitos, diarrea.

Claritromicina: Nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dolor de cabeza.

Lanzoprazol: Diarrea, nauseas, vómitos, dolor abdominal.

En caso de presentar alguna reacción a los medicamentos, favor contacte de inmediato a cualquiera de los investigadores involucrados a los teléfonos señalados anteriormente.

8. Alternativas

No se cuenta con otra alternativa de tratamiento dentro del estudio, por lo que si usted no está de acuerdo con la terapia asignada no podrá formar parte del estudio.

9. Compensación

No existirá remuneración monetaria por su participación en este estudio. Sin embargo los investigadores atenderán de manera oportuna y gratuita los efectos adversos causados por los medicamentos brindados.

10. Incentivo para el paciente

Al formar parte de esta investigación, se le entregará el tratamiento completo durante 10 días para su enfermedad de forma gratuita. Además se brindará la prueba de ureasa al momento de realizar la endoscopia para verificar la presencia de la bacteria, así como la prueba de antígenos en heces 4 semanas posterior a finalizado el tratamiento para comprobar su erradicación.

11. Confidencialidad de la información

Tanto los autores como la Comisión de Investigación de la Facultad de Medicina UJMD y las autoridades reguladoras tendrán libre acceso a su expediente clínico original como participante, para la verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico sin violar su confidencialidad.

12. Retiro Voluntario

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

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

Yo _____, acepto voluntariamente participar ésta investigación el día _____ del mes de _____ del 2011.

Firma

Anexo 8

Nombre: hp *fast*

Uso: hp *fast* detecta la enzima ureasa para la presuntiva identificación de *Helicobacter pylori* en las biopsias de mucosa gástrica. Su uso es pretendido únicamente para diagnóstico *in vitro*.

Resumen: *Helicobacter pylori* ha sido demostrado como el agente causante en la mayoría de veces de la gastritis aguda tipo B. Y ahora es conocido que en la ausencia de aspirina, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos o estado de hipersecreción, la bacteria esta directamente relacionada con la enfermedad úlcero péptica como son las úlceras benignas gástricas y úlceras duodenales. Existen datos epidemiológicos que relacionan la presencia de *H. pylori* con el cáncer gástrico y el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT). La erradicación de *H. pylori* con el uso de antibióticos ha demostrado curar la úlcera péptica y prevenir sus recurrencias.

Principio: Una biopsia de mucosa gástrica obtenida por endoscopia es colocada en una gel de agar que contiene urea, dos indicadores colorantes del pH del: azul de bromotimol y rojo de metilo, y un conservante paraben. Hp *fast* no contiene ningún conservante ácido tóxico. La ureasa en *Helicobacter pylori* convierte la urea a amonio lo cual eleva el pH y cambia el color del agar, indicando una prueba positiva.

Interpretación de Resultados

Los tiempos de lectura sugeridos para hp *fast* son 15, 30 y 60 minutos, 4 horas y 24 horas posteriores a la inserción de la biopsia. Una vez que una reacción positiva ha sido obtenida, no son necesarias más lecturas.

Los tintes, rojo de metilo y azul de bromotimol, han sido seleccionados para convertir varios tonos de verde y luego azul conforme el pH del medio se eleva.

pH	Color	Interpretación
5.2	Amarillo/Melocotón claro	Negativa
5.8	Amarillo verdoso	Negativa
6.5	Verde oscuro	Positiva (Ligeramente)
7.2	Azul aqua	Positiva (Moderadamente)
7.5	Azul oscuro	Positiva (Marcadamente)

- Un color amarillo/melocotón claro o amarillo verdoso indica la ausencia de la enzima ureasa y es una prueba negativa. La lectura final en una prueba negativa no debe ser más de 24 horas después.
- Un color verde oscuro dentro de las primeras 4 horas es positiva (diagnostico presuntivo) y se tornará azul oscuro dentro de las primeras 24 horas. La reacción verde oscuro a las 24 horas es raro y debe ser interpretado junto con el estudio histopatológico o algún otro criterio diagnóstico.
- Un color azul indica la presencia de la enzima ureasa y es positivo para *Helicobacter pylori* (diagnostico presuntivo). Sin embargo, para el diagnostico definitivo de *H. pylori*, un estudio histopatológico con una tinción adecuada como Giemsa o Whartin-Starry es requerida.

