

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS CIEGO DE ÁVILA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS JOSÉ ASSEF YARA
Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola

Título: Eficacia y seguridad de tres pautas de tratamiento, en pacientes con Helicobacter Pylori en el Hospital Antonio Luaces Iraola.

Autor: Dr. Nestor Pérez Alvarez

Tesis para optar por el título de especialista en Primer Grado de Gastroenterología.

Ciego de Ávila

2020

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS CIEGO DE ÁVILA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS JOSÉ ASSEF YARA
Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola

Título: Eficacia y seguridad de tres pautas de tratamiento, en pacientes con Helicobacter Pylori en el Hospital Antonio Luaces Iraola.

Autor: Dr. Nestor Pérez Alvarez.

Aspirante a especialista en Primer Grado de Gastroenterología.

Tutor: Dr. José Antonio Camacho Assef *

*Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología

MSc. Enfermedades Infecciosas

Profesor asistente

Investigador agregado

Asesor: Dra. Niurka Porben Cao **

*Especialista de Primer Grado en Gastroenterología

Profesor instructor

Tesis para optar por el título de especialista de 1er Grado en Gastroenterología.

Ciego de Ávila

2020

PENSAMIENTO

... '' para estudiar medicina se requiere realmente vocación, voluntad de estudio, preferencia de la medicina sobre cualquier otra carrera... para ser médico se requiere una sensibilidad exquisita, una gran calidad humana, gran capacidad intelectual y una moral a toda prueba... ¿Qué médicos debemos formar? Médicos de altísima calidad, calidad científica, calidad política, calidad moral y calidad humana ''...

Fidel Castro Ruz

AGRADECIMIENTO:

Deseo agradecer a todas las personas que de una u otra forma han permitido la realización de este trabajo y en especial a mi tutor de formación Dr. José Antonio Camacho Assef.

RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico fase III, en tres grupos de pacientes, para evaluar la eficacia y seguridad de tres pautas de tratamiento, en pacientes con *Helicobacter Pylori* en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el período comprendido entre enero de 2018 a enero de 2020. El universo estuvo constituido por 120 pacientes adultos atendidos en el Servicio de Gastroenterología, de dicho hospital, que consultaron por síntomas del tracto digestivo superior y que fueron derivados para la realización de una panendoscopia oral y test de ureasa. La muestra (90) quedó conformada por tres grupos de 30 pacientes cada uno seleccionados de forma aleatoria y que cumplían determinados criterios de inclusión. Los resultados se expresaron en números y porcentajes y estuvieron relacionados con que la eficacia del tratamiento triple estándar fue claramente insuficiente y continúa con tendencia al descenso, no recomendándose actualmente como primera línea de tratamiento. El tratamiento cuádruple concomitante logró tasas de erradicación entorno al 90%, con un buen perfil de seguridad. Se estimó la asociación entre porcentaje de respuesta en cada grupo de tratamiento y las diversas variables demográficas, para determinar diferencias significativas entre los grupos se utilizó la prueba chi cuadrado de Pearson. Los resultados se expresaron en números y porcentajes.

Palabras clave: *Helicobacter Pylori*, triple, cuádruple, terapia

ÍNDICE

<i>Contenido</i>	<i>Páginas</i>
▪ Introducción.....	1
▪ Objetivos.....	4
▪ Marco teórico.....	5
▪ Método.....	16
▪ Discusión y Resultados.....	24
▪ Conclusiones.....	39
▪ Recomendaciones	40
▪ Referencias bibliográficas	
▪ Anexos	

INTRODUCCIÓN

La presencia de bacterias en el estómago y su posible relación con enfermedades gástricas comenzó a estudiarse tanto en humanos como en animales a finales del siglo XIX. Sin embargo, no se llegó a probar esta relación y durante años estos microorganismos se consideraron flora saprofítica que invadía la mucosa gástrica, hasta que a finales del siglo XX se logró demostrar la existencia e implicación clínica de la infección por *Helicobacter pylori*. ⁽¹⁾

La relevancia de la infección por *Helicobacter pylori* es reconocida en 2005 al concederse el Premio Nobel de Medicina a B.J. Marshall y J. R. Warren por el descubrimiento de este microorganismo y su relación con la gastritis y las úlceras gastroduodenales. En un estudio prospectivo llevado a cabo en el año 1981 en Australia, Marshall y Warren habían logrado visualizar bacterias helicoidales en la superficie de la mucosa gástrica en el 98% de los pacientes con gastritis crónica y en el 80% de los pacientes con úlcera gástrica. ⁽¹⁾ Además, consiguieron cultivar estas bacterias en las condiciones que habían sido descritas para el cultivo del *Campylobacter* spp. aumentando el tiempo de incubación. ^(2,3)

En 1985 Marshall demuestra que este microorganismo cumple los postulados de Koch al ingerirlo él mismo, provocándose una gastritis, hecho repetido por Morris en 1987. ^(4,5) Al microorganismo aislado se le dio el nombre de *Campylobacter pyloridis*. En 1987 se adaptó la nomenclatura a las formas gramaticales latinas correctas tomando el nombre de *Campylobacter pylori*. ⁽⁶⁾ En 1989, estudios de secuenciación de la región 16S del ARN ribosómico demostraron que esta especie era distinta de las especies de *Campylobacter* descritas y pasó a denominarse *Helicobacter pylori*. ⁽⁷⁾

En 1994, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud clasificó al *Helicobacter pylori* como carcinógeno de clase I, con evidente relación con el cáncer gástrico y cuya erradicación se considera como una estrategia para prevenir esta neoplasia. ⁽⁸⁾

La infección por *Helicobacter pylori* representa la infección crónica bacteriana más frecuente en el ser humano, después de la ocasionada por el *Streptococcus mutans*, que origina las caries dentales. Se calcula que aproximadamente el 50% de la población del planeta está infectada por esta bacteria. La prevalencia en los países subdesarrollados alcanza hasta un 80%, en algunas áreas. Una vez erradicada la infección, la tasa de reinfección es mayor en los países subdesarrollados. ⁽⁹⁻¹²⁾

Con el transcurso del tiempo, cada vez son más los artículos científicos que reportan la asociación de la infección con enfermedades extradigestivas como la anemia ferropénica refractaria, la púrpura trombocitopénica idiopática, la enfermedad por

hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico, enfermedad de Crohn, adenomas y cáncer colo-rectal y enfermedades alérgicas y autoinmunes. ^(10,13-17)

Es importante destacar, que actualmente se acepta que una vez que la persona adquiere la bacteria, la infección se prolonga durante décadas y en muchos casos durante toda la vida del paciente, si no se realiza tratamiento erradicador. Por todo lo expuesto anteriormente, la magnitud del problema justifica con creces, la necesidad de diagnosticar, tratar y erradicar la infección por *Helicobacter pylori*. ⁽¹⁵⁾

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* continúa siendo un problema no resuelto en la práctica clínica con un alto porcentaje de fallas en su erradicación; la principal causa es la resistencia antibiótica que varía dependiendo del área geográfica estudiada, en Cuba no existen estudios en relacionados con esta problemática. ⁽¹⁵⁾

No se conoce en la consulta especializada de Gastroenterología del Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola, de Ciego de Ávila la efectividad de la terapia clásica (Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP)+ Amoxicilina+ Claritromicina, durante 10 días), terapia triple optimizada (IBP+ Amoxicilina+ Claritromicina, durante 14 días) y terapia cuádruple concomitante (IBP+ Amoxicilina+ Claritromicina+ Metronidazol, durante 14 días) , esta última recomendada actualmente en los consensos y guías de prácticas clínicas internacionales.⁽¹⁴⁾ El IBP utilizado en nuestras tres terapias fue el Omeprazol.

No existen referencias en la literatura especializada cubana sobre la utilización y resultados de la terapia cuádruple concomitante, en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*; pero los resultados comunicados actualmente en las Reuniones de Consenso y Guías de Práctica Clínica internacionales, son unánimes en considerar, que su aplicación resulta beneficiosa y supera el por ciento de efectividad de la terapia triple clásica. La evidencia científica disponible resulta suficiente para justificar la implementación de este nuevo régimen de tratamiento y evaluar su eficacia en nuestro medio.

No existe experiencias en Ciego de Ávila ni en Cuba (al menos no está documentada), de la aplicación de la terapia cuádruple concomitante, con el objetivo de alcanzar la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. Por lo tanto este régimen de tratamiento emerge como una opción terapéutica atractiva y beneficiosa, que podría extenderse a cualquier institución hospitalaria del país, del nivel secundario de atención por tanto planteamos la siguiente **hipótesis**:

Si se usa la terapia cuádruple concomitante (IBP (Omeprazol) + Amoxicilina + Claritromicina + Metronidazol) durante 14 días se alcanzará el entorno del 90% de efectividad en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*.

OBJETIVOS

General

Evaluar la eficacia y seguridad de tres pautas de tratamiento, en pacientes con *Helicobacter Pylori* en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el período comprendido entre enero de 2018 a enero de 2020.

Específicos

1. Caracterizar los pacientes estudiados de acuerdo a las variables demográficas edad y sexo.
2. Relacionar las manifestaciones clínicas reportadas.
3. Relacionar los antecedentes patológicos personales y familiares en la aparición del *Helicobacter pylori*.
4. Identificar los principales hallazgos endoscópicos en los pacientes con infección por *Helicobacter pylori*.
5. Identificar los principales hallazgos histológicos en los pacientes biopsiados.
6. Determinar erradicación de *Helicobacter pylori* posterior a la terapia aplicada.
7. Definir las reacciones medicamentosas adversas en los pacientes tratados.

MARCO TEÓRICO

En 1982, en Australia, en el Royal Hospital de Perth, Barry Marshall y Robin Warren cultivaron por primera vez la bacteria *Helicobacter pylori* y, posteriormente, demostraron su asociación con la gastritis crónica y la úlcera péptica gástrica y duodenal. ^(1,2) Sin embargo, no fue hasta finales de los años 80 que se aceptó el alcance de la infección por la comunidad científica. ^(18,19)

Muchos científicos estuvieron previamente cerca de cultivar y/o demostrar la relevancia de la infección por *Helicobacter pylori*. En Italia, en 1893, Giulio Bizzozero describió la presencia de unas “espiroquetas” resistentes al ácido en el jugo gástrico de perros y gatos. En 1906, Karierttz descubrió organismos semejantes en el jugo gástrico de pacientes con cáncer de estómago. En 1938 Doenges, en un análisis de necropsias, encontró organismos espirales en el estómago del 43% de los humanos estudiados. En 1979 John Robin Warren observó, en biopsias gástricas, bacterias en forma de espiral localizadas por debajo de la capa mucosa. ⁽²⁰⁾

La idea de que el pH ácido del estómago impide la colonización de bacterias es en la actualidad una afirmación parcial. En 1983 Marshall y Warren identificaron en un cultivo de moco gástrico, que había quedado olvidado durante varios días, al microorganismo inicialmente denominado *Campylobacter pyloridis*. Para demostrar la patogenicidad de esta bacteria Marshall decidió ser su propio cobayo e ingirió una muestra de un cultivo obtenido de un hombre de 66 años de edad con diagnóstico de dispepsia no ulcerosa. Catorce días después resultó con la misma enfermedad, que se distingue por episodios de dolor epigástrico, náuseas, vómitos, cefalea e irritabilidad. Al cabo de 10 días se demostró histológicamente que se trataba de una gastritis. ^(21,22)

La enfermedad cedió sin tratamiento después de 15 días. En 1987 Morris también ingirió el microorganismo pero requirió tratamiento con un antibiótico para erradicarlo. En 1989 Godwin, gracias a sus trabajos, logró que se otorgara el nombre de *Helicobacter pylori* a esta bacteria; la misma que 16 años después se consideró el único miembro de la familia que infecta la mucosa gástrica de humanos y animales. En la actualidad se conocen más de 10 especies de esta bacteria que inició una revolución en la Gastroenterología, pues se considera uno de los hallazgos más importantes de los últimos tiempos en el área de la microbiología. ⁽²²⁾

A día de hoy, la comunidad científica ha mostrado un interés creciente en esta bacteria, en virtud de su alta relación con la gastritis crónica, la enfermedad ulcerosa péptica, el cáncer gástrico, el linfoma gástrico tipo MALT, así como también con diversos padecimientos extragástricos.

Helicobacter pylori es, el agente causal responsable de la infección bacteriana crónica más frecuente en el mundo. Se estima que más del 50% de la población mundial está infectada por esta bacteria, constituyendo un importante problema de salud pública.

