



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON FURAZOLIDONA +
AMOXICILINA + OMEPRAZOL + DOXICILINA VERSUS
CLARITROMICINA + AMOXICILINA + OMEPRAZOL EN
PACIENTES CON HELICOBACTER PYLORI**

PRESENTADA POR

CARMEN DANELLA WONG NANO

**TESIS PARA OPTAR TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA**

LIMA - PERÚ

2014



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON FURAZOLIDONA+
AMOXICILINA+ OMEPRAZOL + DOXICICLINA VERSUS
CLARITROMICINA+ AMOXICILINA + OMEPRAZOL EN
PACIENTES CON HELICOBACTER PYLORI**

TESIS

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN GASTROENTEROLOGÍA**

PRESENTADO POR:

CARMEN DANELLA WONG NANO

LIMA - PERÚ

2014

ASESOR

DR. Miguel Fernández Fajri

Docente de la Facultad de Medicina Humana USMP

JURADO

Dr. Pablo Muñoz Garay

Presidente del Jurado

Jefe del Servicio de Gastroenterología del Centro Médico Naval
Docente de la Facultad de Medicina Humana USMP

Dra. Roxana Dávalos Moscol

Miembro del Jurado

Jefe del Departamento del Aparato Digestivo Hospital Edgardo Rebagliati
ESSALUD
Docente de la Facultad de Medicina Humana USMP

Dr. Nilton Fidel Zegarra Neira

Miembro del Jurado

Médico del Servicio de Gastroenterología del Hospital Sabogal
Docente de la Facultad de Medicina Humana USMP

A mi padre, a quien le agradezco infinitamente por todo el esfuerzo puesto en mí y por ver en él, gran profesionalismo, entrega y el compromiso que un médico debe tener hacia su paciente

A mi madre, por apoyarme a lo largo de toda mi carrera, además, por mostrarme el lado humano de la medicina.

A mi esposo, Gustavo, por ser mi gran compañero, quien me impulsa a ser cada vez mejor.

A Rafaella y Gustavo, mis grandes tesoros que engrandecen y resplandecen cada día de mi vida.

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN	
Planteamiento del problema	1
Justificación del tipo estudio	2
Objetivos	
General	3
Específico	3
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	
1.1 Antecedentes de investigación	4
1.2 Bases teóricas	6
1.3 Definiciones conceptuales	10
1.4 Hipótesis	13
CAPÍTULO II: METODOLOGÍA	
2.1 Tipo de estudio	15
2.1.1 Sujetos, universo y muestra	15
2.1.2 Procedimientos de recolección, análisis de datos	16
2.1.3 Aspectos éticos	17
CAPÍTULO III: RESULTADOS	18
3.1 Resultados	
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMEDACIONES	
4.1 Discusión	25
4.2 Conclusiones	27
4.3 Recomendaciones	
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Edad de los pacientes que recibieron tratamiento para Helicobacter ylori	20
Tabla 2. Sexo de los pacientes que recibieron tratamiento para Helicobacter Pylori	21
Tabla 3. Resumen de la eficacia del tratamiento de los esquemas I y II para la erradicación de Helicobacter Pylori	22

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Sexo de los pacientes que recibieron tratamiento para Helicobacter Pylori	21
Gráfico 2. Hallazgo de Helicobacter Pylori antes del inicio del tratamiento	23
Gráfico 3: Hallazgo de Helicobacter Pylori después del ideal tratamiento con el esquema I versus el esquema II	24
Gráfico 4: Hallazgo de actividad inflamatoria antes del inicio del tratamiento	25
Gráfico 5: Hallazgo de actividad inflamatoria después del tratamiento	26

RESUMEN

La presencia de *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) en la mucosa gástrica se constituye en la infección bacteriana crónica más común en humanos. Desde el descubrimiento de la relación con la úlcera péptica se ha investigado su tratamiento. Sin embargo, después de dos décadas de experiencia con los diferentes esquemas de terapia, todavía no se dispone del régimen ideal. El estudio se realizó en la Clínica San Vicente en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de agosto de 2009. Este fue de tipo descriptivo, prospectivo, transversal.

Objetivo: Comparar la eficacia del esquema de tratamiento I (Furazolidona 200mg bid, Amoxicilina 1g bid, Omeprazol 20mg bid y Doxiciclina 100mg bid) versus el esquema de tratamiento II (Claritromicina 500mg bid, Amoxicilina 1g bid y Omeprazol 20mg bid) en los pacientes con infección por *Helicobacter Pylori* en la Clínica San Vicente en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de agosto de 2009.

Material y métodos: el estudio fue de tipo descriptivo, prospectivo, transversal. La muestra estuvo constituida por 106 pacientes que acudieron al servicio de Gastroenterología de la Clínica San Vicente en el periodo que correspondió a la investigación; todos tuvieron diagnóstico de infección por *Helicobacter Pylori* en la biopsia gástrica y se les administró los esquemas de tratamiento I y II. Seis semanas después se les realizó endoscopia control con toma de biopsias en número de cinco como lo estipula Sydney. Los datos fueron obtenidos por medio de la ficha de recolección, elaborada para los fines de la investigación y se ordenaron y procesaron en una computadora personal, valiéndonos del programa SPSS 17.0 para Windows 2007. Se analizaron las variables, sexo, edad, signos inflamatorios, antes y después del tratamiento con los esquemas mencionados, usando la prueba estadística de Chi Cuadrado(X^2).

Conclusiones: no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la erradicación del *Helicobacter Pylori* con los esquemas de tratamiento estudiados ($P>0,05$), por lo que ambos son efectivos para la erradicación del *Helicobacter Pylori*. Además, se evidenció una marcada disminución de la actividad inflamatoria en las biopsias control en ambos grupos.

Palabras clave: *Helicobacter Pylori*; gastroenterología; biopsia gástrica

ABSTRACT

The presence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in the gastric mucosa is the most common chronic bacterial infection in humans. Their treatment have been investigated since the discovery of the relationship with peptic ulcer. However, over two decades of experience with different therapy schemes, are not yet available from the ideal procedure. The study was carried out at the clinic St Vincent in the period from 01 January to August 31, 2009. The study was descriptive, prospective, cross.

Objective: Compare the effectiveness of the scheme of treatment I (Furazolidon 200mg bid, Amoxicilin 1g bid, Omeprazol 20mg bid and Doxycicline 100mg bid) versus the scheme treatment II (Clarithromicine 500mg bid , Amoxicilin 1g bid and Omeprazol 20mg bid) in patients with infection with *Helicobacter Pylori* in the clinic St. Vincent in the period from 1 January to August 31, 2009.

Material and methods: the study was descriptive, prospective, cross. The sample was made up of 106 patients that attended the Gastroenterology Clinic St. Vincent in the period corresponded to the study service; all were diagnose *Helicobacter Pylori* infection in the gastric biopsy and were them I manage schemas treatment I and II. Six weeks after HP treatment completed patients were someteted to control endoscopy taking five biopsies as Sydney recomendation. Data were obtained through the collection of data, produced for the purpose of the research tab and ordered and processed on a PC, using the SPSS 17.0 program Windows 2007. Analyzed variables, gender, age, inflammatory, metaplasia before and after treatment with schemes mentioned above, using the statistical test of Chi Cuadrado (X²).

Conclusions: there are no statistically significant differences in the eradication of the *Helicobacter pylori* with studied treatment schemes ($P > 0.05$)

Key words: *Helicobacter Pylori*;Gastroenterology; Gastric biopsies

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema:

El *Helicobacter Pylori*, bacteria Gram negativa que infecta al estómago humano, es considerado el agente causal de la gastritis crónica activa y uno de los factores que contribuyen en la etiología multifactorial de la úlcera péptica, el adenocarcinoma gástrico y el linfoma tipo MALT (Mucosal Atypical Lymphoid Tissue) de bajo grado de malignidad. Actualmente, se estima que 60,0% de la población mundial está infectada por el *H. pylori*¹. Aunque la infección del estómago es una de las más comunes en el mundo, su epidemiología y otros aspectos vinculados a su relación con la patología gastroduodenal no están completamente aclarados. La contaminación por esta bacteria puede ser considerada como una infección desde edades muy tempranas que permanece durante toda la vida y, en algunos sujetos en los que concurren otros factores de riesgo, contribuye al desarrollo de enfermedades del estómago y duodeno. Este modelo de “infección lenta” es único en el campo de las enfermedades infecciosas, especialmente en las bacterianas. Desde la publicación de Marshall y Warren en 1984, del hallazgo de esta bacteria en material de biopsias del estómago de pacientes con gastritis, úlcera gástrica y úlcera duodenal,² se han realizado numerosas investigaciones en el mundo. Se ha visto que en los últimos años, existe un incremento en las resistencias bacterianas, principalmente a antibióticos de primera elección, como claritromicina y metronidazol, por lo que ha llevado a investigar nuevos esquemas de manejo para la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), tanto en erradicación primaria como para el tratamiento de fallas e incluso, nuevas propuestas de tratamiento “de rescate” de tercera o cuarta elección; en los países subdesarrollados con alta resistencia al metronidazol, se considera que la furazolidona podría ser utilizada a cambio de este. No obstante este acuerdo universal sobre la eficacia de los esquemas mencionados, en 10 a 20% de los pacientes no se logra eliminar la infección y estos siguen con *H. Pylori* positivo. Los principales factores de fracaso terapéutico son la resistencia primaria a los antimicrobianos y el incumplimiento del tratamiento sobre todo con el uso de la claritromicina ya que es un medicamento que produce muchos efectos adversos tales como náuseas, vómitos, alteraciones

del gusto, diarreas y dolor abdominal haciendo que el paciente suspenda el tratamiento. Es por ello que planteamos la realización del presente trabajo de investigación con el firme propósito de comparar dos esquemas de tratamiento en el manejo de la infección por *Helicobacter Pylori*.