Preparación del paciente

Antibióticos y bismuto, cuando se utiliza en una terapia subóptima, puede suprimir pero no eliminar el organismo. Por eso, los pacientes deben no haber usado estos agentes durante varias semanas previas al examen. Seguido de una terapia inadecuada, el organismo puede volver a crecer de forma irregular y no poder ser detectado en biopsias al azar. El paciente debe no haber recibido tratamiento con inhibidor de bomba de protones, ya que estos medicamentos han demostrado tener un efecto bactericida en el organismo previo al examen.

Localización de la biopsia

Debido a la naturaleza irregular de la infección por *Helicobacter pylori*, es generalmente recomendado que dos biopsias sean obtenidas en cada paciente, una del área pre pilórica y una segunda del antro proximal en la curvatura menor. Las biopsias deben ser obtenidas de una mucosa aparentemente normal, ya que una mucosa erosiva o ulcerada puede contener menor cantidad de microorganismos.

Limitaciones y Advertencias

Falsos positivos: Estudios indican que la ureasa de otros organismos como *Proteus* o *Pseudomonas* no se encuentra tan activa en el rango de pH ácido donde la reacción de *hp fast* comienza. Esto separa la actividad de la ureasa de *H. pylori* de la ureasa de otras bacterias.

Pacientes con una aclorhidria completa (anemia perniciosa, cirugía gástrica previa y supresión de ácido pro drogas por tiempo prolongado) pueden tener un crecimiento bacteriano gástrico de otra bacteria conteniendo ureasa. En general, estas bacterias tiene menor ureasa y no producen un rápido o profundo color azul.

Falsos negativos:

- Distribución irregular de la infección
- Metaplasia Intestinal
- Antibióticos
- Omeprazol

Almacenamiento y Estabilidad

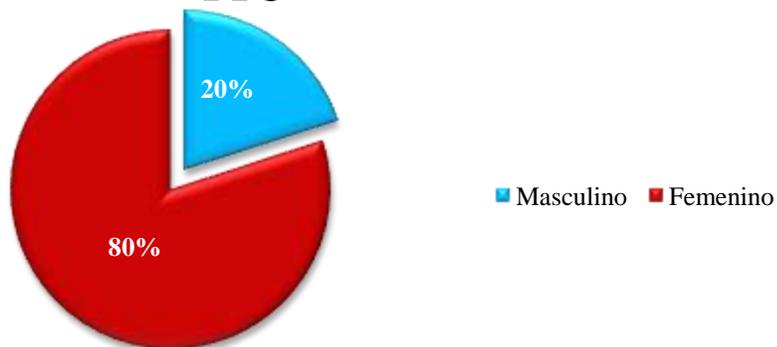
Hp fast debe ser almacenado a una temperatura 2-8 °C.

Hp fast es estable y provee resultados exactos hasta por 12 meses. No utilizar la prueba si el color no es melocotón claro o amarillo o si ha pasado su fecha de expiración. Cada *hp fast* contiene una fecha de expiración y un número de lote por el cual puede ser rastreado.

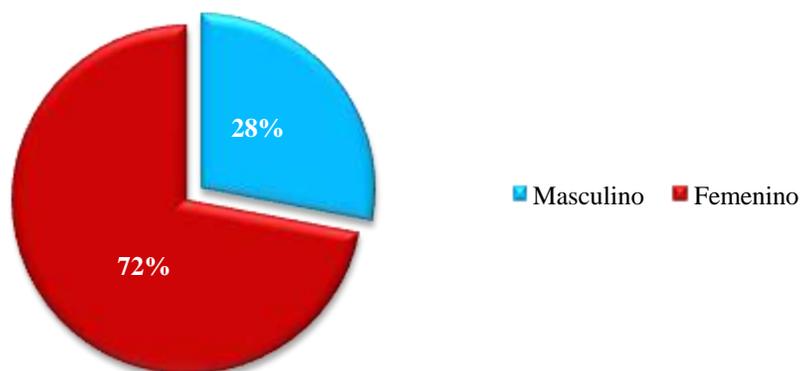
Producido por GI Supply. A Division of Chek Med Systems Inc. Camp Hill, PA 17011.

