

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE
LEVOFLOXACINO EN EL TRATAMIENTO DE CEPAS DE
HELICOBACTER PYLORI TIPO CAG A, VERSUS TERAPIA
TRADICIONAL, A NIVEL LATINOAMERICANO**

DYLAN OROZCO CORDERO

Dr. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

SAN JOSE, COSTA RICA

ABRIL, 2020

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	8
Planteamiento del Problema.	8
Objetivos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Justificación	11
Antecedentes	14
Históricos	14
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO O MARCO REFERENCIAL.	20
Bacterias	20
Generalidades	20
Gram positivas	21
Gram negativa	22
<i>Helicobacter spp</i>	24
Transmisión	27
Patologías asociadas	28
<i>Helicobacter pylori</i>	29
Historia	29
Morfología	30
Patogenia	31
Ureasa.	33
Proteínas de membrana externa (PME)	34
Bab-A (blood antigen binding adhesion).	35

	3
Lipopolisacáridos	36
Proteína activadora de neutrófilos (NAP)	37
Antioxidantes	37
Flagelos	38
Citotoxina vacuolizante Vac A	38
Cepas Cag A	39
Transmisión	42
Epidemiología	44
Manifestaciones clínicas	47
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	48
Gastritis crónica	48
Úlcera péptica	49
Adenocarcinoma gástrico	50
Linfoma MALT	51
Métodos diagnósticos	52
Métodos invasivos	53
Histología	53
Cultivo	53
Prueba rápida de la ureasa	54
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	54
Métodos no invasivos	55
Prueba de aliento con Urea	55
Serología	56
Detección de antígenos en heces fecales	57
Detección de <i>H. pylori</i> en la cavidad oral	57

	4
Tratamiento Farmacológico	57
Inhibidores de bomba de protones (IBP)	57
Antibioticoterapia	70
Amoxicilina	71
Claritromicina	78
Tetraciclina	86
Levofloxacino	92
Metronidazol	98
Terapias farmacológicas	104
Tratamiento de primera línea	106
Terapia “secuencial”	108
Terapia “concomitante”	108
Tratamiento híbrido (secuencial-concomitante)	109
Tratamientos de segunda línea y tercera línea	109
Tratamientos de cuarta línea (rescate)	109
Terapias con quinolonas	110
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	112
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN DE RESULTADOS	132
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	151
RECOMENDACIONES	152
REFERENCIAS	153

Contenido de figuras.

Figura 1. Morfología Bacteriana	20
Figura 2. Estructura de la membrana celular.....	22
Figura 3. Microfotografía de <i>H. pylori</i>	30
Figura 4. Mecanismo de acción la ureasa.	34
Figura 5. Mecanismo de patogenicidad de <i>H. pylori</i>	41
Figura 6. Esquema que representa los principales factores que determinan el resultado de la infección por <i>H pylori</i>	47
Figura 7. Estructura de Subsalicilato de bismuto.	66
Figura 8. Mecanismo de acción del Subsalicilato de bismuto.	68
Figura 9. Estructura de la amoxicilina.	71
Figura 10. Mecanismo de acción de los betalactámicos.	72
Figura 11. Estructura de Claritromicina.	79
Figura 12. Mecanismo de acción de claritromicina.	81
Figura 13. Estructura de las tetraciclinas.	87
Figura 14. Mecanismo de acción de las tetraciclinas	88
Figura 15. Estructura de Levofloxacin.	93
Figura 16. Estructura de metronidazol.	99
Figura 17. Mecanismo de acción de metronidazol.....	100
Figura 18. Flujograma sugerido para tratar <i>H. pylori</i> en Colombia.....	108

Contenido de tablas

Tabla 1. Especies intestinales del género <i>Helicobacter</i> spp.	26
Tabla 2. Especies gástricas del género <i>Helicobacter</i> spp.	27
Tabla 3. Prevalencia de <i>Helicobacter pylori</i> en Latinoamérica.	46
Tabla 4. Principales métodos de diagnóstico utilizados en la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	52
Tabla 5. Principales parámetros farmacocinéticos de los IBPs.....	60
Tabla 6. Indicaciones de los IBPs.	61
Tabla 7. Dosis equipotentes entre los IBPs	62
Tabla 8. Dosificación e indicaciones más importantes de Amoxicilina.	75
Tabla 9. Mecanismos de resistencia a quinolonas y sus características.....	95

Tabla 10. Espectro antimicrobiano in vitro/ in vivo de levofloxacin, Moxifloxacin Ciprofloxacino.....	96
Tabla 11. Microorganismos susceptibles a Metronidazol.....	102
Tabla 12. Opciones terapéuticas para erradicar <i>Helicobacter pylori</i>	106
Tabla 13. Terapias de primera línea para erradicar <i>H. pylori</i>	107
Tabla 14. Fuentes de información.	113
Tabla 15. Tabla de Operacionalización de variables.....	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 16. Proporción de resistencia a claritromicina, amoxicilina y metronidazol en genotipos de <i>H. Pylori</i>	133
Tabla 17. Relación entre el gen <i>cagA</i> y la resistencia a claritromicina.	135
Tabla 18. Características de los pacientes en estudio.....	136
Tabla 19. Resistencia a la claritromicina según la zona de aislamiento.	138
Tabla 20. Resistencia de <i>Helicobacter pylori</i> en América Latina según técnica de laboratorio empleada.	142
Tabla 21. Efectos secundarios relacionados a las terapias utilizadas.....	147
Tabla 22. Tasas de erradicación según el esquema utilizado.....	148

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema.

La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* a nivel mundial se encuentra entre el 50% y el 90%, la cual varía entre países desarrollados y países en vía de desarrollo, siendo estos quienes presentan una mayor prevalencia de la infección (70-90%). En el caso de Costa Rica, según el Instituto de Investigaciones de Salud de la Universidad de Costa Rica, la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* es alta, aproximadamente del 80%, donde el principal foco de infección son las aguas de consumo humano (Arévalo, 2019).

Estos porcentajes reflejan la problemática que sufre el área latinoamericana, en el cual, factores socioeconómicos están estrechamente relacionados, así como la evolución y virulencia de la bacteria (Rodríguez, 2015). En el año 2015, se atribuyó al cáncer 8,8 millones de defunciones, de las cuales 754 000 fueron por cáncer gástrico. Este tipo de cáncer, a pesar de presentar un descenso continuo de las tasas de incidencia y mortalidad, cerca de un 0.8% anual, es la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos alrededor del mundo, lo que representa 723.000 muertes, el 8,8% del total (Dávila y Quintanilla, 2018)

A pesar de que en Costa Rica existe una tasa de infección del 80%, solo del 5% al 10% de quienes la tienen desarrollan una infección, que puede ir desde una simple infección hasta un cáncer, que puede atentar con la vida de la persona; esto se debe a que existen cepas con las que el ser humano puede subsistir normalmente y otras cepas como la CagA que representan un potencial riesgo para el paciente (Dávila y Quintanilla, 2018)

Existen pocos estudios realizados en Costa Rica que profundicen en el conocimiento de los factores de virulencia de la bacteria y su relación con el desarrollo de otras patologías, es importante caracterizar las cepas más virulentas para así evitar dar tratamientos innecesarios a quienes tengan un tipo que no represente riesgos para la salud; además, esta caracterización ayuda a tomar mejores decisiones sobre exámenes y tratamiento (Dávila y Quintanilla, 2018).

En el 2014, (último año para el cual hay datos disponibles), se dieron 686 casos de tumores en el tracto digestivo, en el 2016 (año con datos más recientes) 658 costarricenses fallecieron a causa de esa enfermedad; según las estadísticas, la población masculina es la más

afectada: por cada tica con un tumor gástrico, hay dos hombres que viven esta enfermedad (Rojas, 2018).

La incidencia acumulada del cáncer gástrico en Costa Rica ha experimentado una disminución sostenida en el sexo masculino, mientras que en el femenino la tendencia fue decreciente hasta 1994, pero a partir de 1995 muestra una tendencia creciente que se ha mantenido en los últimos años. Este comportamiento ha sido explicado, en parte, por un aumento en la incidencia en la población de la provincia de Cartago, que pasó de 40 por 100 000 en el período 82-86, a 160 por 100 000 en el período 94-98. Dentro del panorama mundial, Costa Rica ocupa el undécimo lugar en el mundo en incidencia de cáncer de estómago y el número 13 en mortalidad por esta causa, estos datos convierten el cáncer gástrico en un problema de salud no solo nacional sino internacional (Dávila y Quintanilla, 2018).

Actualmente, en esos pacientes se recomienda como primera línea la combinación de un IBP, claritromicina y amoxicilina o metronidazol, sin embargo, la eficacia de las terapias triples estándar ha disminuido sustancialmente durante la última década, principalmente debido al aumento de la resistencia contra los antibióticos clave, tales como: claritromicina y metronidazol. Cuando fracasa este primer tratamiento erradicador, la mayoría de los pacientes tendrán complicaciones, especialmente en el tratamiento de rescate (Vallejos, 2011).

La falta de cumplimiento con el régimen terapéutico conlleva múltiples consecuencias, tanto clínicas como económicas, derivadas del incremento de la mortalidad o la morbilidad observado en los pacientes no cumplidores. La importancia y el horizonte temporal en que se desarrollarán dichas consecuencias dependerá fundamentalmente del tipo de fármaco prescrito y de la enfermedad para la que esté destinando su uso. Existe una asociación clara y directa entre la falta de cumplimiento y la obtención de peores resultados en salud (Dilla, 2009).

Las nuevas generaciones de fluoroquinolonas, como la levofloxacin y la moxifloxacin, exhiben una actividad de amplio espectro contra las bacterias gram positivas y gram negativas, y se han introducido con éxito en el tratamiento de la infección por

Helicobacter pylori, sin embargo, su tasa de efectividad no ha sido valorada a profundidad, ya que su aplicación en este campo clínico inició empíricamente.

En razón de lo anterior, es que se plantea la siguiente interrogante de investigación ¿Cuál es la tasa de eficacia de la terapia con Levofloxacin en la erradicación de *Helicobacter pylori*, versus la terapia convencional en cepas CagA, en países de Latinoamérica?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la efectividad y seguridad entre las alternativas terapéuticas de primera línea y levofloxacin en el tratamiento de *Helicobacter pylori* en cepas CagA, en países de la región latinoamericana para su erradicación

Objetivos específicos

Identificar los diferentes mecanismos de virulencia de las cepas CagA de *Helicobacter pylori* que propician el aumento de resistencia microbiana, para evidenciar la efectividad de las alternativas terapéuticas.

Comparar las diferencias de eficacia y seguridad de las terapias de primera línea para el tratamiento de *Helicobacter pylori* en cepas CagA

Determinar la eficacia de la levofloxacin como terapia alternativa con alta tasa de efectividad para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Justificación

El *Helicobacter pylori* presenta una distribución mundial con una mayor probabilidad de infección en la infancia, y su prevalencia es mayor según aumenta la edad y, normalmente, disminuye con una mejor condición de vida. En general, dos patrones epidemiológicos básicos definen su extensión, ya que los países en condiciones precarias, higiénico-sanitarias, presentan tasas elevadas de infección en la infancia (70-80%), son los denominados países o áreas geográficas del tipo 1, mientras que, en la mayor parte de las naciones desarrolladas, regiones o grupo tipo 2, la infección se concentra en la edad adulta con prevalencia del 11-60%. La prevalencia de infección en América Latina es alta, con una media del 60% en población sintomática (variación entre 30% y 90%) dependiente de las condiciones socioeconómicas de la población (Fochessatto, et al (2004), citado por Moreno, 2009, p.50)

Las bacterias corresponden al 10% de las etiologías de enfermedades en las últimas décadas y se consideran una amenaza microbiológica, no solo por las afecciones relacionadas sino también por la emergencia de microorganismos resistentes a las drogas antimicrobianas disponibles. Los patógenos logran esquivar los avances científicos y tecnológicos generando una lucha constante, un combate en el que ciencia, tecnología y patógenos van co-evolucionando uno en función de los otros (Jiménez, 2018).

Hoy se sabe que prácticamente todas las personas infectadas por el *Helicobacter pylori* desarrollan una gastritis crónica superficial. Si no se lleva a cabo un tratamiento que permita la erradicación de la infección, tanto ésta como la inflamación se prolongan durante décadas, y en muchos casos durante toda la vida en forma activa pero lenta y a bajo ruido. En la mayor parte de los casos, más del 85 %, esta inflamación está asociada con la infección por el *Helicobacter pylori*. Por lo tanto, se puede afirmar que ésta es la causa más importante de gastritis crónica (González, 2008)

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, la causa más frecuente de falla del tratamiento es

la gran resistencia a antibióticos y la falta de adherencia. Crear conciencia en el paciente para que se comprometa con la terapia es un aspecto primordial en la erradicación de la bacteria y por consiguiente la calidad de vida mejorará, ya que la sintomatología que estos presentan se ve en gran parte disminuida con la erradicación de la misma (Wong, 2014, pp 9-10.).

Teniendo en cuenta la prevalencia y las potenciales consecuencias clínicas de esta infección crónica, es de suma importancia identificar esquemas óptimos de tratamiento que logren excelentes porcentajes de erradicación. Sin embargo, las tasas de éxito varían ampliamente a nivel mundial y no existe un consenso sobre su eficacia. Tampoco ha sido claramente determinado el tratamiento óptimo de primera línea, ni el tratamiento posterior a un primer intento de erradicación fallido, existiendo discrepancias en relación con la duración óptima, las dosis y los medicamentos a emplear en cada línea de tratamiento (Sierra, 2014).

Puesto que el tratamiento de rescate es siempre difícil, la mejor estrategia consiste, obviamente, en la elección del tratamiento de primera línea que sea más efectivo. No obstante, al diseñar una estrategia terapéutica no deberíamos centrarnos únicamente en el resultado del primer tratamiento erradicador, sino que sería aconsejable planear, ya desde el comienzo, aquella secuencia de combinaciones que, administradas consecutivamente, alcance una tasa de éxitos lo más cercana posible al 100% (Gisbert, 2011).

El éxito de la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* se ve comprometido principalmente debido a la resistencia a los antibióticos, esto es un problema de interés mundial, por lo que es de suma importancia analizar los distintos mecanismos de resistencia bacteriano para entender mejor su funcionamiento y, al mismo tiempo atacar al microorganismo de manera más eficaz para así lograr una buena tasa de erradicación (Jiménez, 2018).

La prevalencia de la resistencia a los antibióticos de *H. pylori* ha aumentado notablemente en todo el mundo y, concordantemente, la tasa de erradicación ha disminuido a nivel mundial. Dado que la multirresistencia se desarrolla con frecuencia contra los antibióticos más comúnmente implementados y, este fenómeno conduce a un aumento de las

tasas de éxito inadecuado, se necesita urgentemente nuevas estrategias terapéuticas (Cosme, Montes, Ibarra, 2017).

Es necesario enfatizar acerca de la importancia de las resistencias bacterianas en el uso racional de antimicrobianos en el paciente. Conforme se ha ido mejorando el perfil de tolerancia de los antimicrobianos en los últimos 10 años, la eficacia clínica, entendida como «erradicación bacteriana», ha pasado a ser el parámetro más determinante a la hora de elegir antimicrobianos. A pesar del empleo de las terapias recomendadas actualmente, al menos un 20% de los pacientes permanecerán infectados tras un primer tratamiento erradicador. Por tanto, en la actualidad no sólo debemos conocer con precisión las diferentes alternativas que se nos plantean ante un primer tratamiento de la infección por *H. pylori*, sino que debemos también estar preparados para afrontar los fracasos terapéuticos (Gisbert, 2011).

Los pacientes que presenten cepas tipo CagA, tienen un gran riesgo de sufrir cáncer gástrico, antes de esto, la presencia de gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma MALT, es inevitable, si se erradica la bacteria a tiempo, los síntomas van a disminuir paralelamente, esto se puede lograr determinando un esquema de tratamiento eficaz, el cual el paciente pueda tener una buena adherencia terapéutica, asimismo efectos secundarios, y posibles crisis alérgicas deben minimizarse para cumplir el objetivo de erradicación (Reyes, 2017).

El levofloxacino es una fluoroquinolona de reciente desarrollo que posee un amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Algunos estudios han demostrado que el levofloxacino posee in vitro una elevada actividad frente a *H. pylori* y que las resistencias primarias a este antibiótico son todavía relativamente infrecuentes (si las comparamos con el metronidazol o la claritromicina). Estos resultados favorables han sido confirmados in vivo, demostrándose que la mayoría de los pacientes con resistencia tanto al metronidazol como a la claritromicina responden a un tratamiento basado en levofloxacino (Gisbert, 2011).

Antecedentes

Históricos

Los miembros del género *Helicobacter*, descrito en 1989, colonizan el estómago e intestino de humanos y algunas especies animales. El número de especies en este género se ha expandido desde 1983, cuando se describió *H. pylori*, la especie tipo; actualmente el género incluye más de 20 especies. En humanos, descrita en 1983, es reconocida como la principal causa de gastritis crónica, úlceras gástricas y duodenales y algunos tipos de cáncer gástrico (Correa, 2014).

El mes de junio de 1994 marcó un hito en las relaciones entre el *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, debido al reconocimiento por la Agencia Internacional de Investigaciones del Cáncer, una rama de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que el microorganismo es un carcinógeno del grupo 1 (definitivamente carcinógeno), el rango de peligrosidad más alto otorgado a los agentes causantes del cáncer. La epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* y la del cáncer gástrico son marcadamente similares (González, 1998).

Correa en el 2014 menciona en su tesis doctoral llamada, Estudio de la actividad in vitro de compuestos fenólicos presentes en el vino y de seis antimicrobianos en aislados clínicos de *Helicobacter pylori*, lo siguiente: el estudio de este patógeno inició cuando el patólogo Australiano Robin Warren en 1979, descubrió que esta pequeña bacteria colonizaba el antro del estómago en la mitad de los pacientes a los cuales tomara muestra, existiendo signos de inflamación siempre que estaba presente en la mucosa (p.15).

Powers-Fletcher & Couturier en el 2015, menciona que en los últimos años se han identificado otras especies de *Helicobacter* “no-helicobacter pylori” que engloban 34 microorganismos, de los cuales sólo 14 se relacionan con infecciones en humanos, pueden producir enfermedad gástrica e incluso se han descrito acompañado de *H. pylori* en enfermedad ulcerosa o linfoma tipo MALT, aunque su prevalencia en la población general es menor del 6%, p.8.

Internacionales

Barahona en el 2012, en su estudio, pantoprazol, levofloxacina y amoxicilina como tratamiento de primera línea para la erradicación de *Helicobacter pylori* en Guatemala. El cual tuvo como objetivo determinar la efectividad del tratamiento con IBP, levofloxacina y amoxicilina (IBP-LA) y compararla con la de IBP-CA en un estudio de cohorte no concurrente con 60 pacientes bajo estudio, se obtuvo que la efectividad del tratamiento IBP-LA fue de 85% al 93%, y se pudo concluir que la efectividad del tratamiento de primera línea con IBP-LA es elevada y superior a IBPCA, sin embargo, se requiere más estudios para confirmar estos resultados y determinar si el tratamiento IBP-LA debe considerarse como tratamiento de primera línea, en países en vía de desarrollo.

Sierra y Forero en el 2014 en un artículo de revisión titulado: Tratamiento ideal del *Helicobacter pylori*: una revisión sistemática, realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia de las terapias actuales de primera y segunda línea en la infección por *Helicobacter pylori*, los autores evaluaron 43 ensayos clínicos, que incluyen terapias triples, cuádruples y secuenciales, de primera y segunda línea. Las tasas de erradicación de la terapia triple estándar son inaceptables ($\leq 80\%$) en países donde el *H. pylori* presenta alta resistencia a claritromicina y metronidazol, además concluyeron que actualmente no existe un tratamiento óptimo de primera o segunda línea que logre una erradicación del 100%. El orden terapéutico deberá realizarse acorde al tratamiento inicial y a estudios locales de resistencia antimicrobiana.

Según Rodríguez en el 2015, en su trabajo de grado titulado: motivos epiya en la proteína CagA en aislamientos de pacientes colombianos, el cual identifica y analiza en su estudio de tipo descriptivo retrospectivo los distintos motivos epiya con base a su número de repeticiones, este obtuvo grandes resultados como la identificación de cepas CagA de tipo occidental en todos los pacientes, siendo el motivo epiya ABC el más frecuente en la población estudiada, indicando así que la mitad de la población analizada, infectada con *Helicobacter pylori* CagA positivo tiene alto riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

Reyes en el 2017, en su estudio, susceptibilidad antibiótica de *Helicobacter pylori*: un estudio de prevalencia en pacientes con dispepsia en Quito, Ecuador. El cual tuvo como objetivo determinar la susceptibilidad al metronidazol, claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y levofloxacina mediante la toma de 210 biopsias de antro provenientes de

pacientes con dispepsia de las cuales se recuperaron 89 aislados de *H. pylori*. El porcentaje de cepas con resistencia antibiótica fue: metronidazol (63%), claritromicina (66%), amoxicilina (43%), tetraciclina (36%) y levofloxacina (54%). Demostrando así la alta resistencia a los antibióticos usados para la erradicación de *H. pylori*, varios factores como el consumo indiscriminado de antibióticos, terapia previa, entre otros podrían estar involucrados en estos altos porcentajes de resistencia.

Villavicencio, Trespalacios y Salgado en el 2017, en su artículo de revisión titulado: Eficacia de la terapia triple y cuádruple en *H. pylori* y descripción de la resistencia a los principales antimicrobianos tuvo como objetivo revisar literatura a nivel mundial desde el año 2010 al 2015, para evaluar la eficacia de la terapia triple y cuádruple para la erradicación del *H. pylori* en relación a la duración del tratamiento y la resistencia de la prevalencia a los principales antimicrobianos. Estos autores obtuvieron datos muy ambiguos al comparar tasas de eficacias de las terapias de todas partes del mundo incluyendo Latinoamérica.

Concluyendo así que la terapia para la erradicación del *H. pylori* debe alcanzar niveles altos de erradicación por ser una enfermedad infecciosa y debe ser capaz de curar más del 90 % de la población para ser bueno y más del 95 % para ser excelente, teniendo en cuenta que solo terapias que puntúan como "excelente" deben ser prescritas y los regímenes de puntuación como "bueno" se puede utilizar si resultados "excelentes" no se pueden obtener. Por otra parte la eficacia, el esquema y la duración del tratamiento varían a nivel mundial y la falla terapéutica puede deberse a varios factores, especialmente a la resistencia a los distintos antibióticos usados en cada terapia, mayormente a claritromicina y metronidazol y al abandono del tratamiento por parte del paciente por terapias muy extensas.

Morilla en el 2018, en su tesis: Epidemiología, diagnóstico y estudio de resistencias de *Helicobacter pylori*, mediante los métodos clásicos de diagnóstico como cultivo y el test de ureasa rápida, se estudiaron 3426 pacientes durante un periodo del 2004 al 2016 para conocer la tasa de infección y el perfil de resistencia a los antimicrobianos de *H. pylori*. La tasa de infección fue del 47%, disminuyó significativamente a lo largo del periodo del estudio desde el 63% al comienzo hasta alcanzar un 37%. Fue significativamente mayor entre los pacientes

con enfermedad ulcerosa. De los 1439 aislamientos, un 19% fueron resistentes a claritromicina, 40% a metronidazol y 17% a levofloxacina, estos porcentajes fueron constantes durante todo el periodo de estudiado.

Un estudio clásico realizado por Graham et al en el 2018 determinó que la tasa de éxito se situaba en un 96% en pacientes que tomaban como mínimo un 60% de la medicación, y disminuía hasta un 69% si el porcentaje de toma era inferior. A la hora de analizar las consecuencias del incumplimiento terapéutico (IT), es necesario tener presentes la dificultad para medirlo, la diferente metodología utilizada y la inexistencia de un estándar de referencia, por lo que la comparación entre diferentes tasas debe realizarse con cautela.

Guevara y Quevedo en el 2019, en su artículo de revisión citado como, erradicación de *Helicobacter pylori* en México con un esquema basado en levofloxacina versus la triple terapia estándar, llevaron a cabo un estudio abierto donde compararon la eficacia y seguridad de 2 regímenes de triple terapia durante 10 días para la erradicación de *H. pylori* en 194 pacientes. Los esquemas utilizados fueron: claritromicina 500 mg, lansoprazol 30 mg y amoxicilina 1 g, 2 veces al día (terapia triple estándar o CLA, grupo 1) vs. pantoprazol 80 mg, levofloxacina 500 mg y 500 mg de azitromicina, 1 vez al día (PLA, grupo 2), los 2 regímenes fueron comparados en pacientes previamente no tratados.

Estos autores concluyeron satisfactoriamente que la erradicación de *H. pylori* en primera línea con terapia combinada de pantoprazol/levofloxacina/azitromicina resulta tan efectiva como con la terapia triple estándar, aunque con mejor tolerabilidad y una dosificación más fácil. Además, la resistencia a la claritromicina debe considerarse en los tratamientos de erradicación del *H. pylori* al momento de utilizar terapias con este antibiótico.

Nacionales

Se visitaron las diferentes universidades de Costa Rica que imparten la carrera de farmacia en busca de información acerca de *Helicobacter pylori* y su erradicación, no obstante no se encontró información sustentable para este apartado. Por otra parte se visitó el centro de

detección temprana de cáncer gástrico del Hospital Max Peralta de Cartago, sin embargo ésta institución no brindo información ya que la Universidad Internacional de las Américas no posee un comité ético científico por lo que por protocolo no es posible brindar información si la institución interesada en la información no goza de este comité.

Montero en el 2010 en su tesis de doctorado titulada, “Determinación de la bacteria *Helicobacter pylori* en abastecimientos de agua para consumo humano y su implicación en el manejo del agua en Costa Rica”. El cual tuvo como objetivo valorar el impacto de la presencia de *H. pylori* en agua de consumo humano de fuentes seleccionadas en cantones de alta y baja incidencia de cáncer gástrico en Costa Rica, por medio de técnicas moleculares y técnicas de cultivo modificadas, se logró reconocer que el medio ambiente juega un rol preponderante en la adquisición de la infección y que la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* de forma crónica y el riesgo elevado de desarrollar cáncer gástrico está bien establecido en la actualidad.

Dávila y Quitanilla en el 2018, en su artículo, Caracterización clínica y epidemiológica de la población tamizada en el centro de detección temprana de cáncer gástrico, Costa Rica: período 1996-2015, en el cual pretendió describir características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tamizados en el CDTCG del Hospital Max Peralta de Cartago, mediante un estudio longitudinal prospectivo histórico de tipo descriptivo, y retrospectivo de caso-control. Incluyó los pacientes tamizados entre 1996 y 2015 en el CDTCG. Se tamizaron 33020 pacientes con una edad promedio global de 54 años, donde el 2,73% fue diagnosticado con cáncer gástrico, identificando factores concordantes con la literatura con respecto a la sintomatología, fumados, sexo, edad y antecedente personal de cáncer, así como la posible relación protectora del ardor y la cardiopatía, con lo que se pueden utilizar como criterios de priorización dentro del protocolo de detección temprana en el nivel primario.

Proyecciones

- Se pretende identificar una alternativa terapéutica con alta efectividad en la erradicación de *H. pylori*.

- Según los datos obtenidos se desea determinar si las fluoroquinolonas, específicamente Levofloxacin, cumple con un perfil farmacológico adecuado para su uso en infecciones gástricas, según sus datos de eficacia y seguridad.
- Se busca conocer las causas de fallas terapéuticas que sufren la mayoría de los pacientes que presentan una sintomatología activa
- Se pretende aumentar el conocimiento sobre mecanismos de resistencia bacteriana, para acrecentar el interés del estudio de nuevos antibióticos.
- Con base en los datos de eficacia y seguridad obtenidos en la investigación, se busca proporcionarle a la población afectada una terapia alternativa en la erradicación de *H. pylori*
- Se aspira a crear interés sobre la importancia de erradicar la bacteria, para evitar el desarrollo de cáncer gástrico y otras patologías en pacientes infectados.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO O MARCO REFERENCIAL.

Bacterias

Generalidades

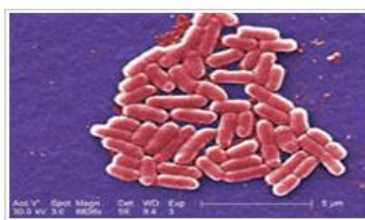
Las bacterias, células procarióticas sin núcleo definido, tienen una estructura sencilla cuando se comparan con las células eucariotas; sus formas y tamaños son variados. Algunas bacterias forman endosporas resistentes para sobrevivir en ambientes extremos en estado de reposo. De acuerdo con su forma, las bacterias pueden ser bacilos (bastones), cocos (forma redondeada) y espirilos (formas espirales o helicoidales), (Lizarbe, 2009).

Estas carecen de sistemas de membranas internas y en el citoplasma se localizan los cuerpos de inclusión, los ribosomas y el nucleóide con el material genético. Poseen una membrana plasmática y una pared celular que es química y morfológicamente compleja que contiene péptidoglicanos. Estos capacitan a la bacteria para resistir la presión intracelular, evitando que se produzca una lisis osmótica, les protege frente a sustancias tóxicas, es el blanco de acción de varios antibióticos y les permite adoptar una forma definida que se transmite de generación en generación. La mayoría de las bacterias se clasifican en gram positivas y gram negativas, en función de la pared celular y la respuesta a la tinción con el reactivo de Gram (Lizarbe, 2009).