La prevalencia de la infección es más elevada en países en vías de desarrollo y con menor nivel socio-económico y sanitario, que en los países desarrollados. Dentro de cada país, la prevalencia también varía en función del nivel socio-económico de la población. ^(23- 25)

En los países desarrollados hay un aumento progresivo de la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* a lo largo de la vida, en cambio en los países en vía de desarrollo prevalencia aumenta predominantemente en las primeras dos décadas de la vida seguido con posterior mantenimiento de la prevalencia en la edad adulta. ⁽²⁴⁾

Los estudios epidemiológicos de *Helicobacter pylori* demuestran que el hombre es el huésped natural de este microorganismo, siendo junto con el agua, los principales reservorios de la infección. El agua, contaminada con restos fecales humanos, es el vector de la infección por *Helicobacter pylori* en los países en vías de desarrollo con malas condiciones sanitarias. Sin embargo, la vía de transmisión más frecuente de la infección en los países desarrollados es de persona a persona (vía fecal-oral, oral-oral o gástrica-oral). ⁽²⁴⁾

Helicobacter pylori es un bacilo gramnegativo, espiral, curvo y microaerófilo, con un tamaño de 0,5 a 1 µm de ancho y 3 µm de largo. Posee entre 2 y 6 flagelos monopolares que facilitan su movilidad. Estos flagelos como la membrana externa están recubiertos por una vaina lipídica que le protege de la degradación en medio ácido. La bacteria puede identificarse por la forma de las colonias en la tinción de Gram y por las pruebas de la ureasa, catalasa y oxidasa, que son positivas. La temperatura óptima de crecimiento es 37°C y para su cultivo se requieren medios suplementados con suero o sangre. ⁽²⁶⁾

Se conocen tres formas diferentes de *Helicobacter pylori*: la bacilar viable y cultivable (la más virulenta), la cocoide viable no cultivable (VNC) y la degenerativa no viable. Se ha sugerido que el *Helicobacter pylori* cuando es sometido a situaciones adversas, como el pH alcalino, temperatura elevada, incubación prolongada, tratamiento con inhibidor de la bomba de protones, antibióticos, óxido nítrico, etc. cambia su forma espiral y pasa a una forma cocoide redondeada, sufriendo cambios tanto en la estructura como en el metabolismo. La eliminación tanto de las formas bacilares como de las formas coccoides, podría tener un papel esencial para la erradicación de la infección. ⁽²⁷⁾

Helicobacter pylori posee mecanismos que le permiten sobrevivir al ácido gástrico, proliferar en dicho medio y causar enfermedad gastroduodenal. La infección induce una

lesión celular que aumenta la permeabilidad de la mucosa y desencadena una potente reacción inflamatoria local. La infección por *Helicobacter pylori* es predominantemente extracelular y afecta a la superficie mucosa y la capa de moco gástrica. Sin embargo, se ha demostrado la presencia de bacterias viables en el espacio intracelular, intercelular y en el tejido subyacente a la mucosa gástrica. ⁽²⁸⁾

Las manifestaciones clínicas de la infección pueden ser muy diversas y dependen de la mayor o menor patogenicidad de la cepa de *Helicobacter pylori*, de las características genéticas del individuo y de factores ambientales. ⁽²⁸⁾

Las principales características de la bacteria que le permiten colonizar el moco gástrico son su motilidad (relacionada con su morfología y la presencia de flagelos), la actividad ureasa, la microaerofilia, y las adhesinas. La motilidad está relacionada con dos factores fundamentales: su morfología en espiral y la presencia de flagelos. El *Helicobacter pylori* está dotado de 4-6 flagelos unipolares y envainados por una doble capa de fosfolípidos. Estos permiten una gran movilidad y facilitan el paso de la bacteria a través del moco gástrico. Los flagelos están formados por dos subunidades poliméricas que se denominan flagelina FlaA y FlaB. Las cepas que carecen de flagelos no pueden colonizar la mucosa gástrica. ⁽²⁸⁾

La morfología en espiral, es otro de los atributos de la bacteria, que le permite penetrar en espesor de la capa de gel mucoso y situarse en contacto con la superficie apical de las células epiteliales y en los espacios intercelulares, donde el pH casi neutro es óptimo para su crecimiento. ⁽²⁸⁻³⁰⁾

La biopelícula es una matriz extracelular de sustancias poliméricas que produce el *Helicobacter pylori*. Esta estructura permite una fuerte adhesión al epitelio y proporciona protección contra los agentes antimicrobianos. La biopelícula puede jugar un papel importante en el fracaso del tratamiento erradicador, ya que algunos organismos de *H. pylori* pueden pasar a forma cocoide y volverse resistentes a algunos fármacos antibióticos. ⁽³¹⁾

La colonización de la mucosa lleva implícita, como paso previo, la capacidad de la bacteria de adherirse al epitelio gástrico. Esta adherencia sucede por la interacción entre las adhesinas bacterianas y los receptores de las células epiteliales del huésped, representados por algunas proteínas de la matriz extracelular y provoca modificaciones del citoesqueleto, permitiendo el paso de toxinas bacterianas a la célula huésped. Así, las lesiones inducidas por la adherencia son de tipo adhesión-esfacelación y se distinguen por la pérdida del epitelio gástrico en el sitio de la adhesión. La adherencia es necesaria para la inducción y liberación de citocinas proinflamatorias. ^(31, 32)

El *Helicobacter pylori* posee también un cierto número de enzimas que contribuyen a su resistencia al medio hostil del estómago. Entre ellas destaca una potente ureasa que

transforma la urea en dióxido de carbono y amonio. Este amonio produce un microambiente alcalino alrededor de la bacteria que le confiere protección ante la acidez gástrica. Las fosfolipasas y las proteasas bacterianas propician la desintegración del moco gástrico. ⁽²⁸⁾

Existen factores implicados en el daño a la mucosa gástrica con el gen CagA es el factor citotóxico más importante y mejor estudiado. La infección por una cepa que exprese la proteína CagA aumenta el grado de inflamación de la mucosa y el riesgo de úlcera y de cáncer gástrico. La penetración intracelular de la proteína en la célula gástrica huésped estimula la producción de citoquinas e interleuquinas proinflamatorias, como IL-1 e IL-8, pero también actúa como un carcinogénico, activando oncogenes e inactivando genes supresores de tumor. ⁽³³⁻³⁸⁾

VacA es un importante factor de virulencia, con múltiples acciones en las células diana, incluyendo la inducción de la formación de vacuolas, la disfunción mitocondrial que conduce a la apoptosis, la modulación de las señales de transducción asociadas con la autofagia, la inhibición de la proliferación de células T y la producción de citoquinas inflamatorias. ⁽³¹⁾

El gen VacA es altamente polimórfico, esta diversidad genética causa diferencias en la actividad citotóxica de VacA. Se ha demostrado que las cepas s1m1 y s1m2 se asocian a mayor riesgo de úlcera péptica y de adenocarcinoma gástrico, mientras que las cepas s2m2 producen menor citotoxicidad. VacA puede inducir la expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y provocar procesos de neoangiogénesis. VacA también causa una respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica aumentando la expresión de ciclooxigenasa-2 en las células T, neutrófilos y macrófagos, que a su vez pueden activar la producción del factor de crecimiento vascular endotelial y provocar el desarrollo de procesos oncogénicos. ⁽³¹⁾

La identificación y aislamiento de *Helicobacter pylori* en la década de los 80, demostró que el estómago no era un órgano exento de colonización microbiana, a pesar del pH ácido y sus potentes ondas peristálticas. Además, en un corto tiempo se estableció una relación interesante entre la presencia de esta bacteria y una variedad de enfermedades relacionadas con el tubo digestivo superior que antes solo se habían relacionado con la producción de ácido del estómago. Factores genéticos, ambientales o factores de patogenicidad de la propia bacteria determinan la expresión de la enfermedad en cada individuo. ⁽³⁹⁾

Hasta hoy, independientemente del modo de transmisión, se acepta que *Helicobacter pylori* se adquiere preferentemente en el seno familiar y a temprana edad produciendo una gastritis superficial (asintomática) que puede permanecer así durante el resto de la

vida, o ser el punto de partida para el desarrollo de úlcera gástrica, úlcera duodenal o neoplasia gástrica. ⁽³⁹⁾

La infección por *Helicobacter pylori* es la principal causa de las úlceras pépticas gástricas y duodenales. Entre un 15 y un 20% de los individuos infectados desarrollan una úlcera gástrica o duodenal. La prevalencia de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal relacionada con *Helicobacter pylori* ha disminuido en las últimas décadas, aumentando la relacionada con un aumento en el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Tras la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* la recurrencia de la enfermedad ulcerosa y sus complicaciones es prácticamente inexistente. ⁽³⁴⁾

En el 90% de los pacientes con linfoma MALT gástrico de bajo grado se detecta infección por *Helicobacter pylori*, siendo este microorganismo la principal causa de estos linfomas. Esta relación causal se refuerza por la regresión histológica de la mayoría de los linfomas en estadios iniciales (75- 85%) tras la erradicación de la infección. De hecho, la erradicación de este microorganismo constituye el tratamiento de primera línea en estos pacientes. ⁽³⁴⁾

La infección por *Helicobacter pylori* es el principal factor de riesgo y la causa más frecuente de carcinoma gástrico no cardial, la quinta neoplasia maligna más frecuente, encontrándose en el 90% de estos pacientes. El riesgo de cáncer gástrico es hasta 20 veces superior en población infectada que en sujetos sanos. Se admite que la infección produce cáncer gástrico a través de una sucesión de eventos. La erradicación de *Helicobacter pylori* reduce el riesgo de cáncer gástrico si se produce antes de la aparición de metaplasia. ^(40, 41)

Se han relacionado con múltiples patologías extraintestinales, reportándose una relación bien establecida con determinadas alteraciones hematológicas (anemia ferropénica, déficit de vitamina B12 y también con la púrpura trombocitopénica idiopática). ^(10,14, 42)

Aunque no se conoce con certeza el mecanismo por el cual la infección por *Helicobacter pylori* podría contribuir al desarrollo de anemia ferropénica, diversos meta-análisis han demostrado una clara relación. En el primero de todos se observó una relación entre la infección y la anemia, posteriormente se demostró que la hemoglobina y la sideremia aumentaban tras el tratamiento erradicador, y por último un metanálisis con 16 ensayos clínicos confirmó que el tratamiento combinado (erradicador y hierro) era superior a la ferroterapia aislada. ⁽⁴³⁾

En la población con infección por *Helicobacter pylori* se han observado bajos niveles de vitamina B12, así como un incremento en estos niveles tras el tratamiento erradicador. Por tanto, en pacientes con déficit de vitamina B12 no explicable por otras causas se

recomienda investigar y tratar la infección por *Helicobacter pylori*. Aunque no está suficientemente aclarado, se ha sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* podría contribuir a la malabsorción de micronutrientes. ^(34, 43)

Existe una relación no bien explicitada entre la púrpura trombocitopénica idiopática y la infección por *Helicobacter pylori*. Sin embargo, una revisión sistemática y meta-análisis incluyendo 25 estudios y 700 pacientes demostró un aumento significativo de las plaquetas con el tratamiento erradicador en el 50% de los pacientes. ⁽⁴³⁾

Se ha estudiado la relación de *Helicobacter pylori* con otras enfermedades digestivas y extradigestivas, pero los resultados no permiten establecer una relación patogénica clara ni beneficio con el tratamiento erradicador: enfermedades vasculares (Enfermedad isquémica coronaria, Accidente cerebrovascular, Fenómeno de Raynaud, Migraña), pulmonares, dermatológicas (Urticaria, crónica, Rosácea, Alopecia areata, Dermatitis atópica), diabetes, enfermedades reumatológicas (Artritis reumatoide), enfermedades hepatobiliares y pancreáticas (Carcinoma hepatocelular, Cirrosis hepática, Encefalopatía hepática y Enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica, Pancreatitis aguda y crónica, Cáncer de páncreas), enfermedades oculares, neurológicas y del colon (adenomas y cáncer). ^(10, 13, 34)

El diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* puede realizarse mediante métodos invasivos, que implican la realización de una panendoscopia oral con toma de biopsia gástrica, o métodos no invasivos. Todos los métodos tienen sus ventajas y limitaciones y la elección de uno u otro se hace en función de su coste, disponibilidad, objetivo del diagnóstico (epidemiológico, diagnóstico o seguimiento) y la prevalencia de la infección en la zona. Ninguno de los métodos hasta ahora utilizados puede considerarse el gold standard para el diagnóstico. ⁽⁴⁴⁾

Un método de diagnóstico ideal sería no invasivo o mínimamente invasivo, barato, seguro, disponible en todos los centros y capaz de diferenciar infección activa de infección pasada. Ninguno de los métodos que existe actualmente cumple estos requisitos. ⁽⁴⁴⁾

Se describen métodos no invasivos en el diagnóstico como el Test del aliento de la urea, el cual se basa en ingerir un líquido que contiene urea marcada con C^{13} . Si está presente *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica, hidrolizará la urea convirtiéndola en amonio y $^{13}CO_2$ marcado, que pasará a la circulación sistémica eliminándose por vía respiratoria. Midiendo el $^{13}CO_2$ exhalado antes y 15-30 minutos después de la ingesta de urea marcada se puede determinar si existe un incremento debido a la actividad de la ureasa de la bacteria. La sensibilidad y especificidad de esta prueba son superiores al 95%. La ventaja del ^{13}C respecto al ^{14}C es que es un isótopo natural estable no radioactivo y se puede usar en mujeres embarazadas y niños. El ^{14}C es más barato y

tiene lectores para aire espirado más baratos, pero es radioactivo. El test del aliento es sencillo, rápido, fácilmente disponible y su validez diagnóstica ha sido ampliamente reproducida. ^(45- 47)

La detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en heces es un test barato y sencillo, que se basa en técnicas de ELISA (EnzymeLinkedImmunsorbentAssay) monoclonal. El consenso Maastricht V afirma que esta técnica podría ser una alternativa para el diagnóstico de la infección de *Helicobacter pylori* y para confirmar su erradicación, debido a su alta sensibilidad y especificidad superiores al 90%. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad varían entre los diferentes fabricantes y en general su sensibilidad y especificidad son ligeramente inferiores al test del aliento. En pacientes con diarreas, el método resulta menos sensible, ya que la muestra está más diluida y disminuye la concentración de la bacteria. Para confirmar la erradicación, la determinación de antígeno en heces fecales es una opción, pero debe realizarse como mínimo a las 4-8 semanas tras el tratamiento. ⁽⁴⁸⁾

La detección de anticuerpos IgG frente a *Helicobacter pylori* por técnica de ELISA es barata y ampliamente disponible. Sin embargo, su sensibilidad está en torno al 75-85% y su especificidad entre el 80 y 90% ⁽⁸⁴⁾. No permiten diferenciar entre infección activa y exposición previa al microorganismo, por lo que no se recomienda su uso para la confirmación de la erradicación tras el tratamiento.