Justificación e importancia del estudio:

La infección crónica por *Helicobacter pylori* constituye probablemente la más extensamente difundida en la especie humana, abarcando al 50% de la población mundial y hasta el 90% de la que vive en países subdesarrollados. El *H. Pylori* coloniza en forma casi exclusiva la superficie apical del epitelio gástrico, desencadenando una respuesta inflamatoria local (gastritis) de intensidad y extensión variables. Además, una respuesta inmune sistémica, fácilmente evidenciable, pero que no es capaz de eliminar la bacteria que, en la mayoría de los casos, persiste durante toda la vida del individuo. Para el tratamiento se han propuesto varios esquemas con resultados muy variables, no existe, hasta la fecha, un esquema de tratamiento considerado como el mejor, es por ello que justificamos la realización del presente trabajo de investigación donde se comparó dos esquemas de tratamiento en la erradicación de la bacteria, en nuestro medio, pues como podemos ver en la revisión de la literatura son pocos los estudios realizados en relación al tema; del mismo modo la mayoría se centra en lo referente a los esquemas clásicos y muy poco hacen uso de furazolidona y doxiciclina, los cuales son medicamentos que en nuestro centro hospitalario está al alcance, es de fácil uso y produce menos efectos adversos que la claritromicina, asimismo podemos observar, en la revisión de la literatura, que en nuestro medio son pocos los trabajos en los que comparan esquemas de tratamiento para la erradicación del *Helicobacter Pylori*.

Alcances y limitaciones

El presente estudio es factible y viable porque existe un especial interés en la investigación de esta infección de parte de la autora y del asesor, contando con la disponibilidad de tiempo adecuada para llevarlo a cabo. Se llevó a cabo en la Clínica San Vicente donde se realizan atenciones endoscópicas en la zona del cono norte. Además se dispone de los recursos humanos, económicos y

materiales suficientes para realizar la investigación. Es factible llevarlo a cabo en el tiempo previsto y se puede conducir con la metodología investigativa necesaria. Esto va a permitir dar respuesta al problema. No se considera que existirá ninguna dificultad ética y moral en el desarrollo de la pesquisa.

Objetivos:

Objetivo general:

Establecer la eficacia del esquema de tratamiento I (Furazolidona 200mg bid, Amoxicilina 1gr bid, Omeprazol 20mg bid y Doxiciclina 100mg bid) versus el esquema de tratamiento II (Claritromicina 500mg bid, Amoxicilina 1gr bid y Omeprazol 20mg bid) en los pacientes con infección por Helicobacter Pylori en la Clínica San Vicente en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de agosto del 2009.

Objetivos específicos:

Identificar las características histológicas de los pacientes con infección por Helicobacter Pylori antes y después del tratamiento con el esquema I versus el esquema II.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de investigación:

Desde hace dos décadas, cuando el “Gastrointestinal Physiology Working Group 12of Cayetano Heredia and Johns Hopkins Universites” inició las primeras investigaciones en el Perú sobre H. Pylori, se han realizado importantes estudios sobre la epidemiología de la infección producida por esta bacteria. Al evaluar panorámicamente los informes efectuados desde esos años hasta la actualidad, se evidencia que sus características epidemiológicas están cambiando considerablemente, en forma similar a lo reportado en el resto del mundo. Existe una igual prevalencia de dicha infección en las tres regiones del Perú (Costa, Sierra y Selva), en pacientes de nivel socioeconómico bajo; en los de nivel socioeconómico alto la prevalencia es menor en el género femenino. A diferencia de lo que sucede en los países desarrollados, en el Perú la infección se adquiere desde muy temprano de la vida.⁽¹⁾ La forma de transmisión de la infección por H. Pylori no está del todo aclarada, al parecer son múltiples los modos de transmisión (fecal-oral, oral-oral), predominando algunos de ellos en relación con las características ambientales y de la población. La alta prevalencia de la infección en los países en vías de desarrollo se ha asociado con las pobres condiciones sanitarias, cloración del agua, preparación de los alimentos y hacinamiento; observación apoyada por el rol del agua en la propagación de la bacteria y la aparente transmisión fecal-oral. En nuestro país, probablemente la transmisión a través del agua juegue el rol más importante; se ha encontrado la bacteria en el agua que viene de la Atarjea (central de procesamiento desde donde se distribuye a toda la ciudad), tiene, de este modo, la población usuaria mayor riesgo de presentar la infección que la que bebe agua procedente de pozos. Hace alrededor de 15 años, la prevalencia de la infección en pacientes peruanos con gastritis crónica activa, úlcera duodenal y gástrica era similar a lo reportado en otros países del mundo.⁽²⁾ Actualmente, parece mantenerse esta relación, pero habiendo disminuido la prevalencia, tanto en el país como en otras naciones, en una evaluación de 1 815 endoscopías, realizadas entre 1985 y el 2002, en pacientes de nivel socioeconómico medio y alto, encontramos una

disminución significativa de la prevalencia de la infección del estómago por *H. pylori*: 83,3% en 1985, 75,1% en 1990, 65,0% en 1996, y 58,7% en el 2002. Soto y et ál. estudiaron a un grupo de pacientes de nivel socioeconómico bajo en las Pampas de San Juan, Lima,⁽¹⁴⁾ confirmando la elevada prevalencia reportada en este estrato social hace una década (mayor al 90,0%). A diferencia de lo que ocurría en el año 1990 cuando la prevalencia era similar en todos nuestros estratos sociales, con excepción de las mujeres de nivel socioeconómico alto en la que era significativamente menor, en los últimos años hemos venido observando una disminución sostenida de la prevalencia de la infección por *H. pylori*, en los niveles socioeconómicos medio y alto, manteniéndose elevada y estacionaria en el estrato socioeconómico bajo.⁽¹⁵⁾ En los países en vías de desarrollo no se ha reportado, hasta el momento, un cambio de la prevalencia de esta infección en el tiempo, esto indicaría que la población peruana procedente de nivel socioeconómico medio y alto está adquiriendo las características de los países desarrollados. Asociado al decrecimiento de la prevalencia del *H. pylori*, en los países desarrollados hubo una marcada disminución de la incidencia de las enfermedades vinculadas a esta infección como la úlcera gástrica, la duodenal, la gastritis crónica activa y el adenocarcinoma del estómago. En nuestro medio, Watanabe y et ál.⁽¹⁸⁾ evaluaron 446 endoscopías digestivas altas realizadas entre 1985 y 2002 en personas de nivel socioeconómico medio y alto, encontrando una reducción significativa y mantenida de la prevalencia de la úlcera gástrica, la duodenal y el adenocarcinoma gástrico de 315, 505 y 126 casos, en 1985, a 162, 200 y 92 en el año 2002, respectivamente, por cada 10 000 endoscopías, hallazgos consistentes con la disminución de la prevalencia del *H. pylori* que reportamos recientemente. En el Japón, la patología asociada a la infección por el *Helicobacter pylori* tiene una frecuencia muy elevada, es por ello que en 1990 estudiamos la posible predisposición racial para contraer la infección. En ese año, reportamos una prevalencia igual en la población peruana y la colonia japonesa residente en nuestro país, ambas pertenecientes al mismo nivel socioeconómico. En un estudio realizado en el año 2002 y con un mayor número de participantes, se corroboraron estos hallazgos, no existe hasta la fecha evidencia en el Perú que apoye la hipótesis que ciertas razas tengan mayor predisposición para adquirir la infección. Es de notar que también en la población japonesa residente en el Perú se está produciendo una disminución de la prevalencia de esta infección,⁽⁶⁾ de

78,0% en 1990 a 47,0% en el 2002, indicando que la disminución de la prevalencia se está presentando en las diversas poblaciones de nuestro país. Recientemente estamos reportando que en la población de altura existe una elevada prevalencia de gastritis crónica atrófica en comparación a la del nivel del mar.⁽¹⁹⁾