Anexo 9

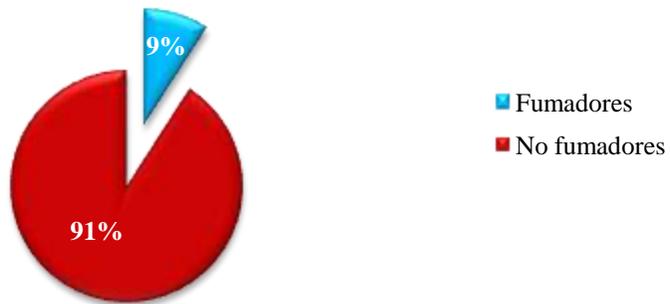
**Distribución por sexo en el grupo terapeutico
TTC**



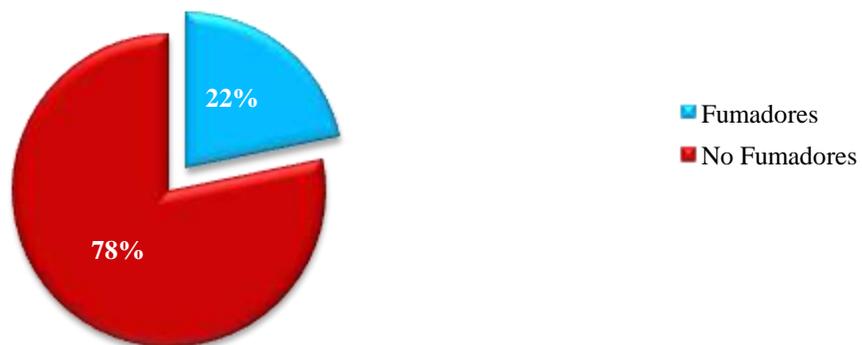
Distribución por sexo en el grupo terapeutico TS



Distribución de tabaquismo en el grupo terapéutico TTC



Distribución de Tabaquismo en el grupo terapéutico TS



BIBLIOGRAFÍA

1. Egan BJ, Marzio L, O'Connor H, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2008 Oct;13 Suppl 1:35–40.
2. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2009 Feb;34(1):41–53.
3. Espino E., Alberto. Infección por Helicobacter pylori. *Gastroenterol. latinoam* 2010. 2010 Abr 15;Vol 21(Nº 2):323–7.
4. Marshall B. Helicobacter pylori: 20 years on. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians*. 2002 Mar 1;2:147–52.
5. Salih BA. Helicobacter pylori infection in developing countries: the burden for how long? *Saudi J Gastroenterol*. 2009 Sep;15(3):201–7.
6. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Helicobacter pylori in developing countries. *J. Clin. Gastroenterol*. 2011 Jun;45(5):383–8.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772–81.
8. Ramirez R. Alberto, Sánchez S. Rolando. Helicobacter pylori 25 años después(1983 - 2008): Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev. Gastroenterol. Perú*; 2009; 29-2: 158-170.
9. M. Crespin, R. Hernandez, C. Sanchez. «Determinación del valor diagnóstico de los métodos utilizados para la detección de Helicobacter pylori en pacientes sintomáticos y asintomáticos del servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Rosales, año 2004». 2006.
10. Franceschi F, Gasbarrini A. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007 Abr;21(2):325–34.
11. de Korwin J-D. [Does Helicobacter pylori infection play a role in extragastric diseases?]. *Presse Med*. 2008 Mar;37(3 Pt 2):525–34.
12. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am. J. Gastroenterol*. 2007 Ago;102(8):1808–25.
13. Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V, Casetti T, et al. «Cervia II Working Group Report 2006»: guidelines on diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Italy. *Dig Liver Dis*. 2007 Ago;39(8):782–9.
14. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for Helicobacter pylori eradication therapy be improved? *Can. J. Gastroenterol*. 2003 Jun;17 Suppl B:36B-40B.
15. Vaira D, Zullo A, Hassan C, Fiorini G, Vakil N. Sequential Therapy for Helicobacter Pylori Eradication: The Time is Now! *Therap Adv Gastroenterol*. 2009 Nov;2(6):317–22.
16. Bertolí. A, Pascasio M., Berg D. Caracterización de aislamientos de Helicobacter pylori antes y después de una terapia triple de erradicación en pacientes con gastritis: una serie de casos. *Enero-Abril 2009. Vol. 1, Nº 6*.

17. Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1374–84.
18. M. Bertolli, M. Matamoros, J. Raventos, J. Gutierrez, D. Berg. EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS INFECCIONES POR HELICOBACTER PYLORI EN DOS HOSPITALES CENTROAMERICANOS. Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología; 2007.
19. Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, et al. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Mar 1;17(5):719–26.
20. Zullo A, Gatta L, De Francesco V, Hassan C, Ricci C, Bernabucci V, et al. High rate of Helicobacter pylori eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005 Jun 15;21(12):1419–24.
21. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magistà AM, Boscarelli G, Piscitelli D, et al. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2005 Nov;129(5):1414–9.
22. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, Piglionica D, Morini S, Zullo A. Helicobacter pylori eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can. J. Gastroenterol.* 2006 Feb;20(2):113–7.
23. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, Marangi S, Burattini O, Berloco P, et al. Sequential treatment for Helicobacter pylori does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004 Feb 15;19(4):407–14.
24. 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.* 2007 Apr 17;146(8):556–63.
25. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterology*. 2007 Sep;133(3):985–1001.
26. 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.* 2008 Jun 17;148(12):923–31.
27. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am. J. Gastroenterol.* 2009 Dec;104(12):3069–79; quiz 1080.
28. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a critical review. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010 Jun;44(5):313–25.
29. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010 Ago;59(8):1143–53.
30. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Titó L, Castro M. Ten-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice. *Am. J. Gastroenterol.* 2008 Sep;103(9):2220–3.

31. Fennerty MB, Kovacs TO, Krause R, Haber M, Weissfeld A, Siepman N, et al. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch. Intern. Med.* 1998 Ago 10;158(15):1651–6.
32. S. Cisneros. MECANISMOS DE RESISTENCIA DE *Helicobacter pylori* A LOS ANTIBIOTICOS AMOXICILINA, CLARITROMICINA, LEVOFLOXACINA Y METRONIDAZOL. [Bogota D.C. Colombia]: Pontifica Universidad Javeriana; 2009.
33. Horiki N, Omata F, Uemura M, Suzuki S, Ishii N, Iizuka Y, et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter.* 2009 Oct;14(5):86–90.
34. Revista médica de Chile - Resistencia antimicrobiana en *Helicobacter pylori*: aspectos clínicos y moleculares [Internet]. [citado 2011 Jul 7];Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872003001100014&script=sci_arttext
35. Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, Kawarasaki M, Nagasako T, Mizushima T, et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter.* 2002 Oct;7(5):306–9.
36. MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL UNIDAD REGULADORA DE MEDICAMENTOS E INSUMOS MÉDICOS. LISTADO OFICIAL DE MEDICAMENTOS 10^a Versión. 2009 Mar;
37. W1032 Economic Analysis and Outcomes of 10-Day Sequential Therapy Compared to 10-Day Triple Therapy for *Helicobacter pylori* (H Pylori) Eradication [Internet]. [citado 2011 Jun 1];Available from: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(08\)62890-5/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(08)62890-5/abstract)
38. Press Release. The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine. 3rd October 2005. Available at: <http://www.nobelprize.org>.
39. Pajares JM, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: its discovery and relevance for medicine. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2006 Oct [citado 2011 Jun 9];98(10). Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082006001000007&script=sci_arttext&tlng=es
40. JAIM ETCHEVERRY, Guillermo. Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2005: Un reconocimiento a la aguda observación clínica. *Medicina (B. Aires)* [online]. 2006, vol.66, n.2 ISSN 0025-7680.
41. IARC (International Agency for Research on Cancer). Monographs on the evaluation of carcinogenic riskson humans, Lyon: World Health Organisation 1994.61: 177-240.
42. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med. J. Aust.* 1985 Abr 15;142(8):436–9.
43. J. Zablah, K. Alfaro, M. Bertoli. Metodología diagnóstica para *Helicobacter Pylori* y patologías asociadas en hospitales de El Salvador: implicaciones en abordaje del paciente. Universidad Dr. Jose Matías Delgado; 2006.
44. S. Agudo Peña. Estudio Molecular de los Factores de Virulencia y de la Resistencia a Claritromicina en la Infección por *Helicobacter pylori*. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología; 2010.
45. G. López Cascante. DETECCIÓN MOLECULAR DE *Helicobacter pylori*. [Cartago, Costa Rica]: Instituto Tecnológico de Costa Rica: Escuela de Biología; 2007.