Aparte de utilizarse en estudios epidemiológicos puede ser útil en aquellos pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, antibióticos o situaciones con baja concentración de colonización (linfoma MALT gástrico, gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal extensa) donde el resto de los test presentan una tasa muy alta de resultados falsos negativos. Su uso también es justificable en caso de que no se disponga de ninguna otra prueba diagnóstica y siempre que se haya realizado una validación local del método comercial utilizado. El consenso de Maastricht V no recomienda la serología para su uso clínico. Esta técnica se utiliza sobre todo para estudios epidemiológicos. ^(48, 49)

Estas técnicas pueden ser invasivas, si la muestra en la que se aplica es la mucosa gástrica obtenida de la panendoscopia oral y no invasivas si se realizan en heces. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es capaz de detectar fragmentos de ADN del microorganismo en mucosa gástrica y heces. La PCR se ha utilizado para diferenciar entre reinfecciones y recrudescencias mediante el estudio del ADN de las diferentes cepas de *Helicobacter pylori*. Esta técnica tiene una alta sensibilidad (95%) y una especificidad de un 100%. El mayor inconveniente es que requiere un equipo caro y un personal calificado. ^(50, 51)

Existen métodos invasivos para su diagnóstico donde se requieren la obtención de una o más muestras de biopsias de la mucosa gástrica por panendoscopia oral, para valorar la presencia de *Helicobacter pylori* mediante la detección de su actividad ureasa, la visualización en las tinciones histológicas o mediante su cultivo. El cultivo microbiológico permite además realizar un estudio de sensibilidad a antibióticos.

El *Helicobacter pylori* posee cierto número de enzimas que contribuyen a su resistencia al medio hostil del estómago. Entre ellas destaca una potente ureasa que transforma la urea en dióxido de carbono y amonio y es el fundamento del test.

En los test clásicos se coloca la biopsia en un tubo con urea con un indicador de pH; si la muestra contiene la bacteria el pH aumenta y la alcalinización del medio produce un cambio de color. El resultado se obtiene a las 24-48 horas. Existen también pruebas en las que la reacción tiene lugar en una tira reactiva y el resultado se obtiene en 1 hora, con sensibilidad y especificidad similares (90 y 95% respectivamente).

El resultado del test de ureasa depende de la carga bacteriana, necesitándose un mínimo de 10^5 microorganismos por biopsia para obtener un resultado positivo. En controles post-tratamiento la sensibilidad disminuye hasta un 60% debido a la baja carga bacteriana, lo mismo que ocurre en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica. Las ventajas de esta prueba es que es rápida y económica. ^(47,52-54) El consenso Maastricht V lo recomienda para el diagnóstico, pero no para comprobar la erradicación. ⁽⁴⁸⁾

Las muestras de histología, se obtienen mediante biopsia endoscópica de la mucosa gástrica durante una panendoscopia oral. Este método no sólo permite diagnosticar la infección por *Helicobacter pylori* sino que también puede identificar diferentes alteraciones a nivel gástrico como la presencia de atrofia, metaplasia y displasia.

Existen diferentes tinciones para realizar la histología: hematoxilina y eosina, Giemsa, o tinción con plata de Warthin-Starry. Esta última, es la mejor para detectar *Helicobacter pylori* pero es técnicamente complicada y cara por lo que no se utiliza habitualmente. La tinción mediante Giemsa es rápida, económica y tiene una sensibilidad (95%) y especificidad elevadas (95%). ⁽⁵²⁾

El cultivo es considerado el método de referencia para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* pero necesita medios suplementados para crecer, una atmósfera microaerofílica y tiempo de incubación prolongado: se puede tardar entre 5, 7 y hasta 10 días en obtener la cepa. Las mejores muestras para el aislamiento de la bacteria son biopsias tomadas del antro y cuerpos (cara anterior y posterior). La sensibilidad del cultivo suele ser inferior al 90% en función de la experiencia del laboratorio donde se realiza, pero su especificidad es superior al 95%. Su principal ventaja es que se obtiene la cepa, pudiendo realizar el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. ⁽⁵²⁾

Se han desarrollado numerosas técnicas que permiten detectar la presencia de ADN de *Helicobacter pylori* directamente de biopsia gástrica, la mayoría de ellas basadas en técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con alta sensibilidad y especificidad, pero a un coste no asumible por todos los laboratorios. Algunas de estas técnicas permiten además la detección de genes de patogenicidad y mutaciones asociadas con resistencia a antibióticos. ⁽⁵⁴⁾

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también permite diferenciar entre reinfecciones y recrudescencias mediante el estudio del ADN de las diferentes cepas de *Helicobacter pylori*. Esta técnica tiene una alta sensibilidad (95%) y una especificidad de un 100%. El mayor inconveniente es que requiere un equipo caro y un personal calificado. ⁽⁵⁴⁾

El aumento progresivo de resistencias a los antibióticos, principalmente a la Claritromicina y en menor medida al Metronidazol (resistencia dual o doble), con tasas superiores al 15% para el primero, junto con la ausencia de antibiotioterapia alternativa, han hecho que las pautas actuales para mejorar la eficacia del tratamiento erradicador, combinen una supresión potente del ácido gástrico, tratamientos cuádruples y una extensión de la duración hasta 14 días en todos los tratamientos empíricos de primera línea y de rescate. Es importante una supresión ácida potente para maximizar la eficacia de los antibióticos. ⁽⁵⁵⁾

Actualmente se considera que un tratamiento erradicador es efectivo, cuando es capaz de curar la infección por *Helicobacter pylori* en un porcentaje próximo o preferiblemente superior al 90% de los pacientes. Para conseguir este objetivo, todos los tratamientos deben estar optimizados en términos de duración, dosis e intervalo de administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antibióticos. ⁽⁵⁶⁾

La propuesta de las últimas Guías de Práctica Clínica, Documentos de Posicionamiento, Conferencias de Consenso, Revisiones sistemáticas y artículos relevantes, publicados en los últimos 4 años, se enumeran a continuación: IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, Consenso de Toronto sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos, Conferencia de Consenso Maastricht V sobre tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, Guía de Práctica Clínica del Colegio Americano de Gastroenterología para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*, Actualización en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. Documento de posicionamiento de la Sociedad Catalana de Digestología, IV Conferencia de Consenso brasileña sobre la infección por *Helicobacter pylori*, Consenso irlandés para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. ⁽⁵⁷⁻⁶²⁾ Otras opciones de tratamiento de primera línea son recomendadas por el Colegio Americano de Gastroenterología. ⁽⁵⁸⁾

En regiones con tasas de resistencia a Claritromicina superiores al 15% o tasas de resistencia dual, se recomienda iniciar con esquemas cuádruples con o sin bismuto, durante 14 días. ⁽⁵⁹⁾ Estudios de metaanálisis como las revisiones sistemáticas avalan el uso de la terapia cuádruple en el tratamiento efectivo del *Helicobacter Pylori*. ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾

MÉTODO

Se realizó un ensayo clínico fase III, en tres grupos de pacientes, para evaluar la eficacia y seguridad de tres pautas de tratamiento, en pacientes con *Helicobacter Pylori* en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el período comprendido entre enero de 2018 a enero de 2020. El universo estuvo constituido por 120 pacientes adultos atendidos en el Servicio de Gastroenterología, del Hospital Provincial Dr. Antonio Luaces Iraola, de Ciego de Ávila, que consultaron por síntomas del tracto digestivo superior y que fueron derivados para la realización de una panendoscopia oral y el test de ureasa. La muestra (90) quedó conformada por tres grupos de 30 pacientes seleccionados de forma aleatoria y que cumplían determinados criterios de inclusión.

Criterio diagnóstico

Paciente con test de ureasa positivo, lo cual evidencia infección activa por *Helicobacter pylori*.

Criterios de inclusión

- Pacientes comprendidos entre los 18 y 60 años, evaluados en la consulta especializada de Gastroenterología, que fueron derivados para la realización de una panendoscopia oral, resultando positivos al test de ureasa, y que aceptaron formar parte de la investigación a través de la firma del consentimiento informado (Anexo 1).

Criterios de exclusión

- Terapia de erradicación previa para el *Helicobacter pylori*.

- Pacientes que se mantuvieron tomando un inhibidor de la bomba de protones (Omeprazol) al menos 2 semanas antes de la realización de la panendoscopia oral.
- Pacientes que realizaron tratamiento antibiótico durante al menos 4 semanas antes de la realización de la panendoscopia oral.
- Desórdenes mentales o adicciones (droga, alcohol).
- Antecedentes de reacción alérgica a medicamentos utilizados en el estudio.
- Pacientes que presentaron contraindicaciones para realizar la panendoscopia oral.

Criterio de salida

- Abandono del tratamiento o seguimiento.
- Pacientes que durante el tratamiento mostraron manifestaciones alérgicas

En la consulta inicial se registraron las variables socio-demográficas, clínicas, hábitos tóxicos, consumo de AINE, antecedentes familiares de primer grado de cáncer gástrico y antecedentes patológicos personales de úlcera péptica gastroduodenal. Posteriormente se instauró el tratamiento en los tres grupos experimentales. Durante el seguimiento, se complementaron el resto de las variables que contempla la investigación. Se le realizó Test de ureasa a los 28 días de haber concluido el tratamiento.

El protocolo, previo a la realización de la investigación, fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité Fármaco-Terapéutico de la institución.

Infección por *Helicobacter pylori*. Terapias de erradicación de primera línea.

Grupo I Terapia triple estándar 10 días

Fármacos	Presentación/	Posología	Duración (días)

	F. farmacéutica		
Omeprazol	cápsula 20 mg	1 cápsula diaria	10
Amoxicilina	cápsula 500 mg	2 cápsula cada 12 horas	
Claritromicina	comprimido 500 mg	1 comprimido cada 12 horas	

Grupo II .Terapia triple optimizada 14 días

Fármacos	Presentación/ F. farmacéutica	Posología	Duración (días)
Omeprazol	cápsula 20 mg	1 cápsula cada 12 horas	14
Amoxicilina	cápsula 500 mg	2 cápsula cada 12 horas	
Claritromicina	comprimido 500 mg	1 comprimido cada 12 horas	

Grupo III .Terapia cuádruple concomitante 14 días

Fármacos	Presentación/ F. farmacéutica	Posología	Duración (días)
Omeprazol	cápsula 20 mg	1 cápsula cada 12 horas	14
Amoxicilina	cápsula 500 mg	2 cápsula cada 12 horas	
Claritromicina	comprimido 500 mg	1 comprimido cada 12 horas	
Metronidazol		2 tabletas cada 12 horas	

	tableta 250 mg		
--	----------------	--	--

Criterio de eficacia: se consideró el tratamiento eficaz, cuando logra la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* en un porcentaje próximo o preferiblemente superior al 90% de los pacientes. ⁽⁵⁶⁾

Test de la ureasa

Es uno de los métodos invasivos (precisa la realización de una panendoscopia oral y la toma de varias muestras de biopsias de sitios seleccionados) recomendado para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*.