1.2 Bases teóricas:

H. Pylori es una bacteria Gram (-), espiroídea, flagelada, capaz de sobrevivir a la acidez gástrica por la acción de la ureasa, enzima específica esencial para su sobrevivencia; la cual metaboliza la urea presente en el lumen gástrico generando amonio, lo que eleva el pH alrededor de la bacteria y le permite sobrevivir en el ambiente ácido.⁽³⁾ Una vez en el lumen gástrico, H. Pylori se moviliza mediante sus 4-6 flagelos a través de la capa de mucus y alcanza la superficie apical de las células del epitelio gástrico. La actividad flagelar también es básica para una colonización completa. La pared bacteriana expresa moléculas que reconocen otras presentes en la célula epitelial gástrica y que le sirven como factores de adherencia, pero la bacteria no invade la mucosa y todos los efectos posteriores son indirectos, debidos a sus productos y a la reacción del huésped. Su rango de pH óptimo es entre 4,5 y 5,5, por lo que su ubicación más habitual es el antro gástrico, aunque puede extenderse a todo el estómago e incluso a zonas de metaplasia gástrica en el bulbo duodenal, si las condiciones ambientales lo permiten, lo que tiene importancia en la patogenia de la úlcera duodenal. H. pylori posee numerosos factores de virulencia que promueven su supervivencia, permiten la colonización, inducen inflamación gástrica y probablemente determinan en parte las consecuencias de la infección. El gen *vacA*, altamente conservado y presente en la mayoría de las cepas, codifica una citotoxina vacuolizante (VacA), capaz de inducir la formación de vacuolas en numerosas células epiteliales. Posee regiones variables, como la región señal, que puede ser s1 (s1a, s1b, s1c) o s2, y la región media, que puede ser m1 o m2, lo que permite múltiples combinaciones alélicas que se asocian a diferencias en la producción de la citotoxina.⁽⁵⁾ Cepas que expresan el alelo s1 se asocian con úlcera péptica, mayor inflamación gástrica y mayor producción de citotoxina, comparado con cepas s2. Asimismo, las cepas s1/m1 producen más citotoxina que las s1/m2. Otro factor de virulencia es la proteína CagA, codificada por el gen *cagA*, que es

un marcador de una región de 40kb del genoma de *H. pylori* llamado "islote de patogenicidad" (PAI). El PAI codifica alrededor de 30 genes distintos, que modulan la respuesta inflamatoria local, la producción de citoquinas y las consecuencias de la infección a través de mecanismos no bien determinados. Existe correlación entre la presencia de *cagA* y el riesgo de úlcera péptica. Entre el 80-95% de los pacientes ulcerosos o con cáncer gástrico están infectados por cepas de *H. Pylori CagA (+)*, pero la incidencia de *CagA (+)* en la población general supera el 60%, lo que lo hace poco eficaz como predictor único de patología clínicamente significativa. Dado que *H. pylori* no invade la mucosa, pero determina una importante reacción inflamatoria local, la evolución de esta respuesta inmune local y su regulación constituyen probablemente un elemento clave para determinar las consecuencias de la infección. Factores producidos por la bacteria favorecen la producción de interleuquina (IL)-8 por parte de células del epitelio gástrico, lo que contribuye al reclutamiento local de neutrófilos y a la activación de macrófagos, los que a su vez contribuyen al reclutamiento y activación de linfocitos a través de múltiples citoquinas. La respuesta inmune celular asociada a *H. pylori* es predominantemente a expensas de linfocitos T helper de tipo 1 (Th1), que se asocia a activación de macrófagos y citotoxicidad, lo que parece ser clave en la generación del daño tisular y en la persistencia de la infección. Estudios en animales demuestran que una respuesta inmune local Th2, que se asocia a una inactivación de macrófagos y a la producción de anticuerpos específicos de la clase IgA, se acompaña de la desaparición de la infección; esta se asocia también a la aparición de autoanticuerpos contra diferentes antígenos propios, incluyendo la H⁺- K⁺-ATPasa (bomba de protones) y antígenos de Lewis (Lex-y), que se expresan en la superficie celular. Esto se debe en parte a la similitud antigénica entre estas proteínas y algunas codificadas por *H. pylori*, como las proteínas de heat-shock (hsp) y el lipopolisacárido de la pared celular (LPS). La presencia de autoanticuerpos está asociada a un mayor riesgo de atrofia gástrica y mayor infiltración epitelial de linfocitos. Una mejor comprensión de los factores involucrados en la regulación de la respuesta inmune mucosa permitirá generar nuevas medidas terapéuticas, incluyendo probablemente una vacuna efectiva. La infección por *H. pylori* ocurre principalmente en la infancia y es generalmente asintomática. Casos aislados de infección experimental en adultos demuestran que la infección inicial puede asociarse a una dispepsia

significativa, con dolor abdominal, náuseas y halitosis, pero en la mayor parte de los casos la infección inicial pasa desapercibida.⁷⁻⁹ La evolución posterior, caracterizada histológicamente por la presencia de gastritis persistente, es también asintomática en la gran mayoría de los casos. Los síntomas dependen de la patología asociada.

La infección por *H. pylori* está presente en el 75-95% de los casos de úlcera duodenal (UD) y en el 60-80% de los de úlcera gástrica (UG).^{10,11} Los números menores corresponden en general a la situación de países con baja frecuencia poblacional de la infección, mientras las cifras más altas describen la situación de los países con alta prevalencia. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) están presente como factor etiológico en la mayor parte de las úlceras no asociadas a *H. pylori*; la cual induce cambios significativos en la fisiología del estómago, especialmente en la secreción de ácido. Aunque la mayor parte de los sujetos infectados presentan una secreción ácida normal, los pacientes con úlcera duodenal son usualmente hipersecretores, lo que se asocia a una inflamación predominante en el antro gástrico, a un aumento en los niveles postprandiales de gastrina y a una disminución en la actividad inhibitoria de la somatostatina^{12, 13}. Esto provoca una mayor carga ácida duodenal y favorece la aparición de metaplasia gástrica en la mucosa duodenal, que puede ser colonizada por *H. pylori*, lo que probablemente determina la aparición de la úlcera a ese nivel. En cambio, los sujetos con úlcera gástrica o cáncer gástrico tienden a ser hiposecretores, lo que se asocia a una inflamación gástrica más extensa y a la aparición de áreas de atrofia mucosa. Estas variaciones en la distribución de la infección y en la secreción ácida dependen probablemente de la interacción entre factores del huésped y de la bacteria, como la edad al momento de la infección, el tipo de respuesta inmune mucosa y los factores de virulencia bacterianos mencionados. La importancia etiológica de *H. pylori* en la génesis de la úlcera péptica gastroduodenal (UGD) se demuestra por el efecto de la erradicación sobre la historia natural de la enfermedad, marcada por una fuerte tendencia a la recurrencia (70% al año).⁽¹³⁾ La eliminación de *H. pylori* es tan efectiva como la terapia con antiseoretos para lograr la cicatrización, pero muchísimo más efectiva para evitar la recurrencia. Diversos estudios, también en Chile, demuestran que, luego de la sola erradicación sin terapia de mantención

posterior, la recurrencia de la UD es de 5% al año y la frecuencia de complicaciones ulcerosas es prácticamente nula. La erradicación de la infección por *H. pylori* constituye la terapia de elección en todo paciente con úlcera péptica, ya sea gástrica o duodenal, activa o inactiva, complicada o no complicada, con o sin AINEs intercurrentes.⁽¹⁵⁾

La relación causal entre infección por *H. pylori* y adenocarcinoma gástrico fue oficialmente reconocida por la IARC (International Agency for Research on Cancer) en 1994, al calificar la bacteria como carcinógeno de tipo I (definitivo). Dos meta análisis recientes muestran que los pacientes con serología positiva para *H. pylori* tienen un riesgo levemente mayor de presentar un adenocarcinoma gástrico que los no infectados, con OR 1,96 (IC 95% 1,32 - 2,78) y 2.04 (IC 95% 1,69-2,45), respectivamente. La infección por *H. pylori* es un importante factor de riesgo, pero por sí solo no es suficiente para explicar el desarrollo de adenocarcinoma.⁽¹⁷⁾ El cáncer gástrico de tipo intestinal probablemente se desarrolla a través de múltiples etapas sucesivas, que empiezan con la gastritis crónica asociada a *H. pylori* y continúa con la gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y el cáncer. Varios estudios demuestran que la atrofia gástrica se asocia a una disminución del nivel de vitamina C en el lumen gástrico. Esta disminución en la actividad antioxidante pudiera favorecer el daño oxidativo sobre el DNA, llevando al desarrollo de metaplasia intestinal, que se considera una lesión preneoplásica. *H. pylori* actúa en la etapa inicial de esta cadena de eventos, pero se necesitan múltiples otros factores ambientales concurrentes, lo que explica que la asociación entre riesgo de cáncer gástrico e infección por *H. pylori* sea significativa pero modesta. El linfoma primario gástrico es el linfoma extranodal más frecuente, aunque constituye solo el 5% del total de los tumores gástricos¹⁸. El linfoma gástrico MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) es una proliferación de células B de crecimiento lento y evolución indolente, que permanece localizado por años y que se asocia a infección por *H. pylori* en más del 85% de los casos. La mucosa gástrica normalmente no contiene tejido linfoide, pero este aparece luego de la infección por *H. pylori*, probablemente en casi todos los casos. Antígenos de *H. pylori* activan células T, que reclutan células plasmáticas y linfocitos B, los que se organizan formando folículos linfoides bien definidos. En algunos pacientes se produce una proliferación monoclonal de linfocitos B, que invaden el tejido epitelial vecino, formando un linfoma MALT. En

las fases precoces, la erradicación de la infección se asocia a regresión completa del tumor.¹⁹

1.3 Definiciones conceptuales

En cuanto al tratamiento en todos los casos se requiere la confirmación de la presencia de la infección mediante algún test diagnóstico. Las indicaciones reconocidas para la erradicación de *H. pylori* son las siguientes:

- UGD, activa o cicatrizada, con o sin complicaciones, con o sin AINEs intercurrentes.
- Linfoma MALT gástrico o duodenal (terapia única en MALT de bajo grado, con compromiso superficial de la pared del estómago).
- Adenocarcinoma gástrico sometido a gastrectomía parcial o terapia endoscópica.
- Antecedentes familiares (primer grado) de cáncer gástrico. Indicaciones discutibles, sin beneficio demostrado:
- Terapia prolongada con inhibidores de la bomba de protones.
- Test diagnóstico positivo para *H. pylori*.
- Dispepsia no investigada, sin signos clínicos de alarma, *H. pylori* (+).
- Previo a iniciar terapia crónica con AINEs.
- Dispepsia aparentemente funcional, con erosiones gástricas o duodenales

Aun no se llega a encontrar una terapia ideal. La multiplicidad de esquemas empleados da cuenta de las dificultades en lograr un esquema que sea, simultáneamente, costo-efectivo, seguro y tolerable por los pacientes. Los esquemas más efectivos actualmente recomendados incluyen un bloqueador de la bomba de protones o bismuto, asociado a dos antibióticos, en dos tomas diarias, durante 7-14 días. Diversos estudios sugieren que la efectividad aumenta si la duración del tratamiento se prolonga por 10-14 días. En nuestro medio el esquema de primera línea más recomendable es omeprazol 20 mg c/12 h (o lansoprazol 30 mg c/12 h), amoxicilina 1g c/12 h y claritromicina 500 mg c/12 h (OAC), durante 10-14 días. En caso de alergia a betalactámicos puede usarse terapia cuádruple. La tasa de erradicación esperable es 85-90%. La sustitución

de alguno de los antibióticos por metronidazol probablemente disminuye la efectividad, debido a la frecuencia de cepas resistentes.