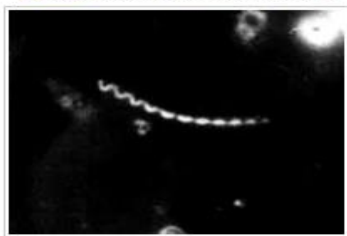
Figura 1. Morfología Bacteriana



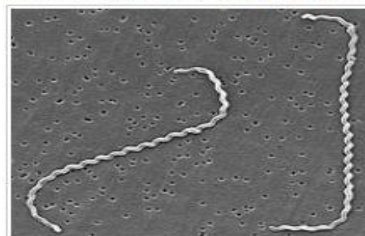
SEM. *Staphylococcus aureus*. Cocos Gram positivos. CDC/ Matthew J. Arduino, DRPH



SEM. *Escherichia coli*. Bacilos cortos gram negativos no esporulados, flagelados. CDC/Janice Haney Carr



Campo oscuro. *Treponema pallidum*. Se le ubica dentro de las espiroquetas. CDC



SEM. *Leptospira interrogans*. *Borrelia*, *Leptospira* y *Treponema* conforman las familias de espiroquetas patógenas. CDC

Fuente: (Méndez y Barrera, 2015)

Gram positivas

La envoltura celular gram positiva difiere en varias formas de su contraparte gram negativa. En primer lugar, la membrana externa está ausente. La membrana externa desempeña un papel importante en la protección de los organismos gram negativos del medio ambiente al excluir las moléculas tóxicas y proporcionar una capa estabilizadora adicional alrededor de la célula. Al carecer de una membrana externa protectora para soportar la presión de turgencia ejercida sobre la membrana plasmática, los microorganismos gram positivos están rodeados por capas de peptidoglicano mucho más gruesas (Silhavy, 2010, p.16).

Las bacterias gram positivas cuentan en su estructura con un gran arsenal de factores de virulencia, que facilitan la adhesión tisular, evasión inmune y lesión celular del huésped, que finalmente llevarán a la inflamación, alteran la función de las células inmunes, alteran la coagulación y comprometen la integridad de la vasculatura. Dentro de este arsenal se encuentran los componentes de su pared celular, incluido el peptidoglicano (PGN), que, en estas, a diferencia de las gram negativas, es más grueso; y el ácido lipotéicoico (LTA), ambos pertenecen a los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs); sin embargo, el LTA se ha comparado en su efecto antigénico con el LPS de las bacterias gram negativas (Méndez y Barrera, 2015, p. 52).

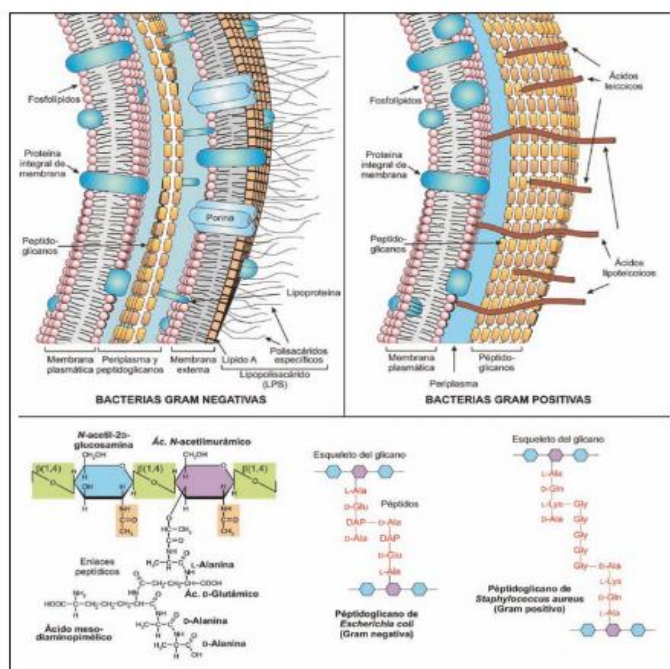
Sumados al LTA y el PNG, recientemente se ha centrado la atención en las lipoproteínas bacterianas involucradas en procesos como son la nutrición, la resistencia antibiótica, secreción de proteínas, biogénesis de la pared celular y adhesión a matriz extracelular y tejidos del huésped. Éstas son sintetizadas como pre – lipoproteínas las cuales son modificadas mediante dos enzimas altamente conservadas en las bacterias: la Lgt que les transfiere moléculas de diacilglicerol, luego de lo cual son translocadas a través de la membrana citoplasmática, donde por acción de la segunda enzima Lsp, se rompe el enlace entre el aminoácido de la primera posición (glicina) y el residuo de cisteína de la lipoproteína, convirtiéndola en la lipoproteína madura que logra ser reconocida como PAMPs (5-7), (Méndez y Barrera, 2015, p. 52).

Gram negativa

La envoltura celular gram negativa contiene una membrana externa adicional compuesta por fosfolípidos y lipopolisacáridos que se enfrentan al ambiente externo. La naturaleza altamente cargada de los lipopolisacáridos confiere una carga negativa general a la pared celular gram negativa. La estructura química de los lipopolisacáridos de la membrana externa es a menudo exclusiva de cepas bacterianas específicas (es decir, subespecies) y es responsable de muchas de las propiedades antigénicas de estas cepas. Muchas especies de bacterias gram negativas son patógenas. Esta patogenicidad a menudo se asocia con la capa de lipopolisacárido (LPS) de la envoltura celular gram negativa (Mark, 2019).

Las bacterias gram negativas tienen una estructura característica de envoltura celular, muy diferente de las bacterias gram positivas. Las bacterias gram negativas tienen una membrana citoplasmática, una capa delgada de peptidoglucano y una membrana externa que contiene lipopolisacárido. Hay un espacio entre la membrana citoplasmática y la membrana externa llamada espacio periplásmico o periplasma. El espacio periplásmico contiene la red suelta de cadenas de peptidoglucano denominada capa de peptidoglucano (Mark, 2019).

Figura 2. Estructura de la membrana celular.



Fuente: (Mark, 2019)

ESTRUCTURA

Según Patzi en el 2014, las bacterias gram negativas se constituyen de:

1. **Membrana plasmática.** Esta estructura está formada por fosfolípidos, proteínas y enzimas. Estos participan en la producción de energía, crean el potencial de membrana y también se encargan de los mecanismos de transporte.

2. **Pared celular.** En las bacterias gram negativas tiene unos 10 mm de espesor y es más compleja que en las gram positivas, tanto química como estructuralmente.

Sus componentes son:

- a) **Peptidoglucano o mureína.** Este es un elemento muy esencial, pues proporciona rigidez a la bacteria y le da la forma de coco, bacilo o espirilo). Es muy delgada en las bacterias gram negativas, representa un 5 a 10% del peso total de la pared celular, está constituido por cadenas de tipo glucano de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico, unidas por puentes peptídicos.

- b) **Espacio periplasmático.** Es la zona comprendida entre la superficie externa de la membrana citoplasmática y la superficie interna de la membrana externa; contiene una serie de enzimas hidrolíticas (fosfatasas, proteasas, lipasas, nucleasas y enzimas metabolizadoras de carbohidratos), estas son necesarias para degradar y metabolizar macromoléculas. En el espacio periplasmático también se encuentran proteínas de unión y además los sistemas de transporte de azúcares.

- c) **Membrana externa.** Esta estructura se compara con un saco de lona que cubre a la bacteria y constituye una barrera de exclusión, no permite el ingreso de moléculas de gran tamaño, como proteínas que dañarían las células como son las toxinas, proteasas, lizosimas, peptidasas, etc., también excluye a las sustancias hidrofóbicas.

La configuración de la membrana externa es asimétrica, pues la zona interna está constituida de fosfolípidos, y la zona externa por moléculas anfipáticas, es decir, que poseen terminaciones hidrófilas e hidrófobas, llamadas lipopolisacáridos o endotoxinas.

- d) **Proteínas.** Las proteínas de la pared celular son: las porinas, las lipoproteínas y las proteínas de transporte. Las porinas, como su nombre lo indica forman poros,

y estos permiten la difusión de moléculas hidrófilas con un peso menor a los 700 Da (Daltons), también actúan como barrera ante los antibióticos hidrófobos.

Las lipoproteínas unen al peptidoglucano con la membrana externa a través de un enlace covalente.

e) **Lipopolisacáridos.** Consta básicamente de un lípido A, un núcleo o región central "R" (rugosa) y el antígeno O. Estas moléculas son estimuladoras de las respuestas inmunitarias (activación de los linfocitos B, liberación de interleucinas y factor de necrosis tumoral, etc.), además de producir fiebre y otros estados graves como el shock.

3. **Cápsula y capa de limo.** Ciertas bacterias gram negativas se hallan rodeadas por una capa constituida de proteínas o polisacáridos, esta es la cápsula, que junto a la capa de limo (que se forma cuando el grosor no es uniforme o cuando la adhesión no es muy fuerte) se conocen como glucocálix.

4. **Flagelos.** Son largos apéndices extracelulares de forma helicoidal, cuya estructura está compuesta por: filamento, codo o gancho y corpúsculo basal, que son responsables del desplazamiento de la bacteria en medios líquidos, para permitir acercarse a los nutrientes y evitar sustancias tóxicas.

5. **Fimbrias.** Son estructuras filiformes, rectas, más cortas y finas que los flagelos. Existen en un número variable de uno a cientos o miles y su función es facilitar la adhesión a otras bacterias.

Helicobacter spp

Según lo menciona Mladenova en el 2017, el género *Helicobacter* contiene más de 35 especies validadas, *Helicobacter pylori* es el más importante en términos de salud humana. Además, algunas especies como *Helicobacter mustelae*, *Helicobacter hepaticus*, *Helicobacter bilis*, muestran potencial carcinogénico en animales y albergan numerosos genes de virulencia y pueden causar enfermedades no solo en animales, sino también en humanos, p. 266.

Bayas (2016), citando a Goodwin (1989), “El género fue propuesto por primera vez en 1989 e incluía a las especies *Helicobacter pylori* y *Helicobacter mustelae*, que eran bacterias aisladas de la mucosa gástrica humana y de los hurones, respectivamente”.

Los huéspedes inmunocomprometidos son particularmente susceptibles a estos organismos microaerobios. Algunos como *H. pullorum*, *Helicobacter fennelliae*, *H. canis*, *H. cinaedi*, *H. canadensis*, *H. rappini* se han aislado de humanos diarreicos y bacteriémicos, y también pueden tener potencial zoonótico. No está claro todavía porqué la infección en algunos pacientes es asintomática, mientras que en otros genera enfermedades digestivas de diferente gravedad. Al parecer, ciertos factores genéticos, ambientales o diferencias en la patogenicidad de distintas cepas pueden tener un efecto en el desarrollo de la enfermedad (Bayas, 2016, p. 15).

Las bacterias del género *Helicobacter* se caracterizan por ser bacilos gram negativos, espirales o rectos, helicoidales, de 1,5-5 μm de largo y 0,3-1,0 μm de ancho. Poseen extremos redondeados y forma curvada, son móviles por múltiples flagelos polares en su extremo o en ambos extremos laterales, a excepción de *H. cinaedi* y *H. fennelliae*, que son móviles con un solo flagelo polar. Dentro del género *Helicobacter* las especies se clasifican en dos grupos en función de su reservorio, el estómago o el intestino. Existen algunas especies, como *H. aurati*, *H. bilis* y *H. muridarum*, que pueden ser aisladas de ambos nichos (Bayas, 2016, pp. 15-20).

Tabla 1. Especies intestinales del género *Helicobacter* spp.

Nombre	Hospedador	Referencia
<i>H. aurati</i>	Hamsters	Patterson <i>et al.</i> (2002)
<i>H. anseris</i>	Gansos	Fox <i>et al.</i> (2006)
<i>H. bilis</i>	Ratones, perros y hombre	Fox <i>et al.</i> (1997)
<i>H. brantae</i>	Gansos	Fox <i>et al.</i> (2006)
<i>H. canadensis</i>	Hombre	Fox <i>et al.</i> (2002)
<i>H. canis</i>	Perros, hombre	Stanley <i>et al.</i> (1994)
<i>H. cholecystus</i>	Hamsters	Franklin <i>et al.</i> (1997)
<i>H. cinaedi</i>	Hombre, hamsters y macacos	Totten <i>et al.</i> (1988) Vandamme <i>et al.</i> (1991)
<i>H. equorum</i>	Caballos	Moyarert <i>et al.</i> (2007)
<i>H. fennelliae</i>	Hombre	Totten <i>et al.</i> (1988) Vandamme <i>et al.</i> (1991)
<i>H. ganmani</i>	Ratones, perros y hombre	Robertson <i>et al.</i> (2001)
<i>H. hepaticus</i>	Ratones, perros y hombre	Fox <i>et al.</i> (1994)
<i>H. macacae</i>	Monos	Fox <i>et al.</i> (2013)
<i>H. marmotae</i>	Gatos, marmotas	Fox <i>et al.</i> (2006)
<i>H. mastomirinus</i>	Ratones	Shen <i>et al.</i> 2006
<i>H. mesocricetorum</i>	Hamsters	Simmons <i>et al.</i> (2000)
<i>H. muridarum</i>	Ratones, ratas	Lee <i>et al.</i> (1992)

Fuente: (Bayas, 2016, p. 20)

Tabla 2. Especies gástricas del género *Helicobacter* spp.

Nombre	Hospedador	Referencia
<i>H. aurati</i>	Hamsters	Patterson <i>et al.</i> (2002)
<i>H. acinonychis</i>	Guepardos	Eaton <i>et al.</i> (1993)
<i>H. baculiformis</i>	Gatos	Baele <i>et al.</i> (2008)
<i>H. bizzozeronii</i>	Perros	Hänninen <i>et al.</i> (1996)
<i>H. bilis</i>	Ratones, perros y hombre	Fox <i>et al.</i> (1997)
<i>H. cetorum</i>	Delfines	Harper <i>et al.</i> (2006)
<i>H. cynogastricus</i>	Perros	Van de Bulck <i>et al.</i> (2006)
<i>H. felis</i>	Gatos, perros	Paster <i>et al.</i> (1991)
<i>H. heilmannii</i>	Gatos, hombre	Smet <i>et al.</i> (2012)
<i>H. himalayensis</i>	Marmotas	Hu <i>et al.</i> (2015)
<i>H. muridarum</i>	Ratones, ratas	Lee <i>et al.</i> (1992)
<i>H. mustelae</i>	Hurones	Fox <i>et al.</i> (1988) Goodwin <i>et al.</i> (1989)
<i>H. nemestrinae</i>	Macacos	Bronsdon <i>et al.</i> (1991)
<i>H. pylori</i>	Hombre, macacos	Marshall <i>et al.</i> (1985) Goodwin <i>et al.</i> (1989)

Fuente: (Bayas, 2016, p. 21)

Transmisión

Las principales especies de *Helicobacter* no *pylori*, considerados como potenciales productores de enfermedad en el hombre son: *H. suis*, *H. felis*, *H. baculiformis*, *H. heilmannii*, *H. bizzozeronii*, *H. salomonis* y *H. cynogastricus*, debido a las dificultades para su aislamiento, su epidemiología apenas se conoce. Se cree que la mayoría son agentes zoonóticos transmitidos por contacto directo, pero para dos de estas especies se ha propuesto una posible vía de transmisión a través de alimentos, aquellos alimentos que poseen una actividad de agua (a_w) > 0,97 y un pH entre 4,9 y 6,0 teóricamente proporcionan las condiciones idóneas para la supervivencia de *H. pylori* (Mladenova, 2017, p.25).

“*H. suis* es el *Helicobacter* no *pylori* más prevalente en humanos, ha sido detectado en el intestino (60-90 %) y en carne de cerdo, y se ha demostrado que permanece viable varios días en ella.” (Vermoote et al., (2011) citado por Bayas 2016).

“*H. pullorum* es un comensal del intestino de aves, presente en heces y biopsias de pacientes con gastroenteritis, hepatopatía crónica y enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha detectado en carne de pollo procesada” (Kaakoush et al., (2014) citado por Bayas 2016).

Según Mladenova (2017), La alta prevalencia de infección felina es interesante, porque los gatos han sido implicados como un reservorio potencial para la infección humana por organismos similares a *Helicobacter*. Además, las aves silvestres son un vector reconocido para la transmisión de agentes zoonóticos. La contaminación fecal de las aguas superficiales, los pastos para el pastoreo de animales de producción y las áreas de parques podrían exponer a los humanos a infecciones, al igual que el consumo de carne de ganso poco cocida. (p.30)

Patologías asociadas

H. heilmannii, anteriormente llamado *Gastrospirillum hominis*, se asocia con una variedad de síntomas gastrointestinales superiores. La gastritis observada con *H. heilmannii* tiende a ser menos severa que la causada por *H. pylori*; Se ha encontrado infección asociada con ulceración duodenal, ulceración gástrica, carcinoma gástrico y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). Una tasa sorprendentemente alta (3,4%) de MALT linfomas en *H. heilmannii* de pacientes infectados (Mladenova, 2017, p. 38).

Conforme lo indica Bayas (2016), La mayoría de estos *Helicobacter* no *pylori* causan linfoma MALT, úlcera péptica, colitis, sin embargo, existe una estrecha relación de microorganismos específicos asociados a ciertas patologías como, por ejemplo; *H. felis* y *H. canisse*, asociados a gastroenteritis y enfermedad hepatobiliar en humanos y pollos, se ha aislado de muestras fecales de pacientes con enteritis y de hemocultivos de pacientes con bacteriemia. También el *Helicobacter cinaedi* se asocia con gastroenteritis en primates y humanos con aterosclerosis y arritmias auriculares, mientras que el *H. hepaticus* puede estar asociado con enfermedades hepatobiliares en humanos, y por ultimo, *H. pullorum*, se le ha atribuido la producción de cuadros diarreicos agudos y crónicos.

Helicobacter pylori

Historia

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria en forma de espiral, gram negativa, considerada inicialmente como miembro del género *Campylobacter* (*Campylobacter pyloridis*), sin embargo, fue agrupada en un género separado (*Helicobacter*) por Goodwin en 1989. (Goodwin & Armstrong, 1990). Algunas especies del género *Helicobacter* han sido encontradas viviendo en el revestimiento del tracto gastrointestinal superior, así como el hígado de los mamíferos y algunas aves. La más conocida especie de este género es *Helicobacter pylori* (Goodwin & Armstrong, 1990; Goodwin et al., 1990). La bacteria fue descrita en 1982 por los australianos Robin Warren y Barry J. Marshall, quienes fueron los primeros en llevar a cabo el cultivo in vitro del organismo (Trespalcios, 2011, p.50).

La comunidad médica tardó en reconocer el papel de esta bacteria en las enfermedades gastroduodenales; para lograr demostrar que la bacteria era la causa de estas enfermedades, Marshall tomó una suspensión de la bacteria desarrollando gastritis aguda, luego recuperó la bacteria de su mucosa gástrica y, finalmente erradicó la infección con una terapia dual de sales de bismuto y metronidazol durante catorce días, comprobando de esta manera los postulados de Koch en la infección. Marshall et al., (1989) citado por Trespalcios (2011, pp.53-55).

Aunque *Helicobacter pylori* fue identificado y tipificado hace 28 años, es posible considerar que este bacilo ha convivido con los seres humanos desde hace cientos de años, como lo han sugerido hallazgos surgidos de investigaciones realizadas por Castillo Rojas et al, quienes aislaron un fragmento [9 pares de bases] del DNA del bacilo, mediante reacción en cadena de la polimerasa, en momias mexicanas precolombinas que datan del año 1,350 DC (Serrano, Candelaria, Salazar y Herrera, 2009).

En 1994, *Helicobacter pylori* fue reconocido por la International Agency for Research on Cancer y la Organización Mundial para la Salud (OMS), como un carcinógeno categoría I, por lo que fue recomendado que todos los pacientes con úlceras en quienes se detectara el microorganismo deberían recibir terapia de erradicación (Serrano et al, 2009).

El país con mayor prevalencia del cáncer gástrico es Japón; la enfermedad de localización distal es más frecuente en Japón, Costa Rica, Perú, Brasil, China, Corea, Chile y Taiwan mientras que los tumores proximales son más comunes en el mundo occidental. Los factores de riesgo asociados a dicha neoplasia son infección por *Helicobacter pylori*, tabaquismo, ingesta alta de sal y otros factores relacionados con la dieta (Serrano et al, 2009).

Morfología

H. pylori es un bacilo gram negativo, curvado y microaerófilico que se encuentra en la mucosa gástrica del estómago humano. *H. pylori* tiene una morfología espiral en forma de sacacorchos, cuando se encuentra en la mucosa gástrica y, menos espiral cuando crece en medios artificiales, esta forma se puede perder en los cultivos más viejos o sometidos a situaciones no favorables para su crecimiento, adoptando forma cocoide. Presenta un tamaño de 0,5 a 1,0 micras de ancho y de 3 micras de largo. Tiene de 2 a 6 flagelos monopolares, fundamentales para su movilidad, y que están recubiertos por una vaina de estructura lipídica, igual que la membrana externa, que parece tener la misión de proteger a los flagelos de su degradación del medio ácido (Trespalcios, 2011, p.60).

Figura 3. Microfotografía de *H. pylori*.



Fuente: (Serrano et al 2009)

H. pylori posee alrededor de 2 a 6 flagelos monopolares, característica inusual que es distinta del resto de proteínas flagelares, las cuales son homo poliméricas. Cada flagelo está compuesto por dos flagelinas, FlaA y FlaB. FlaB se localiza en la base del flagelo, mientras que la más abundante FlaA, se encuentra en el exterior. La eliminación de ambas flagelinas da como resultado la pérdida de la movilidad que, sin embargo, conservan una capacidad de adherencia similar a la de tipo silvestre. Además, la morfología espiral o helicoidal facilita la movilidad en la viscosidad del moco gástrico, y la bacteria produce una proteasa que digiere el moco facilitando su avance (Agudo, 2010).

Patogenia

A pesar de los millones de personas que están colonizadas por *H. pylori*, solo una pequeña parte están infectadas y desarrollan síntomas clínicos. Esto implica una vía multifactorial en el desarrollo de la enfermedad. *H. pylori* tiene diversos factores que le permiten colonizar el estómago y permanecer por largos periodos de tiempo. La heterogeneidad genética de las cepas resulta en una variación de la composición de los factores de virulencia, que pueden ser los requeridos para iniciar la colonización del hospedero, los involucrados en la persistencia (evitando la respuesta inmune del hospedero) y los que ocasionan daños al tejido del hospedero (Cervantes & García, 2016, p. 100).

La acidez del estómago es uno de los mecanismos de defensa de nuestro organismo contra las bacterias que son ingeridas con los alimentos. Pocos son los seres vivos que logran sobrevivir en un ambiente tan ácido. No obstante, *H. pylori* presenta factores de patogenicidad que le permiten adaptarse al medio, produciendo sustancias que neutralizan los ácidos y formando una especie de nube protectora a su alrededor, lo que permite a la bacteria diseminarse dentro del estómago hasta encontrar un sitio para adherirse. Además de esta protección, logra superar la barrera de moco que el estómago posee para protegerse de la acidez, adhiriéndose al moco, área debajo de la mucosa, donde la acidez es menos fuerte (Rodríguez., 2010, pág. 45).

De acuerdo con Cervantes y García (2016), “La infección por *H. pylori* se inicia con una gastritis crónica, que puede originar complicaciones como el desarrollo de úlcera péptica,

adenocarcinoma y linfoma gástrico; estos dos últimos se desarrollan en una minoría de personas infectadas, y predominan en hospederos adultos”

En niños puede cursar de manera asintomática, o puede observarse malnutrición y diarrea, con el consiguiente retraso en el desarrollo pondoestatural. Si la infección se dio a edad temprana, en menores de 5 años, se produce un compromiso inflamatorio de las células productoras de ácido gástrico, por lo tanto se atrofian de por vida, y no se desarrollará nunca una úlcera. Sin embargo, si estos factores inflamatorios se perpetúan y unen a otros factores, puede desarrollarse un cáncer gástrico en la edad adulta. Cuando la edad de adquisición es de más de 5 años, las células productoras de ácido no se comprometen, porque ya están maduras y no se inflaman. Si la metaplasia ocurre en el duodeno, el patógeno puede infectar este tejido y causar duodenitis (De Pardo Ghetti, 2013, párr. 14).

A pesar de la gran incidencia de infección por *H. pylori* a nivel mundial, no todas las personas infectadas por este patógeno desarrollan una enfermedad. Al parecer, el resultado de una patología gástrica es la suma de varios factores, como la predisposición genética del hospedero a desarrollar una úlcera o cáncer gástrico, el genotipo de la cepa que se encuentra colonizando la mucosa gástrica y el medio ambiente (Cervantes & García, 2016, p. 101).

Existe una creciente evidencia de que las especies de *H. pylori* son genéticamente diversas, que dicha diversidad está asociada con diferentes grados de agresividad en la mucosa y, por lo tanto, con inflamación de la mucosa gástrica en diferentes grados y una variedad de pronósticos clínicos para pacientes infectados. El genoma de *H. pylori* incluye más de 1,000 genes preservados y genes específicos de cepa. Esta bacteria puede adquirir o perder ADN exógeno y, por lo tanto, sigue un modelo de microevolución en curso que permite una alta variabilidad genética, lo que puede dar lugar a cepas adaptadas a múltiples entornos adversos (Olivares, 2006. párr. 4).

Se han asociado varios factores con la agresividad de este microorganismo y, por lo tanto, están implicados en el daño epitelial, incluida la citotóxina vacuolizante (VacA), el gen A asociado a citotóxina (cagA), el lipopolisacárido de superficie (LPS), la ureasa bacteriana,

los flagelos, las adhesinas superficiales, los radicales oxidantes y citoquinas producidas por leucocitos en respuesta a la infección. (Olivares, 2006. párr. 5). Además, no todas las cepas de *H. pylori* presentan los mismos factores de patogenicidad. Los síntomas que se presentan cuando hay infección por *H. pylori* son dolor, quemazón en la parte superior del abdomen, sensación de hinchazón del estómago, saciedad rápida del hambre —por lo general, después de comer—, náuseas, vómitos, heces oscuras y anemia (Cervantes & García, 2016, p. 105).

Ureasa.

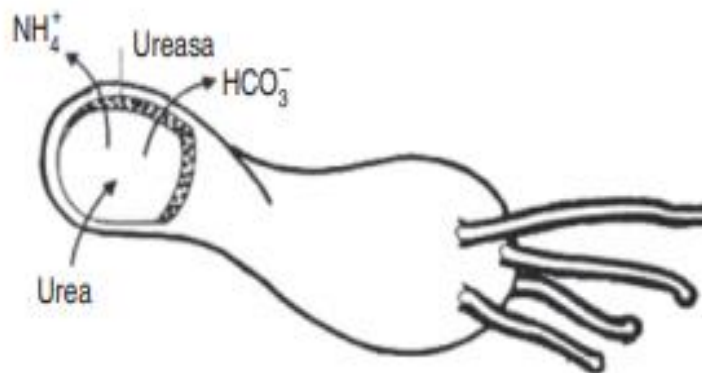
La ureasa es la enzima más abundante producida por *H. pylori*; tiene un peso molecular de 550 kDa y está formada por dos subunidades, UreA y UreB; su actividad depende del pH alrededor de la bacteria. El hábitat natural de *H. pylori* se encuentra por debajo de la capa mucosa, donde el pH se aproxima a la neutralidad. El mecanismo que utiliza para protegerse de ese pH ácido durante la colonización, se basa en acumular una gran cantidad de ureasa en el citoplasma, en el espacio periplásmico y en la superficie de la bacteria (Rodríguez, 2010).

La ureasa es una metaloenzima que hidroliza la urea presente en el estómago en amonio y dióxido de carbono, La ureasa y el amonio tienen una función importante en la respuesta inmune del hospedero, debido a que el amonio actúa de manera quimiotáctica, activando los monocitos y linfocitos polimorfonucleares e induciendo la liberación de citosinas, lo que ocasiona una respuesta inflamatoria que contribuye al daño del epitelio gástrico; la ureasa debe regularse, ya que un aumento excesivo en la alcalinidad, debida al NH_4^+ producido mata a la bacteria (Cervantes & García, 2016, p. 106).

Según lo indica Olivares (2006), El amonio (NH_4^+) tiene una serie de efectos tóxicos dentro del intestino, incluidos trastornos de síntesis de ADN, mayor riesgo de infección viral y carcinogénesis. Además, se ha informado una disminución en el uso de oxígeno por las células gástricas en cultivos *In vitro*, los altos niveles de NH_4^+ generados por *H. pylori* tienen un efecto significativo sobre la viabilidad celular reducida, un efecto no visto en ausencia de urea y en cepas con ureasa no funcional. La ureasa es esencial para la colonización, como se ha demostrado en experimentos con cepas de *H. pylori* con ureasa no funcional. Estas cepas no

pueden colonizar en condiciones de hipoclorhidria, lo que demuestra que la ureasa es esencial para la supervivencia, independientemente de su papel en la neutralización del ácido gástrico.