Toma de muestras

Para la toma de muestras se cumplieron las recomendaciones de la Conferencia de Consenso Maastricht V. Se tomaron dos biopsias del antro (curvatura mayor y menor), a 3 centímetros proximales al píloro y dos biopsias de la parte media del cuerpo gástrico (curvatura mayor y menor). Una biopsia adicional sobre la incisura angularis, fue realizada a criterio del explorador, para identificar posibles lesiones premalignas. ⁽⁴⁸⁾

Fundamento del test rápido de la ureasa

La capacidad del *Helicobacter pylori* de producir grandes cantidades de ureasa ha servido para desarrollar un método rápido y sencillo de diagnóstico. Para su realización se coloca una muestra de biopsia gástrica en un vial con un medio enriquecido con urea y un indicador que cambia la coloración del medio al variar el pH. Si la muestra contiene ureasa, y por tanto la bacteria, se hidroliza la urea y se forman iones amonio, que aumentan el pH de la solución, produciéndose un cambio de color a fucsia. La rapidez del resultado depende del número de bacterias presentes en la muestra, siendo suficiente una mínima cantidad de microorganismos para que la prueba sea positiva. Destacan, entre sus ventajas, que es un método diagnóstico barato y rápido ya que nos permite, con frecuencia, conocer en una hora si existe infección. ^(47,52, 53)

Hallazgos endoscópicos

Serán descritos según la propuesta del sistema Sídney aprobada en el Congreso Mundial de Gastroenterología, celebrado en Australia, en 1980 y revisada por el Grupo de trabajo de gastritis en Houston en 1994. El sistema Sídney se fundamenta en términos y definiciones estándares desde el punto de vista histológico y endoscópico. Por razones de los objetivos de este proyecto, nos referiremos únicamente a la división

endoscópica y extrapolamos la terminología descriptiva endoscópica al duodeno. Los términos empleados para la elaboración del informe endoscópico son: eritema, edema, friabilidad, exudado, erosión, nodularidad, hemorragia subepitelial, trama vascular visible, engrosamiento de pliegues mucosos o disminución de su calibre, lesiones elevadas o deprimidas, lesión ulcerada, lesiones planas (mácula o cambio de coloración) y dilataciones vasculares (ectasias). ^(66, 67)

Reacción adversa a medicamentos (RAM)

La Organización Mundial de la Salud define las RAM como cualquier respuesta al uso de un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que se produce a dosis normalmente administradas en seres humanos con fines de diagnóstico, profilaxis, tratamiento o modificación de una función fisiológica.

Las RAM se clasifican de acuerdo a su gravedad en: ⁽⁶⁸⁾

Mortal: es aquella que conduce directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Grave: La reacción amenaza directamente la vida del paciente.

Moderada: La reacción provoca hospitalización o atención en el Servicio de Urgencias o bien baja laboral o escolar sin amenazar directamente la vida del paciente.

Leve: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa Continua	18-23 años	Según años cumplidos al momento de la primera consulta (fecha de	Número y porcentaje según grupo
		24-29		
		30-35		

		36-41 42-47 48-53 54-60	nacimiento)	de edad.
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico de pertenencia.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Manifestaciones clínicas	Cualitativa Nominal Politómica	Dispepsia Síndrome Ulceroso Asintomático	Según criterio referido por el paciente	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Antecedentes patológicos personales y familiares	Cualitativa Nominal Politómica	Consumo de AINE, antecedentes familiares de primer grado de cáncer gástrico y antecedentes patológicos	Según criterio referido por el paciente	Número y porcentaje según categoría de pertenencia

		personales de úlcera péptica gastroduodenal		
Hallazgos endoscópicos	Cualitativa Nominal Politómica	Eritema, edema, friabilidad, exudado, erosión, nodularidad, hemorragia subepitelial, trama vascular visible, engrosamiento de pliegues mucosos o disminución de su calibre, lesiones elevadas o deprimidas, lesión ulcerada, lesiones planas (mácula o cambio de coloración) y dilataciones vasculares (ectasias).	Según criterio observado por el gastroenterólogo endoscopista	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Test de la	Cualitativa	Positivo	Según criterio	Número y

ureasa	Nominal Dicotómica	(color fucsia) Negativo	por el gastroenterólogo endoscopista	porcentaje según categoría de pertenencia
Reacciones adversas a medicamentos	Cualitativa Nominal Politómica	Leve Moderada Grave Mortal	Método. Pág. 20	Número y porcentaje

Definiciones operacionales

Análisis por intención de tratar (AIT): es un concepto estadístico, que determina que todos los participantes que fueron aleatorizados en el ensayo sean incluidos y analizados en el grupo al que fueron asignados, independientemente del tratamiento que en realidad recibieron, de la adherencia, o potencial abandono del mismo. Ignora por lo tanto, todas las situaciones que pudieron haber ocurrido posteriores a la aleatorización.

Es la mejor forma de preservar la estrategia de diseño y conducción del ensayo. De esta manera el AIT preserva el poder de un estudio, al no excluir pacientes y mantener el tamaño total de pacientes enrolados en el análisis y permite la generalización de los resultados. ⁽⁶⁹⁾

Análisis por protocolo (APP): es la contrapartida del AIT. Es definido como el análisis de un subgrupo del total de la población del AIT que completó el estudio sin violaciones mayores al protocolo. Este tipo de análisis excluye a los pacientes que no tuvieron una adecuada adherencia al tratamiento asignado, se les realizó la intervención del grupo comparador o poseen información sobre los puntos finales incompleta. ⁽⁶⁹⁾

.Obtención de la información

Se confeccionó una planilla de recolección de datos (Anexo 2) para cada paciente los cuales se obtuvieron de su historia clínica ambulatoria. En dicho formulario se dejó constancia de las variables demográficas, manifestaciones clínicas, hábitos tóxicos, antecedentes personales de úlcera péptica y de consumo reciente (menos de 1 mes) de ingestión de AINE, resultado del test de la ureasa, reacciones adversa a medicamentos y resultado de la panendoscopia oral. Finalmente aparece un acápite de anotaciones especiales que incluyó la evolución del paciente y su condición al final de la investigación.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPS versión 15.0, para determinar si es significativa cada variable con un nivel de significación $\leq 0,05$, para esto se usó la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado de Pearson para determinar la presencia de diferencias significativas. Con la información recogida se aplicó la prueba T de Student de comparación de media para muestras independientes que determinaron si existieron diferencias significativas entre la evolución favorable en grupos de tratamientos de variables cuantitativas que siguen una distribución normal cualitativas.

COSIDERACIONES ÉTICAS

En el desarrollo de esta investigación se mantuvo como premisa, respetar los principios bioéticos que van implícitos en los estudios con seres humanos contemplados en la Declaración Helsinki. La información se obtuvo a través de preguntas y de un formulario de recogida (Anexo 2) de observación que se llenó a partir de los datos consignados en la historia clínica del paciente.

Se explicó el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad, se insistió en el carácter confidencial de los datos y el manejo anónimo de los participantes, con el uso de códigos de identificación. La autonomía se mantuvo desde la decisión individual de participar o no en la investigación, por lo que se leyó, en presencia del investigador, la información necesaria y oportuna sobre el estudio (Anexo 3), para posteriormente ambos firmar el acta de consentimiento informado (Anexo 1).

Se siguieron los principios de Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Título: Eficacia y seguridad de tres pautas de tratamiento, en pacientes con *Helicobacter Pylori* en el Hospital Antonio Luaces Iraola

Tabla 1. Distribución de la población según grupo de edades.

Grupo de edades	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Total	
	n=30		n=30		n=30		n=90	
	No	%	No	%	No	%	No	%
18-23	1	3.3	3	10	2	6.7	6	6.7
24-29	2	6.7	2	6.7	1	3.3	5	5.5
30-35	1	3.3	1	3.3	5	16.7	7	7.8
36-41	3	10	4	13.3	2	6.7	9	10
42-47	8	26.7	5	16.7	6	20	19	21.1
48-53	12	40	9	30	10	33.3	31	34.4
54-60	3	10	6	20	4	13.3	13	14.4
Total	30	100	30	100	30	100	90	100

Fuente: Planilla de recolección de datos Prueba T para la igualdad de medias $p = 0,577$

La tabla No 1 muestra la distribución de la población según grupo etario, en la misma se comprueba que entre las edades de 48-53 años se distribuyen mayoritariamente los pacientes estudiados para un 34.4% del total de la muestra. El resultado de la prueba T para muestras independientes, refleja que las medias de edades no resultaron significativamente diferentes entre sí, estos resultados son coincidentes con un estudio realizado por Jordán-Castro JA y colaboradores. Tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia cuádruple concomitante y con terapia triple optimizada en el área sanitaria de Toledo. ⁽⁹⁰⁾ donde las edades que predominaron se encontraban en el grupo etario de 48-63, otros estudios como el de. Maurizio Zagari R, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update ⁽⁶⁵⁾ muestran resultados coincidentes en cuanto a la edad de los grupos etarios en la muestra.

Tabla 2. Población según Sexo

Población según Sexo	Grupo I n=30		Grupo II n=30		Grupo III n=30		Total n=90	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Masculino	16	53.4	19	63.33	13	43.34	48	53..33
Femenino	14	46.6	11	36.64	17	56.66	42	46.67

Fuente: Planilla de recolección de datos

En la tabla 2 se presenta la distribución de la población según el sexo donde se observa una prevalencia del sexo masculino sobre el femenino con un 53.3% de la totalidad de los pacientes, no siendo así al analizarlos individualmente donde esta variable se invierte en el grupo III, este resultado coincide con un estudio realizado por

Molina Infante J y colaboradores. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. ⁽⁶³⁾, en su investigación se mostró un predominio del sexo masculino en el total de la muestra a su vez en cada uno de los grupos predominó el sexo masculino sobre el femenino

Tabla 3: Manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados.

Manifestaciones Clínicas	Grupo I n=30		Grupo II n=30		Grupo III n=30		Total n=90	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Dispepsia	18	60	14	46.7	19	63.3	51	56.7
Síndrome ulceroso	4	13.3	9	30	6	20	19	21.1
Asintomáticos	8	26.7	7	23.3	5	16.7	20	22.2

Fuente: Planilla de recolección de datos Chi-cuadrado de Pearson p = 0,200

La tabla No 3 presenta la sintomatología clínica de los pacientes estudiados. El 56.7% de los pacientes incluidos en la investigación consultaron por síntomas dispépticos y un 22% resultaron asintomáticos al momento de su evaluación en consulta. Este subgrupo de pacientes fue referido a la consulta especializada de Gastroenterología por otras disciplinas (Alergia, Dermatología, Medicina Interna), para complementar estudio.

Borda y Estremera señalan que aproximadamente el 15-40% de la población, presenta síntomas dispépticos crónicos o recurrentes, representando uno de los motivos de consulta más frecuentes, tanto en Atención Primaria como en especializada. Una revisión sistemática de 15 estudios sitúa el porcentaje de consultas remitidas al especialista por síntomas dispépticos entre el 26% y el 70% del total de las derivaciones. ⁽⁷⁰⁾

La alta frecuencia de síntomas dispépticos y ulcerosos en nuestra serie (77.7%), se estima que tiene una relación causal, entre otros factores, con el consumo de AINE y el

tabaquismo, coincidiendo con lo reportado por estos investigadores, y que se analiza a continuación.

Un comportamiento similar ocurre en nuestro medio, razón por la cual la dispepsia fue la manifestación clínica más reconocida dentro de las manifestaciones clínicas referidas por los pacientes. Los datos no resultaron significativamente diferentes entre sí, según resultado de la prueba Chi-cuadrado de Pearson con un valor de la p calculada muy superior a 0,05, $p=0,200$.

Tabla 4: Antecedentes patológicos personales y familiares de los pacientes estudiados.

Antecedentes	Grupo I n=30		Grupo II n=30		Grupo III n=30		Total n=90	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Consumo de AINE	7	23.3	5	16.7	6	20	18	20
APP de úlcera péptica	4	13.3	5	16.7	2	6.7	11	12.2
APF de cáncer gástrico	2	6.7	-	-	1	3.3	3	3.3
Tabaquismo	18	60	9	30	13	43.3	40	44.4
Alcohol	7	23.3	6	20	4	13.3	17	18.8
Café	21	70	19	63.3	16	53.3	56	52.8

El 20% de los pacientes estudiados refirieron consumo reciente de AINE siendo el antecedente que más destaca, sin dejar de mencionar la importancia del antecedente

patológico personal de úlcera péptica que alcanza un 12.2%. El tabaco (44.4%) y el café (52.8%) se destacan como hábitos tóxicos frecuentes, coincidiendo con la elevada prevalencia de su consumo en la población cubana.

Bielsa Fernández y colaboradores señalan que entre todos los eventos adversos relacionados con el consumo de AINE, los gastrointestinales son los más frecuentes y los que conllevan una mayor morbilidad y mortalidad. Lúquez Mindiola y Ford reportan que la dispepsia es más frecuente en fumadores y en sujetos que consumen AINE. ⁽⁷¹⁻⁷³⁾

Avalando lo analizado en la tabla 3 y que nos permite relacionar el principal síntoma de asistencia a la consulta especializada con los factores de riesgo identificados en la recogida de los antecedentes, que aunque no constituye objetivo de nuestro estudio establecer dicha relación, es válido identificar la misma.