La causa más frecuente de falla del tratamiento es la gran resistencia a antibióticos y la falta de adherencia. La erradicación de la bacteria se asocia a la curación de la úlcera en > 95% de los casos. Debe confirmarse la erradicación 4-6 semanas después de completado el tratamiento. Durante este período el paciente no debe recibir antibióticos ni bloqueadores de la bomba de protones. Frente a un fracaso en la erradicación luego del tratamiento inicial, la conducta recomendada es la siguiente:

Reevaluar la indicación de erradicación. Si la indicación es discutible, replantear el problema al paciente. La efectividad del tratamiento es menor en los pacientes con dispepsia comparado que en pacientes con UGD.

Chequear el esquema de tratamiento inicial empleado, la duración y la adherencia. Escoger la opción de retratamiento más efectiva posible, lo que implica reemplazar los dos antibióticos y tratar por 14 días (excepto en terapia cuádruple), siempre que sea posible.

Si la terapia inicial fue inapropiada (solo un antibiótico o duración menor a 7 días) o incluyó metronidazol: retratar con OAC por 14 días. Si la terapia inicial incluyó claritromicina: retratar con terapia cuádruple: subcitrate de bismuto 240 mg c/6 h, tetraciclina 500 mg c/6 h, metronidazol 500 mg c/8 h y omeprazol 20 mg (lanzoprazol 30 mg) c/ 12 h por 10 días.

Si no es posible reemplazar los dos antibióticos, debe preferirse el reemplazo de aquellos con mayor frecuencia de resistencia: metronidazol > claritromicina > amoxicilina. Los esquemas triples son los que dan mejores resultados. En los países en vías de desarrollo, el metronidazol tiene una alta resistencia primaria, lo que disminuye la eficacia del esquema. En el Perú, los esquemas que han resultado en erradicación mayor al 80,0% son las siguientes combinaciones: tetraciclinas + furazolidona + bismuto; omeprazol + amoxicilina + claritromicina; y amoxicilina + furazolidona + bismuto, con porcentajes de erradicación de 94,7%, 93,0% y 84,0% respectivamente. Los esquemas dobles y de monoterapia no han dado resultados satisfactorios.

Sin embargo, existen otros factores que pueden afectar la eficacia de estos esquemas terapéuticos, en especial si nos referimos a realidades como la

peruana, es decir, la de países subdesarrollados. Entre estos factores se encuentran la existencia de esquemas con excesivas tomas al día y por tiempo prolongado (hasta 2 semanas), los efectos secundarios que aumentan cuanto más fármacos se use, el costo de la medicación que también se incrementa cuanto mayor sea el número de fármacos, así como las tasas de resistencia del HP a algunos de los medicamentos.^(24,26) Se piensa que el uso extendido de antibióticos, así como la infección temprana por HP, la cual permitiría un mayor tiempo de exposición de la bacteria a diversos antibióticos, favorecerían el desarrollo de resistencia⁽²⁷⁾. Es por todo esto que la búsqueda de esquemas de bajo costo, con pocos efectos adversos, de fácil seguimiento por parte del paciente y con una alta tasa de erradicación del HP se vuelve necesaria.

El concepto de gastritis crónica en su gran mayoría ha sido motivo de controversia. En 1990, con el fin de eliminar confusiones diagnósticas, se reunió en Sydney (Australia) un grupo de trabajo para definir algunas guías para la clasificación y gradación de la gastritis crónica. Los participantes eran conscientes de que muchas de las controversias y desacuerdos sobre los diferentes tipos y modelos de estas tenían un origen más semántico que real. De esta reunión de trabajo resultó el llamado "Sistema Sydney", el cual hace consideraciones endoscópicas e histológicas y recomienda que su diagnóstico sea hecho por una integración de información etiológica, histológica y endoscópica. Aconseja que sean usadas las mismas categorías de gradación (leve, moderada y severa), tanto para la histología como para las variables endoscópicas.⁽³⁾ Además se recomendó que la toma de biopsias debería de ser en número de cinco, tomadas de la siguiente manera: dos biopsias a nivel de antro, dos a nivel de cuerpo y una a nivel de incisura.

Desde los trabajos de Marshall y después de Morris se conoce la presencia de neutrófilos como respuesta de una infección reciente por *H. pylori*, señalándose la expansión de la lámina propia con un infiltrado de linfocitos y plasmocitos de mayor o menor intensidad y con diferente grado de extensión en la mucosa, con la presencia de neutrófilos y la posible presencia de metaplasia intestinal o de folículos linfoides en la gastritis crónica H, P.+.

1.4 Hipótesis:

- H_1 Existe una eficacia estadísticamente significativa del esquema de tratamiento I(Furazolidona, Amoxicilina, Omeprazol y Doxiciclina) sobre el esquema de tratamiento II(Claritromicina, Amoxicilina y Omeprazol) en los pacientes con infección por Helicobacter Pylori en la Clínica San Vicente en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de agosto del 2009
- H_2 Existe una eficacia estadísticamente significativa del esquema II (Claritromicina, Amoxicilina y Omeprazol) sobre el esquema de tratamiento I(Furazolidona, Amoxicilina, Omeprazol y Doxiciclina) en los pacientes con infección por Helicobacter Pylori en la Clínica San Vicente en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de agosto del 2009.
- H_0 no existen diferencias estadísticamente significativas sobre la eficacia del esquema de tratamiento I(Furazolidona, Amoxicilina, Omeprazol y Doxiciclina) sobre el esquema de tratamiento II(Claritromicina, Amoxicilina, Omeprazol) en los pacientes con infección por Helicobacter Pylori en la Clínica San Vicente en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de agosto del 2009

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

	Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Nivel de medición	Unidad de medida	Valor	Instrumento
1	Infección por Helicobacter Pylori	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico confirmado por la anatomía patológica	Sujeto que ingresa al estudio con diagnóstico confirmatorio de infección por Helicobacter Pylori.		Nominal		Si, no	Escala Visual Análoga
2	Esquema I Vs. Esquema II	Cualitativa policotómica	Fármacos usados en el manejo de la infección por Helicobacter Pylori	Sujeto que ingresa al estudio y que recibe tratamiento con el esquema I o II	Dosis en miligramos	Razón	Mg		Referencia de hoja de obtención de datos
3	Edad	Cuantitativa continua	Tiempo que una persona ha vivido a contar desde que nació.	Número de años cumplidos por el sujeto al momento del estudio.		Razón	años	años	Referencia de hoja de obtención de datos
4	Sexo	Cualitativa dicotómica	Características anatómicas, biológicas y fisiológicas que diferencian al hombre y a la mujer.	Clasificación del individuo a estudiar según sus características físicas.		Nominal		Masculino Femenino	Referencia de hoja de obtención de datos
5	Biopsia gástrica	Cualitativa dicotómica	Es el diagnóstico histológico de Helicobacter Pylori en la mucosa gástrica	Sujeto que ingresa al estudio con informe anatomopatológico	Informe de anatomía patológica	Nominal		Si, no	Referencia de hoja de obtención de datos

CAPÍTULO II: MÉTODOLÓGÍA

2.1 Tipo y diseño de investigación

La presente investigación se ajusta a un tipo de estudio de casos por lo siguiente:

- por la manipulación de variable causa: observacional
- por la época de generación de datos: prospectivo
- por el número de grupos de estudio: comparativo

2.2 Población y muestra. Unidad de análisis

Población

Los pacientes que participaron en el presente estudio fueron los que acudieron al servicio de gastroenterología de la Clínica San Vicente y que tuvieron diagnóstico confirmatorio de infección por *Helicobacter Pylori* en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de agosto de 2009, llegaron a ser 106, 53 recibieron el esquema I y 53; el II

Muestra

En este estudio la muestra constituye todos los pacientes con infección por *Helicobacter Pylori*

Unidad de análisis

Paciente que tuvo diagnóstico confirmatorio de infección por *Helicobacter Pylori* que recibieron tratamiento con el esquema I (Furazolidona, Amoxicilina, Omeprazol y Doxiciclina) o el esquema de tratamiento II (Claritromicina, Amoxicilina y Omeprazol) en el periodo que comprende el estudio.

Para fines del análisis estadístico se procesó únicamente a aquellos que hubieran completado el tratamiento antibiótico y que se les haya realizado ambas endoscopías y biopsias, con un intervalo de tiempo adecuado

entre el tratamiento y el control endoscópico y de biopsia (6 semanas luego de finalizado el tratamiento).

Criterios de inclusión: diagnóstico de infección por HP en las biopsias de antro gástrico teñidas con la coloración de hematoxilina-eosina (HE) y participación voluntaria del paciente: consentimiento escrito.