46. Dr. Felipe N. Piñol Jiménez y Dr. Manuel Paniagua Estévez. Mediadores bacterianos de la inflamación en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*. Instituto de Gastroenterología. Rev Cubana Med 1999;38(4):276-83.
47. LILACS-*Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico; *Helicobacter pylori*: virulence factors and their relationship with the gastroduodenal pathology [Internet]. [citado 2011 Jun 30]; Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=294988&indexSearch=ID>
48. Bardhan PK. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. Clin. Infect. Dis. 1997 Nov;25(5):973-8.
49. Brown LM. *Helicobacter Pylori*: Epidemiology and Routes of Transmission. Epidemiologic Reviews. 2000 Ene 1;22(2):283-97.
50. Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? Gut Pathog. 2:2-2.
51. Frencck R. *Helicobacter* in the developing world. Microbes and Infection. 2003 Jul;5(8):705-13.
52. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. J. Infect. Dis. 1998 Oct;178(4):1089-94.
53. Rosenstock SJ, Andersen LP, Rosenstock CV, Bonnevie O, Jørgensen T. Socioeconomic factors in *Helicobacter pylori* infection among Danish adults. Am J Public Health. 1996 Nov;86(11):1539-44.
54. M. Valdivia. Gastritis y gastropatías. Revista Gastroenterología Peru. 31-1, 2011:38-48.
55. A. L. Blum. *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer Disease [Internet]. 2009 Jul 8 [citado 2011 Jul 13]; Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00365529609094511?journalCode=gas>
56. Sipponen P, Hyvärinen H. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1993;196:3-6.
57. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am. J. Surg. Pathol. 1996 Oct;20(10):1161-81.
58. Asenjo LM, Gisbert JP. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en el linfoma MALT gástrico: una revisión sistemática. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2007 Jul [citado 2011 Jul 8];99(7). Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-010820070007000006&script=sci_arttext
59. F. Mearin. Dispepsia Funcional. Revista de Gastroenterología de México. 2010;2 (75) 2010:19-24.
60. A. Franke AH, M. Singer, H. Harder. DISPEPSIA FUNCIONAL: NUEVOS CONOCIMIENTOS EN LA FISIOPATOGENIA CON IMPLICACIONES TERAPEUTICAS. MEDICINA BUENOS AIRES. 67-2007:379-88.
61. Robert S. Fisher, Henry P. Parkman. Management of Nonulcer Dyspepsia. The New England Journal of Medicine. 1998 Nov 5;339 -1998:1376-81.

62. Talley NJ, Quan C. Helicobacter pylori and nonulcer dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002 Mar 1;16:58–65.
63. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am. J. Gastroenterol*. 2003 Dic;98(12):2621–6.
64. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Kim BC, Kim CG, Nam B-H. Effect of Helicobacter pylori Infection and Its Eradication on Reflux Esophagitis and Reflux Symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2153–62.
65. M. Sobrino ED. Enfermedad por reflujo gastroesofagico: aspectos actuales, etiopatogenicos y diagnosticos. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2001;93(2):114–9.
66. Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, Ehira N, Kawamura T, Umehara S, et al. Randomized study of Helicobacter pylori eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Hematol*. 2005 Nov;84(12):807–11.
67. Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2006 Mar;17(2):71–7.
68. Ludisleydis Bermúdez Díaz; Lino Ernesto Torres Domínguez; Boris Luis Rodríguez González. Métodos para la detección de la infección por Helicobacter pylori. *Rev cubana med v.48 n.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2009*.
69. Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por Helicobacter pylori [Internet]. [citado 2011 Jun 30];Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3490099>
70. Forné Bardera M. Diagnóstico de la infección por helicobacter pylori y tratamiento de la infección en pacientes con úlcera duodenal [Internet]. 2002 Ene 23 [citado 2011 Jun 30];Available from: <http://tdx.cat/handle/10803/4376>
71. Laine L, Chun D, Stein C, El-Beblawi I, Sharma V, Chandrasoma P. The influence of size or number of biopsies on rapid urease test results: a prospective evaluation. *Gastrointest. Endosc*. 1996 Ene;43(1):49–53.
72. el-Zimaity HM. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori with biopsy. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2000 Dic;29(4):863–9.
73. Woo JS, el-Zimaity HM, Genta RM, Yousfi MM, Graham DY. The best gastric site for obtaining a positive rapid ureas test. *Helicobacter*. 1996 Dic;1(4):256–9.
74. Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Geminiani A, et al. Review article:invasive and non-invasive tests for Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2000 Oct;14 Suppl 3:13–22.
75. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Serologic testing. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2000 Dic;29(4):853–62.
76. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for Helicobacter pylori infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 1996 Jun;91(6):1138–44.