Tabla 5. Hallazgos endoscópicos en los pacientes estudiados.

Hallazgo endoscópico	n=90	%
Gastropatía antral eritematosa	19	21.1
“Pangastritis” eritematosa	37	41.1
Gastropatía nodular (varioliforme)	8	8.8
Úlcera péptica duodenal	4	4.4
Úlcera péptica gástrica	1	1.1
Gastropatía con trama vascular visible	4	4.4
Gastropatía eritemato-erosiva	9	10.0
Duodenopatía eritemato-erosiva	2	2.2

Panendoscopia oral normal	6	6.6
---------------------------	---	-----

Fuente: Planilla de recolección de datos

En la tabla 5, se relacionan los hallazgos endoscópicos en los pacientes con infección por *Helicobacter pylori*, antes de iniciar tratamiento. La gastropatía eritematosa en cualquiera de sus modalidades topográficas, representó el diagnóstico más frecuente reportado en la panendoscopia oral (62.2%); este resultado refuerza lo reportado en otras series de pacientes, que se citan a continuación.

Alonso Soto y colaboradores al analizar los diagnósticos endoscópicos de su serie reportan un predominio de la gastritis eritematosa antral, seguido de la pangastritis eritematosa; lo que evidencia el papel del *Helicobacter pylori* como agente etiológico en la patogenia de las gastritis no autoinmunes. El reporte de erosiones de su casuística, no difiere significativamente con el subgrupo de pacientes *Helicobacter pylori* negativo, lo que reafirma que las erosiones gástricas no están directamente relacionadas con la colonización de la mucosa gástrica por la bacteria. ⁽⁷⁴⁾

El hallazgo de erosiones en el 10% de los pacientes de nuestra serie, se estima se debió al consumo reciente de AINE.

Piñol y colaboradores estudiaron la presencia de lesiones endoscópicas e histológicas en pacientes mayores de 50 años. La gastritis antral estuvo presente en el 64.7% de los pacientes estudiados, ⁽⁷⁵⁾ datos similares a los reportados en nuestra serie.

La gastritis nodular, denominada indistintamente hasta el año 1990 como hiperplasia linfocitaria, patrón de empedrado nodular, gastritis micronodular, mucosa con apariencia empedrada (cobble stone appearance) o gastritis varioliforme, fue un hallazgo endoscópico presente en el 8.8% de los pacientes, de nuestra serie.

Marulanda H y colaboradores demostraron la estrecha asociación que existe entre la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis nodular, al encontrar que prácticamente el ciento por ciento de los pacientes con este diagnóstico endoscópico están infectados con el *Helicobacter pylori*. Desde el punto de vista histológico, la nodularidad sugiere una combinación de aumento de folículos linfoides e infiltrado por polimorfonucleares. ⁽⁷⁶⁾

Jaime López y Salgado Ramírez, estudiaron los hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos en pacientes infectados por *Helicobacter pylori*. La gastritis y la presencia de nodularidad en antro, fueron los hallazgos más frecuentes reportados en su investigación. ⁽⁷⁷⁾

James Koller y colaboradores, en una investigación que correlacionan los hallazgos endoscópicos e histopatológicos con la presencia de infección por cepas de *Helicobacter pylori* CagA +, reportan la gastritis nodular y la gastritis verrucosa, como los hallazgos endoscópicos más frecuentes. Estos resultados no coinciden con los reportados en nuestra serie ni los notificados por otros autores. ⁽⁷⁸⁾

Tabla 6. Diagnóstico histológico en los pacientes estudiados.

Diagnóstico histológico	n=39	%
Gastritis crónica superficial	26	66.6
Gastritis crónica atrófica	4	10.2
Gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal	2	5,1
Gastritis crónica folicular	4	10.2
Úlcera péptica duodenal	2	5.1
Úlcera péptica gástrica	1	2.5
Total	39	100

Fuente: Planilla de recolección de datos

Se representan en esta tabla los principales diagnósticos histológicos de los pacientes biopsiados que fueron un total de 39, pues por diversas razones entre las que destacan toma insuficiente de muestra, duración extensa del proceder que impide que el paciente tolere la toma de muestra, factores institucionales, entre otros; no fue posible biopsiar a la totalidad de los pacientes, ya que este es un proceder invasivo en el que es necesario coincidan varios factores para su realización.

La gastritis crónica, en cualquiera de sus formas histológicas, fue el hallazgo más frecuente reportado en nuestra serie (Tabla 6), estos resultados son similares a los reportados por otros autores.

Conocida la historia natural de la infección por *Helicobacter pylori*, resulta plausible entender tal comportamiento. El *Helicobacter pylori* cuando coloniza el epitelio gástrico, induce una reacción inflamatoria crónica que puede persistir durante décadas y en muchos casos durante toda la vida del paciente. La extensión y la gravedad de la inflamación de la mucosa gástrica, así como la evolución clínica de la infección dependen, de la virulencia de la bacteria, la respuesta inmunitaria y la predisposición genética del huésped, entre otros factores. ⁽²⁹⁾

La colonización permanente de la mucosa gastroduodenal por *Helicobacter pylori* causa un proceso inflamatorio con un infiltrado mixto, en el que predominan el infiltrado neutrofílico pero también los linfocitos y células plasmáticas. El infiltrado neutrofílico que da nombre a las gastritis crónica activa representa un fenómeno prácticamente universal en las gastritis causadas por *Helicobacter pylori*, dando lugar a lo que se denomina gastritis crónica superficial activa. ⁽⁷⁴⁾

La infección por *Helicobacter pylori* puede ocasionar afectación glandular (gastritis crónica atrófica) y el desarrollo de metaplasia intestinal, más frecuente en adultos, y menos en niños. Estas lesiones son factores de riesgo para el posterior desarrollo del cáncer gástrico y pueden estar presentes durante muchos años antes de la aparición de displasia y malignidad. Después de la erradicación de la bacteria, la gastritis histológica mejora lentamente pero no desaparece totalmente hasta 6 meses o un año después de haber finalizado el tratamiento. ⁽⁷⁹⁾

Estudios realizados en otros países, muestran resultados que refuerzan la secuencia de acontecimientos histopatológicos que se suceden, una vez que la bacteria coloniza la mucosa gástrica.

Un estudio realizado por Moncayo y colaboradores, reporta un 97,1% de gastritis crónica en enfermos infectados por *Helicobacter pylori*. Cifras similares reportan Ramos Ramírez y colaboradores, con una prevalencia del 95% para la gastritis crónica activa. ^(80, 81)

La gastritis crónica superficial, la presencia de folículos linfoides y la gastritis crónica atrófica, fueron por ese orden, los hallazgos histopatológicos más frecuentes, reportados por Piñol Jiménez y colaboradores resultados similares a los reportados en nuestra serie. ⁽⁷⁵⁾

Con respecto a los diagnósticos histológicos, Alonso Soto y colaboradores reportan un predominio de la gastritis crónica antral moderada y ligera, para un 26,9% y 23,6%

respectivamente. La positividad de *Helicobacter pylori* fue del 100% para la gastritis moderada y del 90,4% para la gastritis ligera, reafirmando los criterios de causalidad entre *Helicobacter pylori* y gastritis crónica. ⁽⁷⁴⁾

Tabla 7. Erradicación de la infección en relación a la terapia aplicada.

Grupos de Estudio	Erradicación de la infección			
	Erradicada		No Erradicada	
	No	%	No	%
Grupo I	21	70.0	9	30.0
Grupo II	26	86.6	4	13.3
Grupo III	28	93.3	2	6.6

Fuente: Planilla de recolección de datos Chi-cuadrado de Pearson $p = 0,123$

En la tabla 4, se comparan las tres pautas de tratamiento de primera línea que se asignaron de forma aleatoria a los pacientes estudiados. La triple terapia clásica de 10 días/Grupo I, alcanza tan solo el 70% de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. Sin embargo este resultado se revierte cuando se utiliza la triple terapia optimizada con una duración de 14 días (86.6%) en el Grupo II.

Ming Liou y colaboradores en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto, comparan la terapia cuádruple con bismuto, cuádruple concomitante (ambas con una duración de 10 días), con la terapia triple durante 14 días. La terapia cuádruple con

bismuto obtuvo un 90.4% de erradicación, la terapia cuádruple concomitante un 85.9% y la triple terapia un 83.7%, en el análisis por intención de tratar. Estos resultados les permitieron concluir que la terapia cuádruple con bismuto es preferible a la terapia triple de 14 días en el tratamiento de primera línea, de cara al predominio creciente de resistencia a la Claritromicina, así como proponen optimizar en el tiempo la terapia cuádruple concomitante para mejorar sus resultados. ⁽⁸²⁾ Los resultados en nuestra serie son similares a los reportados en este ensayo, pero optimizar la triple terapia con dosis altas de inhibidor de la bomba de protones, con seguridad, podría mejorar los resultados.

Sotirios Georgopoulos y colaboradores advierten que el rendimiento de un régimen triple convencional de 10 días es subóptimo, lo cual queda demostrado en nuestra serie. ⁽⁸³⁾

No tenemos evidencias para explicar los resultados en nuestro medio con la triple terapia optimizada de 14 días. Presumiblemente se debe a que la Claritromicina es un antibiótico recientemente incorporado a las pautas de tratamiento de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* en nuestra institución, por lo que la tasa de resistencia debe ser baja. En segundo lugar, no se utilizó Metronidazol en la pauta triple de tratamiento en los pacientes estudiados, otro de los antibióticos involucrados en la resistencia de la bacteria. Por último, la extensión de la terapia por 14 días, aunque no se acompañó con dosis altas de Omeprazol, indudablemente tuvo un efecto positivo.

En España, se reporta una elevada tasa de resistencia a la Claritromicina (en el entorno del 18%) que ha determinado que la triple terapia estándar, no sea recomendada como tratamiento de primera línea en las últimas Guías de Práctica Clínica. ⁽⁵⁶⁾

La eficacia de las terapias cuádruples sin bismuto, dependerá de la tasa de cepas de *Helicobacter pylori* resistentes a la vez a Claritromicina y al Metronidazol (resistencia dual o doble). El tratamiento concomitante es el cuádruple más efectivo en situaciones de alta resistencia, tal como lo demuestran diversos estudios llevados a cabo fuera de España, como en Grecia, Italia y Asia (Taiwán y Japón). Los mismos han demostrado una eficacia próxima o superior al 90% en el análisis por intención de tratar. ⁽⁵⁶⁾

La terapia cuádruple concomitante, obtuvo un 93.3% de erradicación en nuestra serie, que es el objetivo a alcanzar para considerar la terapia como efectiva. Existen múltiples estudios españoles, que evaluaron en los últimos años la eficacia de la terapia cuádruple concomitante: Molina Infante y colaboradores, ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾ Cuadrado Lavin y Cosme, estos investigadores demostraron, que la terapia cuádruple optimizada-OCAM obtiene las mejores tasas de erradicación. ^(87,88) Al aplicar la técnica estadística chi

cuadrado de Pearson las diferencias encontradas no resultaron suficientes para que el resultado de la prueba empleada fuera significativo, $p=0.123$.

Lee HJ y colaboradores evaluaron la eficacia de cuatro estrategias de tratamiento para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. Demostraron que la tasa de erradicación de la terapia concomitante fue la más alta (94,4%). Los resultados obtenidos por el autor, demuestran la eficacia de la terapia cuádruple concomitante, con respecto a la triple terapia clásica y triple terapia optimizada. ⁽⁸⁹⁾

Jordán-Castro y colaboradores muestran resultados similares a los reportados por otros autores, demostrando que la terapia cuádruple concomitante obtiene tasas de erradicación superiores a la triple terapia clásica, tanto en el análisis por protocolo (92,5 vs. 77,9%) como en el análisis “por intención de tratar (84,5 vs. 68,5%). Estos resultados corroboran una baja eficacia de la triple terapia a pesar de optimizarla con dosis altas de IBP y extender el tratamiento. ⁽⁹⁰⁾

Jeong Kim y colaboradores realizaron un ensayo clínico controlado y aleatorizado, comparando las terapias de primera línea cuádruple concomitante (OCAM) y cuádruple con bismuto (OBMT), durante 14 días. En el análisis por protocolo, ambas pautas de tratamiento obtuvieron más del 90% de erradicación de la infección (93.1% para OCAM y 98.4% para OBMT). Estos resultados demuestran la superioridad de la terapia cuádruple, tal como recomiendan las más recientes conferencias de consenso y guías de práctica clínica, y es la primera opción cuando se desconoce la resistencia antibiótica a la Claritromicina. Los resultados de nuestra serie (Grupo III) 93.3% son similares a los reportados por estos investigadores, con la diferencia que, los efectos adversos reportados en nuestra serie fueron leves, por lo que no fue necesario indicar tratamiento. ⁽⁹¹⁾

La triple terapia optimizada con dosis elevadas de Omeprazol (40 mg cada 12 horas), muestra una tasa de erradicación de la infección del 93.7%, en un estudio realizado en nuestro país por Alonso Soto y colaboradores los resultados obtenidos en la presente investigación con la triple terapia, fueron muy inferiores a los obtenidos por este autor, probablemente relacionado con el empleo de dosis más bajas de Omeprazol. ⁽⁹²⁾

Ana Campillo y colaboradores, en un estudio observacional, retrospectivo, comparan la cuádruple terapia concomitante sin bismuto con triple terapia clásica, como primera línea de tratamiento para la erradicación del *Helicobacter pylori* y concluyen que la primera pauta presenta una elevada eficacia como primera línea de tratamiento para la erradicación del *Helicobacter pylori*, superando ampliamente la de la triple terapia, en particular si ésta se administra en pautas cortas de 7 días. ⁽⁹³⁾

Tabla 8. Reacciones adversas medicamentosas en los pacientes estudiados.

Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)	Grupo I n=30		Grupo II n=30		Grupo III n=30	
	No	%	No	%	No	%
Náuseas	3	6.6	5	16.6	7	23.3
Vómitos	-	-	-		1	3.3
Epigastralgia	-	-	1	3.3	1	3.3
Dolor abdominal (no epigástrico)	-	-	1	3.3	2	6.6
Distensión abdominal	2	6.6	3	10	4	13.3
Diarreas	-	-	1	3.3	4	13.3
Sabor metálico	-	-	-		6	20.0
Pérdida del apetito	1	3.3	2	6.6	8	26.6
Erupción cutánea	-	-	1	3.3	-	-
Cefalea	1	3.3	-	-	3	10
Pacientes con	7	23.3	13	43.3	18	60.0

RAM						
-----	--	--	--	--	--	--

Fuente: Planilla de recolección de datos

En la tabla 8, se listan las reacciones adversas medicamentosas para cada grupo de tratamiento. Un total de 38 (42.2%) de los pacientes presentaron uno o más. En todos los casos, estos efectos secundarios fueron clasificados como leves y no determinaron la suspensión del tratamiento. ^(68, 94)

El mayor número de efectos adversos se presentó en el grupo que realizó la cuádruple terapia concomitante, en el cual se adicionó Metronidazol, medicamento que aun usado en monoterapia, provoca efectos secundarios muy frecuentes como náuseas, sabor metálico, pérdida del apetito y diarrea, entre otros. En ningún caso fue necesario suspender el tratamiento, mostrando los pacientes una buena adherencia al mismo. Los efectos secundarios fueron escasos y bien tolerados, en los dos grupos de tratamiento restante.

Los efectos secundarios adversos en el grupo III, no fueron similares a los reportados por Lee HJ y colaboradores, quienes reportaron una mayor incidencia de epigastralgia, diarreas y náuseas por ese orden. ⁽⁸⁹⁾

En relación a los efectos adversos de los tratamientos de erradicación, Jordán Castro y colaboradores, registran una incidencia de efectos adversos del 25,5% en el grupo III y del 16,8% en el grupo I, sin diferencias significativas entre ambos grupos. La diarrea, fue el efecto adverso predominante, en ambas pautas de tratamiento, comportamiento que no fue similar en nuestra serie de pacientes. ⁽⁹⁰⁾

Venerito M y colaboradores, en un metaanálisis que compararon la terapia cuádruple concomitante con la triple terapia, no encontraron diferencias estadísticas significativas en los efectos secundarios y la adherencia de ambas terapias. ⁽⁹⁵⁾

La frecuencia de efectos adversos reportados por Ming Liou y colaboradores, fue del 58% y el 67% en los pacientes que recibieron terapia cuádruple concomitante y cuádruple con bismuto respectivamente. Los pacientes tratados con triple terapia tuvieron un 47% de efectos adversos. ⁽⁸²⁾ Los resultados de nuestra serie son similares a los reportados en esta investigación.

En una revisión sistemática y meta-análisis sobre la eficacia y tolerabilidad de las terapias cuádruple y triple como primera línea de tratamiento, Luther J y colaboradores, reportan que ambas pautas presentaron efectos adversos similares, sin diferencias

significativas entre los grupos. Estos resultados, refuerzan los obtenidos en esta serie, permitiéndonos afirmar que las terapias empíricas de primera línea estudias, son bien toleradas por los pacientes, quienes presentaron una buena adherencia a las mismas.

(96)

CONCLUSIONES

El tratamiento cuádruple concomitante logró tasas de erradicación entorno al 90%, con un buen perfil de seguridad. La eficacia del tratamiento triple estándar fue claramente insuficiente y continúa con tendencia al descenso, por lo que actualmente no se recomienda como primera línea de tratamiento. La dispepsia resultó la variable clínica más frecuente en la serie estudiada. El consumo de tabaco, café y AINE fueron los antecedentes más destacados. La gastritis eritematosa y las erosiones gastroduodenales fueron los hallazgos endoscópicos que con mayor frecuencia se diagnosticaron. La gastritis crónica representó el diagnóstico predominante en los pacientes biopsiados. Los efectos secundarios adversos fueron leves, presentándose con mayor frecuencia en el grupo III, pero sin diferencia significativa con los otros grupos de tratamiento.

RECOMENDACIONES

1. Proponer la terapia cuádruple concomitante, como terapia de primera línea de elección en nuestra institución, con el objetivo de lograr tasas de erradicación superiores a las actuales.
2. Prolongar a 14 días y prescribir dosis altas de Omeprazol (Terapia triple optimizada) en nuestra institución.
3. Evaluar en futuras investigaciones, realizar ensayos clínicos con la aplicación de pautas que combinen una supresión potente del ácido, tratamientos cuádruples y una extensión de la duración hasta 14 días, en todos los tratamientos de primera línea, para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marshall, B.J. & Warren, J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984 [citado 10 de febrero de 2018], 1(8390): 1311-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6145023>
2. Warren, J.R. & Marshall, B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 [citado 10 de febrero de 2018]. 1(8336): 1273-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6134060>
3. Skirrow, M.B. *Campylobacter enteritis: a new disease*. *British Medical Journal* 1977 [citado 21 de enero de 2018]. 2 (6078): 9-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/871765>
4. Marshall, B.J. and collaborators. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *The Medical Journal of Australia* 1985 [citado 21 de enero de 2018]. 142(8): 436-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3982345>
5. Morris, A. & Nicholson, G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *The American Journal of Gastroenterology* 1987 [citado 11 de marzo de 2018]. 82(3): 192-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3826027>
6. Marshall, B. & Goodwin, C.S. Revised Nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1987 [Citado 11 de marzo de 2018]. 37(1): 68-75. Disponible en: <http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/ijsem/>
7. Goodwin, C.S. and collaborators. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1989 [citado 11 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/ijsem/39/4/>
8. International Agency for Research on Cancer, 2014. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer IARC Library Cataloguing in Publication Data. IARC. [citado 11 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>
9. Malfertheiner P y colaboradores. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht consensus report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPG). *Eur J GastroenterolHepatol*. 1997 [citado 20 de marzo de 2018]; 9: 1-15. Disponible en: <http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/171770018>

10. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori*. *GastroenterolHepatol*. 2016 [citado 20 de marzo de 2018]; 39(Supl 1):36-46. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterolhepatol>
11. Mimi C. Tan, David Y. Graham. Gastric cancer risk stratification and surveillance after *Helicobacter pylori* eradication: 2020. *Gastrointestinal Endoscopy* 2019 [citado 20 de marzo de 2020]; 90 (3): 457-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6916726>
12. Susumu Take and collaborators. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up After *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2020 [citado 4 de abril de 2020]; 55: 281-288. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01639-w>
13. Elizabeth MA Rabelo-Gonçalves, Bruna M Roesler, José MR Zeitune. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol* 2015 [Citado 26 de marzo de 2018]; 7(30): 2968-2979. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26730276>
14. Urrego Díaz J, Otero Regino W, Gómez Zuleta M. *Helicobacter pylori* y enfermedades hematológicas. *Rev Col Gastroenterol*. 2013 [citado 20 de marzo de 2018]; 28 (4): 329-37. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3377/337731611008.pdf>
15. Martín de Argila C, Boixeda D. Manifestaciones extradigestivas de la infección por *Helicobacter pylori*. ¿Ciencia o ficción? *Medicina Clínica*. 2000 [citado 20 de marzo de 2018]; 114 (8): 308-17. Disponible en: <https://www.elsevier.es>
16. Fernández de Larrea-Baz N and collaborators. *Helicobacter pylori* Antibody Reactivities and Colorectal Cancer Risk in a Case-control Study in Spain. *Frontiers in Microbiology* 2017 [citado 20 de marzo de 2018], 8:888. Disponible en: <https://doi:10.3389/fmicb.2017.00888>
17. Zhang X, C Arnold I, Muller A and collaborators. Mechanisms of persistence, innate immune activation and immunomodulation by the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Microbiology* 2020 [Citado 16 de abril de 2020], 54:1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007716>
18. Rouvroy D, Bogaerts J, Nsengiumwa O and collaborators. *Campylobacter pylori*, gastritis, and peptic ulcer disease in central Africa. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987 [Citado 20 de marzo de 2018]; 295: 1174. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1248248>
19. Pettross CW, Appleman MD, Cohen H and collaborators. Prevalence of *Campylobacter pylori* and association with antral mucosal histology in subjects with and without upper gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 1988 [citado 20 de marzo de 2018]; 33: 649-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3371136>

20. Vargas E, Toledo O. Infección por *Helicobacter pylori*. RevInstMed Sucre 2003 [Citado 18 de marzo de 2020]; 122: 31-33. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-349459>
21. Anzures López B. *Helicobacter pylori*. Revista del Hospital General de México 2001 [citado 18 de marzo de 2020]; 64:199-200. Disponible en: <https://www.mediagrafic.com>
22. González Morales JE, Leal Villarreal L, Guzmán López S, Guzmán Treviño GM, González Martínez NA. *Helicobacter pylori* y enfermedad. Revista Alergia México 2004 [citado 18 de marzo de 2020]; 51(6):218-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15794414/>
23. Hooi, J.K and collaborators. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and MetaAnalysis. Gastroenterology 2017 [citado 15 de abril de 2018], 153: 420–429. Disponible en: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)35531-2/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)35531-2/pdf)
24. Krueger WS and collaborators. Environmental risk factors associated with *Helicobacter pylori* seroprevalence in the United States: a cross-sectional analysis of NHANES data. Epidemiol Infect 2015 [citado 15 de abril de 2018]; 143:2520-3. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-andinfection/article/environmental-risk-factors-associated-with-helicobacter-pylori-seroprevalence-in-the-united-states-a-crosssectional-analysis-of-nhanesdata/06E3893B749CF7511F06C4143B92AB93#>
25. M. Zamani and collaborators. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. AlimentPharmacolTher 2018 [citado 25 de noviembre de 2018]; 47: 868-876. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29430669/>
26. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2010 [citado 20 de marzo de 2018]; 362:1597-604. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20427808/>
27. Sarem, M, Corti R. Rol de las formas cocoides de *Helicobacter pylori* en la infección y la recrudescencia. Gastroenterología y hepatología 2016 [citado 15 de abril de 2018]; 39 (1): 28-35. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.009>
28. Farreras Rozman, Medicina Interna (edición en español), XVIII Edición. Páginas 95-100. [citado 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.elsevier.com>
29. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed J.2016 [citado 15 de abril de 2018]; 39:14-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6138426/>

30. Salama NR. Cell morphology as a virulence determinant: lessons from *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Microbiology* 2020 [citado 30 de junio de 2020], 54:11-17. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32014717>
31. Neus Muñoz Gost. *Helicobacter pylori* y Medicina basada en la evidencia. Tesis doctoral. Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 2019 [citado 26 de junio de 2019]. Disponible en: https://books.google.com.cu/books/about/.html?id=3qCHzQEACAAJ&redir_esc=y
32. Pang SS, Nguyen ST, Perry AJ and collaborators. The three-dimensional structure of the extracellular adhesion domain of the sialic acid-binding adhesion SabA from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 2014 [citado 20 de marzo de 2018]; 289: 6332-40. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24375407>
33. Cervantes-García, E. *Helicobacter pylori*: mecanismos de patogenicidad. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de laboratorio* 2016 [citado 4 de mayo de 2018]; 63 (2): 100-109. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt162h.pdf>
34. Morilla Morilla A. Epidemiología, diagnóstico y estudio de resistencias de *Helicobacter pylori*. Tesis doctoral. Departamento Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Oviedo. 2018 [citado 26 de junio de 2019]. Disponible en: <https://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/48477>
35. Li H, Liao T, Debowski AW and collaborators. Lipopolysaccharide Structure and Biosynthesis in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2016 [citado 20 de marzo de 2018]; 21:445-461. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934862/>
36. Frick-Cheng AE, Pyburn TM, Voss BJ and collaborators. Molecular and structural analysis of the *Helicobacter pylori* cag Type IV secretion system core complex. *Mbio*. 2016 [citado 11 de marzo de 2018]; 7: 1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725015/>
37. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004 [citado 11 de marzo de 2018]; 4: 688-694. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/8369908>
38. Backert S, Neddermann M, Maubach G and collaborators. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016 [citado 20 de marzo de 2018]; 21: 19-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531534/>
39. Pérez Pérez G. Infección por *Helicobacter pylori*: mecanismos de contagio y prevención. *Gastroenterol. latinoam* 2018 [citado 30 de septiembre de 2018]; Vol 29, Supl N° 1: S 13-S 20. Disponible en: <https://www.gastrolat.org>
40. Chen, H.-N. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis.