Figura 4. Mecanismo de acción de la ureasa.



Fuente: (Cervantes & García, 2016)

Proteínas de membrana externa (PME)

Según lo menciona Rodríguez (2010), Estas proteínas tienen la función de adherirse al epitelio gástrico y, constituyen un factor importante para la virulencia por *H. pylori*, ya que con estas se asegura la unión a las células del hospedero. La adhesión es fundamental, dado que le confiere mecanismos de protección a la bacteria frente a la acidez gástrica, además de minimizar el ser eliminada por el peristaltismo, el vaciado gástrico o el desprendimiento de la capa mucoide por regeneración; el análisis de los genomas de *H. pylori* ha mostrado que aproximadamente 4% codifica PME. Existen cinco grandes familias de PME, como BabA, SabA, lipoproteína asociada a la adherencia AlpA y AlpB,

Como bacteria gram negativa, *H. pylori* se caracteriza por la presencia de doble membrana celular asimétrica, con fosfolípidos en la monocapa interna y lipopolisacáridos (LPS) en la membrana externa, en torno a una pared celular delgada. En los últimos años, han llevado a la identificación de factores especiales en *H. pylori*, que permiten una colonización y

adhesión óptima, lo que favorece la subsistencia de la bacteria en el epitelio gástrico. Estas adhesinas se han relacionado con la presencia de patologías gástricas, ya que contribuyen a la inflamación y el daño epitelial. Así mismo, se ha propuesto que, de acuerdo con los diferentes perfiles de expresión de estos genes, se afectan directamente los procesos de adaptación y virulencia de la bacteria (Barragán, 2014, p. 47).

Barragán (2014) indica que, “Las PME caracterizadas y descritas no son muchas, puesto que la purificación bioquímica de las adhesinas asociadas a la superficie es compleja, debido a la fuerte tendencia de autólisis de la bacteria” (p. 47).

Bab-A (blood antigen binding adhesion).

Es la adhesina más estudiada y caracterizada; interactúa con las células epiteliales a través de los antígenos de Lewis B, Las características de unión de las cepas de *H. pylori* sugieren que la proteína Bab-A está involucrada en la glicosilación de la mucosa del hospedero, que le permite adaptarse para colonizar y persistir. Algunos estudios han sugerido que Bab-A está asociada con un riesgo mayor de desarrollar enfermedades más severas, como úlcera duodenal y adenocarcinoma, cuando se encuentra unida a CagA y Vac A. Bab-A induce el rompimiento de la doble cadena de ADN, aumentando la adherencia y habilitando el contacto del aparato de secreción tipo IV a las células del hospedero, desarrollando una respuesta inflamatoria fuerte (Cervantes & García, 2016, p. 106).

Barragán (2014), menciona los mecanismos por los cuales la adhesina Bab-A se convierte en un factor de virulencia cuando se da la unión a Le^b:

- Realiza sinergia con otras adhesinas y aumenta la virulencia de estas, pues en ausencia de esta proteína, la adhesión a la mucosa gástrica no es efectiva
- Inicia la vía de señalización que estimula el ensamble de la maquinaria de secreción tipo IV.

- Induce la ruptura del ADN y otros daños estructurales en la célula hospedera.
- Promueve la inflamación y reduce la adherencia a la mucosa durante las infecciones prolongadas, aparte de que causa cronicidad y cuadros más severos.
- Al adherirse, provoca que la bacteria resista al peristaltismo del estómago.
- Además, con la unión a MUC5AC. inhibe la producción de mucina gástrica, y contribuye de esta forma con la fuerte adhesión a la membrana de la célula del epitelio gástrico.
- Bab-A tiene la capacidad de unirse a Bab-B y formar una quimera (BabB/A), que aumenta la capacidad de unión a Le^b y cumple un rol en la regulación transduccional del gen Bab-A.

Lipopolisacáridos

Son componentes fundamentales de la membrana externa, estas estructuras contribuyen a mimetizar al *H. pylori* de la respuesta inmune y, permiten la unión del patógeno a la laminina, una importante glicoproteína de matriz extracelular encontrada en la membrana basal; además, funcionan como coadyuvantes en la disminución de la producción de pepsinógeno por parte del huésped y, de esta forma evita la degradación de la célula bacteriana. Las características únicas de los LPS de *H. pylori* es que otorga un factor mimético para el microorganismo, pues le confiere la capacidad de evadir la respuesta inmune durante la infección a largo plazo, además de influenciar la colonización bacteriana y su adhesión (Barragán, 2014, pp. 52-53).

La estructura antigénica de LPS es similar a la de los antígenos en los grupos sanguíneos LewisX y LewisY del huésped, lo que puede explicar la presencia de auto anticuerpos inducidos por *H. pylori*, que a su vez pueden contribuir al desarrollo de gastritis atrófica. Además, se ha visto que la bomba H⁺ / K⁺ puede ser un objetivo para el sistema

inmune en la gastritis crónica. También se ha observado que los antígenos de *H. pylori* similares a los de Lewis se expresan con mayor frecuencia en las cepas CagA⁺ frente a las cepas CagA⁻, lo que estimularía una respuesta autoinmune más fuerte en las bacterias portadoras de CagA gen. (Olivares, 2006. párr. 23)

Proteína activadora de neutrófilos (NAP)

Cervantes y García (2016), explican que esta proteína tiene función de bacterioferritina para captar los iones ferrosos libres intracelulares que pueden dañar el ADN de *H. pylori*, lo cual, protege a la bacteria del estrés oxidativo, puede actuar como adhesina cuando se secreta o se expresa en la superficie bacteriana. Se conoce que NAP es quimiotáctica para los neutrófilos humanos: permite la translocación de neutrófilos del torrente sanguíneo a la mucosa del estómago infectada, NAP se encuentra en el citosol y es liberada por autólisis; induce la producción de radicales de oxígeno en neutrófilos humanos, a través de una cascada de activación de eventos intracelulares que pueden contribuir al daño de la mucosa del estómago, ocasionando la liberación de nutrientes que promueven la supervivencia de *H. pylori*.

Antioxidantes

H. pylori es una bacteria microaerofílica vulnerable a la toxicidad de O₂. Durante el proceso de colonización promueve una fuerte respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos, que generan una cantidad de metabolitos reactivos del oxígeno. El microorganismo cuenta con mecanismos para la detoxificación de estos metabolitos, así como para la reparación de los daños sufridos, que favorecen su supervivencia en el tejido inflamado. Entre los sistemas enzimáticos de detoxificación de los metabolitos reactivos del oxígeno están la enzima superóxido dismutasa, que cataliza la transformación del superóxido en peróxido de hidrógeno (Serrano et al 2009).

Cervantes & García (2016), hacen mención de la catalasa o peroxidasa, que cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno; las peroxirredoxinas, que catalizan la reducción de peróxido de hidrógeno, peroxinitrito y otros hidroperóxidos orgánicos en alcoholes, y la flavoproteína MdaB, una NADPH quinona reductasa que *H.*

pylori expresa cuando debe compensar la pérdida de los principales componentes antioxidantes. La actividad enzimática de la catalasa, la superóxido dismutasa y las peroxirredoxinas está incrementada en las cepas CagA positivas.

Flagelos

La movilidad de *H. pylori* se ve facilitada por flagelos, estructuras extracelulares complejas que requieren energía para su funcionamiento. La bacteria posee de 5 a 7 flagelos en uno de sus polos. Las inmunoglobulinas humanas, generalmente se dirigen contra las proteínas flagelares de la misma. Una característica peculiar de estos flagelos bacterianos es que están cubiertos por una vaina de lipoproteína que los protege contra el ácido gástrico. Las cepas de *H. pylori* con flagelos mutados son menos virulentas que las cepas de tipo salvaje, lo que sugiere que los flagelos son cruciales para el proceso patogénico (Olivares, 2006. párr. 25).

Cada flagelo se compone de dos flagelinas, FlaA y FlaB. FlaB se encuentra en la base del flagelo, mientras que FlaA, que es más abundante, está en el exterior. La eliminación de ambas flagelinas (FlaA - / FlaB -) da como resultado bacterias no móviles que, sin embargo, mantienen una capacidad de adherencia de tipo salvaje y que, solo pueden infectar eficazmente en las primeras etapas de la infección. Además, la morfología espiral o helicoidal facilita la movilidad en la viscosidad del moco gástrico, ya que la bacteria produce una proteasa que digiere el moco, lo que facilita su avance (Cervantes & García, 2016, p.102).

Citotoxina vacuolizante Vac A

Olivares (2006), menciona que, actualmente, se conoce que todas las cepas de *H. pylori* tienen el gen Vac A, que codifica para una toxina conocida como «citotoxina vacuolizante VacA»; esta citotoxina induce la vacuolización, así como múltiples actividades celulares, incluyendo la formación de canales en la membrana, liberación del citocromo C de la mitocondria, el cual induce apoptosis. Asimismo, se une a los receptores de las células de la membrana, iniciando una respuesta proinflamatoria. Su actividad vacuolizante solo se presenta en 50 a 60% de las cepas de *H. pylori*, a pesar de que todas tienen el gen vacA.

Se ha demostrado que las cepas que tienen el gen que produce la toxina Vac A, que se adhiere a la membrana celular del epitelio, originan la formación de poros por los que se establece la vacuolización, mediante el vaciamiento del contenido celular, la salida de aniones y urea (indispensable sustrato para la acción de la ureasa bacteriana); la proteína Vac A induce a la pérdida de las fuertes uniones epiteliales, facilitando la corriente de nutrientes hacia los microambientes de colonización (Cervantes & García, 2016, p.105).

Cepas Cag A

El gen CagA es parte de una isla de patogenicidad (cag-PAI) de alrededor de 40 kDa de tamaño, que incluye 31 genes, cuyos productos juegan un papel en la estimulación de quimiocinas y MAP quinasa (una clase de proteínas de fosforilación de sustrato involucradas en múltiples vías de señalización celular), con la posterior inducción de factores proinflamatorios. El gen A (CagA), asociado a la citotoxina, codifica una proteína altamente inmunorreactiva. Los estudios *in vitro* han demostrado que la capacidad de *H. pylori* para inducir quimiocinas en líneas celulares epiteliales gástricas es variable y, esto solo ocurre cuando hay un fenotipo CagA (Olivares, 2006. párr. 13-15).

El tamaño molecular de CagA es variable (120-145 kDa) y depende del número de secuencias repetitivas localizadas en la región 3' del gen, es decir que, a nivel proteico, CagA sin repeticiones tienen un peso molecular de 128 kDa, mientras que cada repetición incrementa el peso molecular de la proteína en 4kDa, aceptándose un máximo de 4 repeticiones. En cepas occidentales se han encontrado dos tipos de repeticiones: una de 57pb seguida de otra de 102pb. En cepas asiáticas se ha encontrado la misma repetición inicial a las occidentales de 57pb, pero la segunda repetición es de 162pb (Arévalo, 2009, p.392).

Dicha proteína actúa como antígeno altamente inmunogénico. La estructura del gen revela una región 5' altamente conservada, pero con una región 3' con un número variable de secuencias repetitivas, lo que conduce a una variación en la longitud de la proteína. Como la proteína CagA es fuertemente inmunogénica, cualquier variación en su longitud puede conducir a diferentes respuestas del huésped, incluidos diferentes grados de respuesta inflamatoria (Fávero, Marchesan y Plácido 2003).

Como lo menciona Cervantes y García (2006), esta variación proviene de la presencia de un número de repeticiones de una secuencia de aminoácidos en el extremo carboxilo-

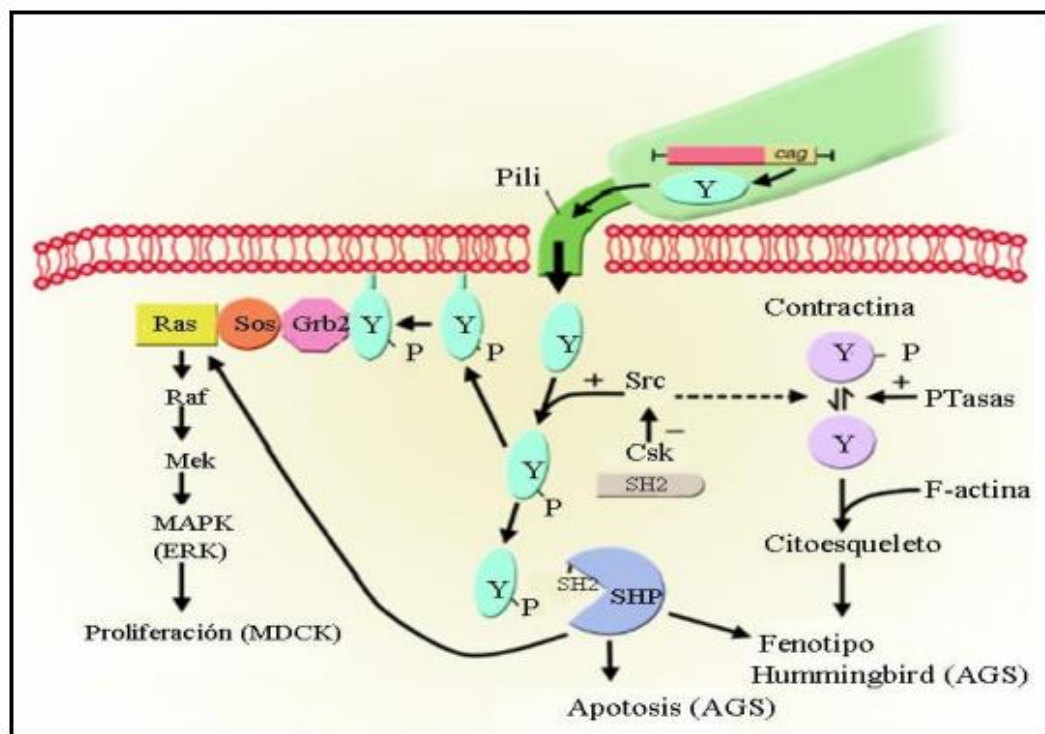
terminal y puede influir en la patogenicidad de las distintas cepas $CagA^+$, debido a que la variación en el número de sitios de fosforilación, implica una distinta efectividad en su unión a SHP-2 y, por tanto, una activación diferente, la cual puede contribuir a la proliferación celular excesiva. El gen *CagA* codifica componentes del sistema de secreción tipo IV, que actúa como una aguja y sirve para “inyectar” moléculas efectoras de la bacteria en la célula huésped, permitiendo que la bacteria module el metabolismo celular de la célula huésped, incluida la expresión de protooncogenes (p.106).

La proteína *CagA*, al ser translocada (“inyectada”) a la célula huésped es fosforilada en sitios específicos conocidos como EPIYA y, de esta manera interactúa con diversas vías de señalización, desencadenando cambios en el citoesqueleto, en morfología y en la movilidad de la célula huésped. La secuencia de aminoácidos que se repite es GLU-PRO-ILE-TYR-ALA, denominada «EPIYA». De acuerdo con la secuencia de aminoácidos que flanquea esta secuencia, los EPIYA reciben diferente nomenclatura: EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C y EPIYA-D (Fávero et al, 2003).

González (2011), indica lo siguiente, al interactuar en distintas vías de señalización, promueve la activación de TNF- α , regulación del crecimiento, migración y adherencia de las células, alterando el citoesqueleto provocando lesiones similares a la descrita para *Escherichia coli* enteropatogénica “*Attaching and effacing A/E*”, así como inducción de apoptosis celular y contradictoriamente promueve las vías antiapoptóticas, lo cual favorece su persistencia y la disminución del recambio celular (p. 10).

Cervantes y García (2016) destacó; Este gen se utiliza como un marcador de la isla, con lo cual las cepas se dividen en $CagA^+$ y $CagA^-$. Las cepas $CagA^+$ son las más virulentas y juegan un papel importante en el desarrollo de la gastritis atrófica, la úlcera péptica y el cáncer gástrico. La producción de esta proteína se potencia por la presencia de un pH ácido y, es mediada por un sistema de secreción tipo IV. La proteína *CagA* induce la producción de citocinas inflamatorias, como la IL-8, y el reclutamiento de leucocitos (p.106).

Figura 5. Mecanismo de patogenicidad de *H. pylori*.



Fuente: (Kavermann et al (2003), citado por González, 2011)

Los factores de colonización y virulencia del microorganismo favorecen su persistencia y la cronicidad de la infección; por otra parte, el patógeno es capaz de mimetizarse molecularmente, ya que los LPS de la bacteria, expresa de manera similar los antígenos de Lewis (Le), lo que favorece la colonización, adaptación de auto anticuerpos y el daño a la mucosa gástrica. Las cepas $CagA^+$ y con número elevado de EPIYA han sido relacionadas con un aumento de gastritis crónica y atrofia, también daña la interacción célula-célula de manera independiente a la fosforilación, destruyendo las uniones estrechas y causando pérdida de la polaridad en las células epiteliales (Arévalo, 2009, p.393).

Censini y sus colaboradores en el 1996, clasifican a las cepas en dos grupos:

- Tipo I ($CagA^+$, $vacA^+$): Las cuales poseen el gen y expresan una citotoxina vacA funcional, se aísla generalmente en pacientes con duodenitis, UD y tumores gástricos.

- Tipo II (CagA⁻, vacA⁻): Carecen del gen y expresa una citotoxina no funcional.

Gerhard (1999), reconoce un tercer grupo, “Las cepas triple positivas (babA₂ CagA⁺ y vacA⁺) las cuales tienen una relación significativa con UP, metaplasia intestinal y cáncer gástrico” (p.13).

El potencial patogénico de las cepas circulantes de *H. pylori* ha sido considerado desde el inicio de los estudios como un factor decisivo en la evolución de la infección. *H. pylori* posee gran diversidad genética entre aislados clínicos, la presencia de determinados genotipos es considerada como una ventaja selectiva, así como una herramienta importante para predecir las diferentes afecciones gástricas. Además, podrían emerger cepas recombinantes con diferentes combinaciones de genotipos parentales en infecciones mixtas, por lo tanto, es capaz de que un mismo paciente sea portador de 2 o más cepas con distinto genotipo (González, 2011).

Transmisión

Se ha hallado *H. pylori* en placa dental y en saliva, lo que ha llevado a algunos autores a sugerir que la placa dental puede constituir un reservorio importante de esta bacteria, siendo posible una transmisión oral-oral. Sin embargo, aún no está claro si el microorganismo es un comensal habitual o alcanza la boca desde el estómago infectado, por regurgitación o vómitos. Algunos brotes se han asociado con el manejo y desinfección inadecuada de gastroscopios, además, se encuentra con frecuencia en el vómito de las personas infectadas. Esto podría explicar las altas tasas de infección en niños, ya que estos vomitan con más frecuencia que los adultos, y además suelen llevarse objetos a la boca (Rivas y Hernández, 2000).

Con respecto a la Transmisión fecal-oral, Tous (2002) menciona que, desde hace ya varios años se conoce que el patrón epidemiológico de expansión de la enfermedad se ajusta perfectamente al de un microorganismo transmitido por la ruta fecal-oral, probablemente a través de agua contaminada. El riesgo de infección por *H. pylori* se asocia de forma clara a un bajo nivel socioeconómico, y es mucho mayor en poblaciones con peor nivel higiénico-sanitario (p.240).

La prevalencia de la infección por *H. pylori* muestra una fuerte correlación con el acceso al agua. Numerosos estudios epidemiológicos lo confirman y la Organización Mundial

de la Salud lo incluye en su lista de potenciales microorganismos patógenos emergentes, cuya transmisión por el agua es plausible, aunque aún no haya sido confirmada. Se ha detectado ADN de *H. pylori* en agua residual, agua de bebida y otras muestras ambientales por todo el mundo y, se ha demostrado su capacidad de supervivencia en agua, incluso clorada. También se ha detectado en la red de distribución de agua potable (Santiago, Moreno, Ferrus, 2015).

Moreno junto a sus colaboradores (2016), indicaron que las amebas de vida libre podrían actuar como un refugio para el microorganismo, frente a los diferentes tratamientos de desinfección, posibilitando así la transmisión a los seres humanos. Recientemente, se demostró por primera vez que, *H. pylori* puede ser fagocitado *in vitro* por amebas de vida libre en el agua, permaneciendo viable dentro de ellas hasta 24 horas y, sobreviviendo al tratamiento con cloro. Estos hallazgos indican que el agua contaminada y los alimentos podrían jugar un papel vital en la supervivencia y diseminación de *H. pylori* en el ambiente y su transmisión al hombre.

La posibilidad de que los vegetales y la fruta puedan jugar un papel importante en la transmisión de *H. pylori*, está basada sobre todo en estudios epidemiológicos retrospectivos, determinaron la presencia de anticuerpos para *H. pylori* en un grupo socioeconómico bajo en Chile y evaluaron los factores de riesgo de la infección, encontrando relación con el bajo nivel socioeconómico, el consumo de verduras crudas y la edad. En un estudio realizado en niños de entre 1 a 9 años en una comunidad rural colombiana, concluyeron que los individuos que frecuentemente consumían hortalizas crudas y nadaban en piscinas, eran los que tenían mayor riesgo de adquirir la infección (Santiago et al., 2015).

Las verduras suponen uno de los alimentos con mayor riesgo de contaminación fecal, ya que están en contacto con el suelo, agua de riego y otros ambientes contaminados. Por otra parte, se ha demostrado la capacidad de *H. pylori* para sobrevivir en hojas de lechuga, formando biopelículas. La leche podría actuar como vehículo para el microorganismo, también se han realizado estudios sobre la presencia de este en moluscos. Fernández (2007) detectó ADN de *H. pylori* en agua de mar, plancton y en ostras procedentes de tres regiones diferentes de Venezuela. Concluyeron que los moluscos podrían actuar como vehículos de

transmisión de *H. pylori*, dado que se ingieren crudos, en aquellas zonas que presenten contaminación por el patógeno (Tous, 2002, p.250).

Epidemiología

La prevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori* varía con el estatus socioeconómico de la población. Es muy alta en África, Asia y en muchas partes de América Central y del Sur, mientras que es relativamente baja en el norte y oeste de Europa, Norteamérica y Australia, en cambio los países subdesarrollados poseen tasas de prevalencia más altas que los países desarrollados. Los factores asociados con una alta prevalencia de la infección incluyen el hacinamiento en la vivienda, compartir las camas y la ausencia de agua corriente en el hogar (Delgado, 2018).

Prevalente en 4.400 millones de personas en el mundo, lo que significa más del 50% de la población mundial, se estima que las regiones con mayor tasa de prevalencia sean África (79.1%), América Latina, Caribe (63.4%) y Asia (54.7%), en donde prevalecen los grupos socioeconómicos más bajos; mientras que las tasas de menor prevalencia se registran en América del Norte (37.1%), Europa occidental (34.3%) y Oceanía (24.4%), a pesar de la gran incidencia de infección por *Helicobacter* a nivel mundial, no todas las personas infectadas por estos patógenos desarrollan una enfermedad gástrica. En pacientes positivos a *H. pylori*, se ha observado que el 10% de pacientes desarrolla úlcera péptica, 1-3% adenocarcinoma gástrico y 0.1% desarrolla linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). (Hooi, 2017).

En relación con América Latina, un estudio comparó la prevalencia de *H. pylori* en adultos de entre 21-65 años provenientes de 6 países, específicamente: México, Honduras, Costa Rica, Nicaragua, Chile y Colombia; donde se obtuvo prevalencias alrededor del 70.1% hasta 84.6 %. En Ecuador en el 2009, un estudio realizado en 90 pacientes ecuatorianos determinó una prevalencia del 72.2% a través de una prueba de antígeno para *H. pylori*. Otro estudio ecuatoriano evaluó muestras fecales de 124 niños (6 a 36 meses), reclutados de suburbios pobres de Quito, y detectó que el 61% de los participantes estaban infectados con *H.*

pylori (Porrás et al, (2013), Sasaki et al, (2009), Egorov et al, (2010) citado por Delgado 2018).

La prevalencia de la infección por *H. pylori* fue estudiada en Chile el año 2010, en más de 5.000 pacientes sintomáticos y, afectaba a más del 70% de la población, disminuyendo en el subgrupo de edad avanzada. En los últimos 10 años, se ha observado una disminución en la prevalencia de infección por *H. pylori* en todos los grupos etarios. En menores de 40 años, la baja infección está dada por el mayor desarrollo socioeconómico del país, lo que incluye higienización (Pizarro, 2019).

En el caso de Perú, un estudio determinó una seroprevalencia general de 63.6% para los pobladores de la ciudad de Lima; este valor de seroprevalencia es cercana a lo reportado en México con un 52.2%. Los hallazgos sugieren una mayor prevalencia de la infección en el grupo etario de 21 a 60 años de edad (85.7%). Sin embargo, se ha reportado que la infección en nuestro medio se adquiere a edades tempranas de la vida. Con respecto a Guatemala, la prevalencia es de 65 % para adultos mayores de 21 años, y en niños de 5-10 años del 51 %, un factor importante es la relación que existe entre la infección por *H. pylori* en pacientes con gastritis, úlceras gástricas y úlceras duodenales, ya que se ha demostrado que está relacionado en un 70-100 % en los pacientes (Pareja, 2017, p.57).

En el Perú, entre 1985–2002, las características epidemiológicas en la población de bajo nivel socioeconómico permanece mayor al 80%; mientras que en los estratos socioeconómicos medio y alto de Lima hubo una disminución sostenida (de 83,3% a 58,7%). Además, no hay diferencia en la prevalencia de *H. pylori* en las tres regiones geográficas (costa, sierra y selva) en el nivel socioeconómico bajo (Quispe, 2018, p. 22).

Benítez (2014) indica que, El Salvador cuenta con datos de investigaciones que reflejan una prevalencia promedio de *H pylori* de 66.1%, asimismo, reflejan prevalencias de países como Brasil, Chile y República Dominicana con porcentajes de 82%, 72% y 85,4%, respectivamente. En investigaciones realizadas en Bolivia, se identificaron prevalencias de infección por este patógeno, del 50 al 51% en La Paz, del 64% en Sucre y del 73% en Santa

Cruz. En estos estudios se correlacionan resultados con las condiciones sanitarias de los pacientes, nivel educativo y estado nutricional, estas condiciones generan variaciones en la prevalencia dentro de una misma región o país.

Tabla 3. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en Latinoamérica.

País	Autor	N° de pacientes adultos	N° de pacientes niños	HP adultos	HP niños	Método	Nivel Socio-económico	Ref.
Brasil	Souto y col	164	40	84.7	77.5	ELISA	-	32
Venezuela	Ortiz y col	98	98	84	38	ELISA	Bajo	33
Brasil	Lyra y col	274	-	68.2	-	ELISA	-	34
Argentina	Olmos y col	93	-	53.6	-	ELISA	-	35
Argentina	Jiménez F.	435	-	52.2	-	ELISA	-	36
Perú	Ramírez Ramos y col	-	-	-	-	-	-	37
Brasil	Bonadeo y col	1,469	-	51.4	-	Bx mucosa HE	Bajo	38
Perú	Hadad A y col	92	-	62.0	-	ELISA	-	39
Cuba	Gonzalez y col	657	-	52.7	-	ELISA	-	40
Brasil *	Rodriguez y col	610	-	62.9	-	-	Bajo	41
Colombia	Campusano y col	342	-	77.2	-	Aire Test C13	Alto	42
Brasil	Rodriguez y col	-	100	-	51	ELISA	Bajo	43
Brasil	Rodriguez y col	-	100	-	24	ELISA	Alto	44
Cuba	Izquierdo de la Rosa y col	340	-	78	-	Biopsia mucosa	-	45
Venezuela	De Sousa de Almeida y col	147	-	75.5	-	Bx cultivo Gram	-	46
Brasil *	Rodriguez y col	204	-	80	-	ELISA	Bajo	47
Brasil	Muller y col	2,019	-	76	-	Bx H pylori	-	48

* No hay diferencias entre sexos.

Fuente: (Delgado 2018)

En Costa Rica se ha confirmado la presencia de la bacteria en 2/3 partes de la población, la mayoría no desarrolla enfermedad, sin embargo, es un factor de riesgo importante debido a que la supervivencia a 5 años para estadíos tempranos es cercana al 90%, pero estos son apenas el 8.9% de los casos. El agua de consumo humano se correlaciona a una mayor prevalencia de la bacteria en regiones conocidas de mayor incidencia de cáncer gástrico, siendo Cartago la ciudad que cuenta con mayor tasa de incidencia en nuestro país (Jiménez, Romero, Brenes, 2019).