77. Chey WD, Murthy U, Shaw S, Zawadski A, Montague J, Linscheer W, et al. A comparison of three fingerstick, whole blood antibody tests for *Helicobacter pylori* infection: a United States, multicenter trial. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 Jun;94(6):1512–6.
78. Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iiritano E, Gambaro C, Mele MR, et al. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002 Oct;16(10):1733–8.
79. Parente F, Maconi G, Bianchi Porro G, Caselli M. Stool test with polyclonal antibodies for monitoring *Helicobacter pylori* eradication in adults: a critical reappraisal. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002 Jul;37(7):747–9.
80. Perri F, Manes G, Neri M, Vaira D, Nardone G. *Helicobacter pylori* antigen stool test and 13C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am. J. Gastroenterol.* 2002 Nov;97(11):2756–62.
81. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon ATR, Deltenre M, Gasbarrini G, et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2000 Abr;95(4):925–9.
82. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group. BMJ.* 2000 Sep 16;321(7262):659–64.
83. Chan FKL, To KF, Wu JCY, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Ene 5;359(9300):9–13.
84. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005 Jun 15;21(12):1411–8.
85. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N. Engl. J. Med.* 2001 Mar 29;344(13):967–73.
86. Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann. Intern. Med.* 1999 Nov 2;131(9):668–72.
87. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am. J. Gastroenterol.* 2005 Feb;100(2):453–9.
88. La resistencia a antibióticos en *Helicobacter pylori* [Internet]. [citado 2011 Jul 7]; Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol47_4_08/med09408.htm
89. Pajares García JM, Pajares-Villarroya R, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: resistencia a los antibióticos. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* 2007 Feb;99(2).
90. Coelho LG, León-Barúa R, Quigley EM. Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). *Am. J. Gastroenterol.* 2000 Oct;95(10):2688–91.

91. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998 Ene;13(1):1–12.
92. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J. [Eradication treatment of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the II Spanish Consensus Conference]. *Med Clin (Barc).* 2005 Sep 10;125(8):301–16.
93. Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, Wang W, Mack ME, Osato MS, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-Day Triple-Therapy Regimens Combining Pantoprazole with Clarithromycin, Metronidazole, or Amoxicillin in Patients with Peptic Ulcer Disease: Results of Two Double-Blind, Randomized Studies. *Helicobacter.* 2003 Dic 1;8(6):626–42.
94. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004 Jul 1;20(1):99–107.
95. Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg M.S J, Suchower L, Probst P, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterology.* 2000 Dic;95(12):3393–8.
96. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection--a meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999 Jul;13(7):857–64.
97. Janssen MJR, Van Oijen AHAM, Verbeek ALM, Jansen JBMJ, De Boer WA. A systematic comparison of triple therapies for treatment of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor/ ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxicillin or a nitroimidazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2001 May 15;15(5):613–24.
98. Vakil N. *H. pylori* treatment: new wine in old bottles? *Am. J. Gastroenterol.* 2009 Ene;104(1):26–30.
99. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Abr;20(2):280–322.
100. Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, de Craen AJ, Rauws EA, Tytgat GN. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy--the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999 Ago;13(8):1047–55.
101. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, Gasbarrini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: the HYPER Study. *Gut.* 2007 Abr;56(4):475–9.
102. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut.* 2007 Oct;56(10):1353–7.
103. Lai Y-C, Yang J-C, Huang S-H. Pre-treatment urea breath test results predict the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers. *World J. Gastroenterol.* 2004 Abr 1;10(7):991–4.