GastricCancer 2016 [citado 4 de mayo de 2018]; 19 (1): 166-175. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609452>

41. Moss, S.F. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. Cellular and molecular Gastroenterology and Hepatology 2017 [citado 4 de mayo de 2018]; 3 (2): 83-191. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275685>

42. Gravina AG, Zagarj RM, De Musis C and collaborators. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. World Journal of Gastroenterol 2018 [citado 14 de octubre de 2018]; 24: 3204-3221. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6079286/>

43. Puig del Castillo I. Eficacia del tratamiento guiado por cultivo en la infección por *Helicobacter pylori*. Tesis doctoral. Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 2016 [citado 4 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=120798>

44. Gisbert, J.P. and collaborators. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterología y Hepatología 2016 [citado 11 de mayo de 2018]; 39 (10): 697-721. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570516300589>

45. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A and collaborators. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. World Journal of Gastroenterol 2015 [citado 11 de mayo de 2018]; 21: 1305-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306177/>

46. Graham D.Y, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. A mini review. Journal of advanced Research 2018 [citado 22 de mayo de 2019]; 13:51-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S209012321830016X>

47. Tepes B, Malfertheiner P, Labenz J and collaborators. Modified *Helicobacter* test using a new test meal and a ¹³C urea breath test in *Helicobacter pylori* positive and negative dyspepsia patients on proton pump inhibitors. World Journal of Gastroenterol 2017 [citado 11 de mayo de 2018]; 23: 5954-5961. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28932087/>

48. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, and collaborators. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017 [citado 24 de enero de 2019]; 66: 6-30. Disponible en: <http://gut.bmj.com/content/early/2016/10/04/gutjnl-2016-312288>

49. Atkinson NS, Braden B. *Helicobacter Pylori* Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. DigDisSci 2016 [citado 24 de enero de 2019]; 61: 19-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391269/>

50. Khadangi K, Yassi .and Kerachian MA. "Review: Diagnostic accuracy of PCR-based detection tests for *Helicobacter pylori* in stool samples". *Helicobacter* 2017 [citado 24 de enero de 2019]; 22: 1244-49. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12444>
51. Talarico S, Safaeian M, P. Gonzalez and collaborators. Quantitative Detection and Genotyping of *Helicobacter pylori* stool using Droplet Digital PCR Reveals variation in Bacterial Loads that Correlates with CagA virulence gene carriage. *Helicobacter* 2016 [citado 22 de mayo de 2018]; 21: 325-333. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12289>
52. Abadi A. T. B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using Invasive and Noninvasive Approaches. *Hindawi Journal of Pathogens* 2018 [citado 24 de mayo de 2018]; Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/9064952>
53. Uotani, T., Graham, D.Y, DeBakey, M.E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using therapid urease test. *Ann TranslMed* 2015 [citado 22 de mayo de 2018]; 3(1). Disponible en: <https://www.atmjournal.org>
54. Beckam E, Saracino I, Fiorini G and collaborators. A novel stool PCR Test for *Helicobacter pylori* may predict clarithromycin Resistance and Eradication of infection at a High rate. *Journal of Clinical Microbiology* 2017 [citado 22 de mayo de 2018]; 55: 2400-2405. Disponible en: <https://jcm.asm.org/content/55/8/2400.short>
55. Artigas Guix J, Martin Cantera C. Actualización en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* del adulto. *Bit* 2017 [citado 4 de junio de 2018]. 28 (9): 67-74. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxiu/BITvol28n9/castella-tratamiento-Helicobacter-Pylori-adulto.pdf
56. Gisbert JP y colaboradores. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *GastroenterolHepatol*. 2016 [citado 4 de junio de 2018]; 39 (10): 697-721. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-avance-resumen-iv-conferencia-espanola-consenso-sobreS0210570516300589>
57. Fallone Carlo A and collaborators. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016 [citado 4 de junio de 2018]; 151:51-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102658/>
58. William D and collaborators. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017 [citado 4 de junio de 2018]; 112: 212-238. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28071659/>

59. Bosques-Padilla FG y colaboradores. IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. Revista de Gastroenterología de México. 2018 [citado 4 de junio de 2018]; 83(3): 325-341. Disponible en: <https://www.revistagastroenterologiamexico.org>
60. Sánchez Delgado J y colaboradores. Actualización en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. Documento de posicionamiento de la Sociedad Catalana de Digestología. Gastroenterol Hepatol. 2018 [Citado 6 de septiembre de 2018]; 41(4): 272-280. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210570518300104>
61. VazCoelho LG and collaborators. IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. ArqGastroenterol. 2018 [citado 6 de septiembre de 2018]; 55 (2): 97-121. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043876/>
62. Sinead Smith and collaborators. The Irish *Helicobacter pylori* Working Group Consensus for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adult patients in Ireland European Journal of Gastroenterology&Hepatology. 2017 [citado 6 de septiembre de 2018]; 29 (5): 552-59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28350745/>
63. Molina Infante J, Corti R, Doweck J, G McNicholl A, P Gisbert J. Avances recientes en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Acta Gastroenterol Latinoam 2017 [citado 6 de septiembre de 2018]; 47(1):75-85. Disponible en: <https://actagastro.org/avances-recientes-en-el-tratamiento-de-la-infeccion-por-helicobacter-pylori/>
64. Lanas-Gimeno A, Martínez Domingo S, Gomollón F. Tratamiento inicial y del fracaso en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. Medicine. 2020 [citado 4 de junio de 2020]; 13(2):106-10. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-estadisticas-S0304541220300226>
65. Maurizio Zagari R, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. Eur J Clin Invest. 2018 [citado 14 de septiembre de 2018]; 48: e12857. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12857>
66. MisiEwcz JJ. The Sydney Sistem: a new classification of gastritis. Gastroenterol Hepatol 1991 [citado 20 de marzo de 2018]; 6: 207-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1746.1991.tb01467.x>
67. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, and collaborators. Clasificación and grading of gastritis. The updated Sydney System. Internacional Workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996 [citado 20 de marzo de 2018]. 20:1161. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8827022/>

68. TarragóPortelles S, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. Horizonte sanitario 2019 [citado 4 de junio de 2020]; 17, (1): 007-015. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6674434>
69. Botaro FJ. Análisis por intención de tratar: respetando la aleatorización. Parte 6. Hematología 2015 [citado 11 de marzo de 2018], 19 (1): 81-83. Disponible en: <https://www.sah.org.ar>
70. Borda A, Estremera F. Dispepsia. Clasificación y manejo diagnóstico-terapéutico. Medicine. 2016 [citado 11 de marzo de 2018]; 12(02):57-65. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/294112171>
71. M.V. Bielsa-Fernández y colaboradores. Consenso mexicano sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la gastropatía y enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos. Revista de Gastroenterología de México. 2020 [citado 20 de junio de 2020]; 85 (2):190-206. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090620300033>
72. Lúquez Mindiola A, Otero Regino W, Schmulson M. Enfoque diagnóstico y terapéutico de dispepsia y dispepsia funcional: ¿qué hay nuevo en el 2019? Rev Gastroenterol Peru. 2019 [citado 20 de junio de 2020]; 39 (2): 141-52. Disponible en: <https://www.revistagastroperu.com/index.php/rgp/article/view/962/924>
73. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015 [citado 24 de enero de 2019]; 64 (7): 1049-57. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/64/7/1049.info>
74. Alonso Soto J, y colaboradores. Caracterización endoscópica e histológica de lesiones gastroduodenales en relación a la infección por Helicobacter pylori utilizando novedosos métodos diagnósticos. Investigaciones Médico-quirúrgicas. 2009 [citado 24 de enero de 2019]; 1 (2): 25-31. Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/img/article/view/78>
75. Piñol Jiménez F, Paniagua Estévez M, GraOramas B, Reyes de la Cruz M. Helicobacter pylori y lesiones endoscópicas e histológicas en mucosa gástrica de pacientes de 50 años y más. Rev. Cuba. Med 2008 [citado 24 de enero de 2019]; 47 (2): 1-14. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciabstract&pid=S003475232008000200006&ln=es&nrm=iso>
76. Marulanda H, Otero W, Gómez M. Helicobacter pylori, gastritis nodular y lesiones premalignas de estómago: un estudio de casos y controles. RevGastroenterolPeru. 2018 [citado 24 de enero de 2019] ; 38(4):349-55. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S10225129201800040000&lng=es&nrm=iso&tlng=es>
77. Jaimes López JA, Salgado Ramírez AM. Hallazgos clínicos endoscópicos e histopatológicos de los pacientes infectados por Helicobacter pylori en el consultorio de

especialidades del instituto salvadoreño del seguro social. Informe Final de Tesis de Graduación. San salvador. Salvador Mayo de 2014 [citado 24 de enero de 2019]. Pág. 12-38. Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/10091/>

78. Koller J, Jensen M, Guerrero ML. Correlación endoscópica-histopatológica del Cag-A del *Helicobacter pylori*. Gaceta Médica Boliviana 2009 [citado 20 de marzo de 2018]; 32 (1): 1-3. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1012-29662009000100002>

79. Urruzuno P. Manejo de la Infección por *Helicobacter pylori* en el niño. Anales de Pediatría Continuada 2012 [citado 24 de enero de 2019], 10 (4): 192-200. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-manejo-infeccion-por-helicobacterpylori-S1696281812700872>

80. Moncayo JI, Santacruz JJ, Álvarez AL, Franco B, López MA, Angel Pinzón A, y colaboradores. Comparación de métodos diagnósticos en la infección por *Helicobacter pylori* en Quindío, Colombia. Colomb.Med 2006 [citado 20 de marzo de 2018]. 37(3). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S165795342006000300006&script=sci_abstract&tlng=es

81. Ramos Ramírez A, Alayo Chinga E, Requena Mendoza D, Casella Leey J, Castro Segovia MC, Otoy C. Variación de la prevalencia del *Helicobacter pylori* en el Perú periodo (1985-2002), en una población de nivel socioeconómico medio y alto. RevGastroenterol Perú. 2003 [citado 6 de septiembre de 2019]; 23(2): 92-8. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1022-5129200300020002>

82. Liou JM and collaborators. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2016 [citado 24 de enero de 2019]; 388 (10058): 2355-2365. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27769562/>

83. Sotirios Georgopoulos y colaboradores. Comparación de terapia "concomitante" cuádruple sin bismuto versus triple terapia estándar, ambas de 10 días de duración, para la erradicación de *Helicobacter pylori* de primera línea: un ensayo aleatorizado. J ClinGastroenterol. 2013 [citado 24 de enero de 2019]; 47 (3): 228-32. Disponible en: <https://www.researchgate.net>

84. Molina Infante J y colaboradores. Terapia cuádruple (concomitante) sin bismuto: eficacia empírica y personalizada versus triple terapia estándar para *Helicobacter pylori* susceptible a la claritromicina versus terapia secuencial para cepas resistentes a la claritromicina. Helicobacter. 2012 [citado 24 de enero de 2019]; 17 (4): 269-76. Disponible en: <https://www.actagastro.org>

85. Molina Infante J y colaboradores. Triple terapia empírica optimizada y concomitante para la erradicación de *Helicobacter pylori* en la práctica clínica: el estudio OPTRICON.