Criterios de exclusión: gestantes o mujeres en período de lactancia, edad menor de 14 o mayor de 80 años, enfermedad severa concomitante, terapia antibiótica en los 15 días previos, uso actual de anticonceptivos hormonales, historia de reacciones adversas a cualquiera de los fármacos del esquema en estudio.

2.3 Instrumentos para la investigación: recolección de datos, validez y precisión y codificación

El instrumento de la investigación es la ficha de recolección de datos para cada unidad de estudio, la misma que fue validada a través de estudios previos revisados en la literatura. En ella se consignaron todas las variables evaluadas en el proyecto de tesis que se obtuvieron de la base de datos del servicio de gastroenterología de la Clínica San Vicente. (Anexo). La validez estuvo supeditada a la existencia y veracidad de los datos encontrados. Si en caso se omiten datos o hay un registro erróneo, esto incidirá en la calidad y credibilidad de las tablas, por consiguiente en los resultados estadísticos. El estudio tuvo un nivel de confianza igual o menor a 0, 05, y un nivel de precisión mayor del 95%. La obtención y recopilación de los antecedentes teóricos acerca de la naturaleza y estudios pioneros que nos sirvieron de referencia, se realizó a través del análisis de fuentes documentales, publicadas en diferentes medios del ámbito médico. En el trabajo de campo, se estudiaron a los pacientes del servicio de Gastroenterología de la Clínica San Vicente y que tuvieron diagnóstico confirmatorio de infección por *Helicobacter Pylori* en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de agosto de 2009. Los datos obtenidos, por medio de la ficha de recolección de datos, se ordenaron y procesaron en una computadora personal, valiéndonos del programa

SPSS 17.0. Se estudiaron las variables obtenidas en la consolidación, se procesó estadísticamente, se observó y analizó los resultados y la posible aparición de relaciones entre ellos utilizando el Chi cuadrado de Pearson(X^2).

2.4 Aspectos éticos

Se enmarca dentro de los principios básicos de la Declaración de Helsinki y el autor declara bajo juramento cumplir en forma estricta el Art. 94 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú. Se garantizó la confidencialidad de los datos.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

Los resultados fueron analizados con una base datos que se elaboró con el programa SPSS, versión 17.0, las medidas descriptivas, que se obtienen, se indican a continuación:

Se estudiaron a 106 pacientes atendidos en el Servicio de Gastroenterología de la Clínica San Vicente, en el periodo que corresponde al estudio. Los datos se llenaron en una ficha de recolección de datos para posteriormente elaborar una matriz en el programa SPSS versión 17; las tablas y gráficos fueron elaboradas usándose el programa Excel y Cristal Report para Windows 2007. La tabulación, en la Matriz, se empezó a procesar usando la estadística descriptiva. Fueron retirados del estudio, aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión o sus datos estaban incompletos. Los resultados encontrados en relación a las variables estudiadas se describen en las siguientes tablas y gráficos:

En cuanto a la edad de los pacientes que recibieron tratamiento para *Helicobacter Pylori* encontramos que la media de la edad fue de 51.5 años con una desviación estándar de 10.49, siendo la mínima de 24 y la máxima de 73 años.

Tabla 1: Edad de los pacientes que recibieron tratamiento para *Helicobacter Pylori*

N	Válidos	106
Media		51.5283
Desv. típ.		10.49191
Mínimo		24.00
Máximo		73.00

En cuanto al sexo de los pacientes que recibieron tratamiento para *Helicobacter Pylori* encontramos una mayor frecuencia de pacientes masculinos, en un 79.2%.

Tabla 2: Sexo de los pacientes que recibieron tratamiento para *Helicobacter Pylori*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
MASCULINO	84	79.2	79.2
FEMENINO	22	20.8	100.0
Total	106	100.0	

Gráfico 1: Sexo de los pacientes que recibieron tratamiento para Helicobacter Pylori

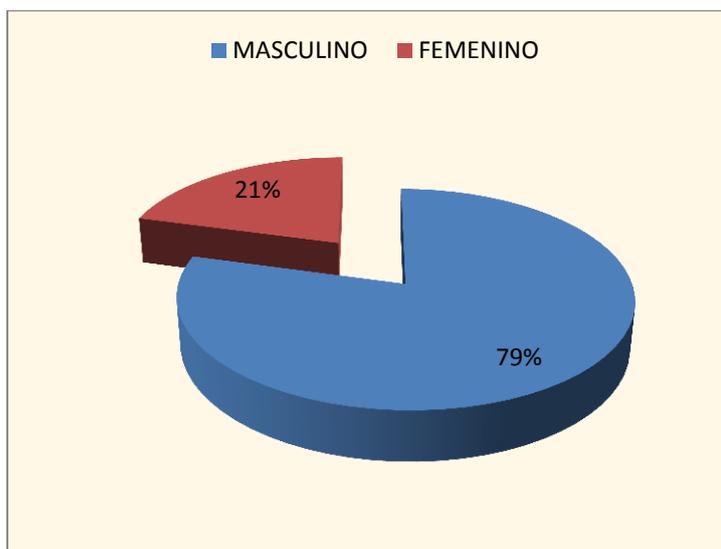


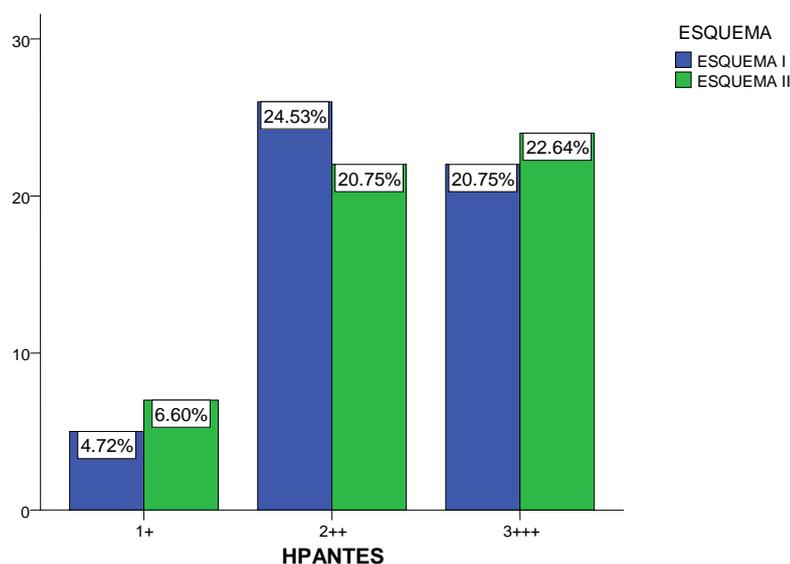
TABLA 03 :RESUMEN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LOS ESQUEMAS I Y II PARA LA ERRADICACIÓN DE HELICOBÁCTER PYLORI

Ó				ESQUEMA		Total	P
				ESQUEMA I	ESQUEMA II		
1+	HP DESPUÉS	ERRADICADO	Recuento	5	6	11	0.37
			%	100.0%	85.7%	91.7%	
		1+	Recuento	0	1	1	
			%	.0%	14.3%	8.3%	
2++	HP DESPUÉS	ERRADICADO	Recuento	21	22	43	0.30
			%	80.8%	100.0%	89.6%	
		1+	Recuento	5	0	5	
			%	19.2%	.0%	10.4%	
3+++	HP DESPUÉS	ERRADICADO	Recuento	19	22	41	0.56
			%	86.4%	91.7%	89.1%	
		1+	Recuento	3	2	5	
			%	13.6%	8.3%	10.9%	
ACTIVIDAD INFLAMATORIA ANTES							
LEVE	ACTIVIDAD INFLAMATORIA DESPUÉS	NINGUNA	Recuento	8	8	16	0.65
			%	61.5%	53.3%	57.1%	
		LEVE	Recuento	4	4	8	
			%	30.8%	26.7%	28.6%	
		MODERADA	Recuento	1	3	4	
			%	7.7%	20.0%	14.3%	
MODERADA	ACTIVIDAD INFLAMATORIA DESPUÉS	NINGUNA	Recuento	5	14	19	0.012
			%	12.5%	36.8%	24.4%	
		LEVE	Recuento	35	24	59	
			%				

En cuanto a la eficacia del tratamiento en la erradicación del Helicobacter Pylori encontramos que no hay diferencias estadísticamente significativas en ambos esquemas, los cuales fueron efectivos para la erradicación del Helicobacter Pylori

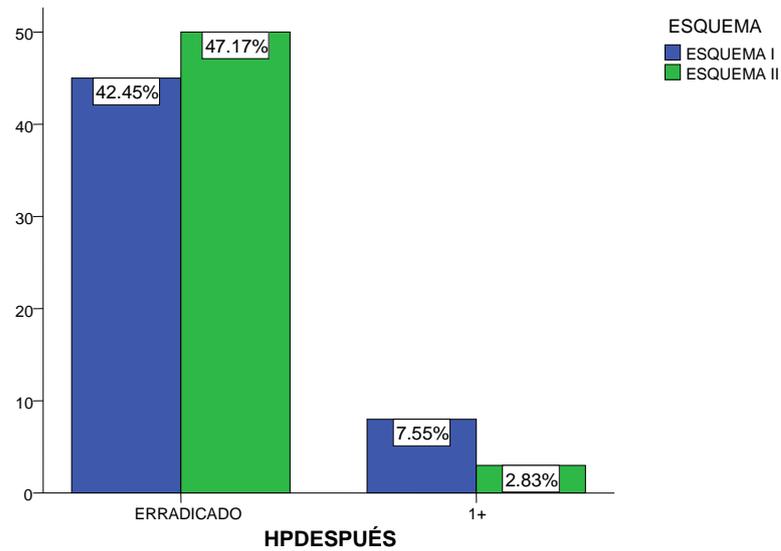
En cuanto al hallazgo de *Helicobacter pylori*, antes del inicio del tratamiento, encontramos una mayor frecuencia de pacientes con *Helicobacter* 2+ y 3+ en ambos grupos de estudio; fue más frecuente el hallazgo de HP 2+ para el esquema I en un 24, 5% y de HP 3+ para el esquema II en un 22, 64%.