Hasta un 90% de los carcinomas se consideran producto de un largo proceso inflamatorio sobre la mucosa gástrica y se ha estimado que más del 75% de todas las

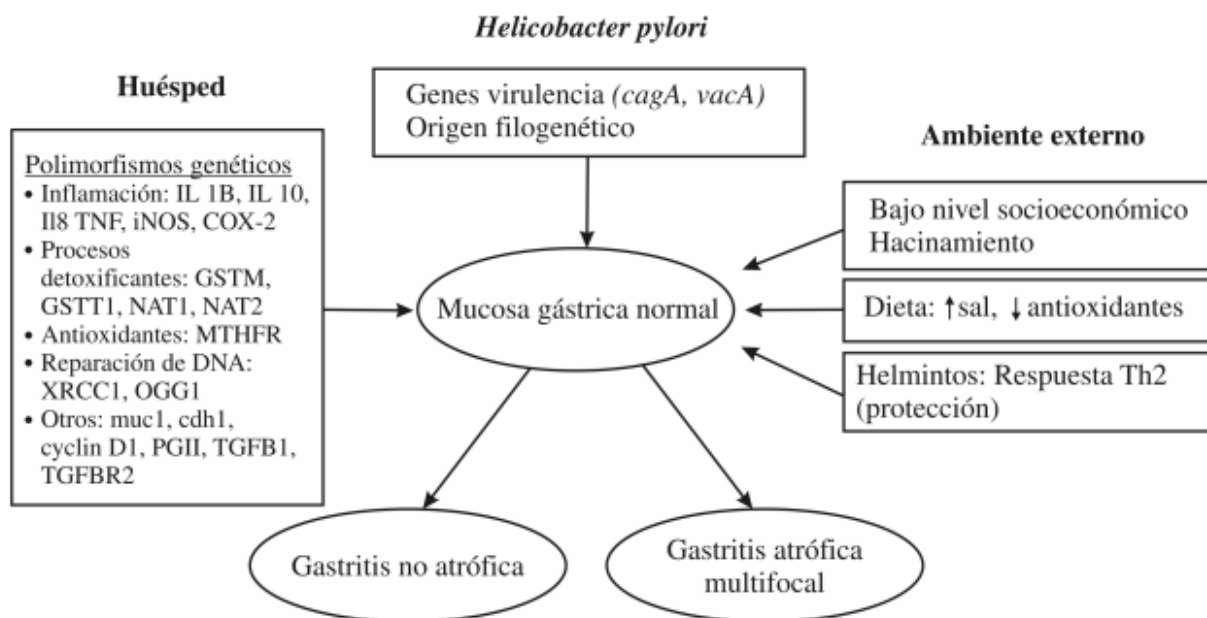
malignidades gástricas, se explican por *Helicobacter pylori*. La erradicación disminuye el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en 40% de los individuos asintomáticos y disminuye en un 54% las probabilidades de que aparezca un segundo carcinoma. Al diagnóstico, más del 80% se encuentra ya en estadios avanzados de la enfermedad y, más del 50% tiene metástasis a distancia. Solo en la mitad de los pacientes se puede alcanzar una resección curativa, en estos pacientes la esperanza de vida es sombría, alrededor del 5% (Jiménez et al, 2019).

Manifestaciones clínicas

Martínez (2010) menciona acerca de la sintomatología que, el dolor abdominal, generalmente de localización epigástrica y periumbilical, constituye el motivo de consulta habitual. Puede acompañarse de vómitos en aproximadamente la tercera parte de la población afectada y, en menor proporción, de anorexia con pérdida de peso, pirosis y sensación de plenitud postprandial en infantes. En prácticamente todos los infectados se desarrolla una gastritis crónica, que no se acompaña de síntomas, y solamente en una pequeña proporción de los mismos aparecerán enfermedades como la úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico o el linfoma gástrico.

Posiblemente, además de la infección como factor iniciador de la inflamación en la mucosa gástrica, y de la presencia de diferentes factores de virulencia del microorganismo, sea necesaria la participación de factores del hospedero y/o del ambiente, de manera que como resultado de su interacción puedan surgir estas diferentes manifestaciones clínicas (Abdo, (2007) citado por López, 2017, p.14).

Figura 6. Esquema que representa los principales factores que determinan el resultado de la infección por *H pylori*.



Fuente: (Correa, 2011)

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Esta enfermedad da cuenta de un elevado porcentaje de los síntomas digestivos atribuibles al tracto digestivo superior. La erradicación de *H. pylori* se ha asociado en algunos estudios con una mayor incidencia de ERGE, lo que ha apoyado la recomendación emitida por ciertos autores de que en los pacientes con ERGE no debe investigarse ni tratarse la infección por esta bacteria. Por otra parte, se ha recomendado erradicar el microorganismo en aquellos pacientes con ERGE, que requieran tratamiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones (IBP), puesto que en algunos estudios se ha descrito que estos fármacos inducen, en presencia de la infección, una gastritis atrófica con el consiguiente riesgo- teórico- de adenocarcinoma gástrico (López y Sánchez, 2017).

Gastritis crónica

H. pylori coloniza el epitelio gástrico e induce una reacción inflamatoria crónica que puede persistir 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 numerosos factores, como la virulencia del microorganismo, la predisposición genética del huésped, la

respuesta inmunitaria, la edad en que adquirió la infección y los factores alimentarios (Díaz, M, 2009).

La infección produce anomalías en la secreción de hormonas gástricas. La gastrina, una hormona sintetizada por las células G, que se encuentra principalmente en el antro, es encargada en parte de estimular la secreción de ácido gástrico y de actuar como una hormona trópica ante las células parietales, secretoras de ácido gástrico. Subsiguiente a la infección por *H. pylori*, se desarrolla una hipersecreción de ácido gástrico, con lo que se genera daños en la mucosa gástrica del huésped. La liberación de gastrina se encuentra bajo el control inhibitorio de la somatostatina, la cual es producida por las células D, del antro gástrico; sin embargo, se ha comprobado que tras la infección por *H. pylori* se interrumpe este mecanismo de control (Acevedo, 2007).

Según López y Sánchez (2017), existe una clasificación patogénica que divide a la gastritis crónica en dos variedades: tipo A y tipo B. El tipo A afecta principalmente al cuerpo del estómago, con destrucción de las células parietales. La gastritis crónica tipo B afecta principalmente al antro, aunque puede extenderse también al cuerpo del estómago, con destrucción de las células secretoras de moco. En esta clasificación, la gastritis conocida previamente como tipo B se denomina “gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori*” que puede presentar actividad o no (p.15).

Sobre la gastritis puede desarrollarse una metaplasia intestinal, lesión que consiste en la sustitución del epitelio gástrico por epitelio columnar intestinal. Puesto que *H. pylori* no se adhiere al epitelio metaplásico, la densidad de la infección decrece, según avanza esta lesión. En la infección por *H. pylori*, la mayoría de los individuos infectados son asintomáticos, otros, por el contrario, evidencian síntomas como: dolor abdominal recurrente, dispepsia, náuseas y vómitos; sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la infección por *H. pylori* no se asocia con una sintomatología específica (Acevedo, 2007).

Úlcera péptica

Con el nombre de úlcera péptica se le conoce a una lesión en forma de herida en la capa más superficial que recubre el tubo digestivo. Cuando esta lesión se localiza en el estómago se denomina úlcera gástrica y, cuando lo hace en la primera porción del intestino delgado se llama úlcera duodenal. En pacientes con úlcera duodenal, la inflamación de la

mucosa gástrica se produce en el tejido no productor de ácido en la región antral del estómago, estimulando la secreción de gastrina y por lo tanto elevando los niveles de ácido gástrico en la mucosa secretora. El aumento de niveles de ácido conlleva daños en la mucosa, provocando ulceración y metaplasia gástrica, esto permite que el tejido pueda ser colonizado por *H. pylori*, el cual contribuye al proceso ulcerativo (López y Sánchez, 2017).

La asociación entre la bacteria y úlcera péptica fue descrita en uno de los primeros trabajos de Marshall y Warren en 1984. Estos investigadores encontraron a este microorganismo en el 100% de los pacientes con úlcera duodenal y el 77% de los pacientes con úlcera gástrica. El síntoma más observado de la úlcera péptica es dolor agudo en el epigastrio, esto ocurre cuando el estómago se encuentra vacío y entre comidas, el dolor puede ser aliviado tras consumir alimentos o antiácidos, también se presentan náuseas, vómitos y pérdida de apetito (Harris, 2006).

Independientemente de estos síntomas, las personas que tienen una úlcera péptica tienen el riesgo de que esta se complique. De más a menos frecuente, las complicaciones principales de esta enfermedad son la hemorragia digestiva (producida cuando la úlcera es profunda y erosiona un vaso sanguíneo provocando una pérdida de sangre hacia el tubo digestivo), la perforación (cuando la lesión es tan profunda que rompe la pared intestinal) y la estenosis (cicatriz que se produce en úlceras antiguas y que puede provocar una estrechez del intestino que dificulta el paso del alimento). (Moreira, 2004).

Adenocarcinoma gástrico

El adenocarcinoma gástrico constituye una de las causas más frecuentes de mortalidad por cáncer a nivel mundial, afectando principalmente a individuos de países en vías de desarrollo, aunque ha afectado también a algunos países desarrollados. En su etiopatogenia se han implicado diferentes factores, atribuyéndose durante años un papel relevante al consumo de sal y a otros factores dietéticos. Actualmente, se sabe que la gastritis causada por *H. pylori* puede progresar en algunos casos hacia atrofia, con destrucción del epitelio glandular, sustitución por fibrosis y al epitelio de tipo intestinal, lo que se conoce como metaplasia intestinal (López y Sánchez, 2017).

Las variaciones geográficas en las tasas de incidencia de este tumor, las tendencias temporales decrecientes, y las variaciones del riesgo en las poblaciones que emigran, sugieren que existen factores ambientales que cumplen un papel importante en la carcinogénesis gástrica. La infección con *Helicobacter pylori*, especialmente desde edades tempranas, la historia familiar de cáncer gástrico, el bajo nivel socioeconómico, la producción endógena de nitrosaminas, la alta ingesta de compuestos nitrosados e irritantes, y el bajo consumo de frutas y verduras, son asociados con mayor riesgo de padecer cáncer gástrico (Moreira, 2004).

En los pacientes con cáncer gástrico incipiente hasta el 80 % pueden estar asintomáticos. En el resto, los síntomas son inespecíficos y, a menudo se adjudican a enfermedad ulcerosa péptica u otras enfermedades gastrointestinales, estos refieren síntomas de tipo dispéptico (dolor epigástrico leve recurrente, pirosis, con o sin distensión abdominal, náuseas o vómitos), siendo indistinguibles de sujetos con afecciones benigna. Por su parte, la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico avanzado presentan síntomas de alarma (el 90 %), como dolor abdominal recurrente, anemia, pérdida de peso, vómitos, anorexia, y de acuerdo con la situación del tumor, disfagia o síndrome pilórico (Ezquivel, L. 2011).

Díaz (2009) indica que, ciertos polimorfismos presentes en el gen CagA como interleuquina 1 beta y TFN-A incrementan el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico, al inducir una respuesta de tipo atrófica e hipoclorhidria en la mucosa gástrica, en respuesta a la infección por *H. pylori*. Se considera que la presencia de la bacteria es un factor necesario en la cadena de carcinogénesis en la mayoría de pacientes que desarrollan ADCA gástrico. Se le define como un adenocarcinoma limitado solo a la mucosa y la submucosa, ya sea con compromiso de ganglios linfáticos o no. Un cáncer gástrico avanzado será definido por la invasión más allá de la submucosa.

Linfoma MALT

El tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) es una parte esencial del sistema inmunitario. En el tracto digestivo, su estructura característica son las placas de Peyer intestinales, que contienen folículos secundarios rodeados de una zona de manto y por fuera de una zona marginal que se extiende hasta el epitelio, todo ello constituido por linfocitos B, linfocitos T, macrófagos y células reticulares dendríticas (López y Sánchez, 2017). El linfoma

MALT es un linfoma no Hodgkin de células B, que predomina en la edad adulta, más frecuente en mujeres y que constituye el 5-10% de neoplasias gástricas (Díaz, 2009).

El proceso comienza con una colonización e inflamación aguda de la mucosa gástrica por el *H pylori*, con destrucción de faveolas gástricas. Esta inflamación evoluciona a un proceso crónico, con aumento de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, en el curso de la gastritis crónica, pueden aparecer folículos linfoides y agregados linfáticos, en la base de la mucosa gástrica, lo que constituye el llamado tejido MALT. Este es el substrato anatómico necesario para que se desarrolle un linfoma MALT. En condiciones normales, la mucosa gástrica carece de un tejido linfoide organizado como acontece en el intestino y, sin embargo, el estómago es el órgano más afectado por los linfomas del tracto digestivo, tumores generalmente poco frecuentes (Díaz, 2009).

Métodos diagnósticos

Existen diferentes métodos para diagnosticar la infección producida por *H. pylori*. Los métodos pueden diferenciarse según el tipo de muestra que se utiliza, si requieren o no la endoscopia (agresivos o no agresivos) y la forma de detectar el microorganismo (directos: detectando al microorganismo o indirectos detectando al anticuerpo.). (Fochesatto, 2004).

Tabla 4. Principales métodos de diagnóstico utilizados en la infección por *Helicobacter pylori*

	Agresivos (biopsia gástrica)	No agresivos
Directos	Cultivo Histología Técnicas moleculares (en investigación)	Técnicas moleculares: jugo gástrico, saliva o heces. Antígeno en heces (en investigación)
Indirectos	Ureasa rápida	Prueba de aliento con urea (UBT) Serología Anticuerpos en saliva (en investigación)

Fuente: (Fochesatto, 2004)

Métodos invasivos

Histología

López y Sánchez (2017), mencionan que este método directo permite la observación del microorganismo espiral, el estudio anatomopatológico de la muestra gástrica y los posibles cambios originados (gastritis crónica con nódulos linfoides). Existen diferentes tipos de tinciones que sin ser específicas para *Helicobacter pylori*, permiten su detección, tales como:

- Tinción de hematoxilina-eosina
- Tinción de plata Warthin-Starry
- Tinción de Giemsa
- Tinción de gram

Existen técnicas complementarias a la histología como la inmunohistoquímica y la técnica de FISH (fluorescent in situ hybridization) que han sido empleadas para la detección de *H. pylori*, con esta última se ha reportado hasta 98% de sensibilidad y 100% de especificidad en la detección de la bacteria. A pesar de los buenos resultados que se han reportado con la técnica de FISH, esta necesita un microscopio de fluorescencia, oligonucleótidos fluorescentes específicos y varios reactivos que encarecen la técnica sustancialmente (Bermúdez, Torres & Rodríguez, 2009).

Cultivo

Es un método diagnóstico con alta especificidad (100%), sin embargo, posee mala sensibilidad si no se dispone de medios de transporte adecuados. El cultivo se considera imprescindible para la investigación y el estudio de la susceptibilidad a los antimicrobianos de las distintas cepas y el fracaso del tratamiento. El aislamiento de *H. pylori* en un medio de cultivo se sitúa como el patrón de referencia en el diagnóstico. La muestra debe transportarse en el medio adecuado y en el menor tiempo posible, dado la sensibilidad de *H. pylori* a la desecación y las condiciones ambientales. Por otro lado, es una técnica no rutinaria, indicada para el estudio de fracasos terapéuticos y que requiere cierto tiempo hasta obtener el resultado diagnóstico (López y Sánchez, 2017).

Además, esta técnica es la única que permite obtener y conservar cepas para la purificación de antígenos específicos y, para realizar estudios posteriores de genómica y

proteómica. La principal desventaja de esta técnica en el diagnóstico es su baja sensibilidad en condiciones no óptimas, por los exigentes requerimientos culturales de *H. pylori*. Lo anterior, en muchos casos, está influenciado por la experiencia del personal y la necesidad de tomar más de una muestra, dada la colonización en forma parchada de *H. pylori* en la mucosa gástrica, lo que encarece aún más su detección con esta técnica (Bermúdez, 2009).

Para efectuar el aislamiento de *H. pylori*, se han utilizado varios medios de cultivo, entre los que se encuentran diferentes formulaciones que contienen agar, como caldo cerebro-corazón, Columbia, Brucella, Wilkins-Chalgren y Mueller-Hinton. Todos estos medios son suplementados con 5-10 % de sangre de caballo, carnero o humana u otros aditivos, como la hemina, isovitalex y almidón. *H. pylori* se identifica sobre la base de su morfología colonial (colonias pequeñas, grisáceas y brillantes de aproximadamente 1 mm de diámetro), la tinción de gram (organismos espiralados o esféricos, gram negativos), y su positividad en las pruebas de actividad de la ureasa, la catalasa y la oxidasa (Bermúdez, 2009).

Prueba rápida de la ureasa

Es una prueba económica y permite en escaso tiempo (hasta en una hora) obtener el diagnóstico. Al producir ureasa, *H. pylori* hidroliza la urea, se forman iones amonio, aumentando el pH de la solución y se produce un viraje de color del indicador. La prueba de ureasa es un método diagnóstico que requiere por muestra una biopsia antral, esta prueba se encuentra basado en la capacidad de *H. pylori* para producir la enzima ureasa. Esta prueba posee una sensibilidad del 98% y una especificidad cercana al 100%; sin embargo, pueden existir falsos negativos si se toman biopsias a la semana siguiente del consumo de inhibidores de la bomba de protones, antibióticos o sales de bismuto (Fochesatto, 2004).

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Mediante la técnica de PCR es posible detectar el ácido desoxiribonucleico (ADN) de *H. pylori* en concentraciones mínimas, a partir de biopsias gástricas, para lo cual se utilizan diferentes iniciadores de secuencias (cebadores) para amplificar varios genes como: el gen ureA, que codifica para la subunidad A de la enzima ureasa, el gen glmM que codifica para una fosfoglucosamina mutasa y secuencias altamente conservadas del gen que codifica para el ácido ribonucleico de la subunidad 16S del ribosoma (ARNr 16S). De todos los genes, el gen

glmM ha sido el más empleado para el diagnóstico de *H. pylori*, y se reportan muy buenos valores de sensibilidad y especificidad con su uso. (Bermúdez, 2009)

La PCR también permite detectar los genes de factores de patogenia específicos de *H. pylori*, como CagA y VacA. Es, además, un método rápido y aplicable a diferentes tipos de muestra. Su principal inconveniente lo constituye la presencia en la muestra de restos de tejido gástrico, lípidos u otros componentes que inhiben la reacción de la PCR y que por tanto favorecen la obtención de falsos negativos. Al igual que para el cultivo y la histología, la sensibilidad de la PCR se ve afectada por la desigual colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* (Bermúdez, 2009).

La principal ventaja de esta técnica es que se puede detectar el microorganismo sin importar la viabilidad de la bacteria en las muestras. La especificidad de esta técnica viene dada por el uso de oligonucleótidos sintéticos, específicos para determinado gen y que, facilitan la amplificación de una secuencia nucleotídica, que a su vez es específica para *H. pylori*; es por esta razón que en los últimos años se ha diseñado una variedad de pruebas diagnósticas para esta bacteria por medio de PCR (López y Sánchez, 2017).

Métodos no invasivos

Prueba de aliento con Urea

Esta prueba utiliza urea marcada con carbono 13, debido a que es un isótopo estable no radiactivo, lo que permite efectuar la prueba en niños. El paciente ingiere una cápsula o bebe una solución que contiene urea marcada con el isótopo. La urea marcada se pone en contacto con la enzima ureasa, que producen todas las cepas de *H. pylori*, la urea marcada es convertida en amonio y dióxido de carbono, este dióxido de carbono entra en el torrente sanguíneo y es filtrado por los pulmones donde es exhalado por el paciente. Una muestra de aliento se colecta y a continuación se determina el nivel de CO₂ marcado (Fochesatto, 2004).

Esta técnica es costosa y en su realización existen aspectos que pueden afectar el resultado, como son: las variaciones en cuanto al punto de corte utilizado para la positividad, la ingestión previa de algunos alimentos y el intervalo de tiempo para la toma de la muestra. Además, la presencia de atrofia gástrica puede favorecer la obtención de falsos negativos, por lo que en estos casos se ha demostrado la utilidad de realizar además, pruebas serológicas para

el diagnóstico de *H. pylori*. La prueba de aliento posee una sensibilidad del 88- 95% y una especificidad del 95-100% (Bermúdez, 2009).

Serología

Las pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se basan en la detección de anticuerpos séricos de clases IgG o IgA, contra antígenos específicos de este microorganismo. Las técnicas más empleadas para la detección de anticuerpos son: ensayo inmunoenzimático de enzima ligada (ELISA), aglutinación en látex, inmunoensayos sobre papel de nitrocelulosa (immunoblotting) e inmunocromatografías (ICM). La técnica más empleada, por más de 20 años, es el ELISA estándar y sus variantes, gran parte de los cuales contienen mezclas de antígenos específicos de *H. pylori*, con lo cual se ha disminuido la reactividad inespecífica, y por tanto se ha aumentado la especificidad de los ensayos hasta un 98 % (Bermúdez, 2009).

Los inmunoensayos sobre papel de nitrocelulosa (immunoblotting), como el Western Blot, son muy útiles para evaluar la respuesta inmune contra antígenos específicos, como VacA y CagA, lo que permite establecer relaciones entre el desarrollo de patologías más severas y la presencia de determinados antígenos de *H. pylori*. Por otra parte, dada la heterogeneidad de las cepas que circulan en las diferentes zonas geográficas y las variaciones en las preparaciones antigénicas de los diferentes juegos serológicos comerciales, es necesario validar cada juego comercial en la población particular donde se pretenda hacer extensivo su empleo (Bermúdez, 2009).

La limitación principal de la serología es su incapacidad para distinguir entre la infección activa y una infección previa con *H. pylori*, ya que los niveles de anticuerpos persisten alrededor de 6 meses en sangre y esto puede determinar la obtención de falsos positivos. Para estudios a nivel epidemiológico es utilizada la determinación de anticuerpos, debido a que indica que el paciente estuvo en contacto, en algún momento con el agente infeccioso, brindando así un perfil de la población. Sin embargo, la determinación de anticuerpos contra *H. pylori* no se considera útil para el monitoreo del tratamiento, debido a que los anticuerpos persisten en el paciente incluso posterior a la erradicación del microorganismo (López y Sánchez, 2017).

Detección de antígenos en heces fecales

La detección de antígenos de *H. pylori* en heces fecales, mediante técnicas inmunoenzimáticas, se ha empleado para el diagnóstico inicial de la bacteria y para confirmar la erradicación de esta después del tratamiento. El primero de los juegos comerciales desarrollados fue el Premier Platinum HpSATM (Meridian Diagnostics), que constaba de una mezcla de anticuerpos policlonales para el reconocimiento de los antígenos y, aunque su sensibilidad era buena, la especificidad no era suficiente. Estos instrumentos han sido sustituidos por otros que contienen anticuerpos monoclonales, los cuales muestran una muy buena especificidad. Esta técnica tiene la ventaja de ser totalmente no invasiva y, por tanto, muy útil para el diagnóstico de la infección en pacientes de cualquier edad, sobretodo en niños (Fochesatto, 2004).

Detección de *H. pylori* en la cavidad oral

Varios estudios han evaluado la saliva y la placa dental como posibles muestras no invasivas para el diagnóstico de *H. pylori*, empleando diversas técnicas. Juegos comerciales basados en la detección de anticuerpos anti-*H. pylori* en saliva se han empleado, pero los valores de sensibilidad y especificidad han sido inferiores al 90 %. Por otra parte, el cultivo de la bacteria a partir de la cavidad oral pocas veces ha sido positivo. Sin embargo, con la PCR se han reportado buenos resultados cuando se han empleado la saliva y la placa dental como muestras. No obstante, dado el número de especies bacterianas que habitan en la cavidad oral, muchas de ellas no identificadas aún, no se consideran confiables los resultados que se obtengan al emplear un solo juego de cebadores en el diagnóstico por la PCR (Bermúdez, 2009).

Tratamiento Farmacológico

Inhibidores de bomba de protones (IBP)

La producción de ácido gástrico por el estómago es controlada por una serie de mediadores endógenos. La somatostatina y las prostaglandinas son los principales inhibidores de esta secreción, mientras que los estimuladores más importantes son la acetilcolina, la gastrina y la histamina. Estos últimos se unen a un receptor específico mediado por la proteína

G en la membrana basolateral de la célula parietal y producen por diferentes vías la activación de la bomba de protones ATPasa dependiente. Esta bomba intercambia hidrógeno por potasio y se sitúa en la membrana apical de la célula parietal (Aguilera y Albillos, 2016, pp. 146.147).

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos de primera elección en patologías que cursan con aumento de la secreción ácida. El aumento progresivo de indicaciones para los que están autorizados, junto a la alta prevalencia de estas patologías y el largo período de tiempo de administración requerido en algunas de ellas, hace que constituyan uno de los grupos terapéuticos más prescritos y, por tanto, con gran repercusión en el gasto del Sistema Sanitario. En el mercado actualmente, existen 5 moléculas comercializadas: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol (Herrera, 2007).

La historia moderna de la gastroenterología bien podría resumirse en 3 grandes descubrimientos. En 1988, el Dr. James Black ganó el Premio Nobel de Fisiología por el descubrimiento de los receptores H_2 gástricos, como parte de este proyecto sintetizó la cimetidina en 1976, con el que cambió dramáticamente la terapéutica de la úlcera péptica. En el 2005 los Dres. Barry J Marshall y J. Robin Warren se hicieron acreedores al Premio Nobel de Medicina por su descubrimiento del *Helicobacter pylori* como una de la principales causas de úlcera duodenal, lo que conllevaría al desarrollo de una terapia antibiótica de la enfermedad úlcero péptica, un verdadero cambio de paradigma terapéutico de dicha enfermedad (Oscanoa, 2011).

La trilogía de descubrimientos se completa en 1973, con la primera descripción experimental en la rana mujidora de la Bomba de protones o H+K+trifosfatasa de adenosina (ATPasa), realizada por Gansejl y Forte. Base del desarrollo de los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBPs), que se inicia experimentalmente con el timoprazol (1975), hasta llegar al omeprazol en 1989, el primer fármaco de uso clínico. Los IBPs constituyen uno de los más grandes avances en la terapia de reflujo gastroesofágico (ERGE), úlcera péptica y erradicación de *Helicobacter Pylori*, prevención y tratamiento de úlceras por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y síndrome de Zollinger-Ellison (Oscanoa, 2011).

Mecanismo de acción

Los IBP actúan inhibiendo de forma irreversible la enzima H^+ /K^+ ATPasa, situada en la membrana de la célula parietal gástrica. Como consecuencia, se produce una potente y prolongada supresión de la secreción ácida, tanto basal como inducida, que solo se restablece con la síntesis de nuevas moléculas de enzima. Esto explica el hecho de que el efecto antisecretor se mantenga durante mucho más tiempo que el correspondiente a su vida media (1-2 horas) (Herrera, 2007).

La unión covalente e irreversible de los IBPs a la H, K -ATPasa gástrica hace que la duración de la acción (inhibición de la secreción ácida gástrica), sea de 48 horas; debe tenerse en cuenta que la vida media de los IBPs es en promedio aproximadamente 60 minutos. Durante su vida media relativamente corta, los IBPs pueden inhibir hasta un 70% de bomba de protones gástrico. Se tarda de 2 a 3 días en llegar a un estado estable, es decir, una inhibición de la secreción ácida gástrica (Herrera, 2007).

Para explicar toda la farmacocinética de los IBPs, es necesario tomar en cuenta la vida media de la bomba de protones gástrico, porque con ello se determinará su tasa de recambio, por consiguiente, la duración del efecto de los IBPs administrado. El tiempo de vida media de la bomba de protones en ratas es de 54h (probablemente sea igual en humanos). En un periodo de 24 horas, un 20% de nuevas bombas de protones es sintetizado, esto no es uniforme durante dicho periodo, es mayor durante la noche, comparada con el día (Aguilera y Albillos, 2016, p. 148).

Los IBPs son bases débiles (pK_a 5.4) y son permeables a la membrana plasmática en su forma no ionizada y relativamente impermeable en la forma ionizada. Por consiguiente, tienden a acumularse en medios ácidos con un $pH < 4$. Debe recordarse que el pK_a de una molécula, evidencia la capacidad de los compuestos de aceptar o donar un protón; cuando una molécula se encuentra en un ambiente con un pH igual a su pK_a , el 50% de ellos están ionizados y el otro 50% no está ionizado. En la sangre (pH : 7,4), los IPBs estarán

mayoritariamente en su forma no ionizada, esto facilita su pasaje y distribución en el organismo (Oscanoa, 2011).

Por el contrario, cuando ingresan a canalículo secretor de la célula parietal ($\text{pH} < 1$), el 99.9% de los IBPs se ionizan, en este estado se tornan impermeables a la membrana celular, por lo tanto, no pueden salir y quedan atrapados en dicho lugar. Todos los IBPs se unen a la cisteína 813 de la subunidad alfa de la bomba de protones, adicionalmente omeprazol, lansoprazol y pantoprazol, también se unen a la cisteína 892, 321 y 822, respectivamente (Oscanoa, 2011).

Todos los IBP presentan unos parámetros farmacocinéticos muy similares sin que exista ninguno que caracterice a una molécula en particular. Son lábiles en medio ácido por lo que se formulan con cubierta entérica. Se metabolizan en el hígado mediante el citocromo P450 y su eliminación es fundamentalmente a través de la orina (excepto lansoprazol, que tiene una excreción biliar mayoritaria). No necesitan ajuste de dosis en ancianos, insuficiencia renal ni hepática leve (sí en severa) (Herrera, 2007).