104. Perri F, Clemente R, Festa V, Quitadamo M, Conoscitore P, Niro G, et al. Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Abr;30(2):146–50.
105. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y, Santo M, Hallak A, Bujanover Y, et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut*. 1995 Jun;36(6):845–7.
106. Sequential Therapy for *Helicobacter Pylori*: A Two for One Deal That's Worth the Extra Effort? [Internet]. [citado 2011 May 26]; Available from: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(08\)02198-7/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(08)02198-7/fulltext)
107. Marshall B. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: a worthwhile effort for your patients. *Ann. Intern. Med*. 2008 Jun 17;148(12):962–3.
108. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2002 Ene;19(1):67–70.
109. Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol. Rev*. 1996 Dic;60(4):575–608.
110. Webber MA, Piddock LJV. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother*. 2003 Ene;51(1):9–11.
111. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann. Intern. Med*. 2006 Ene 17;144(2):94–100.
112. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond. *Drugs*. 2008;68(6):725–36.
113. Wu D-C, Hsu P-I, Wu J-Y, Opekun AR, Graham DY. 137 Randomized Controlled Comparison of Sequential and Quadruple (Concomitant) Therapies for *H. pylori* Infection. *Gastroenterology*. 2008 Abr;134(4):A-24.
114. Ruiz-Obaldía JR, Torrazza EG, Carreno NO. 138 *Helicobacter pylori* Eradication with Either Conventional 10-Day Triple Therapy or 10-Day Modified Sequential Regimen. (Preliminary Report). *Gastroenterology*. 2008 Abr;134(4):A-24.
115. Kalach N, Serhal L, Bergeret M, Spyckerelle C, Dupont C, Raymond J. [Sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* infection in children]. *Arch Pediatr*. 2008 Feb;15(2):200–1.
116. Choi WH, Park DI, Oh SJ, Baek YH, Hong CH, Hong EJ, et al. [Effectiveness of 10 day-sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea]. *Korean J Gastroenterol*. 2008 May;51(5):280–4.
117. Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, Tosti C, Lionetti R, Grasso E, et al. Ten and Eight-day Sequential Therapy in Comparison to Standard Triple Therapy for Eradicating *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010 Abr;44(4):261–6.
118. Hsu PI, Wu D-C, Wu J-Y, Graham DY. Is there a benefit to extending the duration of *Helicobacter pylori* sequential therapy to 14 days? *Helicobacter*. 2011 Abr;16(2):146–52.

119. Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. Helicobacter pylori eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Nov;13(11):1303–7.
120. Gisbert JP, Hermida C, Pajares JM. Are twelve days of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin better than six days for treating H. pylori infection in peptic ulcer and in non-ulcer dyspepsia? *Hepatogastroenterology*. 2001 Oct;48(41):1383–8.
121. de Boer WA, Tytgat GN. Should anti-Helicobacter therapy be different in patients with dyspepsia compared with patients with peptic ulcer diathesis? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Nov;13(11):1281–4.
122. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Faleo D, Ierardi E, Panella C, et al. Two new treatment regimens for Helicobacter pylori eradication: a randomised study. *Dig Liver Dis*. 2001 Nov;33(8):676–9.
123. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Della Valle N, Pietrini L, Minenna MF, et al. The prolongation of triple therapy for Helicobacter pylori does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study. *Dig Liver Dis*. 2004 May;36(5):322–6.
124. Francavilla R, Lionetti E, Cavallo L. Sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children. *Gut*. 2008 Ago;57(8):1178.
125. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for Helicobacter pylori eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2000 Jun;14(6):715–8.
126. van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, de Boer WA. Importance of Helicobacter pylori cagA and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut*. 2000 Mar;46(3):321–6.
127. Broutet N, Marais A, Lamouliatte H, de Mascarel A, Samoyeau R, Salamon R, et al. cagA Status and eradication treatment outcome of anti-Helicobacter pylori triple therapies in patients with nonulcer dyspepsia. *J. Clin. Microbiol*. 2001 Abr;39(4):1319–22.
128. De Francesco V, Faleo D, Panella C, Ierardi E, Margiotta M. Sequential eradicating therapy: a treatment that does not discriminate Helicobacter pylori strains in patients with nonulcer dyspepsia? *Am. J. Gastroenterol*. 2002 Oct;97(10):2686–7.
129. Lai Y-C, Wang T-H, Huang S-H, Yang S-S, Wu C-H, Chen T-K, et al. Density of Helicobacter pylori may affect the efficacy of eradication therapy and ulcer healing in patients with active duodenal ulcers. *World J. Gastroenterol*. 2003 Jul;9(7):1537–40.
130. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Sawaki A, Hirose K, Wakai K, et al. Smoking increases the treatment failure for Helicobacter pylori eradication. *Am. J. Med*. 2006 Mar;119(3):217–24.
131. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;5(6):321–31.
132. Moayyedi P. Sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. *The Lancet*. 2007 Sep;370(9592):1010–2.
133. Park S, Chun HJ, Kim ES, Park SC, Jung ES, Lee SD, et al. M1053 The 10-Day Sequential Therapy for Helicobacter pylori Eradication in Korea: Less Effective Than Expected. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):A-339-A-340.