Gráfico 2: Hallazgo de *Helicobacter Pylori* antes del inicio del tratamiento



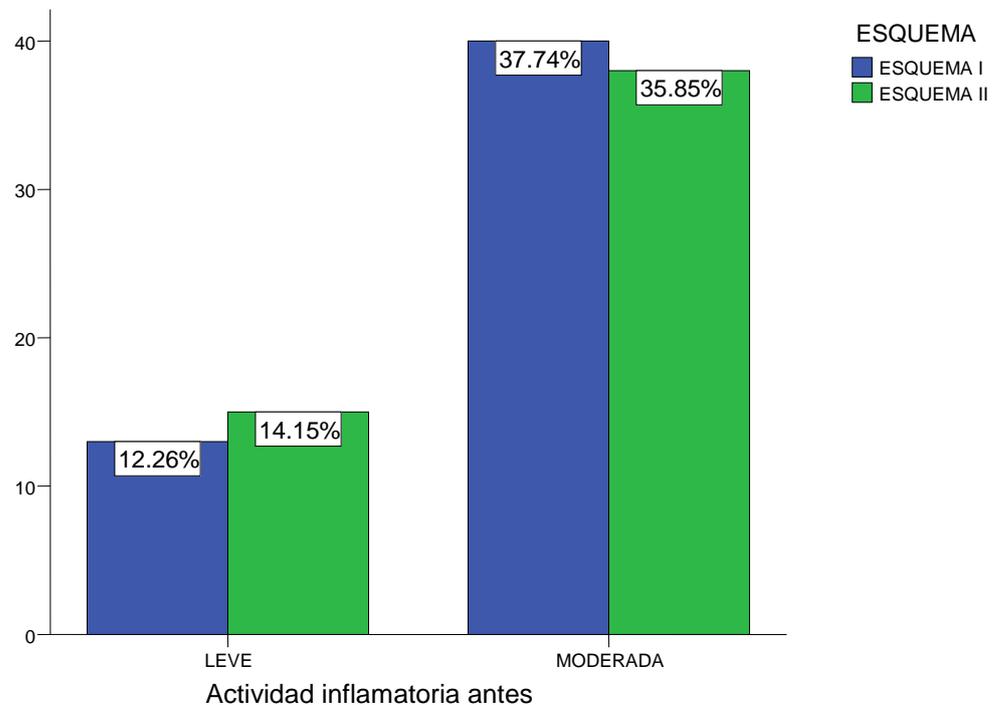
En cuanto al descubrimiento de *Helicobacter Pylori*, después del tratamiento, encontramos una mayor frecuencia de erradicación en ambos grupos de estudio; fue más frecuente el hallazgo de erradicación en el esquema II en un 47, 17% del total, y para el esquema I fue del 42, 4% del total; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$).

Gráfico 3: Hallazgo de Helicobacter Pylori después del tratamiento con el esquema I versus el esquema II



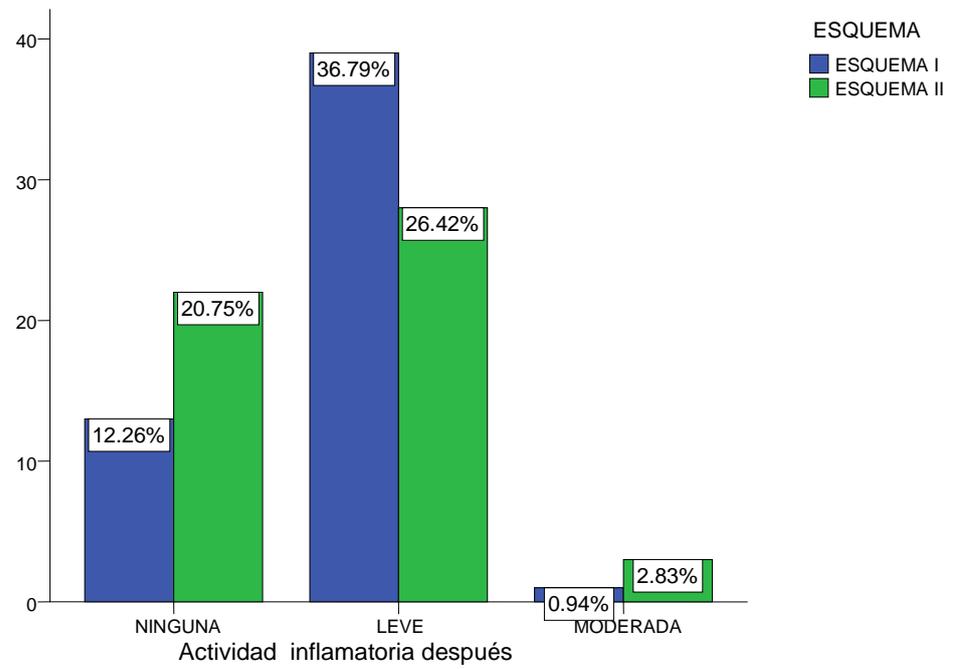
En cuanto al hallazgo de actividad inflamatoria antes del inicio del tratamiento, encontramos una mayor frecuencia de pacientes con actividad inflamatoria moderada en ambos grupos de estudio; siendo más frecuente para el esquema I en un 37.74% y para el II en un 35.85%.

Gráfico 4: hallazgo de actividad inflamatoria antes del inicio del tratamiento



En cuanto al hallazgo de actividad inflamatoria después del tratamiento, encontramos una mayor frecuencia de pacientes con actividad inflamatoria leve en ambos grupos de estudio; fue más frecuente para el esquema I en un 36, 79% y para el II en un 26, 42%; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. ($P > 0.05$)

Gráfico 5: Hallazgo de actividad inflamatoria después del tratamiento



CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Discusión de resultados

Como ya se ha revisado, el descubrimiento del HP y su estudio, a lo largo de la última década y media, ha permitido justificar de una manera científica muchas patologías cuyas causas eran hasta hace no muchos años motivo de especulación.

El rol del HP en el desarrollo de la gastritis, en todo este tiempo ha sido ampliamente estudiado y su relación con la gastritis crónica es casi irrefutable,⁽¹⁸⁾ hallándose una combinación de daño epitelial conocido como daño mucinoso y de infiltrado linfomononuclear y polimorfonuclear. El infiltrado linfomononuclear constituye el criterio para definir gastritis crónica. Muchas veces dicha reacción inflamatoria puede acompañarse de la aparición de folículos linfoides. Por otro lado, los PMN no se encuentran normalmente en la mucosa gástrica.⁽⁴⁴⁾ Su presencia va a definir lo que los patólogos llaman gastritis crónica activa.⁽⁴⁶⁾ A diferencia del infiltrado linfomononuclear que, aunque estrechamente asociado al HP, es mucho más persistente y demora meses en desaparecer luego de erradicada la bacteria, el infiltrado por PMN se asocia estrechamente de manera temporal a la presencia del HP y la erradicación de la bacteria se ve seguida rápidamente de una desaparición de los PMN .

Por otro lado, las terapias para la infección por HP también han evolucionado con los años. Al inicio se utilizaron monoterapias, con resultados fallidos, presentando tasas de erradicación muy bajas ^(1,9) teniendo además la desventaja de favorecer el desarrollo de resistencia bacteriana, por lo cual debe ser evitada.

Posteriormente aparecieron las terapias con dos drogas. Estas lograron tasas de erradicación del 50% o mayores de manera consistente. Los esquemas evaluados fueron muy diversos e incluyeron bismuto, metronidazol, amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, etc. ^(1,9,15)

Aparecieron también las primeras combinaciones de un antibiótico con los IBP a manera de "terapia doble", notándose un aumento significativo en la eficacia del antibiótico, como en el caso de la asociación del omeprazol

con la claritromicina, lo que incrementó la eficacia de esta última a más del 70%.⁽¹⁾

Finalmente, aparecieron los regímenes de triple terapia, cuyo esquema más característico es aquel que incluye omeprazol, amoxicilina, claritromicina, habiendo otros que incluyen sales de bismuto, metronidazol y tetraciclina.^(1, 9,11) El uso de tetraciclina en este esquema permitió alcanzar por primera vez tasas de erradicación de 90% o más.⁽²¹⁾ No cabe extrañar pues, que los esquemas de terapia triple se hayan vuelto de elección para el tratamiento de erradicación del HP.^(1,11)

Lamentablemente algunos de los antibióticos que componen estos esquemas son sumamente costosos para la población general. A esto hay que sumar que los esquemas triples implican la ingesta de numerosas pastillas de 3 a 4 veces al día. Además, el mayor número de fármacos se acompaña, usualmente, de un incremento en los efectos adversos. Todo esto dificulta el adecuado cumplimiento de los esquemas terapéuticos con la consiguiente caída en su eficacia para erradicar al HP. El esquema en estudio cuesta en farmacias locales alrededor de 80 a 90 nuevos soles, a diferencia de otros esquemas que pueden llegar a costar entre 300 a 400 nuevos soles en farmacias locales.