Tabla 5. Principales parámetros farmacocinéticos de los IBPs

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Biodisponibilidad (%)	35-60	80-90	77	52	64
T _{max} (h)		1,5	2-2,5	3,5	1-2
Unión a proteínas plasmáticas	95	97	98	97	97
t _{1/2} (h)	< 1	1-2	1	0,7 - 1,5	1,3
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático
Eliminación	Renal (80%)	Biliar (70-85%)	Renal (80%)	Renal (90%)	Renal (80%)

Fuente: (Herrera, 2007)

Indicaciones

Dependiendo de la indicación terapéutica, la potencia de la inhibición de la secreción ácida gástrica requerida será diferente. Así, a pesar de que los niveles de ácido clorhídrico en esófago distal se encuentren en rangos normales en algunos pacientes con ERGE, en la ERGE

sintomática, habitualmente se necesita una inhibición ácida mucho mayor que en la úlcera duodenal o gástrica para alcanzar el éxito terapéutico. Por otro lado, la inhibición de la secreción ácida gástrica de los IBP está influenciada por características individuales de cada paciente y factores externos. En relación con los factores individuales, cabe destacar la variación interpersonal del metabolismo de los IBP, en relación con los polimorfismos del citocromo P2C19 y CYP3A4 (Aguilera y Albillos, 2016, p. 148).

Entre los factores externos se encuentra la infección por *H. pylori*. Se ha observado que en los pacientes infectados por *H. pylori*, el grado de inhibición de la secreción gástrica obtenido con los IBP es mayor. Se piensa que la gastritis producida por la patogenicidad de esta bacteria induce a un aumento en la producción de gastrina, que activaría las células parietales y las bombas de protones, aumentando la acción de los IBPs. Por otro lado, el amonio producido por el microorganismo ayudaría a los IBPs a neutralizar el ácido gástrico (Aguilera y Albillos, 2016, p. 148).

Tabla 6. Indicaciones de los IBPs.

Úlcera gástrica y duodenal
Síndrome Zollinger Ellison
Profilaxis úlcera de estrés*
Profilaxis gastroenteropatía por AINE/AAS
Erradicación <i>Helicobacter pylori</i>
Hemorragia digestiva alta
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Esofagitis, esófago de Barrett y estenosis péptica
Dispepsia no investigada y dispepsia funcional
Esofagitis eosinofílica
Insuficiencia pancreática exocrina

Fuente: (Aguilera y Albillos, 2016, p. 148)

Eficacia y seguridad

Herrera (2007) menciona que, en general, los IBP son bien tolerados y no presentan efectos adversos graves. Los más comunes son cefalea, diarrea, náuseas, estreñimiento, flatulencia, dolor abdominal. Otros efectos adversos menos frecuentes son vértigo, mareo, visión borrosa, edema periférico, aumento de enzimas hepáticas. La tasa de abandono del tratamiento por efectos adversos es del 1-2% sin que existan diferencias significativas entre los distintos IBP. Omeprazol es el fármaco que dispone de mayor número de estudios, así como de mayor tiempo de seguimiento sin que se hayan detectado efectos adversos de relevancia clínica tras 11 años de seguimiento (p.3).

Aguilera y Albillos (2016), indican que, de manera general, se puede afirmar que no existen diferencias significativas entre los diferentes IBPs para las indicaciones señaladas. Se recomienda administrar los IBPs en ayunas y unos 30 minutos antes de la ingesta, ya que la presencia de alimentos en el estómago disminuye su absorción. Además, la administración en ayunas consigue que el pico de concentración plasmática coincida con el máximo número de bombas de protones activadas. En relación con la dosis, esta debe individualizarse en función de la indicación clínica y la respuesta terapéutica (p. 151).

Tabla 7. Dosis equipotentes entre los IBPs

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
	10 mg	15 mg	20 mg	10 mg	10 mg
Dosis equipotentes	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
	40 mg	60 mg	80 mg	40 mg	40 mg

Fuente: (Herrera, 2007)

En la infección por *H. pylori* se ha demostrado que los IBPs aumentan las tasas de erradicación de este microorganismo, esto se debe a que la inhibición potente de la secreción ácida gástrica induce a la estabilidad de los antibióticos en el ácido medio gástrico y aumenta la sensibilidad de algunos antibióticos frente a la bacteria. Actualmente, se recomienda para optimizar la eficacia erradicadora, la utilización de dosis dobles de este grupo terapéutico. Los IBPs de última generación, rabeprazol y esomeprazol, han demostrado tener una mayor capacidad inhibitoria sobre *H. pylori* que los de primera generación (Aguilera y Albillos, 2016, p. 153).

Con respecto a los efectos adversos más comunes, Herrera (2007) menciona que, “la supresión de la secreción ácida a largo plazo, asociada a cualquier causa, provoca hipergastrinemia, sobrecrecimiento de bacterias intestinales y déficit de algunos nutrientes que requieren un medio ácido para su absorción” (p. 3).

La respuesta del organismo a la acción de los IBPs es con incremento de la gastrina, la hipergastrinemia a su vez puede producir experimentalmente en ratas hiperplasia y displasia de células ECL (enterocromafin-like), finalmente, pueden evolucionar a tumor carcinoide. Sin embargo, en humanos, la respuesta hipergastrinemia no es intensa y no desarrollan carcinoides gástricos, a menos que el paciente tenga antecedentes de gastritis atrófica severa (anemia pernicioso) o síndrome de Zollinger Ellison asociado con MEN-1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1) (Oscanoa, 2011).

El incremento en la secreción ácida gástrica por encima de los niveles basales después de una terapia antisecretora se le denomina hipersecreción ácida de rebote (HAR). Se ha observado aumento de secreción ácida basal y máxima en pacientes *Helicobacter*-negativo después de la discontinuación de IPBs, el mecanismo estaría relacionado con la hipergastrinemia inducida por los IPBs a causa de una suspensión brusca de ellos. Generalmente, esto sucede después de 8 semanas de tratamiento y demora otras 8 semanas después de la suspensión, la relevancia clínica de este fenómeno estriba en que la suspensión de los IBPs exacerbaría la sintomatología gástrica y condicionaría al paciente a seguir tomando la medicación (Aguilera y Albillos, 2016, p. 153).

Rodríguez y Martínez (2016), mencionan que, para prevenir este fenómeno se ha sugerido reducir la duración del tratamiento (2 semanas), evitar la suspensión brusca (reducción paulatina) o pasar a inhibidores de los receptores H₂ (ranitidina) por 4 semanas. En pacientes *Helicobacter*-positivo (HP) este fenómeno no se produce, probablemente porque el HP y las citoquinas inducidas por el infiltrado inflamatorio inhiben la secreción ácida gástrica (p. 30).

Además, Oscanoa (2011), menciona entre los efectos adversos de los IBPs la alteración en la absorción de nutrientes, específicamente Hierro y vitamina B12 lo siguiente:

La absorción de vitamina B12 depende de la activación del pepsinógeno a pepsina, tarea realizada por el ácido clorhídrico, la pepsina libera la vitamina B12 de los alimentos que lo contienen, facilitando su absorción en el intestino delgado. A pesar de la existencia de una base fisiopatológica para que el uso de IBPs pueda interferir con la absorción de B12, su relevancia clínica todavía no ha sido comprobada. Hasta el año 2010 cinco de seis estudios de uso prolongado de IBP en pacientes menores de 65 años, no mostraron alteraciones en los niveles séricos de vitamina B12 (p. 52).

Teóricamente los IBPs podrían disminuir la absorción de hierro, porque el ácido gástrico facilita la disociación de las sales de hierro de los alimentos y también reduce el hierro férrico a la forma ferrosa, esta última es mucho más absorbible en el duodeno (p. 52).

El mecanismo fisiopatológico de la asociación entre IBPs y el riesgo de osteoporosis y fractura es todavía incierto, existe la hipótesis de una disminución de la absorción de calcio debida a la supresión de la secreción de HCl inducida por estos fármacos; la disminución de la vitamina B12 también jugaría un doble papel: disminución de la actividad osteoblástica y la inducción de homocisteinemia, la cual está relacionada a la densidad mineral ósea al interferir con los enlaces de colágeno. Se ha recomendado el uso racional de IBPs en pacientes mayores de 64 años (la menor dosis efectiva y duración corta), terapia sustitutiva (suplementos de calcio y vitamina B12), debido a un incremento en síndrome de caídas en adultos mayores (Oscanoa, 2011).

Rodríguez y Martínez en el 2016 señalan que existe un aumento del riesgo de infección en pacientes crónicos debido a:

La acidez gástrica es una barrera para el ingreso de bacterias viables al tracto intestinal, la elevación del pH inducido por los IBPs podría alterar esta función y conducir a un

aumento del riesgo de infección; se ha reportado incremento en el riesgo entérica (*Clostridium difficile*) y neumonía. Debe señalarse que si bien es cierto que las esporas de *Clostridium difficile* son resistentes a la acidez, sus formas vegetativas no son; también se ha observado que el aumento del pH incrementa la conversión de esporas a formas vegetativa. Se ha recomendado el uso racional de IBPs en pacientes con riesgos adicionales de infección intestinal, como hospitalizados y viajeros (p. 31).

Los IBP están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida a ellos, además se deben tomar con precaución en caso de insuficiencia hepática grave y monitorizar las enzimas hepáticas durante el tratamiento. Aunque no existe evidencia de efectos teratógenos en los estudios realizados en animales, no deben utilizarse en embarazadas o durante la lactancia a no ser que se considere imprescindible su uso (Herrera, 2007).

Interacciones

Herrera (2007), menciona que, el incremento del pH gástrico producido por todos los IBPs puede reducir la absorción de determinados fármacos que requieren medio ácido para absorberse: Ketoconazol, itraconazol, hierro, calcio y vitamina B12 (pacientes con bajos niveles pueden requerir administración parenteral). Este mismo mecanismo, puede favorecer la absorción de otros fármacos como digoxina, furosemida, AAS y nifedipino.

El Clopidogrel es una tienopiridina, que se utiliza como antiagregante plaquetario en la prevención de eventos coronarios agudos. Es una prodroga que se activa a nivel hepático mediante las enzimas del citocromo p450. Recientemente se ha reportado una interacción farmacológica importante entre los IBP y clopidogrel, cuyo resultado sería la disminución de la efectividad (menor biodisponibilidad de fármaco activo), clínicamente se traduciría en una disminución de efecto protector contra los eventos coronarios (Rodríguez y Martínez, 2016).

Las recomendaciones del Consenso de la American Heart Association publicada en el 2010, propone evaluar el riesgo vs beneficio entre los eventos cardiovasculares y los de hemorragia digestiva, los IBP solo deberían usarse en los pacientes con altos riesgo de sangrado digestivo como usuarios de corticoides, antiinflamatorios no esteroideos,

anticoagulados e infección por *Helicobacter pylori*; debiendo evaluarse la posibilidad de uso de fármacos anti-H2 (excepto cimetidina) (Rodríguez y Martínez, 2016).

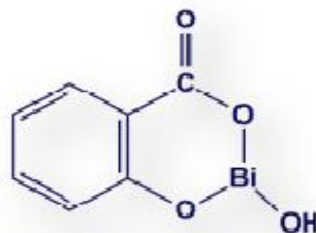
SALES DE BISMUTO

Las sales de BIS fueron utilizadas durante todo el siglo XIX como tratamiento adyuvante en la dispepsia y la úlcera péptica, hasta ser superados por los antiácidos, los antagonistas de los receptores de histamina H₂ y los IBP. Sus propiedades antimicrobianas se aplicaron a infecciones como la sífilis y se extrapolaron a la gastroenterología para tratar la diarrea del viajero y la infección por *H. pylori*. En los últimos 30 años se ha utilizado el BIS en forma de subnitrito, subsalicilato y subcitrato. El subcitrato de BIS coloidal terminó imponiéndose por sus beneficios adicionales en la cicatrización de la úlcera péptica. Finalmente, se modificó su presentación a comprimidos para evitar el intenso olor a amonio de la forma coloidal (Burgos, 2018, p.35).

Burgos (2018), comenta que, En los años 70 hubo una epidemia de neurotoxicidad en Francia vinculada al uso de sales de BIS durante periodos prolongados, lo que llevó a su retirada del mercado en varios países. Sin embargo, el fármaco ha demostrado ser seguro cuando se administra 35 en tratamientos cortos, como es el caso de la infección por *H. pylori* 41, 42. No se han descrito resistencias a las sales de BIS (p. 35).

El subsalicilato de bismuto es mejor conocido con el nombre de peptobismol y se ha utilizado como agente hemostático en las adenoamigdalectomías. Más recientemente, se ha utilizado empíricamente en forma de una pasta con epinefrina como un agente hemostático durante la adenoamigdalectomía. El subgalato y el subsalicilato de bismuto son poderosos astringentes utilizados ampliamente como agentes hemostáticos en las adenoamigdalectomías, han demostrado inhibir la hemorragia trans y posoperatoria (Mora, 2003).

Figura 7. Estructura de Subsalicilato de bismuto.



Subsalicilato de bismuto
2-Hidroxi-4H-benzo[d][1.3.2]dioxabismín-4-ona

Fuente: (Tricas, 2017)

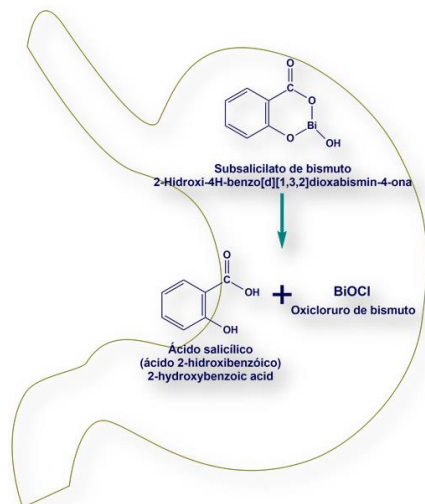
Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las sales de BIS frente a *H. pylori* es más antiséptico que antibiótico. Son compuestos inorgánicos, poco solubles y con una absorción sistémica menor del 1%, por lo que su acción bacteriostática es local. Reducen la viscosidad de la mucina, se unen a toxinas producidas por la bacteria y dificultan su adhesión al epitelio gástrico. Globalmente, disminuyen la densidad de la infección y ejercen un efecto sinérgico con los antibióticos. En medios ácidos, se forma oxiclóruo de BIS, al que se atribuyen propiedades antibacterianas, por lo que teóricamente las sales de BIS serían más activas en pH bajos (Burgos, 2018, p.35).

A un pH ácido efectúa quelación con las proteínas en la base de la úlcera y puede formar una barrera protectora contra la difusión de ácido y la digestión péptica. Se ha demostrado que promueve la cicatrización de las úlceras. Sus acciones incluyen incremento de la secreción de moco y HCO_3 , inhibición de la actividad de pepsina y acumulación del subcitrato de bismuto en los cráteres de la úlcera gástrica. Un aumento del pH gástrico incrementa la absorción del fármaco, el bismuto que no se absorbe se excreta por las heces y el absorbido se distribuye por todos los tejidos, incluso el hueso, y se excreta lentamente por la orina y la bilis. Tiene vida media plasmática de 5 días y continúa su excreción aproximadamente durante 12 semanas después de la interrupción del tratamiento (Calvo, 2011).

Una vez en el colon, el subsalicilato de bismuto y otras sales de bismuto reaccionan a su vez con el sulfuro de hidrógeno, producido por bacterias anaerobias para formar sulfuro de bismuto (Bi_2S_3), otra sal insoluble, responsable del oscurecimiento de las heces que se observa durante los tratamientos con subsalicilato de bismuto, sin trascendencia clínica, ni interfiere con las determinaciones de sangre oculta en heces. A veces, también se observa un oscurecimiento de la lengua durante los tratamientos (Tricas, 2017).

Figura 8. Mecanismo de acción del Subsalicilato de bismuto.



Fuente: (Tricas, 2017)

Eficacia y seguridad

No debe emplearse en personas con sensibilidad conocida a las sales de bismuto. No son recomendadas terapias prolongadas o con altas dosis, ya que pueden causar síntomas de intoxicación por bismuto. No le dé este medicamento a un niño o adolescente con fiebre, síntomas de gripe o varicela. Los salicilatos pueden causar el síndrome de Reye, una afección grave y a veces mortal en los niños. El subsalicilato de bismuto puede convertirse en el tracto gastrointestinal en sulfuro de bismuto, causando un oscurecimiento temporal de la lengua y de las evacuaciones. No confundir el oscurecimiento de las evacuaciones con melena, en

ocasiones raras produce Ocasionalmente náuseas, vómitos y estreñimiento y constipación intestinal (Calvo, 2011).

Tricas (2017), menciona que, el único caso confirmado de neurotoxicidad por bismuto se notificó en un paciente australiano de 60 años, que ingería 4,2g diarios de subsalicilato de bismuto, el doble de la dosis máxima recomendada. Los casos de neurotoxicidad eran tan esporádicos y la información tan inconsistente que resultaba difícil establecer una relación causal indubitada, sobre todo si se considera que, solo de Pepto-Bismol® se habían usado en todo el mundo más de 10 billones de dosis.

Según la asociación Española de pediatría en el 2015, el subsalicilato de bismuto posee la siguiente posología:

Administración oral.

Niños: 8 mg/kg/día repartidos en 2 dosis

- <35 kg: 120 mg/12h
- >35 kg: 240 mg/12h
- Dosis máxima: 240 mg/12h

Adultos: 240 mg/12h ó 120 mg/6h

- Dosis máxima: 240 mg/12h

Administración

- Administrar media hora antes de desayuno y cena.
- No administrar con lácteos, forma complejos insolubles con el calcio.
- La duración aconsejada del tratamiento es de 28 días.
- No administrara niños menores de 6 años.

Interacciones

Si el paciente recibe anticoagulantes, el TP se alarga; es hipoglucemiante, ya que los salicilatos disminuyen los niveles sanguíneos de glucosa por un mecanismo independiente de la insulina. Interfiere en la acción de los uricosúricos en el tratamiento contra la gota; si también se administra conjuntamente con AAS y se presenta zumbido de oídos, debe suspenderse su uso. En exámenes clínicos, los salicilatos afectan las determinaciones urinarias

de glucosa, ácido úrico y las séricas de potasio; retardan el tiempo de coagulación y alteran el resultado de la determinación del TP (Tricas, 2017).

El bismuto puede inhibir la absorción oral de Tetraciclinas y Ciprofloxacino, por la formación de complejos insolubles. Se recomienda un intervalo de al menos 2 horas en la coadministración con estos medicamentos. El bismuto puede modificar el resultado de estudios radiológicos abdominales; el consumo crónico de puede alterar las pruebas de función hepática e incrementar los niveles séricos de transaminasas y fosfatasa alcalina. Con respecto a embarazo y lactancia, el subsalicilato de bismuto es categoría C1, 2, D3 (Tricas, 2017).

Antibioticoterapia

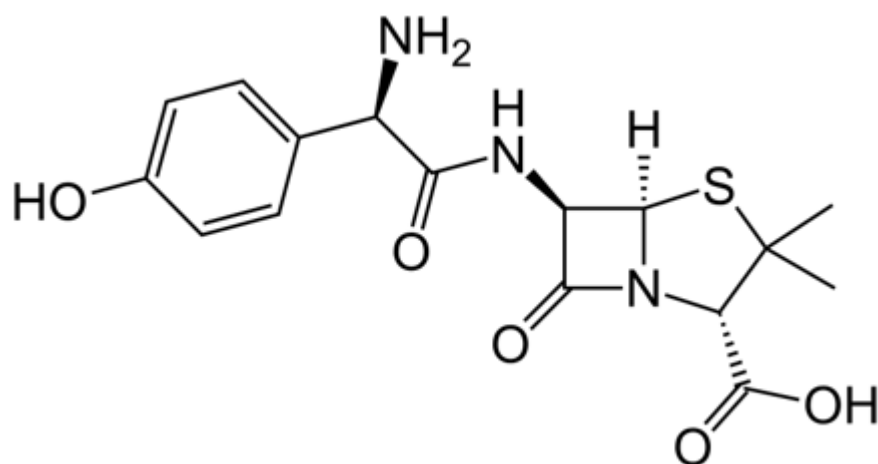
No hay medicamentos exclusivos para erradicar *H. pylori*. Desde hace décadas se dispone de los mismos antibióticos: bismuto, amoxicilina, tetraciclina, claritromicina, metronidazol, furazolidona y más recientemente quinolonas. Las fluoroquinolonas, macrólidos e imidazoles, tienen resistencia cruzada con los de la misma clase. Los esquemas para erradicar la bacteria se construyen con los antibióticos clásicos, en diferentes combinaciones y asociadas con altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Cuando *H. pylori* se expone a antibióticos que no lo erradican, desarrolla resistencia secundaria a los mismos. A nivel mundial, incluyendo Latinoamérica, hay alta resistencia de *H. pylori* a la mayoría de los antibióticos. (Otero, 2018)

Diferente a otros microbios, *H. pylori* tiene muchos nichos de crecimiento, que dificultan la llegada de los antibióticos. Esos sitios incluyen el moco gástrico, la superficie del epitelio, la base de las criptas y el interior de células epiteliales. Los que están adheridos a la superficie epitelial, producen "biofilm", una cubierta de exopolisacáridos, que protege al microorganismo de situaciones adversas u hostiles, incluyendo los antibióticos. Los que están en las capas más profundas del "biofilm", no tienen replicación activa. Lo anterior impone una mayor concentración mínima inhibitoria (CIM) de los antibióticos. Cuando penetra las células epiteliales, hay mayor dificultad para erradicarlo (Otero, 2018).

Amoxicilina

La AMO es un antibiótico β -lactámico de la familia de las penicilinas, de acción bactericida y espectro moderado. Se une a las proteínas de unión de la penicilina (PBP) e inhibe la síntesis de la pared bacteriana. Difunde mejor en el jugo gástrico que otras penicilinas y su CMI disminuye con el incremento del pH. El mecanismo de resistencia de *H. pylori* frente a la AMO no se conoce por completo. Se han descrito alteraciones mutacionales en las PBP, disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana y expresión de bombas excretoras de fármacos. Por el contrario, aunque el genoma de *H. pylori* contiene genes “ β -lactamasa-like”, no se ha detectado actividad β -lactamasa significativa en las cepas resistentes (Santamaría, 2018).

Figura 9. Estructura de la amoxicilina.



Fuente: (Preet y Cols, (2011), citado por Corona, 2015)

Moreno (2009) menciona que, “La terapia con amoxicilina es muy buena para acompañar a la claritromicina, cuando pueden existir cepas resistentes a este antibiótico, debido a su capacidad de destruir la pared bacteriana y permitir el atrapamiento de macrólidos en la membrana bacteriana”

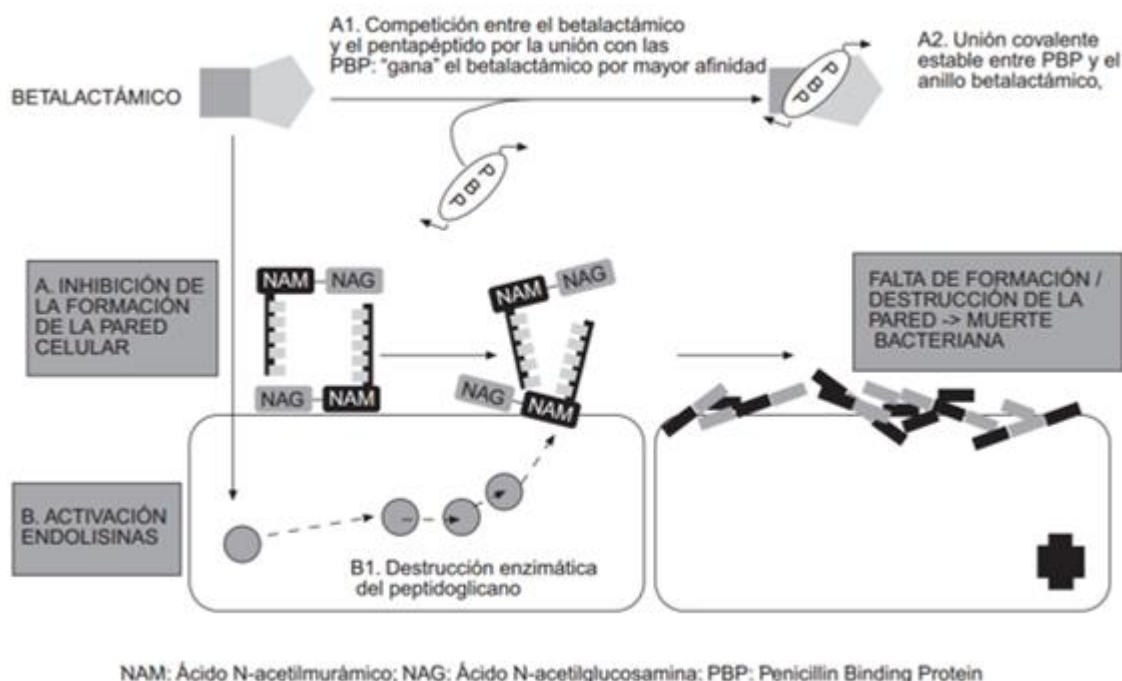
Mecanismo de acción

La amoxicilina ejerce su acción bactericida en forma similar a otros beta-lactámicos o penicilinas: inhibe la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular bacteriana. La acción depende de su capacidad para alcanzar y unirse a las proteínas que ligan penicilinas (PBP) localizadas en la pared celular bacteriana. Las penicilinas se unen e inactivan las PBP, lo que

da como resultado el debilitamiento de la pared celular bacteriana y la lisis. La amoxicilina posee un amplio espectro de acción bactericida frente a muchos microorganismos gram positivos, gram negativos, aerobios y anaerobios. No obstante, es susceptible de ser degradada por las β -lactamasas, por lo cual su espectro no suele incluir las cepas bacterianas productoras de estas enzimas (Corona, 2015).

El anillo betalactámico de las penicilinas presenta una similitud estructural con la región del pentapéptido al que se unen estas enzimas, por lo que es capaz de unirse a ellas de forma covalente e impedir así la formación de la pared celular. Es por eso que estas enzimas se llaman también PBP (penicillin binding protein ‘proteína ligada a la penicilina’). Sin la pared, la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión oncótica. Por tanto, para que actúen los betalactámicos, es preciso que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que este es el momento en que se sintetiza la pared celular (Suárez y Gudiol, 2009).

Figura 10. Mecanismo de acción de los betalactámicos.



Fuente: (Suárez y Gudiol, 2009)

La absorción oral difiere en las diferentes penicilinas. La penicilina G no se absorbe bien mientras que la V resiste la inactivación gástrica y se absorbe mucho mejor. La amoxicilina se absorbe mejor que la ampicilina (95% contra 40%). En la sangre, los betalactámicos circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas plasmáticas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico; solo la fracción libre de la droga es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular. Los betalactámicos son sustancias poco lipofílicas. Se elimina bajo forma activa principalmente en la orina (70 a 80 %) y en la bilis (5 a 10 %). La amoxicilina atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche (Vignoli, 2011).

La amoxicilina es estable en el ácido gástrico y se puede ingerir sin tomar en cuenta los alimentos. Se absorbe rápidamente después de su administración oral. Se difunde inmediatamente en casi todos los tejidos y líquidos del cuerpo, con excepción del cerebro y el líquido cefalorraquídeo, salvo cuando las meninges están inflamadas. La vida media de la amoxicilina es de 61.3 minutos. La mayor parte de la dosis de amoxicilina se excreta sin cambio por la orina, pues en un periodo de 6 a 8 horas ya se ha excretado el 60% de antibiótico (Corona, 2015).

Mecanismo de resistencia

La resistencia *in vitro* a AMO es muy escasa en los aislamientos clínicos de *H. pylori*, sin embargo, recientemente se describió que la resistencia a Amoxicilina ha incrementado en diversas regiones geográficas. Este antibiótico es ampliamente usado, por lo que el desarrollo de resistencia en *H. pylori* puede tener un efecto dramático en cuanto al éxito de los tratamientos de erradicación. Frecuentemente las bacterias gram negativas se hacen resistentes a los B-lactámicos porque adquieren el gen de la B-lactamasa, ya sea en su ADN cromosomal o a través de plásmidos. Sin embargo, a la fecha no se ha reportado ninguna cepa de *H. pylori* que produzca B-lactamasa (Moreno, 2009, p.38).

Según Suárez y Gudiol (2009), las bacterias pueden desarrollar resistencia a los betalactámicos, básicamente mediante 3 mecanismos diferentes que, en ocasiones, pueden ir asociados a otros mecanismos causantes de la resistencia a otras familias de antibióticos:

1. Producción de betalactamasas. Son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico y que, por tanto, inactivan el antibiótico antes de su unión con las PBP. Hay muchos tipos de betalactamasas en función de los betalactámicos que hidrolizan. El uso y abuso de los antibióticos durante décadas ha favorecido la evolución de estas enzimas hacia una nueva generación, las llamadas BLEE, que son capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación y el monobactámico aztreonam.
2. Modificación de la diana en las PBP. Diferentes alteraciones en las PBP (mutaciones, hiperexpresión y modificación de la afinidad) pueden dificultar la unión del betalactámico a la proteína, lo que disminuye su actividad.
3. Factores que afecten a las bombas de eflujo y disminuyan la permeabilidad de la membrana bacteriana. Las sustancias poco lipofílicas (como los betalactámicos), precisan proteínas (poros) que le faciliten la entrada al espacio periplásmico para poder unirse a las PBP.