AlimentPharmacolTher. 2015 [citado 24 de enero de 2019]; 41 (6): 581-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.13069>

86. Molina-Infante J, Romano M, Fernández-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, and collaborators. Optimized non bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology*. 2013 [citado 24 de enero de 2019]; 145, 121-128 e1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508513004915>

87. Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Díaz Pérez A, Carrascosa MF, Ochagavia M, Fernández Forcelledo JL, and collaborators. First-line eradication rates comparing two shortened non bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: Open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015 [citado 24 de enero de 2019]; 70: 2376-81. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/70/8/2376/810775>

88. Cosme A, Lizasoan J, Montes M, Tamayo E, Alonso H, Mendarte U, and collaborators. Antimicrobial susceptibility-guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance. *Helicobacter*. 2016 [citado 25 de abril de 2020]; 21: 29-34. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12231>

89. Lee HJ and collaborators. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. *World J Gastroenterol* 2015 [citado 25 de abril de 2020]; 21(1): 351-359. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25574111/>

90. Jordán-Castro JA y colaboradores. Tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia cuádruple concomitante y con terapia triple optimizada en el área sanitaria de Toledo: ensayo clínico aleatorizado. *Rev ACAD* 2017 [citado 25 de abril de 2020]; 33(3): 79-84. Disponible en: <https://www.acad.es>

91. Jeong Kim S and collaborators. Two-week bismuth-containing quadruple therapy and concomitant therapy are effective first-line treatments for *Helicobacter pylori* eradication: A prospective open-label randomized trial. *World J Gastroenterol* 2019 [citado 25 de abril de 2020]; 25(46): 6790-6798. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6920663/>

92. Alonso Soto J, Rojas Guerrero M, Díaz Rondón B, Arocha Stalella K, Manzano Carbonell T, Chao González L. Terapia clásica frente a terapia secuencial en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Cubana de Medicina*. 2016 [citado 25 de abril de 2020]; 55 (3): 211-23. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0034-75232016000300004>

93. Campillo, Ostiz M, Amorena E, Kutz M, La Iglesia M. Comparación de cuádruple terapia concomitante sin bismuto con triple terapia clásica como primera línea de tratamiento para la erradicación del *Helicobacter pylori*. *MedClin (Barc)*. 2016 [citado 25

de abril de 2020]; 147(5): 199-201. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-155672>

94. Peña MA. Farmacovigilancia en la literatura médica cubana. Rev Cubana Farm 1996 [Citado 25 de abril de 2020]; 30 (2):106-113. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0034-75151996000100006>

95. Venerito M., Krieger T., Leandro G, Malfertheiner P. Metaanálisis de la terapia cuádruple de bismuto versus la terapia triple de claritromicina para el tratamiento empírico primario de la infección por *Helicobacter pylori*. Digestión 2013 [citado 25 de abril de 2020]; 88(1): 33-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000350719>

96. Luther J , Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Am J Gastroenterol. 2010 [citado 25 de abril de 2020]; 105(1):65-73. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/19755966>

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado

Documento de consentimiento informado para endoscopia digestiva superior diagnóstica

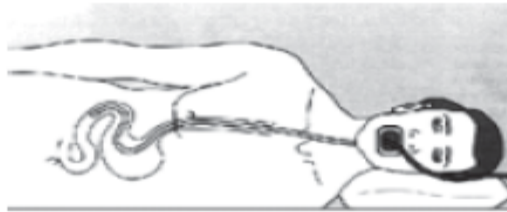
El que suscribe: _____ de nacionalidad _____ con carné de identidad No. _____ solicito ser atendido en _____ autorizando la realización de las investigaciones y procedimientos endoscópicos, necesarios para el diagnóstico y tratamiento de mi enfermedad.

La endoscopia digestiva superior diagnóstica es una técnica endoscópica cuyo propósito es la visualización de la pared del tracto digestivo superior (esófago, estómago y duodeno), con la finalidad de poder diagnosticar diferentes enfermedades que afecten este trayecto.

El médico me ha indicado previamente la preparación recomendada.

Para la realización del procedimiento, es necesario la utilización de anestésico tópico con la finalidad de disminuir la sensación nauseosa al introducir el endoscopio en la cavidad oral. Se me ha informado de los posibles riesgos de la anestesia tópica.

La prueba se realiza, habitualmente, con el paciente acostado sobre su lado izquierdo, y la introducción oral del endoscopio se realiza, a través de un abrebocas o protector bucal. En el mismo acto pueden tomarse pequeñas muestras de tejido (biopsia) para su estudio o test de ureasa.



Comprendo que, a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse complicaciones, como hemorragia, perforación, infección, aspiración, que pueden ser graves y requerir tratamiento médico o quirúrgico, incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del procedimiento.

Y en tales condiciones

Consiento

Que se me realice una endoscopia digestiva superior diagnóstica

Dado en _____, a los _____ días del mes _____ del año _____

Nombre del paciente _____ Firma _____

Nombre del familiar o representante _____ Firma _____

Anexo 2

Formulario para recolección de la información:

Edad_____ Sexo_____

Hábitos Tóxicos:

Café_____ Tabaco_____ Alcohol_____

Drogas_____

Antecedentes Patológicos Personales (APP):

- APP de ulcera péptica_____

Antecedentes Patológicos Familiares (APF):

- APF de cáncer gástrico_____

Alergia a Medicamentos_____

Medicamentos consumidos 30 días previos a la consulta:

- Antibióticos_____
- Inhibidor de la bomba de protones (IBP) (Omeprazol)_____
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)_____
- Otros_____

Test de la ureasa_____

Reacciones adversa a medicamentos_____

Resultado de la endoscopia_____

Anotaciones especiales_____

Anexo 3: Información al paciente

Generalidades sobre *Helicobacter pylori* *Cortesía Dr. José Antonio Camacho Assef*

DESCUBRIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

La gastritis crónica y la úlcera gastroduodenal son predominantemente enfermedades infecciosas. La infección por una bacteria espiral y móvil, denominada *Helicobacter pylori*, es la causa principal de la gastritis crónica y de la úlcera, tanto del estómago como del duodeno. La presencia de bacterias espirales en el estómago humano fue descrita por primera vez a principios del siglo XX, pero no fue hasta el año 1982 cuando Robin Warren y Barry Marshall, recientemente galardonados con el premio Nobel de Medicina, redescubrieron el germen y establecieron por primera vez su relación con la gastritis crónica y con la úlcera gastroduodenal. El descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* constituye, sin duda, uno de los avances más importantes en Medicina de las últimas décadas.

¿CÓMO PUEDE UNA BACTERIA PRODUCIR UNA ÚLCERA?

Durante muchos años se ha considerado que la úlcera (duodenal) era consecuencia de un desequilibrio entre los factores agresivos (el ácido) y los defensivos (el moco que recubre la mucosa del tubo digestivo). Esta hipótesis "tradicional" no es incompatible con el papel causal de *Helicobacter pylori*, puesto que la bacteria, por una parte, aumenta la secreción de ácido en algunos pacientes y, por otra, debilita la mucosa gástrica sobre la que asienta. Por lo tanto, el aforismo tradicional que dice "sin ácido no hay úlcera", aunque continúa vigente, debería ser actualizado y ampliado con el de "sin *Helicobacter pylori* no hay úlcera" (aunque no debemos olvidar que hay otras causas de la úlcera distintas a esta bacteria, como son los antiinflamatorios). Por consiguiente, tanto el ácido como la infección por *Helicobacter pylori* son factores importantes para el desarrollo de la úlcera. Así, un ingenioso símil sugiere que ante una "goteo" (lesión en la mucosa gástrica causada por *Helicobacter pylori*) la solución más apropiada consistiría en repararla (eliminando esta bacteria, como se hace actualmente) y no empeñarnos en evitar que llueva (con fármacos antisecretores, como se hacía hasta hace poco).

¿CÓMO HE COGIDO LA INFECCIÓN?

La infección se adquiere en la infancia transmitida de persona a persona. En los países menos desarrollados la vía de contagio es fundamentalmente la fecaloral, quizá en algunos casos a través del agua contaminada por las heces. En los países más desarrollados, sin embargo, la vía de contagio más probable es la oral o la gastro-oral (p. ej. a través del vómito). La mayoría de las infecciones se adquieren durante la infancia y es raro el contagio durante la edad adulta. Los animales domésticos no son portadores de *Helicobacter pylori* y por tanto no pueden contagiar la infección. Una vez adquirida, la infección se mantiene a lo largo de la vida a no ser que se realice un tratamiento antibiótico adecuado.

¿ES MUY FRECUENTE ESTA INFECCIÓN?

Este organismo tiene una distribución mundial, siendo probablemente la infección bacteriana más frecuente en el mundo (con la excepción de la caries dental). Una parte importante de la población española (en los adultos de más de 50 años, más del 50%) es portadora del germen.

¿QUÉ CONSECUENCIAS TIENE LA INFECCIÓN?

En la gran mayoría de las personas la infección da lugar solamente a una mínima inflamación (gastritis) en el estómago que no produce molestias ni implica riesgos. Se calcula que solamente uno de cada 10 portadores desarrolla una úlcera en relación con la infección. Por este motivo, actualmente no se recomienda buscar la infección, y mucho menos realizar tratamiento antibiótico para ella, en personas que no presentan molestias digestivas.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*?

El diagnóstico se puede realizar por dos tipos de métodos. Los que necesitan de una endoscopia se denominan "invasivos" y los que se pueden realizar sin endoscopia "no invasivos". Si su médico observa una úlcera durante la gastroscopia puede obtener una muestra del estómago

para estudiarla al microscopio (histología) o para realizar una prueba rápida, llamada prueba rápida de la ureasa. En caso de que no se necesite endoscopia se emplearán las denominadas pruebas "no invasivas", entre las que se encuentran la prueba del aliento, la detección de anticuerpos para *Helicobacter* en sangre (serología) o la determinación de antígenos de esta bacteria en las heces. De entre estos métodos, el más fiable es la prueba del aliento, requiere simplemente beber un líquido con sabor a limón y soplar en un pequeño tubo. Es, sin duda, el diagnóstico de elección para controlar la respuesta al tratamiento de la infección. Es importante saber que la mayoría de las pruebas se alteran si usted está tomando antibióticos o medicamentos para la úlcera (antisecretores, como p. ej. omeprazol). Así, para que los métodos diagnósticos sean fiables el tratamiento antibiótico debería haberse suspendido 30 días antes y los antisecretores (omeprazol y similares) al menos 15 días antes de realizarse la prueba diagnóstica.

¿EN QUÉ CASOS HAY QUE REALIZAR TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN?

Se debe realizar tratamiento a todos los pacientes con úlcera que presenten la infección. Solamente se recomienda tratamiento a largo plazo con medicamentos antisecretores en aquellos pacientes ulcerosos que no puedan abandonar el tratamiento con aspirina o antiinflamatorios. Cuando existen molestias "gástricas" o "dispepsia" y el paciente no tiene una úlcera asociada, no existe acuerdo sobre si es conveniente o no buscar la infección y tratarla en caso de estar presente, pues los resultados de los estudios científicos son contradictorios. Algunos expertos, aunque no todos, recomiendan emplear en los pacientes con "dispepsia" la denominada estrategia "testar y tratar", que consiste en buscar la infección por *Helicobacter pylori* y tratarla en caso de que se encuentre, y reservar la gastroscopia para los casos en que las molestias no mejoren tras eliminar la bacteria. No obstante, si el paciente es mayor o si tiene algún dato de "alarma" que sugiera un proceso grave a criterio del médico, la gastroscopia será siempre la prueba inicial a realizar. Por último, si usted no presenta síntomas, no existe ningún dato actualmente que sugiera que es necesario buscar la infección ni hacer tratamiento para eliminarla.

¿QUÉ VENTAJAS TIENE EL TRATAMIENTO DE LA BACTERIA FRENTE AL TRATAMIENTO ANTILCEROSO TRADICIONAL CON ANTISECRETORES?

El tratamiento erradicador (así se denomina al tratamiento que elimina la infección por *Helicobacter pylori* no sólo logra cerrar la úlcera sino también evita que esta reaparezca una vez cicatrizada (curación definitiva).

¿CÓMO SE TRATA LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*?

No es fácil tratar esta infección, pues el interior del estómago es un lugar inhóspito, donde no llegan bien las células que se encargan de defender al organismo ni tampoco los antibióticos. Por ello es necesario asociar varios medicamentos antilcerosos y antibióticos para conseguir eliminar la infección. El tratamiento que se recomienda actualmente asocia tres medicamentos distintos (dos antibióticos y un fármaco que disminuye la producción de ácido por el estómago) administrados dos veces al día, durante 7 a 10 días. Antes de iniciar el tratamiento su médico se asegurará de que usted no es alérgico a ninguno de los medicamentos que deberá tomar. Con este tratamiento se logra curar la infección en aproximadamente 8 de cada 10 pacientes. En caso de que no se logre eliminar la bacteria con un primer tratamiento, puede administrarse, si su médico lo considera indicado, un segundo tratamiento erradicador (que será distinto del primero).

UNA VEZ ELIMINADA LA INFECCIÓN ¿PUEDO VOLVER A CONTRAERLA? ¿DEBO REALIZAR ALGÚN TIPO DE CONTROL?

Si el tratamiento ha sido efectivo para eliminar la infección, es excepcional que la vuelva a contraer. Por tanto, no se justifica ninguna medida de control ni precaución, y no es necesario estudiar a los familiares por si tienen también la infección.

J. P. Gisbert y X. Calvet[†]

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. †Hospital de Sabadell. Sabadell, Barcelona



Aunque se ha puesto el máximo cuidado en la elaboración de estos textos, los autores, coordinadores y la propia Revista Española de Enfermedades Digestivas, recuerdan que no sustituyen a la opinión y consejo de un médico y que no se hacen responsables de las decisiones tomadas basándose en los mismos.