134. M1065 Sequential Regimens Have Greater Efficacy and Better Tolerability Than Standard Triple Therapy in the Eradication of *Helicobacter pylori* Infection [Internet]. [citado 2011 May 31]; Available from: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(08\)61541-3/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(08)61541-3/abstract)
135. Allmon A, Stevermer JJ. Sequential therapy boosts H pylori eradication rates. *J Fam Pract.* 2008 Oct;57(10):651–4.
136. De Francesco V, Della Valle N, Stoppino V, Amoruso A, Muscatiello N, Panella C, et al. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004 May 1;19(9):993–8.
137. Hassan C, De Francesco V, Zullo A, Scaccianoce G, Piglionica D, Ierardi E, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Sep 15;18(6):641–6.
138. Vakil N, Vaira D. Sequential therapy for *Helicobacter pylori*: time to consider making the switch? *JAMA.* 2008 Sep 17;300(11):1346–7.
139. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study. *Gastroenterology.* 2002 Dic;123(6):1763–9.
140. Gené E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 May 1;17(9):1137–43.
141. One-week triple vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection — a randomized trial - Calvet - 2002 - *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 2011 Jun 2]; Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1046/j.1365-2036.2002.01278.x/pdf>
142. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004 Nov 15;20(10):1071–82.
143. Vakil N. *Helicobacter pylori* treatment: is sequential or quadruple therapy the answer? *Reviews in Gastroenterological Disorders.* 8(2):77–82.
144. Deboer W, Kuipers E, Kusters J. Sequential therapy; a new treatment for *Helicobacter pylori* infection. But is it ready for general use? *Digestive and Liver Disease.* 2004 May;36(5):311–4.
145. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrato, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2003 Mar;98(3):562–7.
146. O’Morain C, Borody T, Farley A, De Boer WA, Dallaire C, Schuman R, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrato, metronidazole and

- tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Feb;17(3):415–20.
147. de Boer WA. A novel therapeutic approach for *Helicobacter pylori* infection: the bismuth-based triple therapy monocapsule. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001 Ago;10(8):1559–66.
 148. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006 Ene 1;23(1):35–44.
 149. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2006 Mar;101(3):488–96.
 150. Di Caro S, Franceschi F, Mariani A, Thompson F, Raimondo D, Masci E, et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis.* 2009 Jul;41(7):480–5.
 151. Miehle S, Hansky K, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006 Jul 15;24(2):395–403.
 152. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006 Nov 15;24(10):1469–74.
 153. Roghani HS, Massarrat S, Shirekhoda M, Butorab Z. Effect of different doses of furazolidone with amoxicillin and omeprazole on eradication of *Helicobacter pylori*. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003 Jul;18(7):778–82.
 154. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Olivares D, Pajares JM. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005 Nov 15;22(10):1041–6.
 155. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Castro-Fernández M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig Liver Dis.* 2010 Abr;42(4):287–90.
 156. 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.* 2011 Ago 6;378(9790):507–14.