A día de hoy, se conoce la expresión de múltiples PBPs en *H. pylori*. El mecanismo de resistencia más frecuente es debido a mutaciones en el gen *pbp1A*, aunque también se conocen otras implicadas en la resistencia de *H. pylori* en los genes *pbp2*, *pbp3*, *hefC*, *hopC* y *hofH*. El dominio transpeptidasa de la PBP de *H. pylori* tiene un centro catalítico en el cual existen tres motivos conservados. La mutación en la posición 556, podría ser la responsable de la aparición de la resistencia a amoxicilina (López, 2018).

Moreno (2009) menciona, “Aunque la resistencia a Amoxicilina no es tan marcada en los diferentes países, es importante que cada región evalúe la susceptibilidad a este antibiótico como medida preventiva de cepas resistentes y reducción en las tasas de erradicación de *H. pylori*” (p. 40).

Espectro bacteriano

En general, el espectro de los betalactámicos incluye bacterias gram positivas, gram negativas y espiroquetas. No son antimicrobianos activos sobre las micoplasmas (porque éstos

carecen de pared celular), ni sobre bacterias intracelulares como las clamidias o las rickettsias, ya que tienen escasa capacidad de penetración dentro de las células. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas, probablemente unida a una penetración lenta debida a las características de la pared (Suárez y Gudiol, 2009).

La amoxicilina posee mayor absorción que la ampicilina. Por ello se usa cada 8 horas e, incluso, se puede aumentar la dosis y usarla dos veces al día, con ello los gérmenes que tienen cierta resistencia (neumococos, por ejemplo), responden adecuadamente. Por su amplio uso, sigue siendo un antibiótico de importancia y elección para muchas infecciones comunitarias, se le considera como droga de elección para el tratamiento de otitis media aguda, de la uretritis y forma diseminada (artritis) por gonococo purulenta, bronquitis aguda, sinusitis aguda, alternativa para fiebre tifoidea y fiebre paratífica, meningitis aguda purulenta del recién nacido combinado con gentamicina y/o amikacina, infecciones abdominales (Vargas, 2006).

Tabla 8. Dosificación e indicaciones más importantes de Amoxicilina.

Indicación*	Dosis*
Sinusitis bacteriana aguda	De 250 mg a 500 mg cada 8 horas o de 750 mg a 1 g cada 12 horas. Para infecciones graves, de 750 mg a 1 g cada 8 horas. La cistitis aguda se puede tratar con 3 g dos veces al día, durante un día.
Bacteriuria asintomática en el embarazo	
Pielonefritis aguda	
Abscesos dentales con celulitis diseminada	
Cistitis aguda	
Otitis media aguda	500 mg cada 8 horas, de 750 mg a 1 g cada 12 horas. Para infecciones graves, de 750 mg a 1 g cada 8 horas, durante 10 días.
Amigdalitis y faringitis estreptocócica aguda	
Exacerbación aguda de bronquitis crónica	
Neumonía adquirida en la comunidad	De 500 mg a 1 g cada 8 horas.
Fiebre tifoidea y paratifoidea	De 500 mg a 2 g cada 8 horas.
Infección protésica articular	De 500 mg a 1 g cada 8 horas.
Profilaxis de endocarditis	Dosis única de 2 g vía oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.
Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	De 750 mg a 1 g dos veces al día en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (ej. omeprazol, lansoprazol) y otro antibiótico (ej. claritromicina, metronidazol), durante 7 días.
Enfermedad de Lyme (ver sección 4.4)	Etapa temprana: de 500 mg a 1 g cada 8 horas hasta un máximo de 4 g/día en dosis divididas, durante 14 días (10 a 21 días). Etapa tardía (diseminación sistémica): de 500 mg a 2 g cada 8 horas hasta un máximo de 6 g/día en dosis divididas, de 10 a 30 días.
*Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales para cada indicación.	

Fuente: (AEMPS, 2004).

Eficacia y seguridad

Los betalactámicos son fármacos en general bien tolerados, ya que ejercen su acción sobre un sustrato que no comparte con las células eucariotas, por lo que generan poca toxicidad directa. Tienen cierta acción irritativa sobre el lugar de administración y pueden causar gastritis si se administran por vía digestiva, dolor con la inyección intramuscular o flebitis (característico de algunos betalactámicos, como la cloxacilina). Otro efecto secundario habitual es la disbacteriosis, consistente en la colonización y superinfección por parte de bacterias endógenas resistentes u hongos, que se puede manifestar en forma de trastornos digestivos (diarrea, flatulencia) o vaginales (candidiasis vaginal) (Suárez y Gudiol, 2009).

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves), y a veces mortales, en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y en pacientes atópicos. Si se produce una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina y se debe establecer una terapia alternativa. Los sujetos con alergia a la penicilina pueden tener reacciones cruzadas con otros betalactámicos, como las cefalosporinas (en general, aproximadamente del 3 al 4% de los expuestos a las cefalosporinas tiene alergia, siendo las de primera generación las que presentan mayor reacción cruzada) (Suárez y Gudiol, 2009).

Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a toxicidad reproductiva. Los datos limitados sobre el uso de amoxicilina en el embarazo en humanos no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Se puede emplear amoxicilina en el embarazo cuando los beneficios potenciales superen los posibles riesgos asociados con el tratamiento. Se excreta por la leche humana en pequeñas cantidades con posible riesgo de sensibilización. Por tanto, pueden aparecer en el lactante diarrea e infección fúngica de las membranas mucosas, por lo que la lactancia podría tener que interrumpirse. Sólo se debe administrar amoxicilina durante la lactancia tras haberse evaluado el beneficio/riesgo por parte del médico (AEMPS, 2004).

Interacciones

Marín y sus colaboradores (2018), mencionan que, varios factores pueden generar cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos. En el caso de los antibióticos, las concentraciones plasmáticas en los fluidos corporales son altamente variables y dependen, entre otros, de factores como la velocidad y el grado de absorción, distribución, unión a proteínas, metabolismo y excreción, los cuales podrían ser modificados por las interacciones medicamentosas. Los antibióticos pueden generar efecto sobre el perfil farmacocinético de algunos fármacos administrados por vía oral, debido a cambios de la microbiota intestinal afectando la activación de profármacos, la transformación, metabolismo, inactivación y la circulación entero-hepática (p. 236).

Las posibles interacciones entre medicamentos y alimentos son un tema ampliamente tratado en terapéutica. Los alimentos ricos en grasas, metales multivalentes o proteínas pueden influir ampliamente en la absorción de medicamentos según varios mecanismos. La identificación de estas posibles interacciones puede ser importante en la práctica clínica, especialmente debido al alto riesgo que tienen de presentarlas los pacientes de escasos recursos, con serios problemas de salud, pediátricos y/o gestantes (Suárez y Gudiol, 2009).

Marín et al, (2018), identificaron interacción de amoxicilina con Antiácidos (hidróxido de aluminio y/o magnesio), “la cual el antiácido aumenta el Cmax del antibiótico sin cambios en la biodisponibilidad. No requiere ajuste de dosis. Además, con Ranitidina disminuye ligeramente la Cmax del antibiótico, de igual forma no requiere ajuste de dosis” (pp.240-243).

La agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) en el 2004 describe otras interacciones que posee la Amoxicilina:

- Probenecid, disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina.
- Alopurinol. La administración concomitante de alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas.
- Antagonismo con antibióticos bacteriostáticos (cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicinas, sulfamidas).
- Anticoagulantes orales. Los anticoagulantes orales y las penicilinas se han usado ampliamente en la práctica clínica sin que se hayan notificado interacciones. Sin embargo,

en la literatura hay casos de aumento del Ratio Internacional Normalizado (INR) en pacientes en tratamiento con acenocumarol o warfarina y a los que se prescribe 7 de 15 amoxicilina. Si es necesaria la coadministración, se debe controlar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el INR tras la administración y tras la retirada de amoxicilina. Además, pueden ser necesarios ajustes en la dosis de anticoagulantes orales.

- Metotrexato. Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato, causando un aumento potencial de su toxicidad.

-Disminuye eficacia de: anticonceptivos orales (utilizar método no hormonal), e inactivación química acelerada por ingesta de alcohol.

Clarithromicina

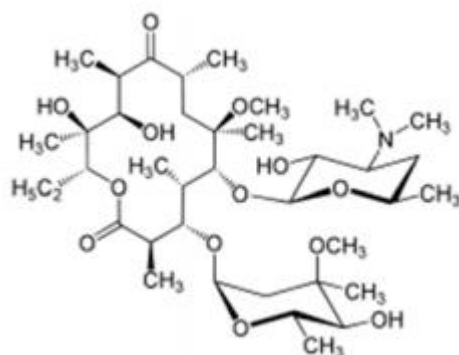
Los macrólidos son una amplia familia de antibióticos naturales y semisintéticos obtenidos a partir de productos metabólicos del *Streptomyces spp.* Fueron descubiertos en 1942 por Gardner y Chain, quienes describieron el primer compuesto del grupo, la pricomina. Desde el descubrimiento de la Eritromicina se han sumado a la familia nuevos compuestos, con el objetivo de mejorar algunas deficiencias farmacocinéticas, el perfil de interacción de la droga y la intolerancia gastrointestinal. Sin embargo, en la actualidad, la Eritromicina sigue siendo el antibiótico principal de la familia de los macrólidos (Lucas, 2007, p. 39).

Los macrólidos son moléculas cuya estructura química está constituida por un anillo lactónico de gran tamaño. Actualmente, se conocen varios compuestos con variadas funciones. Si bien son también macrólidos algunos antifúngicos (anfotericina B), antiparasitarios (ivermectina), inmunomoduladores (sirolimus, tacrolimus) y procinéticos (ABT-229), en la práctica clínica, cuando se hace referencia a macrólidos se piensa en la familia de antibióticos compuestos con anillo de 14-16 átomos de carbono, unidos por enlaces glucosídicos a uno o varios azúcares neutros o básicos (Paciel y Savio, 2010).

Los macrólidos tienen también un efecto antiinflamatorio independiente de su actividad antimicrobiana. Se han descrito varios lugares de acción (reducción de la liberación de citocinas proinflamatorias o de oxidantes, aceleración de la apoptosis de los neutrófilos)

que al parecer no interfieren con la actividad antibacteriana de los leucocitos. La actividad se considera bacteriostática frente a la mayoría de los microorganismos. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en medio alcalino y/o frente a determinados microorganismos como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, especialmente cuando se hallan en fase de crecimiento logarítmico, pueden comportarse como bactericidas (Paciel y Savio, 2010).

Figura 11. Estructura de Claritromicina.



Fuente: (Rodríguez, 2015)

La eficacia de este grupo de fármacos contra infecciones humanas de creciente importancia ha estimulado el desarrollo de miembros con superior actividad antibacteriana, ventajas farmacocinéticas con respecto a la eritromicina y escasos efectos colaterales. Entre las ventajas de los macrólidos podemos mencionar las altas concentraciones intracelulares alcanzadas, amplia distribución en el organismo, vida media prolongada y actividad contra importantes patógenos microbianos. Los compuestos con máximo potencial son aquellos con anillo 14-, 15- o 16-membrado, la mayoría de los cuales derivan de la eritromicina (Lucas, 2007, p. 39).

Mecanismo de acción

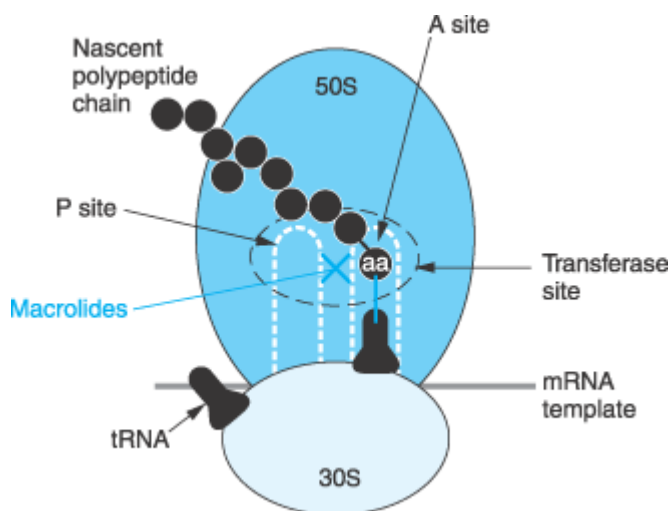
En el proceso de síntesis proteica se pueden diferenciar tres etapas: iniciación, elongación de la cadena polipeptídica y terminación. La etapa de elongación comprende, a su vez, tres fases: reconocimiento, transferencia y translocación. Luego de ser sintetizadas, varias cadenas polipeptídicas, se asocian para formar una proteína, que luego atraviesa un proceso de plegamiento por el cual adquiere una configuración espacial determinada. El ribosoma bacteriano tiene una estructura cuya constante de sedimentación es 70S y está constituido por dos subunidades (30S y 50S) (Lucas, 2007, p. 39).

Los macrólidos se unen en forma reversible al sitio P, que se encuentra cerca del dominio V del componente 23S de la subunidad 50S y del centro que contiene a la enzima peptidil-transferasa. Actúan inhibiendo la translocación durante la síntesis proteica bacteriana, acción que es específica sobre células procariotas gracias a la ausencia de subunidad 50S en eucariotas.

La claritromicina, al igual que el resto de los macrólidos, se une de forma reversible al dominio V del ARN ribosómico 23S, inhibiendo de esta forma la síntesis proteica, evadiendo el proceso de translocación de las proteínas (Paciel y Savio, 2010).

La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales, hidroxilo del macrólido y determinadas bases del ARNr, y por la unión débil entre la cladinosa y el dominio II del ARNr 23S. La afinidad varía según la molécula. Físicamente, los macrólidos se ubican a la salida del túnel por donde el péptido naciente escapa del ribosoma. Al interactuar grupos reactivos de la desosamina y el anillo lactona, se forman puentes de hidrógeno y el diámetro del túnel se ve reducido de 15 Å a 10 Å. Como consecuencia de la ubicación de la molécula, se bloquea el pasaje de la cadena peptídica que está atravesando la fase de elongación (Lucas, 2007, p.40).

Figura 12. Mecanismo de acción de claritromicina.



Fuente: (Rodríguez, 2015)

Una de las propiedades más relevantes de los macrólidos es su gran volumen de distribución. Se concentran en tejidos y son capaces de acumularse dentro de células eucariotas, como consecuencia del gran volumen de distribución, las concentraciones halladas en plasma sanguíneo son generalmente bajas, pudiendo limitar la eficacia antimicrobiana. Por el contrario, las concentraciones tisulares y celulares alcanzadas son altas, siendo una gran ventaja para el tratamiento de infecciones localizadas a este nivel. La penetración de estos compuestos en el sistema nervioso central es limitada y solo se alcanzan concentraciones bajas que no superan los valores terapéuticos (Lucas, 2007, p. 41).

Los macrólidos son metabolizados a nivel hepático por el sistema de citocromo P450. Por este motivo existen numerosas interacciones medicamentosas en las que están involucrados estos compuestos. La eliminación es principalmente biliar, aunque también hay pérdida por materia fecal y orina. En el caso de eritromicina, la excreción urinaria es muy baja, pero claritromicina tiene un porcentaje significativamente mayor. También se cree que el acumulo de macrólidos dentro de leucocitos puede incrementar el rendimiento de los mecanismos asociados a la inmunidad celular (Paciel y Savio, 2010).

Mecanismo de resistencia

Los mecanismos de resistencia incluyen mutaciones en el sitio de acción, alteraciones en los mecanismos de transporte y modificaciones de la propia molécula. Las modificaciones del sitio de unión al ribosoma pueden consistir en metilación de un residuo de adenina o cambios en la secuencia de bases del ARNr 23S o alteraciones de la proteína ribosómica L432. Mutaciones puntuales en el dominio V del RNA ribosómico 23S pueden disminuir la afinidad entre la claritromicina y la peptidil transferasa, lo que contribuye a la resistencia frente al fármaco. Las más frecuentes, responsables del 80-90% de casos de resistencia frente a claritromicina son las mutaciones en A2143G (69,8%), A2142G (11,7%) y A2142C (2,6%) (López, 2018).

Las bombas de eflujo también intervienen en la resistencia frente a claritromicina. Los inhibidores de dichas bombas (como Phe-Arg- β -naftilamida) disminuyen la CMI de los antibióticos. Los IBP tienen similitud estructural con los inhibidores de las bombas de eflujo; de esta manera, ayudan a disminuir la cantidad de antibiótico expulsado, haciendo a las bacterias más susceptibles a su acción. Otros factores que están relacionados con la resistencia a claritromicina son las alteraciones de las proteínas de la membrana externa (OMP). Las cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina sobreexpresan proteínas como HopT, HofC y OMP31 (López, 2018).

Las bombas de eflujo tienen un amplio espectro de sustratos, por lo que frecuentemente están presentes en fenotipos multiresistentes, Msr(A) es una bomba de expulsión activa (dependiente de adenosintrifosfato [ATP]) que puede observarse en *S. aureus* y es activa frente a macrólidos. Los fenotipos de resistencia MLSB (mediado por la presencia de metilasa) y M (debido a una bomba de expulsión) son transferibles mediante transposones. Es probable que la expresión de bombas transportadoras de macrólidos sea responsable de resistencia constitutiva en varias bacterias gram negativas (Paciel y Savio, 2010).

En el caso de la síntesis de pequeños péptidos, el mecanismo de resistencia propuesto indicaría que el ribosoma produce un péptido corto, aun en presencia de macrólidos, y dicho péptido se une a la molécula antibiótica alejándola del sitio de unión al ribosoma y

permitiendo que este continúe con la síntesis proteica; por otra parte, se ha identificado la inactivación enzimática, como otro mecanismo de resistencia, afecta solo a antibióticos relacionados estructuralmente, por lo tanto confiere resistencia a macrólidos en general, dichas enzimas fueron halladas en especies de la familia *Enterobacteriaceae* y son poco importantes desde el punto de vista clínico, ya que este tipo de bacterias no son dianas de los macrólidos (Lucas, 2007, p. 44).

Espectro bacteriano

Paciel y Savio (2010), señalan que, en general, los macrólidos tienen buena acción frente a los aerobios gram positivo y frente a algunos aerobios gram negativo. En líneas generales, los macrólidos son activos frente a distintos microorganismos y protozoos como:

- Microorganismos gram positivo tanto cocos (excepto estafilococos resistentes a meticilina y *Enterococcus spp.*) como bacilos (*Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria*, *Rhodococcus equii*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc* y *Pediococcus*).
- Microorganismos gram negativo (*Moraxella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*).
- Microorganismos de crecimiento intracelular o yuxtacelular (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*).
- Algunos protozoos son moderadamente sensibles (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *Plasmodium*).

Los nuevos macrólidos son particularmente activos frente a bacterias llamadas “atípicas” como *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.* y *Legionella spp.* Azitromicina posee una excelente actividad contra los géneros *Bartonella*, *Borrelia*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Leptospira*, *Mycoplasma*, miembros de *Spirochaetaceae* y *Ureaplasma*. Las micobacterias, como *Mycobacterium avium*, a menudo tienen susceptibilidad moderada y la actividad contra bacterias anaerobias es variable (Lucas, 2007, p. 44).

En general, los macrólidos son utilizados en el tratamiento de infecciones respiratorias comunitarias, particularmente en pacientes con alergia a los betalactámicos. Están indicados en pautas de tratamiento empírico de infecciones respiratorias, del área otorrinolaringológica y de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, adquiridas en la comunidad, en las que neumococo, *S. pyogenes* o *S. aureus* son los microorganismos causales más probables. A dosis de 500 mg c/12 h, asociada con amoxicilina o metronidazol y con un inhibidor de la bomba de protones, administrados durante 14 días, obtiene tasas de erradicación de *H. pylori* cercanas al 90% (Paciel y Savio, 2010).

Eficacia y seguridad

Por muchos años los macrólidos han sido considerados antibióticos relativamente seguros. Sin embargo, en la actualidad, el perfil de toxicidad parece ser menos favorable de lo que se creía originalmente. Pueden generar trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor intestinal) relacionados con la dosis, en la mayoría de los animales y en el hombre. Probablemente sean causados por estimulación del músculo liso gastrointestinal, ya que la eritromicina actúa como agonista de la motilina. Estos síntomas se observan con mayor frecuencia en jóvenes y al administrarse por vía intravenosa en perfusión rápida, además la tolerancia digestiva de la claritromicina es superior a la de eritromicina (Sanz de Miguel, 2010).

Por vía intravenosa puede producir flebitis por lo que debe administrarse lentamente. Las reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, eosinofilia) y el desarrollo de candidiasis o de colitis por *C. difficile* son complicaciones raras, aunque posibles como con cualquier otro antibiótico. Se han documentado efectos adversos de varios macrólidos sobre el sistema cardiovascular, pero con dosis muy superiores a las terapéuticas y en sujetos con compromiso cardíaco o con función renal alterada. Los pacientes con riesgo de prolongaciones del intervalo QT y que tomen medicamentos que puedan afectar este parámetro deberán ser vigilados (Paciel y Savio, 2010).

Las reacciones psiquiátricas se encuentran entre los efectos adversos esporádicamente asociados con su administración, aunque su relación causal y su mecanismo no están bien establecidos. Los síntomas descritos en los casos asociados a claritromicina son confusión,

paranoia, alucinaciones visuales, temor, falta de control y pesadillas. Dichos efectos se han visto incluso con dosis convencionales en las 12-24 horas desde el inicio del tratamiento con resolución en los días siguientes de la retirada o de la reducción de la dosis al 50% (Sanz de Miguel, 2010).

La aparición de ototoxicidad está bien establecida, aunque es muy rara; la función auditiva es la más afectada en relación únicamente con dosis elevadas y es generalmente reversible. Además, ha sido establecida la inocuidad de la claritromicina durante el embarazo y la lactancia. El médico, antes de prescribir claritromicina a mujeres embarazadas, debe sopesar cuidadosamente los beneficios obtenidos frente al riesgo potencial, especialmente durante los 3 primeros meses de embarazo. La claritromicina está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo y se excreta por la leche materna (Sanz de Miguel, 2010).

Interacciones

Algunos macrólidos (eritromicina y en menor grado claritromicina) se metabolizan en el sistema enzimático del citocromo P-450. La depuración de otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica se reduce en mayor o menor grado, con el consecuente aumento de su concentración sérica. Entre ellos se incluyen: carbamacepina, ácido valproico, ciclosporina, tacrolimus, teofilina, benzodiazepinas, estatinas, bloqueadores de los canales del calcio, warfarina, alcaloides de la ergotamina, metilprednisolona e inhibidores de la proteasa (Paciel y Savio, 2010).

La claritromicina puede reducir potencialmente la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen estrógenos por una estimulación del metabolismo estrogénico, además de alteraciones en la circulación enterohepática de los estrógenos debida a la reducción de la flora intestinal. Un antibiótico parecido, la diritromicina ha demostrado un aumento en el metabolismo del etinilestradiol, aunque esta estimulación no estuvo asociada con alteraciones de la ovulación o con fallos contraceptivos. En cualquier caso, los médicos deben estar alerta acerca de una posibilidad de un fallo en la contracepción. La incidencia de la interacción entre anovulatorios y antibióticos es impredecible: aunque se han observado casos de fallos en la

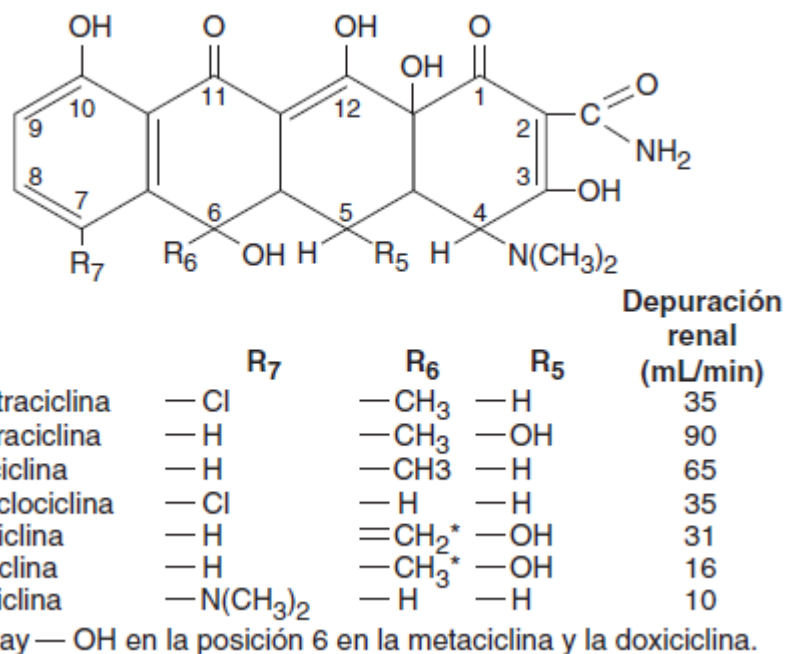
contracepción inducidos por antibióticos, estos casos están poco documentados (Zuckerman, 2000).

Tetraciclina

Sánchez (2004) menciona que, las tetraciclinas son un conjunto de antibióticos naturales (tetraciclina) o semisintéticos (doxiciclina) derivados de diferentes especies de *Streptomyces*. Se caracterizan por compartir el mismo núcleo tetracíclico naftaceno, espectro antimicrobiano, mecanismo de acción y toxicidad. Las principales diferencias radican en su perfil farmacocinético. Son agentes bacteriostáticos, con actividad sobre una gran variedad de microorganismos, por lo que se han convertido en antibióticos de uso habitual en los seres humanos, animales y en algunas áreas de la agricultura (p. 161).

Su estructura química es la tetracíclica (núcleo naftacen-carboxamídico) con carácter anfotérico. Su nombre se origina por tener en su estructura 4 anillos bencénicos fusionados. Los diferentes representantes de este grupo se diferencian entre sí por los radicales que contiene el grupo químico básico. Estas tetraciclinas naturales, obtenidas a partir de cepas de *Streptomyces*, son las tetraciclinas de primera generación. No obstante, los compuestos de segunda generación (doxiciclina, minociclina) y de tercera generación (glicilciclinas) mantienen adecuada efectividad frente a una variada gama de gérmenes patógenos (García, 2003).

Figura 13. Estructura de las tetraciclinas.



Fuente: (Trallero, 2003)

Mecanismo de acción

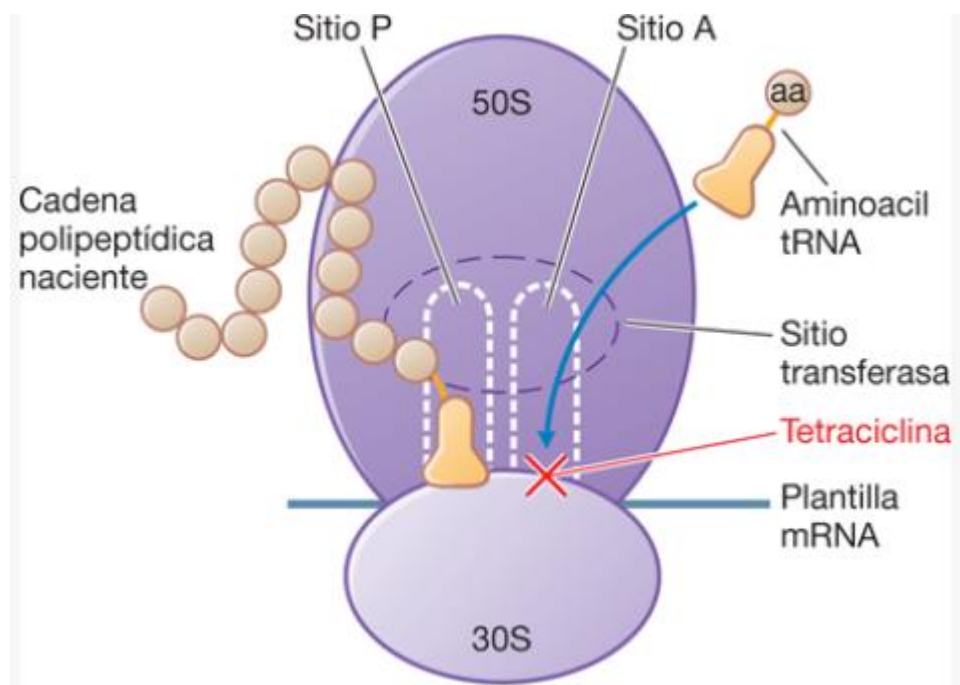
Son bacteriostáticas, aunque pueden llegar a ser bactericidas a altas concentraciones. Las tetraciclinas inhiben la síntesis bacteriana de proteínas al unirse con el ribosoma 30S bacteriano e impedir el acceso del aminoacil tRNA al sitio aceptor en el complejo-mRNA-ribosoma. De esta forma, impide la unión del aminoacil, incluyendo el de iniciación, el formil, con el sitio del receptor de dicha unidad, provocando el bloqueo de la iniciación de la cadena polipeptídica. La tetraciclina accede al interior de la célula por un mecanismo doble de difusión pasiva y transporte activo (Sánchez, 2004).