El fracaso terapéutico en la terapia antiHelicobacter Pylori continua siendo un reto en incremento, teniendo mucho en cuenta y enfatizando la adherencia del paciente al tratamiento y la resistencia bacteriana, siendo un problema la presencia de cepas de HP resistentes a algunos de los antibióticos utilizados.

El caso más dramático es el del metronidazol. En el Perú se ha encontrado que entre el 50 al 70% de los pacientes albergan cepas resistentes al metronidazol mientras que la resistencia a la claritromicina se reporta en el rango del 7%.⁽²¹⁾ Se especula que esto podría deberse a la alta tasa de exposición que tiene la población a los antibióticos, usualmente como parte del tratamiento de procesos infecciosos,⁽¹⁸⁾ y debido también a la falta de control en la prescripción de los fármacos. Además, el patrón de infección temprana por HP que se ve en países subdesarrollados como el nuestro,⁽⁴⁾ permitiría un mayor tiempo de

exposición inadecuada del HP a los antibióticos, con lo que se favorecería el desarrollo de resistencia bacteriana.

Un estudio multicéntrico reciente encontró resistencia a la claritromicina en un tercio de los casos de fracaso terapéutico, observación que destaca la importancia de este factor y otros factores como la adherencia al tratamiento, para el éxito de este.

El tratamiento evaluado en este trabajo es un esquema cuádruple que combina un fármaco de bajo costo y de eficacia comprobada la doxiciclina 100mg bid, con la furazolidona 200mg bid, antibiótico de bajo costo también y que ha venido siendo probado con éxito en otros países, amoxicilina 1g bid y un inhibidor de bomba de protones: Omeprazol 20mg bid.

Con estos dos esquemas terapéuticos se alcanza una tasa de erradicación total de 89.62%, obteniéndose un valor de erradicación de 42.45% (tabla 3) para el esquema I y sin mucha diferencia una tasa de erradicación del 47.17% (tabla 3) para el II, siendo en ambas cifras de erradicación efectivas y adecuadas para nuestra realidad.

La doxiciclina y la furazolidona tienen una serie de ventajas que vale la pena discutir. Las dos poseen bastante estabilidad en medio ácido, por lo que su actividad prácticamente no se ve comprometida en ambientes como lumen gástrico, pudiendo usarse perfectamente en ausencia de IBP o anti-H2.⁽¹⁵⁾ El metronidazol comparte esta ventaja, pero en cambio la amoxicilina, la claritromicina y las quinolonas pierden parte de su actividad al ser expuestas a medios ácidos, por lo que son idealmente usadas en combinación con IBP o anti-H2.⁽¹³⁾ Esto quizá explicaría en parte la ventaja ya mencionada de combinar claritromicina con omeprazol.

Otra ventaja es que el HP no ha demostrado resistencia a, la doxiciclina o la furazolidona.⁽¹⁶⁾ En cambio, como ya se ha mencionado, el uso de metronidazol, quinolonas o claritromicina ya sea utilizándose en monoterapia ha demostrado favorecer el desarrollo de resistencia bacteriana, lo que teóricamente podría verse en casos de terapias dobles o triples con estas últimas drogas.⁽¹⁷⁾ La furazolidona tiene una ventaja más, no exclusiva de ella, pero muy importante, y es la capacidad de tener un efecto sistémico.⁽⁸⁾

El uso de la furazolidona en gastroenterología no es nuevo. Ya en 1992 Zheng ZT. y et ál.⁽⁶⁾ reportaban que la furazolidona había venido siendo usada en la China desde hacía alrededor de 20 años para el tratamiento de la úlcera péptica. En este estudio, utilizando furazolidona por 2 semanas, reportan tasas de cicatrización de 70-75%, con una recaída de 9.5% a los 3 años.

Este mismo autor, en un estudio anterior de 1985⁽¹⁵⁾ en pacientes con úlcera péptica, utilizó furazolidona de la siguiente manera: 200 mg qid. por 4 días, reduciendo luego la dosis a 200 mg qid. por 3 días y finalmente a 100 mg qid. por 7 días. Reporta una tasa de cicatrización de 73% y una tasa de mejoría (definida como reducción en la úlcera de más del 50%) de 24%. Además menciona que al hacer el seguimiento de pacientes tratados con furazolidona encuentran tasas de recaída de la úlcera que van de 4% al año a 10% a los 4 años, en comparación con controles que presentaron tasas de recaída de 14% al año y de 33% a los 4. Ya en esa época sugiere la posible asociación del entonces recientemente descubierto HP, especulando que parte del efecto de la furazolidona sería por su acción antibiótica.

En otro estudio, Coelho L.G. y et ál utilizaron furazolidona como monoterapia y la compararon con cimetidina para el tratamiento de la úlcera duodenal. Encontraron una tasa de erradicación de HP de solo 18% con la furazolidona vs. 0% con cimetidina; pero lo más resaltante es la caída en la tasa de recaída a los 6 meses, la cual se presentó solo en 30% de los pacientes tratados por furazolidona vs. 92% de los que utilizaron cimetidina. El mismo autor en 1999,⁽¹²⁾ utilizó una combinación de furazolidona, amoxicilina y metronidazol en pacientes HP positivos con úlcera, evaluó la recaída de las mismas a los 6 meses, encontrando que los pacientes que seguían siendo negativos para el HP mostraban una tasa de recurrencia significativamente menor a la de aquellos que aún eran positivos al HP. Algunos autores brasileños⁽⁵⁾ encontraron con la combinación de furazolidona, amoxicilina y metronidazol una tasa de erradicación algo baja, de solo 65%, pero no hallaron diferencia entre dar el tratamiento por 5 o 10 días.

En Colombia, Gutiérrez O y et ál.⁽¹⁴⁾ utilizando bismuto más furazolidona (400 mg qid.) por 4 semanas en pacientes dispépticos no ulcerosos y comparándolo contra sucralfato, encontraron que al finalizar el tratamiento 92% de los pacientes que recibieron bismuto con furazolidona eran negativos para el HP contra solo 8% de los que recibieron sucralfato. Mostraron también que el tratamiento antibiótico redujo significativamente el número de PMN en la mucosa, así como una tendencia a la mejoría en la profundidad de la gastritis. El mismo autor, en otro estudio con el mismo tipo de pacientes,⁽¹⁷⁾ contrastó la asociación de bismuto con furazolidona (100 mg qid.) por 4 semanas contra ranitidina, encontrando 90% de supresión del HP y una mejoría significativa en el daño mucinoso y en el grado de actividad. Segura A.M., Gutiérrez O. y et ál.⁽¹⁵⁾ evaluaron la combinación de subcitrato de bismuto (240 mg bid.), furazolidona (100 mg qid.) y amoxicilina 500 mg qid.) por 14 días, con una tasa de erradicación a las 4 semanas de finalizado el tratamiento de 86%, y efectos adversos leves en un 20%.

En China, Liu W. y et ál.⁽¹⁶⁾ utilizaron furazolidona (100 mg bid.) asociada a 3 esquemas distintos de una semana de duración cada uno, obteniendo a las 4 semanas de finalizado el tratamiento tasas de erradicación de 91% (esquemas de furazolidona más claritromicina y lansoprazol o bismuto), y de 86% (furazolidona, claritromicina y omeprazol). Comparativamente, un 4to. esquema que incluía claritromicina, metronidazol y omeprazol logró una erradicación del orden de 74%, significativamente menor al de los tres esquemas con furazolidona.

Otros autores chinos, Xiao S. y et ál.⁽¹¹⁾ utilizando un esquema de una semana de furazolidona (100 mg bid.), claritromicina (250 mg bid.) y subcitrato de bismuto (240 mg bid.) lograron una tasa de erradicación de 88%. Liu W. y et ál. evaluaron cuatro esquemas que incluían furazolidona y claritromicina a distintas dosis (furazolidona 200 mg bid. y claritromicina 500 mg bid. o furazolidona 100 mg bid. y claritromicina 250 mg bid.) asociados ya sea a lansoprazol o a bismuto, encontrando tasas de erradicación por arriba del 90% con los cuatro tratamientos. A pesar de ello, las dosis mayores se asociaron a efectos adversos en 64% de los pacientes, contra solo 5% a las dosis menores.

De manera interesante, el uso de la monoterapia con furazolidona, aunque no recomendada, ha alcanzado resultados comparativamente elevados, encontrándose en algunos casos valores de 50% de erradicación ⁽¹²⁾ o de 80% de supresión. En este último estudio, la monoterapia con metronidazol fue significativamente menor, con solo un 33% de supresión.

En el Perú, ya en el año 1988, se había utilizado la furazolidona como monoterapia, demostrándose un 93% de supresión del HP a los 15 días de tratamiento. Este trabajo es también importante, pues evalúa la mejoría histológica con el tratamiento, encontrándose una resolución en la gastritis en hasta 64% de los casos; 72% de los pacientes permanecieron sin gastritis a las 6 semanas. Se evidenció también una mejoría en el patrón del daño mucinoso, con resolución en el 28% de los pacientes.

Ramírez-Ramos A., y et ál.⁽¹²⁾ encontraron que el esquema triple de bismuto, amoxicilina y metronidazol alcanzaba a erradicar el HP en 56% de los pacientes. Al sustituir metronidazol por furazolidona, la tasa de erradicación se elevaba significativamente al 82%.