Las tetraciclinas pueden inhibir también la síntesis proteica en el huésped, pero la magnitud de este efecto es muchísimo menor porque las células eucarióticas carecen del mecanismo activo para captar estos antimicrobianos. Además, gracias a mecanismos de quelación, la absorción de las tetraciclinas puede verse interferida por múltiples productos: Sales y/o geles metálicos (sobre todo cationes divalentes y trivalentes: Aluminio, calcio, magnesio, hierro, zinc), subsalicilato de bismuto, productos lácteos, colestiramina, colestipol.

Existen algunas tetraciclinas (anhidrotetraciclina, 6-tiatetraciclina) capaces de causar disrupción de las membranas bacterianas; estas moléculas se conocen a veces como tetracícilinas atípicas (Trallero, 2003).

La distribución de las tetraciclinas es sumamente amplia, alcanzando casi todos los tejidos y fluidos corporales. Sin embargo, las tetraciclinas tienen una afinidad particular por ciertos tejidos, lográndose altas concentraciones en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo y médula ósea, así como también en el tejido óseo y dentario. Adicionalmente, se ha observado su acumulación en ciertos tumores sólidos. Las principales vías de eliminación son el riñón y el sistema hepatobiliar. La eliminación por la orina varía según el compuesto, siendo muy escasa para la minociclina (6%), aumentado en doxiciclina (42%) y tetraciclina (60%) (Sánchez, 2004).

Figura 14. Mecanismo de acción de las tetraciclinas



Fuente: (Rodríguez, 2015)

Mecanismo de resistencia

Trallero (2003), indica que, la resistencia adquirida es mediada por la adquisición plasmídica de nuevos genes y se basa en los siguientes aspectos:

1. Decremento de la acumulación del antibiótico por disminución del influjo y/o adquisición de un mecanismo activo de eflujo.
2. Producción de proteínas de protección ribosomal, que desplazan a las tetraciclinas de su sitio de unión (aunque no se sabe si también previenen la unión ulterior).
3. Inactivación enzimática de las tetraciclinas (*Bacteroides spp*).
4. Mutaciones del ARNr (*Propionibacterium acnes*, *Helicobacter pylori*).

Por otra parte, García en el 2003, comenta que, el otro mecanismo planteado es la disminución o pérdida de la permeabilidad celular, debido a que estos medicamentos se incorporan al interior celular por un mecanismo de transporte activo a través de la membrana celular, el cual puede ser bloqueado por un sistema inducible, tanto por genes cromosómicos como extracromosómicos (plásmidos), por tanto, todo parece indicar que la resistencia radica en la inhibición del mecanismo de transporte activo que permite la entrada del medicamento al interior celular

También se ha demostrado que la presencia de carbonilcianuro m-clorofenilhidrazona (CCCP), una sustancia inhibidora del gradiente de protones a través de la membrana, disminuye la concentración mínima inhibitoria de tetraciclinas. Por lo tanto, algunos mecanismos de eflujo dependientes de la fuerza motriz de protones podrían estar relacionados con la aparición de resistencias a tetraciclinas, aunque se desconocen las características exactas por las que se desarrolla resistencia a este antibiótico por este mecanismo (López, 2018).

Espectro bacteriano

Inicialmente contemplado como una familia de antibióticos de amplio espectro, con el pasar de los años, la elevación de los niveles de resistencia bacteriana ha disminuido su

espectro, fundamentalmente el de las tetraciclinas de primera generación. No obstante, los compuestos de segunda generación (doxiciclina, minociclina) y de tercera generación (glicilciclinas) mantienen adecuada efectividad frente a una variada gama de gérmenes patógenos (García, 2003).

Las tetraciclinas tienen un amplio espectro que incluyen bacilos gram positivos y gram negativos aerobios y anaerobios. Las tetraciclinas actúan contra *Rickettsia sp*, *Coxiella burnetti*, *Borrelia sp*, *T. pallidum*, *T. pertenue*, *Clamidia sp*, *Mycoplasma*, *Helicobacter pylori*, *Plasmodium sp*, *E. histolytica* y algunas micobacterias. El desarrollo de resistencia está limitando su uso. Las infecciones por estreptococos betahemolíticos del grupo A no deben tratarse con tetraciclinas, el 25% de estas bacterias son resistentes (Sánchez, 2004).

Clásicamente son de primera elección en el tratamiento del cólera y la brucelosis, asociada habitualmente a la estreptomycinina. Se utilizan, aunque existen otras alternativas, en el tratamiento de la neumonía atípica, psitacosis, fiebre Q, fiebre botonosa mediterránea y en el tracoma. Se utilizan también en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica asociada a otros antibióticos y en una variedad de infecciones de transmisión sexual. Como recientes indicaciones de las tetraciclinas destacan el uso en la profilaxis y tratamiento del ántrax, tratamiento de la gastritis y úlcera péptica asociadas a *Helicobacter pylori* (Sánchez, 2004).

Adicionalmente, por su acción contra los protozoarios, las tetraciclinas se han utilizado profilácticamente para la prevención de la malaria. Las tetraciclinas (dosis bajas) se usan para tratar el acné, sobre la base de que inhiben el desarrollo de propionibacterias que metabolizan lípidos a ácidos grasos irritantes en los folículos sebáceos. En algunos países se usan pequeñas cantidades de tetraciclinas en la alimentación animal, por su acción promotora del crecimiento. Algunos investigadores han alertado sobre la posibilidad de que esta práctica genere la aparición de pequeñas cantidades de tetraciclinas en productos animales y/o en el ambiente, lo cual favorecería la resistencia a estos antimicrobianos (Trallero, 2003).

Eficacia y seguridad

Trallero (2003) expresa que, Las tetraciclinas producen trastornos gastrointestinales, incluyendo ardor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, etc. Sin embargo, las manifestaciones más importantes de su toxicidad implican efectos a nivel de los dientes (cambios de coloración) y sobre todo de los huesos, pues pueden alterar su crecimiento (efecto reversible con tratamiento breve). Estos trastornos hacen que las tetraciclinas se contraindiquen en embarazadas y que solo se usen en niños si no hay alternativas terapéuticas disponibles. La tromboflebitis es común con su administración venosa y la terapia prolongada se ha asociado a trastornos leucocitarios y plaquetarios.

A nivel central, las tetraciclinas pueden como causar trastornos vestibulares. Ciertos agentes pueden asociarse a hepatotoxicidad o nefrotoxicidad y se han observado casos de fotosensibilidad dérmica en algunos pacientes (hiperpigmentación o eritema de la piel después de exposición a la luz). Las reacciones de hipersensibilidad propiamente dicha (rash, urticaria, etc.) son raras con el uso de tetraciclinas. El tratamiento con tetraciclinas puede llevar a superinfección, particularmente a nivel gastrointestinal (por su absorción generalmente incompleta). (García, 2003).

Los efectos hematológicos secundarios por las tetraciclinas son disminución de la actividad de la protrombina, anemia hemolítica, trombocitopenia y eosinofilia. La hepatotoxicidad, específicamente necrosis grasa, puede ocurrir en mujeres embarazadas, en pacientes con alteraciones renales o con altas dosis de tetraciclinas, además, pueden exacerbar la insuficiencia renal (excepto la doxiciclina) y producir un síndrome de Fanconi. Su asociación con penicilinas para el tratamiento de infecciones bacterianas puede resultar en antagonismo antes que en sinergismo (Sánchez, 2004).

Interacciones

Las tetraciclinas potencian los efectos de los anticoagulantes orales, incrementan el tiempo de protrombina (disminuyen la producción de la vitamina K por las bacterias intestinales), son queladas por cationes divalentes (menor para doxiciclina y minociclina), interfieren la acción bactericida de las penicilinas; los anticonvulsivantes incrementan su metabolismo hepático. Incrementan el BUN cuando se administran con diuréticos. Pueden elevar los niveles de litio, teofilina y digoxina (Sánchez, 2004).

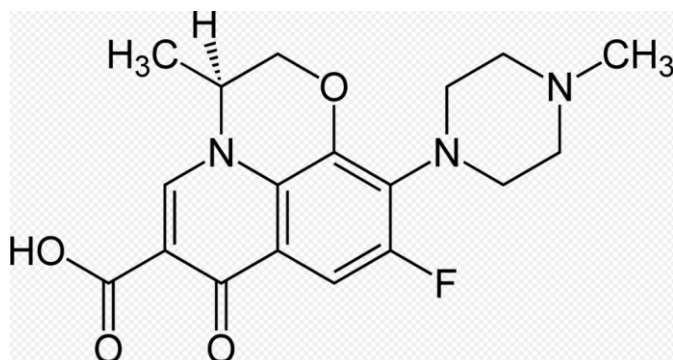
Levofloxacino

La primera generación de fluoroquinolonas está representada por el ácido nalidíxico, registrado en 1962, desde entonces, las modificaciones en su estructura han dado como resultado generaciones subsecuentes que han mejorado su cobertura contra agentes gram positivos. Debido a que el mecanismo de acción de las quinolonas es diferente al de las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas, los microorganismos resistentes a esos antibióticos pueden ser susceptibles al grupo farmacológico de las quinolonas (Alduenda, 2017, p. 90).

En la década del 90 fueron sintetizados varios compuestos de esta familia, las que fueron clasificadas como quinolonas de tercera generación (tosufloxacina, levofloxacina y esparfloxacina), con mejoras importantes en su biodisponibilidad, vida media, espectro de acción, específicamente sobre el *Streptococcus pneumoniae*. El importante desarrollo alcanzado por la familia de las quinolonas las ha situado en la avanzada del tratamiento antimicrobiano de las enfermedades infecciosas, siendo consideradas en la actualidad el grupo de antimicrobianos de elección para enfrentar las sepsis por gérmenes con alta virulencia y resistencia (Sánchez, 2004).

La levofloxacina es el L-isómero del ofloxacino y ha demostrado actividad mejorada de cierta forma contra gram positivos; sin embargo, los datos de susceptibilidad muestran al levofloxacina como menos potente que ciprofloxacino contra agentes gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa* y cierto tipo de enterobacteria. Su efectividad se debe a su alta biodisponibilidad, nivel de seguridad y forma de administración que puede ser tanto enteral como parenteral. Sin embargo, se han usado indiscriminadamente en el campo de la agricultura y en el procesamiento de alimentos, lo que hace que el incremento de resistencia a quinolonas sea un problema cada vez más frecuente asociado a la constante exposición de diversos microorganismos (Alduenda, 2017, p. 91).

Figura 15. Estructura de Levofloxacin.



Fuente: (Pinos, 2000)

Mecanismo de acción

Las bacterias confrontan un gran problema topológico, ya que en su mayoría miden 2 μm de longitud por 1 μm de ancho, teniendo que contener en su interior un DNA de doble cadena de 1 300 μm de longitud. Eso lo logra gracias a la acción de la enzima topoisomerasa II o girasa del DNA, la cual es responsable del enrollamiento de las bandas, manteniendo los cromosomas en un estado de superespiral y fijándolos a la superficie interna de la célula. Además, se encarga de la reparación de pequeñas roturas de filamentos de DNA que ocurren durante el proceso de multiplicación de este (Brugueras, Morejón y Salup, 2005).

Las quinolonas inhiben la síntesis bacteriana de DNA, siendo su blanco la topoisomerasa II. Esta inhibición enzimática produce el efecto bactericida de las quinolonas. Además, se ha determinado que inhiben a la topoisomerasa IV bacteriana, encargada de separar la parte replicada del DNA. Aunque, el bloqueo de esta última tiene mayor importancia en las bacterias gram positivas y no tanto en las gram negativas. Las DNA topoisomerasas se encuentran en todos los organismos vivos; pero estas solo afectan a las topoisomerasas II de las bacterias y no de las células eucariotas humanas, debido a que están formadas por solo 2 subunidades en lugar de las 4 que poseen las células bacterianas (Brugueras et al, 2005).

Las fluorquinolonas, tras atravesar la membrana externa de bacterias gram negativas a través de las porinas y la pared bacteriana y la membrana plasmática de gram positivas y negativas llegan al citoplasma bacteriano y estimulan la unión del ADN a la topoisomerasa. A continuación se unen al complejo binario reversible ADN-topoisomerasa formando un complejo ternario quinolona-ADN-topoisomerasa mucho más estable. Esto significa una inhibición de la replicación del ADN bacteriano y una activación de la respuesta SOS de la bacteria que tiende a desorganizar el ADN. El conjunto de todas estas acciones conduce a la muerte bacteriana (Pinos, 2000).

Las fluoroquinolonas se absorben adecuadamente después de ingerirlas y se distribuyen de manera amplia en los tejidos corporales, por ejemplo, de una a tres horas después de administrar una dosis de 400 mg de levofloxacin, se alcanzan concentraciones máximas de $6.21 \pm 1.34 \mu\text{g/mL}$. Las concentraciones séricas alcanzadas posteriores a la administración oral son comparables a la administración intravenosa, lo que permite una transición temprana entre ambas vías (intravenosa a oral) y la potencial reducción en los costos. El volumen de distribución de las quinolonas es grande y las concentraciones observadas en orina, riñón, pulmón, tejido prostático, heces, bilis. La levofloxacin posee una biodisponibilidad mayor al 99% (Alduenda, 2017, p. 92).

Mecanismo de resistencia

Según Bruguera y sus colaboradores (2005), para ejercer su efecto citotóxico las quinolonas deben penetrar a través de la membrana bacteriana y alcanzar su diana celular, la topoisomerasa II (DNA girasa) o la topoisomerasa IV, e inducir la muerte de la célula. Por ello, los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas incluyen:

- 1) Mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa y la topoisomerasa IV, dando lugar a la QRDR (región determinante de la resistencia a quinolonas, del inglés quinolone resistance-determining region)
- 2) alteraciones en la permeabilidad de la membrana que disminuyen la penetración intracelular del antibiótico y la actividad de transportadores activos endógenos que

provocan la expulsión de los antimicrobianos desde la membrana celular al medio exterior.

Las mutaciones en el gen *gyrA*, que codifica la subunidad A de la DNA girasa, es el mecanismo más común en los gram negativos. Además, recientemente se ha demostrado que la sobreexpresión de bombas de expulsión activa puede llevar a resistencia a las quinolonas, tanto en gram positivos como en gram negativos. Por lo que se estima que los mecanismos de resistencia pueden ocurrir solos o en combinación. Otro problema relevante es el posible papel de las fluoroquinolonas como inductores de coselección de resistencia a otros antimicrobianos, las quinolonas tienen resistencia cruzada entre ellas, al igual que cierto grado de resistencia cruzada con otros antibióticos como tetraciclinas, cloranfenicol y cefoxitina (Brugueras et al, 2005).

Tabla 9. Mecanismos de resistencia a quinolonas y sus características.

Mecanismo	Características		
Mutaciones cromosómicas	Afectan las regiones determinantes de resistencia a quinolonas de ADN girasa (<i>GyrA</i> y <i>GyrB</i>) y topoisomerasa IV (<i>ParC</i> y <i>ParE</i>). Se dan por errores de transcripción durante la replicación cromosómica y ocurren en rangos tan altos como 1 en 10 ⁶ -10 ⁸ en bacterias silvestres		
Reducción de la concentración intracelular de quinolonas	Se da principalmente por dos mecanismos: Pasivamente: Reducen la permeabilidad por "downregulation" de proteínas extra-membranas que forman canales		Activamente: Sobre-expresan sistemas de eflujo multidroga pertenecientes a la super-familia de división de resistencia-nodulación (DRN), AcrAB-TolC
Genes de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos	Se da principalmente por tres mecanismos: <i>Qnr</i> : Son genes transferibles que pueden aumentar el número de mutaciones que causen resistencia a quinolonas	Gen <i>aac(6')-Ib-cr</i> : Es una variante de aminoglucoosido acetiltransferasa o <i>aac(6')-Ib</i> que reduce la actividad antimicrobiana de algunas quinolonas	Genes <i>qepA</i> y <i>OqxA5</i> : Codifican para generar una bomba de eflujo tipo <i>QepA</i> que confiere resistencia a quinolonas hidrofílicas

Fuente: (Álvarez, 2015)

Espectro bacteriano

La Levofloxacin presenta una alta actividad frente a *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, una actividad moderada frente a enterococos. Últimamente han surgido cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a numerosos antibióticos, por lo que es necesaria la búsqueda de antibióticos que presenten actividad frente a este tipo de cepas. El levofloxacin presenta una alta actividad frente a *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilinas. También es importante la actividad moderada de la levofloxacin frente a cepas de *Stafilococcus aureus* resistentes a meticilina, ya que es una alternativa frente al tratamiento de

estas infecciones con vancomicina, considerando que ya han aparecido cepas resistentes también a este antibiótico (Pinos, 2000).

La actividad de levofloxacin frente a entero bacterias es alta, por lo que sería un antibiótico muy útil para el tratamiento de infecciones producidas por cepas productoras de β -lactamasas. Dichas β -lactamasas reducen la actividad *in vitro* de algunas cefalosporinas de tercera generación. No obstante, su actividad frente a estos microorganismos no supera la de las antiguas quinolonas, y en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, la actividad de la levofloxacin es menor que la del ciprofloxacino. La levofloxacin también es activa frente a microorganismos respiratorios atípicos como *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, constituyendo una alternativa a los macrólidos (Pinos, 2000).

Tabla 10. Espectro antimicrobiano *in vitro/ in vivo* de levofloxacin, Ciprofloxacino.

Ciprofloxacino	Levofloxacin	Bacteria
+	+	<i>E. coli</i>
+	+	<i>K. pneumoniae</i>
+	+	<i>E. cloacae</i>
+	+	<i>P. mirabilis</i>
+	+	<i>H. influenzae</i>
+/-	+/-	<i>S. aureus</i> y <i>epidermis</i>
+	+	<i>S. marcescens</i>
+	+	<i>H. pylori</i>
+		<i>S. typhi</i>
+		<i>N. gonorrhoeae</i>
	+	<i>S. pyogenes</i>

Fuente: (Alduenda, 2017, p. 95)

Entre las indicaciones para el uso de quinolonas se encuentran las siguientes; infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas, ITU complicadas, prostatitis bacteriana

crónica, infecciones de transmisión sexual (ITS) e infecciones pélvicas. También se ha documentado su eficacia para el manejo de infecciones cutáneas, osteo-articulares y del tracto gastrointestinal, como quimiopprofilaxis en pacientes neutropénicos, post-quirúrgicos y cirróticos con riesgo de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea. Además, son consideradas como alternativa a los agentes de primera línea para el manejo de infecciones bacterianas del tracto respiratorio, como sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad y bronquitis crónica complicada en pacientes inmunocomprometidos (Álvarez, 2015).

Eficacia y seguridad

En general, las quinolonas son bien toleradas, las reacciones adversas más frecuentes son: efectos sobre el crecimiento articular como la erosión del cartílago articular en crecimiento en las articulaciones que soportan peso y no deben ser administrados en niños y adolescentes menores de 18 años. Efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. Nivel de sistema nervioso central se puede observar que la neurotoxicidad se refleja en mareos, cefalea, inquietud, depresión, insomnio y somnolencia. Excepcionalmente pueden presentarse reacciones psicóticas, alucinaciones y convulsiones (Sánchez, 2004).

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema, prurito, urticaria, exantema, fotosensibilidad y son bastante frecuentes. Alteraciones cardiovasculares como el efecto adverso más importante reportado de las quinolonas es la prolongación del intervalo QT, lo cual puede conllevar a la aparición de arritmias peligrosas y no deben ser administradas en pacientes medicados con antiarrítmicos o con antecedentes de arritmias. No se recomienda su uso en el embarazo por posible riesgo de artropatía. Pasa a la leche materna por lo que no se recomienda su uso en la lactancia (Sánchez, 2004).

Pino (2000), indica que, el efecto fototóxico de las fluoroquinolonas es dosis-dependiente y se ha observado con todos los antibióticos pertenecientes a dicho grupo. Este tipo de efecto se ha relacionado, sobre todo, con el sustituyente en posición 8 del heterociclo, siendo un halógeno el que tiene mayor potencial fototóxico. El levofloxacin no tiene un halógeno en esta posición, con lo que su efecto fototóxico es mínimo. Otro tipo de reacciones

dermatológicas, bastante infrecuentes (0,1-1%), que puede producir el levofloxacino son: rash, prurito o eritema.

Interacciones

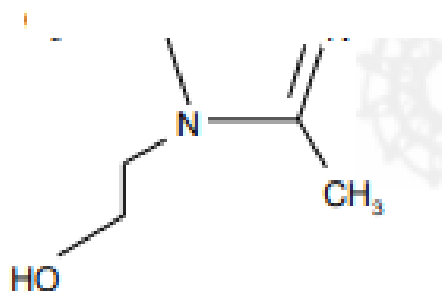
La concentración sérica de las quinolonas puede disminuir en 25-90 %, cuando entre las 2-4 h de su administración oral se ingieren productos que contienen sucralfato o sales de calcio, aluminio, magnesio, hierro o cinc, como las que se hayan en antiácidos, suplementos nutricionales o suplementos minerales. La presencia de otros medicamentos puede alterar el perfil sérico de las quinolonas, tal es el caso de los bloqueadores H₂, que retrasan la absorción, y la metoclopramida, que eleva precozmente los niveles máximos de ciprofloxacino. La eliminación metabólica de enoxacino se inhibe y aumentan sus niveles séricos si se administra junto con teofilina. Algo similar ocurre con ciprofloxacino y teofilina o cafeína, llegando a causar toxicidad del sistema nervioso central (Brugueras et al, 2005).

También, las quinolonas pueden incrementar el efecto anticoagulante de la warfarina y el riesgo de convulsiones y de estimulación del sistema nervioso central al usarse concomitantemente con antiinflamatorios no esteroideos, así como hipoglucemia y/o hiperglucemia, al usarse con antidiabéticos orales o con insulina. Levofloxacina no parece producir ningún efecto inhibitor sobre el sistema enzimático P450 (Pinos, 2000).

Metronidazol

El metronidazol es un compuesto 5-nitroimidazol introducido en el año 1959 como un agente antiparasitario para el tratamiento de tricomonas, giardia y entamoeba. Además de ser útil en algunas infecciones parasitarias, es un antibiótico con gran actividad bactericida frente a un gran número de bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. Además del metronidazol se han desarrollado otros 5-nitroimidazólicos de características farmacocinéticas y antimicrobianas similares. El tinidazol y el ornidazol son los más conocidos, aunque existen otros menos usados como el nimorazol, carnidazol o el secnidazol. Todos son derivados heterocíclicos con un núcleo de cinco átomos y un radical NO₂ (Sánchez, 2004).

Figura 16. Estructura de metronidazol.



Fuente: (Bendesky y Menéndez, 2001)

El metronidazol (MTZ) se desarrolló con el propósito de combatir infecciones por *Trichomonas vaginalis*. Poco después su uso se amplió para combatir las infecciones provocadas por otros protozoarios como *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*. Hoy, el metronidazol también es considerado uno de los medicamentos más eficaces para combatir las infecciones por bacterias anaerobias, tanto gram negativas como positivas, destacando la infección por *Helicobacter pylori* (Bendesky y Menéndez, 2001).

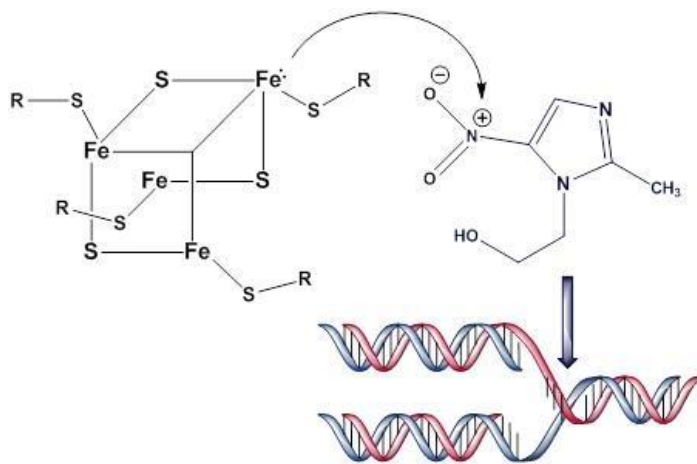
Mecanismo de acción

El metronidazol ejerce su acción antibacteriana y antiparasitaria por desestructuración del ADN. Al ingresar a la célula mediante difusión pasiva es químicamente reducido por proteínas del metabolismo anaerobio, exclusivas de algunos parásitos y de bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. El metronidazol reducido produce pérdida de la estructura helicoidal del ADN, ruptura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular, generando compuestos tóxicos para la célula (Sánchez, 2004).

Esto se da mediante la acción de proteínas transportadoras de electrones como la piruvato: ferredoxina oxidoreductasa o flavodoxina localizadas en el interior del parásito/bacteria, las cuales llevan a cabo la reducción del grupo nitro del MTZ que resulta en la formación de N-(2-hidroxietil) del ácido oxámico y de acetamida. El MTZ daña a las células al formar aductos con las proteínas y los ácidos nucleicos. El MTZ puede ser administrado por vía oral, intravenosa, tópica, vaginal y rectal, aunque la más empleada

clínicamente es la oral. Las dosis orales del fármaco (250 o 500 mg por lo general) son rápidamente absorbidas y distribuidas a la casi totalidad del organismo (Bendesky y Menéndez, 2001).

Figura 17. Mecanismo de acción de metronidazol.



Fuente: (Tricas, 2017)

La absorción es excelente, presentando una biodisponibilidad de $\pm 90\%$ por vía oral. Tanto la administración oral como intravenosa del MTZ son ampliamente distribuidas en los tejidos y fluidos del organismo, debido en gran parte a que su unión a proteínas séricas o plasmáticas es relativamente baja ($< 20\%$). En los mamíferos incluyendo al humano, la principal vía de biotransformación del MTZ es el metabolismo oxidativo. Las principales modificaciones que se dan en la estructura química del MTZ son sobre sus cadenas alifáticas, involucrando reacciones de las llamadas de fase I. Es principalmente excretado por vía renal, en forma de sus metabolitos y en menor grado como su forma parental, los valores medios de eliminación varían entre 6 y 12 horas en individuos sanos (Bendesky y Menéndez, 2001).

Mecanismo de resistencia

El tipo más común de resistencia reportada en *H. pylori* es al metronidazol, que ha sido investigado en varios países en vías de desarrollo y los países desarrollados. En Europa, la resistencia oscila entre en 6% y 40%, pero en África puede ser hasta de un 80% y, en Colombia puede llegar a un 86%. Esta resistencia puede deberse a la utilización indiscriminada de los nitroimidazoles para tratar algunas infecciones parasitarias y trastornos ginecológicos en

poblaciones como la nuestra con una alta tasa de prevalencia (Gómez et al, (2007) citado por Moreno, 2009).

El mecanismo de resistencia adquirida principal es la alteración de las nitrorreductasas, mediante mutaciones en los genes que las codifican (rdxA, frxA, fdxB). También, se han descrito mecanismos de disminución de la permeabilidad de la pared, expresión de bombas de eflujo, incremento de los mecanismos de reparación del ADN e incremento de los sistemas “scavenger” de radicales libres. La resistencia de *H. pylori* al MTZ tiene la particularidad de que se puede superar, al menos parcialmente, utilizando dosis altas del fármaco, duraciones prolongadas y formando parte de terapias cuádruples (Santamaría, 2018).

Además, las concentraciones excesivas de metronidazol incrementan la expresión de genes responsables de la síntesis de proteínas de la membrana externa (TolC), homólogas a las bombas de eflujo, específicamente las RND (resistance nodulation cell division). Esta podría ser la causa de resistencia al metronidazol en algunas cepas de *H. pylori* aisladas. Es posible la aparición de cepas que tengan resistencia a ambos antibióticos; de forma primaria, es poco frecuente, pero las probabilidades aumentan (hasta en un 50%) tras el fracaso de terapias que contengan metronidazol y claritromicina (López, 2018).

Espectro bacteriano

Su espectro de actividad está limitado a protozoarios, bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. Entre los anaerobios incluye: *Bacteroides*, entre ellos, el *B. fragilis*, *Fusobacterium sp.*, *Veillonella sp.*, *Clostridium sp.* (*C. difficile* y *C. perfringens*). Entre las microaerófilas es muy activa frente a *Gardnerella vaginalis* y *H. pylori*. Los parásitos incluye: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *T. vaginalis* y *Balantidium coli*. La evaluación del papel del MTZ en la terapia para la EUP ha sido complicada debido a las numerosas combinaciones de antibióticos, antagonistas del receptor de histamina H2 e inhibidores de la bomba de protones usados para combatir infecciones por *H. pylori*. En estos casos se necesita terapia de combinación debido a problemas de resistencia (Sánchez, 2004).

Tabla 11. Microorganismos susceptibles a Metronidazol.

Organismo
Protozoarios
<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Giardia lamblia</i>
<i>Entamoeba histolytica</i>
Anaerobios
Gram-negativos
<i>Bacteroides fragilis</i>
Otros <i>Bacteroides</i> spp.
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Actinobacillus</i> spp.
<i>Campylobacter fetus</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Gardenerella vaginalis</i>
Anaerobios
Gram-positivos
<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Clostridium perfringes</i>
<i>Clostridium difficile</i>

Fuente: (Bendesky y Menéndez, 2001)

El metronidazol es eficaz en el tratamiento de la mayoría de infecciones por anaerobios. Es útil en combinación con aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones polimicrobianas de tejidos blandos e infecciones mixtas aerobias-anaerobias intrabdominales y pélvicas, en el tratamiento de abscesos cerebrales y endocarditis. Es de elección en el tratamiento de la colitis postantibiótica por *C. difficile*. Es uno de los antibióticos más activos en infecciones por *H. pylori*. Es de elección en la vaginosis por *G. vaginalis* y en la tricomoniasis. Está indicado en la giardiasis, amebiasis invasiva e intestinal (Sánchez, 2004).