Bruno Sánchez y et ál utilizaron un esquema cuádruple con Furazolidona, Doxiciclina, Rabeprazol y Bismutol administrado dos veces al día por 10 días obtuvo una tasa de erradicación de 83%

Finalmente, Páucar H. y et ál.⁽³⁾ demostraron que la asociación de furazolidona con tetraciclina y famotidina alcanzó niveles de erradicación del HP de 85, 7%. Además hallaron diferencias en varios parámetros histológicos entre el grupo de tratamiento y el de control. Así tenemos que el grado de gastritis, la actividad inflamatoria y el número de folículos linfoides, son significativamente menores en el grupo tratado.

El presente estudio se compara la histología antes y después del tratamiento en busca de cualquier cambio en los parámetros en estudio. Y lo que se encuentra es una reducción significativa en lo que es presencia y grado de la actividad inflamatoria (infiltrado PMN) (tablas N° 5), una disminución de metaplasia intestinal (tabla N° 7) y una disminución de folículos linfoides (tabla 8)

Todos estos resultados están de acuerdo con los estudios que muestran que la erradicación del HP, agente causal de la gastritis crónica activa, se

acompaña de la mejoría en los parámetros, en especial la desaparición de la actividad inflamatoria

4.2 Conclusiones

Ambos esquemas:

- son eficaces en la erradicación del *Helicobacter Pylori*; no se encontraron diferencias significativas.
- demostraron mejoría en cuanto a los hallazgos histopatológicos; no se encontraron diferencias significativas después del tratamiento.

4.3 Recomendaciones:

Se debe:

- Realizar trabajos prospectivos longitudinales respecto a la eficacia del tratamiento para la erradicación del *Helicobacter Pylori*;
- mejorar la elaboración de las historias clínicas y recopilarse todos los datos, en lo que respecta al paciente, al cual se le realiza estudios endoscópicos;
- difundir los resultados obtenidos, sobre la eficacia del tratamiento con Claritromicina, Amoxicilina y Omeprazol en relación al tratamiento con Doxiciclina, Amoxicilina, Omeprazol y Furazolidona, en la erradicación del *Helicobacter Pylori*;
- desarrollar una investigación prospectiva más amplia, aplicando un instrumento donde se consignen más variables.
- desarrollar una investigación que pueda relacionar los resultados obtenidos sobre la eficacia del tratamiento con Claritromicina, Amoxicilina y Omeprazol en relación al tratamiento con Doxiciclina, Amoxicilina, Omeprazol y Furazolidona, en la erradicación del *Helicobacter Pylori*, en los demás hospitales de nuestro medio, sobre todo en aquellos donde se cuente con Servicio de Gastroenterología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez W, Pareja A, Cruz J, Yushimito L, Ramírez A. Tratamiento del Helicobacter Pylori con Omeprazol, Amoxicilina y Claritromicina en esquemas de 7 y 10 días. Rev Gastroenterol Perú 2003; 23:177-83.
2. Sahagún-Flores, López L, De la Cruz-Ramírez J. Erradicación de Helicobacter pylori: esquema triple tradicional versus mismo esquema más probiótico. Cir Ciruj 2007; 75:333-6.
3. Araujo Castillo. Nuevo esquema ultracorto para erradicar la infección por Helicobacter pylori utilizando tetraciclina, furazolidona y subcitrate de bismuto coloidal en pacientes dispépticos con o sin úlcera péptica en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Rev Gastroenterol Perú 2005; 25:23-41.
4. Rodríguez Magallán Venegas S, Sandoval C. Helicobacter pylori: agresor común de la mucosa gástrica. Med Int Mex 2009; 25(4):295-9.
5. Campos Núñez. Estudio de un meta análisis sobre la eficacia del tratamiento para la erradicación de Helicobacter pylori en niños. Rev médica de Costa Rica y centro América 2009;588:219-23.
6. Ruiz-Obaldía Jr. Helicobacter Pylori Eradication with Either Conventional 10- Day Therapy or 10-Day Modified Sequential Regimen (Preliminary Report). Gastroenterology 2008; 134(4):138-9
7. Vaira D. A Double-Blind, Randomized Trial Helicobacter Pylori Eradication: Sequential Therapy versus Triple Therapy. Gut 2007; 56(Suppl III):A35.
8. Paoluzi Oa. Sequential Regimens Have Grater Efficacy and Better Tolerability Than Standard Triple Therapy in the Eradication of Helicobacter Pylori Infection. Gastroenterology 2008; 134(4) Suppl 1:A331.
9. Gatta L ET AL. Ten-Day Sequential Therapy Is Superior to Triple Therapy for de Eradication of Helicobacter Pylori: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2008; 134(4) Suppl 1:A336.
10. Jeon Y. H. Pylori Eradication Rates of 14-Day Omeprazole-Bismuth-Metronidazole-Tetracycline Regimen as a Second Line Rescue Therapy; Trend Analysis during Recent 5 Years in Korea. Gut 2007; 56(Suppl III):A100.

11. Di Caro S. Comparison of Different Second Line Levofloxacin-Based Triple Schemes for Helicobacter Pylori Eradication. Gut 2007; 56(Suppl III):A36.
12. Gisbert Jp. Second-Line Rescue Therapy with Levofloxacin after H. pylori Treatment Failure. A Spanish Multicenter Study. Gastroenterology 2008; 134(4) Suppl 1:A333.
13. Chen C. Levofloxacin-Based Triple Therapy as second line and Standard Quadruple Therapy as the Third-Line Rescue Therapy for Clarithromycin-Triple Therapy Failure. Gut 2007; 56(Suppl III):A36.
14. Gutierrez O, Otero W, Cordona H, Quintero F, Orozco C Terapia cuádruple con furazolidona como tratamiento de rescate para la infección por Helicobacter Pylori. Gastroenterol vol.18 no.4 Bogotá Oct/Dec.2003 Extraído el 26 de Enero 2012 Disponible en: www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572003000400005script=sci_arttext
15. Ramírez Ramos, Watanabe-Yanamoto J, Takano-Moron J, Gilman R, Recavarren S, Arias-Stella J. Helicobacter pylori en el Perú. 2004. Primera edición. Editorial Santa Ana.
16. Zullo A, Lerardi E, Hassan C, De Francesco V. Furazolidone based Therapies for Helicobacter Pylori Infection: A pooled-data Analysis. Saudi J Gastroenterol V18(1);Jan-Feb2012. Extraído el 28 de Febrero 2011 Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3271687/
17. Linz. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. Nature 2007; 445:915.
18. Ramírez Ramos, Watanabe-Yanamoto J . Estudio de la Epidemiología de la infección por el Helicobacter pylori en el Perú: 20 años después. Acta Gastroenterol Latinoam 2004; 34; 69-79.
19. Ramírez Ramos A, Watanabe-Yanamoto J, Takano-Moron J, Gilman R, Recavarren S, Arias-Stella J. Decrease in prevalence of peptic ulcer and gastric adenocarcinoma at the Policlínico Peruano Japonés, Lima, Perú, between the years 1985 and 2002. Analysis of 31,446 patients. Acta Gastroenterol Latinoamerica 2006; 36:66-73.
20. Sanches B, Coelho L, Moretzsohn L and Vieira G Jr. Failure of *Helicobacter pylori* Treatment After 21. Regimes Containing Clarithromycin: New Practical Therapeutic Options
21. Price AB. The Sydney System Histological Division J. Gastroenterol Hepatol. 1991,6: 209-222

ANEXOS

Anexo 01: definición de variables y escala de medición

	Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Nivel de medición	Unidad de medida	Valor	Instrumento
1	Infección por Helicobacter Pylori	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico confirmado por la anatomía patológica	Sujeto que ingresa al estudio con diagnóstico confirmatorio de Infección por Helicobacter Pylori.		Nominal		Sí, no	Escala Visual Análoga
2	Esquema I Vs Esquema II	Cualitativa Policotómica	Fármacos usados en el manejo de la infección por Helicobacter Pylori	Sujeto que ingresa al estudio y que recibe tratamiento con el esquema I o II	Dosis en miligramos	Razón	Mg		Referencia de hoja de obtención de datos
3	Edad	Cuantitativa continua	Tiempo que una persona ha vivido a contar desde que nació.	Número de años cumplidos por el sujeto al momento del estudio.		Razón	años	años	Referencia de hoja de obtención de datos
4	Sexo	Cualitativa dicotómica	Características anatómicas, biológicas y fisiológicas que diferencian al hombre y a la mujer.	Clasificación del individuo a estudiar según sus características físicas.		Nominal		Masculino Femenino	Referencia de hoja de obtención de datos
5	Biopsia gástrica	Cualitativa dicotómica	Es el diagnóstico histológico de Helicobacter Pylori en la mucosa gástrica	Sujeto que ingresa al estudio con informe anatomopatológico	Informe de anatomía patológica	Nominal		Sí, no	Referencia de hoja de obtención de datos

Anexo 2: ficha de recolección de datos

Ficha N°.....

Nombre..... Edad:

Sexo:

- ()M
- ()F

Biopsia gástrica previa a tratamiento

HP:

- () +
- () ++
- () +++

Infiltrado Inflamatorio crónico:

- ()Leve
- ()Moderado
- ()Severo

Actividad inflamatoria:

- ()Leve
- ()Moderado
- () Severo.

Metaplasia Intestinal:

- () Incompleto.
- () Completo.
- () Mixto.

() ESQUEMA I

() ESQUEMA II

RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DEPUÉS DE SEIS SEMANAS

Biopsia gástrica HP:

- () +
- () ++
- () +++
- () Negativo.

Infiltrado Inflamatorio crónico:

- ()Leve
- ()Moderado
- ()Severo

Actividad inflamatoria:

- ()Leve
- ()Moderado
- () Severo.

Metaplasia Intestinal:

- () Incompleto.
- () Completo.
- () Mixto