Eficacia y seguridad

Los efectos adversos del MTZ raramente son lo suficientemente severos como para que causen la suspensión del tratamiento; los más comunes son cefalea, náusea, sequedad de la boca, y sabor metálico; ocasionalmente se presenta vómito, diarrea y dolor abdominal. Se han observado algunos efectos neurotóxicos del MTZ: pueden aparecer mareo, vértigo y muy raramente, encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia. La reversibilidad de estas

neuropatías puede ser lenta o incompleta. El MTZ está contraindicado en pacientes con enfermedad activa del SNC (Bendesky y Menéndez, 2001).

La dosis debe ser disminuida en pacientes con enfermedad obstructiva del hígado o disfunción hepática, o disfunción renal severa. También se ha reportado pancreatitis aguda concomitante al tratamiento con MTZ. Puede producir reacciones tipo disulfiran cuando se administra a pacientes alcohólicos. La dosis habitual de metronidazol es de 500 mg, cada 12 horas, sea vía oral o intravenosa. En niños, la dosis va de 15 a 50 mg/ kg/día, oral o intravenosa, sin superar los 750 mg/día (Sánchez, 2004).

Dada la facilidad que tiene el MTZ de atravesar la barrera placentaria, este medicamento presenta un potencial teratogénico y embriotóxico en ratones, ratas, conejos. En humanos se ha mostrado que a dosis terapéuticas de MTZ, este fármaco no presenta aparentemente ningún peligro teratogénico serio. De cualquier modo, no se recomienda el tratamiento con MTZ durante el primer trimestre del embarazo. El MTZ es un mutágeno en sistemas bacterianos, produciendo sustitución de pares de bases; sin embargo, su mutagenicidad y actividad clastogénica en mamíferos es controvertida (Bendesky y Menéndez, 2001).

Interacciones

Sánchez (2004), menciona que, el metronidazol inhibe el metabolismo y aumenta los niveles de la warfarina, fenitoína, carbamazepina y ciclosporina. Aumenta la toxicidad de litio, fluoruracilo y cloroquina. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos. Se ha reportado mutagenicidad, tumorigenicidad y carcinogénesis potencial en animales; aunque no en humanos. No se debe usar en el primer trimestre del embarazo, ni a altas dosis y tiempo prolongado.

El MTZ es un inhibidor del CYP2C9 por lo que puede bloquear el metabolismo de los sustratos de esta isoenzima como son la tolbutamida, la S-warfarina, el ibuprofen y el flurbiprofen. Se habla mucho de un efecto antabuse al ingerirse conjuntamente con alcohol; sin embargo, en una revisión reciente de la literatura de 1964 a 1999 realizada por Williams,

no encontró el reporte de tal interacción en las publicaciones de estos años salvo en contadas excepciones (Bendesky y Menéndez, 2001).

Terapias farmacológicas

Durante los últimos años, las recomendaciones respecto al tratamiento de *H. pylori* no han experimentado grandes modificaciones, empleándose regímenes terapéuticos que proporcionen tasas de erradicación superiores al 80%. Los mayores avances se han centrado en la utilización de nuevos fármacos, que han mostrado excelentes resultados en estudios preliminares y que permiten una aproximación más flexible al tratamiento de los pacientes que han presentado dos o más fracasos terapéuticos (Arias, 2008, p.15).

Hasta el momento, no se dispone del esquema ideal para erradicar *H. pylori*. La dificultad para erradicarlo está relacionada con varias circunstancias, tales como múltiples sitios de crecimiento, resistencia a los antibióticos y sub-dosificación, falta de adherencia al tratamiento, e inadecuada supresión de ácido. Los consensos más recientes coinciden en que el tratamiento debe durar 14 días, excepto los que contienen rifabutina, que pueden ser de 10 días. La eficacia mínima exigida es 90% por ITT (intención de tratar). Ningún esquema es 100% eficaz, por lo cual se debe disponer de tratamientos de segunda, tercera línea, y de rescate o salvamento (Otero, 2018).

El aumento progresivo de la resistencia de *H. pylori* a los antimicrobianos ha determinado que, en la actualidad, la eficacia de las terapias triples es de 60-70%, en contraste con 90% o más del pasado. Los esquemas para erradicar el agente patógeno se construyen con los antibióticos clásicos, en diferentes combinaciones y dosis asociados a altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Cuando *H. pylori* se expone a antibióticos que no lo erradican, desarrolla resistencia secundaria a los mismos. En Francia se ha encontrado resistencia primaria a claritromicina, levofloxacina y metronidazol de 22,2, 15,4 y 45,9% respectivamente (Otero, 2018).

Aunque *H. pylori* es susceptible *in vitro* a una gran variedad de fármacos cuando éstos han sido aplicados en la clínica, muchos de ellos no han resultado eficaces en la erradicación. Así, desde el descubrimiento de esta bacteria se han empleado múltiples combinaciones de

uno o más fármacos con resultados muy desiguales. Sin embargo, actualmente tan solo 3 grupos de fármacos resultan ser potencialmente eficaces, utilizados en combinación, frente a *H. pylori*. Los grupos corresponden a inhibidores de la bomba de protones (ej. Omeprazol, Lanzoprazol o Pantoprazol), compuestos de bismuto (ej. Subsalicilato de bismuto y ranitidina-citrato de bismuto) y antibióticos (ej. Amoxicilina, Macrólidos, Nitromidazoles y Tetraciclinas) (Osakideta, (2012), citado por López, 2017).

Los tratamientos eficaces deben cumplir una serie de requerimientos, entre ellos, lograr índices de erradicación superiores al 90%, que los efectos secundarios sean inferiores al 5%, que sean fáciles de cumplir por el paciente, que sean de corta duración y que sean de bajo costo. Hoy, estos requerimientos solo los cumplen tres tipos de combinaciones: las denominadas terapias triples, las cuales están basadas en una combinación de dos antibióticos con un compuesto de bismuto (Triple clásica) o con un inhibidor de la bomba de protones (triple), esta terapia es el estándar de oro para el tratamiento y las pautas cuádruples, que unen un inhibidor de bombas de protones con la triple clásica (Boixeda, (2000), citado por López, 2017).

Moreno (2009) menciona que, existen diferentes esquemas de tratamiento para *H. pylori*. Inicialmente, en el tratamiento se utilizaron terapias duales abandonadas por su tasa de erradicación; la terapia triple clásica que, aunque su tasa de erradicación es de 90%, sus efectos colaterales y la resistencia a MTZ hace que disminuya la erradicación. La terapia triple, desde 1997 fue considerada por el consenso de Maastrich como el *gold standar* para la erradicación del microorganismo. Su esquema básicamente consistente en la administración de dos antibióticos (AMO, CLA o MTZ), por 7 días, más un supresor de la producción de ácido del estómago (IBP) por 4 semanas y, aunque ha resultado muy eficaz, no es tolerado por todos los pacientes y por eso se han implantado varios esquemas de rescate como las terapias cuádruples que incluyen sales de bismuto (p. 42).

Tabla 12. Opciones terapéuticas para erradicar *Helicobacter pylori*.

Terapia	Fármacos	Posología	Duración días
Triple estándar	IBP Claritromicina Amoxicilina ó Metronidazol	Dosis estándar b.i.d. 500 mg b.i.d. 1000 mg b.i.d. ó 500 mg b.i.d.	14
Cuádruple con bismuto **	IBP Bismuto Tetraciclina Metronidazol	Dosis estándar b.i.d. Dosis estándar q.i.d. 500 mg q.i.d. 500 mg q.i.d.	10-14
Secuencial	IBP Amoxicilina } (días 1-5) IBP Claritromicina } (Levofloxacino) (días 6-10) Metronidazol }	Dosis estándar b.i.d. 1000 mg b.i.d. Dosis estándar b.i.d. 500 mg b.i.d. ó (250 mg b.i.d.) 500 mg b.i.d.	10
Concomitante	IBP Claritromicina Amoxicilina Metronidazol	Dosis estándar b.i.d. 500 mg b.i.d. 1000 mg b.i.d. 500 mg b.i.d.	10
Híbrida	IBP Amoxicilina } (días 1-7) IBP Amoxicilina } Claritromicina } (días 8-14) Metronidazol }	Dosis estándar b.i.d. 1000 mg b.i.d. Dosis estándar b.i.d. 1000 mg b.i.d. 500 mg b.i.d. 500 mg b.i.d.	14
Rescate	IBP Levofloxacino Amoxicilina	Dosis estándar b.i.d. 500 mg b.i.d. 1000 mg b.i.d.	10
Triple basada en Rifabutina	IBP Rifabutina Amoxicilina	Dosis estándar b.i.d. 150 mg b.i.d. 1000 mg b.i.d.	14

** Otras terapias con bismuto incluyen IBP, tetraciclina y furazolidona o levofloxacino.
IBP: Inhibidor de la bomba de protones; b.i.d.: 2 veces al día; q.i.d.: cuatro veces al día.

Fuente: (Chang, Hinojosa, Álvarez, 2017)

Tratamiento de primera línea

Es el tratamiento que se da por primera vez. Idealmente debería basarse en pruebas de susceptibilidad, por cultivo o por pruebas moleculares. Cuando se basa en la susceptibilidad a los antibióticos, es superior al empírico, sin embargo, el cultivo y las pruebas moleculares no están disponibles en todas partes y, por lo tanto, lo usual es dar tratamientos empíricos. La elección de una terapia empírica, debería tener en cuenta el patrón de resistencia local a los antibióticos. Cuando la resistencia a claritromicina es menor de 15%, se recomienda utilizar este antibiótico en terapia triple de 14 días. Si es mayor a 15%, se debería adicionar bismuto dos veces al día o reemplazarla por Levofloxacina. Si la resistencia a esta última es mayor al 20%, igualmente se puede adicionar bismuto, para construir una terapia cuádruple (Otero, 2018).

Otero en el 2018 menciona que, “En Colombia la tasa de resistencia a claritromicina es del 20,5% (32), a levofloxacina 27,3% (49) y a metronidazol superior al 80%”

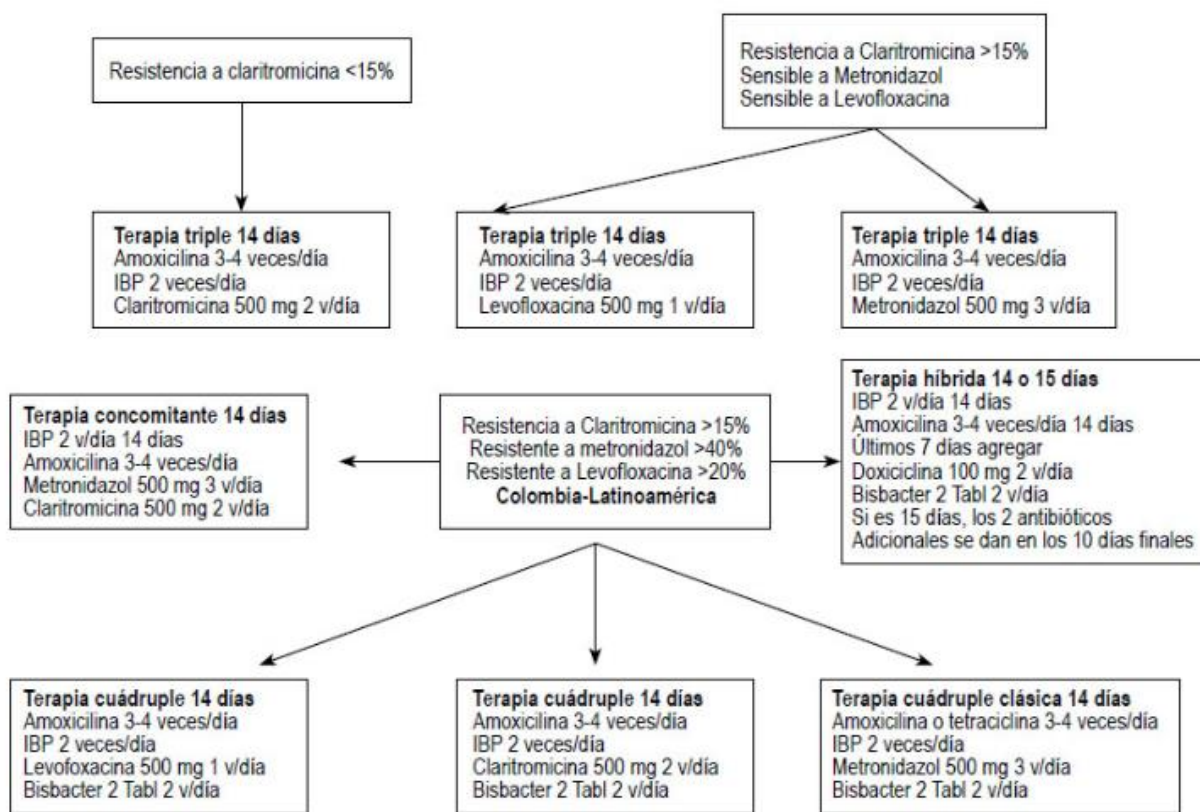
Tabla 13. Terapias de primera línea para erradicar *H. pylori*.

Terapias triples 14 días
 IBP dos veces al día + Amoxicilina 3 o 4 veces al día (500 mg 4 veces/día (850 mg 3 v/día) + Claritromicina 500 mg 2v/día o Levofloxacina 500 mg 1 vez al día o Metronidazol 500 mg 3v/día. Estas terapias estarían indicadas cuando la resistencia a claritromicina, levofloxacina o metronidazol son inferiores a 15, 20 y 40% respectivamente. Si las resistencias son mayores a esas cifras, se recomienda utilizar las siguientes terapias cuádruples.

Terapias cuádruples 14 días
 Triples terapias tradicionales previas (IBP + amoxicilina + claritromicina o metronidazol o levofloxacina) adicionándoles + Bismuto (Subsalicilato de Bismuto 2 tabletas 2 v/día o Subcitrato de Bismuto
Cuádruple clásica: IBP 2 v/día + Bismuto cuatro veces al día, tetraciclina 500 mg 4 v/día + Metronidazol 500 mg 4 v/día. En esta terapia se puede cambiar el metronidazol por furazolidona 100 mg tres veces al día.
 *Pylera®: en una cápsula están empacados: subcitrato de bismuto 140 mg + metronidazol 125 mg + tetraciclina 125 mg). La cuádruple con esta presentación sería una capsula 4 v/día + IBP 2 v/día.
Concomitante o cuádruple sin bismuto: Combinan un IBP con tres antibióticos. La más utilizada es: IBP 2 v/día + Amoxicilina 3-4 v/día + Claritromicina 500 mg 2v/día + Metronidazol 500 mg 3 v/día o tinidazol 500 mg 2 v/día.
Híbrida: primera semana IBP 2 v/día + Amoxicilina y segunda semana IBP + Amoxicilina 3-4 v/día + dos antibióticos (claritromicina 500 mg 2 v/día + Metronidazol 500 mg 3 v/día.
Híbrida Colombia 15 días: Amoxicilina 500 mg 4 v/día + Esomeprazol 40 mg 2 v/día por 15 días. Últimos diez días, Subsalicilato de Bismuto 2 tabletas 2 v/día + Doxiciclina (Vibramicina® 100 mg 2 v/día. Este esquema también se ha evaluado con 14 días en vez de 15 días de duración, adicionando los últimos dos antibióticos (Doxiciclina y Bisbacter) en los últimos siete días.

Terapia Dual
 IBP tres veces al día más amoxicilina 500 mg 4 v/día o 875 mg o 1 gr 3 v/día por 14 días. El IBP convencional se puede cambiar por Vonoprazan 20 mg 2 v/día.

Fuente: (Otero, 2018)

Figura 18. Flujograma sugerido para tratar *H. pylori* en Colombia.

Fuente: (Otero, 2018)

Terapia “secuencial”

Este esquema empezó a utilizarse en Italia, donde se tenía tasas altas de resistencia a claritromicina y metronidazol; esta consiste en administrar cada 12 horas un IBP y amoxicilina 1g durante 5 días, seguido por un esquema triple formado por IBP, claritromicina, y un nitroimidazol (metronidazol o tinidazol) cada 12 horas por otros 5 días. En el año 2013, fue realizado un metaanálisis en Inglaterra, donde se comparó la tasa de erradicación de la terapia secuencial con la triple terapia. La tasa de erradicación con la terapia secuencial tuvo una tasa de erradicación similar a la triple terapia clásica durante 14 días (Quispe, 2018).

Terapia “concomitante”

Este es el esquema más utilizado, combina los IBP con amoxicilina, claritromicina y metronidazol. Es recomendada porque la resistencia dual a claritromicina y metronidazol es infrecuente. Cuando hay resistencia dual, la eficacia disminuye notablemente. La eficacia

global es 88 %-90 %, como se ha comentado, la adición de bismuto a las distintas terapias triples para contrarrestar las resistencias a claritromicina y a levofloxacina ha sido una nueva estrategia que inició en Europa y actualmente es válida y recomendada en la guía colombiana (Muñoz, 2018).

Tratamiento híbrido (secuencial-concomitante)

Se compone de 2 fases de 7 días de duración cada una. En los primeros 7 días: amoxicilina en dosis estándar u optimizadas (3 o 4 veces al día) más IBP 2 veces al día y en la última semana se adicionan 2 antibióticos diferentes, usualmente claritromicina (500 mg) + metronidazol/ tinidazol (500 mg), cada uno 2 veces al día. Su eficacia es del 97 %. Cuando hay resistencia combinada a claritromicina y a metronidazol superior al 9 % (resistencia dual), la eficacia es menor al 90 %. Recientemente, en Colombia se investigó una terapia híbrida de 15 días que logró una eficacia de 94 %. La posología de esta terapia es la siguiente: amoxicilina 500 mg 4 veces/día + esomeprazol 40 mg 2 veces/día 15 días. En los últimos diez días se administra subsalicilato de bismuto 2 tabletas 2 veces/día + doxiciclina (Vibramicina®) 100 mg 2 veces/día (Muñoz, 2018).

Tratamientos de segunda línea y tercera línea

Otero (2018) indica que, cuando fracasa el tratamiento de primera línea, el de segunda línea, se elige con cualquiera de los esquemas que NO tengan los antibióticos utilizados en el inicial. Así mismo, también se eligen los tratamientos de tercera línea. Otras terapias alternas pueden ser la cuádruple clásica, concomitantes o híbridas (prr.19).

Tratamientos de cuarta línea (rescate)

Estos tratamientos son de cuarta línea, cuando tres tratamientos previos han fallado. Los antibióticos para estos esquemas son furazolidona o rifabutina. La furazolidona es un inhibidor de la monoamino oxidasa, altamente eficaz contra diversos microorganismos, es económico, pero disponible en muy pocos países. La dosis recomendada es 100 mg tres veces al día por 14 días. Se utiliza en terapias cuádruples con bismuto (2 a 4 veces al día) con

amoxicilina o tetraciclina más IBP. Hace dos décadas en Colombia, se utilizó este medicamento en terapia cuádruple por 14 días y la tasa de erradicación fue de 86% con amoxicilina y 91% con tetraciclina (Otero, 2018).

La rifabutina tiene excelente actividad *in vitro* contra *H. pylori*. Es un medicamento costoso, no disponible en todas partes. Produce efectos adversos en el 22% de los pacientes tratados, siendo el más temido, la mielotoxicidad (leucopenia y trombocitopenia), por lo cual es necesario un cuadro hemático al final del tratamiento. Este antibiótico, se utiliza, en tratamientos de cuarta o quinta línea. La dosis es 150 mg dos veces al día, y el esquema sería rifabutina 150 mg dos veces/ día, más amoxicilina más IBP por 10 días. Los resultados con terapia de 10 días son superiores a siete días y similar a 14 días. La eficacia como cuarta o quinta línea es 79% pero con la adición de bismuto da un éxito de 96,6%. La rifabutina se decide en pacientes con úlceras pépticas complicadas, linfoma MALT gástrico o antecedente de cáncer gástrico (Otero, 2018).

Terapias con quinolonas

La terapia triple con un IBP, LEV y AMO ha sido el tratamiento de segunda línea de elección durante años gracias a su posología sencilla, la facilidad de acceso a los fármacos que la componen y a una efectividad igual o superior a la de la terapia cuádruple clásica con BIS. Hay evidencia sólida de que este tratamiento administrado durante 10 días logra mejores resultados que en pautas de 7 días. Prolongar el tratamiento hasta 14 días puede eliminar la infección en $\geq 90\%$, siempre que la tasa de resistencia local a LEV sea inferior al 12%. La prevalencia de resistencia a quinolonas en España es del 15% y, esta terapia se utiliza siempre como rescate, hechos que probablemente expliquen que su efectividad no supere el 80% en América latina (Santamaría, 2018).

La optimización de la terapia triple con LEV, mediante la adición de subcitrato de BIS, la extensión del tratamiento a 14 días y el uso de dosis altas de esomeprazol, consigue eliminar la infección en más del 90% de casos. En comparación con la terapia triple con LEV y AMO durante 10 días, la combinación cuádruple aporta una ganancia terapéutica del 10-15%, sin incrementar los efectos adversos. Además, sus resultados son independientes del régimen de primera línea que haya fracasado previamente (terapia triple clásica, cuádruple secuencial o

cuádruple concomitante). Se ha estimado que este esquema mantiene una efectividad $\geq 90\%$, mientras la tasa de resistencia local al LEV sea inferior al 25% 100 (Santamaría, 2018).

Por todo ello, Santamaría (2018) indicó que, “las conferencias de consenso consideran a la terapia cuádruple con esomeprazol, BIS, LEV y AMO una de las alternativas de elección en segunda línea, al mismo nivel que la terapia cuádruple con BIS”

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

El enfoque de esta investigación es cualitativo ya que según Hernández, Fernández y Baptista (2014):

El enfoque cualitativo utiliza la recolección y el análisis de los datos para afirmar la preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación. La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien “circular” en el que la secuencia no siempre es la misma, pues varía con cada estudio” (p.7).

En consecuencia, la investigación se encuentra dentro de la clasificación de revisión bibliográfica, debido a que las variables que se emplean para el desarrollo de la investigación son tomadas de estudios, meta análisis e investigaciones producidas por distintos autores a nivel latinoamericano, de esta manera se interpretan los datos para determinar los resultados que describe la terapia más efectiva y segura para el paciente que presente infección por cepas de tipo CagA.

Diseño metodológico

La investigación comprende dos tipos de diseño, transversal y descriptivo. Según Ruiz (2013), los planteamientos de investigación descriptivos “consisten en la captación del significado de un fenómeno o situación, describiéndolo e interpretándolo exhaustivamente” (p.320).

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014), “los diseños transversales evalúan la relación entre dos o más variables en un mismo grupo de sujetos, sin considerar una de ellas como dependiente de la otra, es decir, sin asumir ninguna secuencia temporal ni relación causa-efecto entre ellas.

Por lo tanto, la investigación sigue un diseño descriptivo debido a que se pretende detallar las diferentes variables, como lo son las distintas tasas de efectividad de las terapias utilizadas en la erradicación de *H. pylori*, así como el análisis de la incidencia de infección de la bacteria y, la interrelación que presenta con patologías gástricas y extragástricas en humanos. Ya que este método científico implica observar y describir el comportamiento, en

este caso de la bacteria ante las terapias utilizadas, sin influir sobre el microorganismo de ninguna manera.

Fuentes de información

Como instrumento de recolección de datos y fuentes de información utilizadas para la realización de esta investigación son en su mayoría artículos que se han obtenido de diferentes bases de datos científicas como, Dialnet, Springer link y refseek, NCBI, PUBMED, Google Académico, Elsevier, Scielo, información solicitada a la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) , Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS), Centro Nacional de Información de Medicamentos (CIMED) así como también revistas, noticias, consensos, protocolos que contienen información de carácter científico y que cumplen con los criterios de inclusión, de los cuales se han recolectado 29 investigaciones entre artículos y otros. De ellos, 28 son investigaciones internacionales y 1 corresponde a publicaciones nacionales.

Tabla 14. Fuentes de información.

<ul style="list-style-type: none"> • 2010. Trespacios, Otero, Mercado. <i>Helicobacter pylori</i> resistance to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in Colombian patients. Colombia 	<p>En este estudio, se evaluó la prevalencia de resistencia primaria de cepas colombianas de <i>H. pylori</i> a metronidazol, claritromicina, amoxicilina. Además, se analizaron los genotipos de <i>vacA</i> y <i>cagA</i> de las cepas aisladas y la correlación entre los marcadores de virulencia y la resistencia a claritromicina, amoxicilina y metronidazol. La resistencia a metronidazol, amoxicilina y claritromicina fue determinada por el método de E-test. Se extrajo el ADN genómico y variantes alélicas de <i>vacA</i> y <i>cagA</i> fueron identificadas por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La resistencia a metronidazol fue de 81,01% (IC 95% 70,3%-88,6%), a amoxicilina de 3,8% (IC 95% 0-8,6%) y a claritromicina de 17,72% (IC 95% 10,37-28,29). No se encontró asociación</p>
--	---

	<p>significativa entre el genotipo de patogenicidad y la resistencia o susceptibilidad a los antimicrobianos cuando los valores de CIM de cada antibiótico se compararon con los diferentes genotipos cagA y vacA. Se encontró una alta tasa de resistencia a los tres principales antibióticos utilizados en la mayoría de los esquemas exitosos de erradicación de la infección, lo cual implica la necesidad de investigar, con prioridad, nuevos esquemas de tratamiento para la erradicación de la infección en Colombia.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2011. Greenberg, Granate. Terapias secuenciales triples de 14 días, concomitantes de 5 días y 10 días para la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en siete sitios latinoamericanos: un ensayo aleatorio. Estados Unidos 	<p>La evidencia de Europa, Asia y América del Norte sugiere que los regímenes estándar de tres fármacos de un inhibidor de la bomba de protones más amoxicilina y claritromicina son significativamente menos efectivos para la erradicación de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> que los concomitantes de 5 días y los cuatro fármacos secuenciales de 10 días. Regímenes que incluyen un nitroimidazol. Estos regímenes de cuatro medicamentos también implican menos dosis de antibióticos que los regímenes de tres medicamentos y, por lo tanto, podrían ser adecuados para programas de erradicación en entornos de bajos recursos. Se han realizado pocos estudios en América Latina, donde la carga de <i>H pylori</i>-asociaciones asociadas es alta. Por lo tanto, se realiza un ensayo aleatorio en América Latina que comparó la efectividad de los regímenes de cuatro medicamentos administrados de manera concomitante o secuencial con la de un régimen estándar de terapia triple de 14 días.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2011. Marquez, Sbardella, Viera. Utilidad del tratamiento secuencial modificado con levofloxacina en la erradicación del 	<p>Introducción: La infección por <i>Helicobacter pylori</i>, está asociada a múltiples complicaciones: gastritis crónica, úlcera gástrica y duodenal, cáncer gástrico y linfoma tipo MALT. Los niveles de erradicación y adherencia</p>

<p><i>Helicobacter Pylori.</i> Venezuela.</p>	<p>con la terapia estándar han declinado progresivamente en los últimos años. La terapia secuencial modificada podría ser una alternativa para mejorar su eficacia y la adherencia al tratamiento en vista de la alta resistencia actual a la claritromicina. Objetivos: Comparar la eficacia de la terapia triple secuencial estándar y la terapia triple secuencial modificada con levofloxacina para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>. Materiales y Métodos: Se estudiaron 140 pacientes con infección por <i>Helicobacter pylori</i> comprobada por biopsia gástrica que fueron asignados en forma aleatorizada en dos grupos de tratamiento: Grupo de terapia secuencial estándar con omeprazol y amoxicilina por 5 días, seguido de omeprazol, claritromicina y metronidazol por 5 días adicionales. Grupo de terapia secuencial modificada con omeprazol y amoxicilina por 5 días, seguido de omeprazol, levofloxacina y metronidazol por 5 días adicionales. La erradicación se confirmó por biopsia gástrica posterior al tratamiento. Se realizó un cuestionario dirigido para evaluar la adherencia y los efectos secundarios en cada grupo. Resultados: Se evaluaron 70 pacientes en cada grupo. La tasa de erradicación y de abandono de tratamiento fue de 80% y 5,71% respectivamente en el grupo de terapia secuencial modificada comparando con 65,71% y 11,42% en el grupo de terapia secuencial estándar, siendo estadísticamente significativas las diferencias en ambos casos ($p < 0,05$). Conclusiones: La terapia secuencial modificada con levofloxacina logra mayores tasas de erradicación y de adherencia al tratamiento del <i>Helicobacter pylori</i> cuando se compara con la terapia secuencial estándar.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2011. Páez, Montañes. ¿Está desplazando la terapia secuencial a la triple terapia 	<p>El objetivo fue determinar la efectividad de la terapia secuencial comparada con la terapia triple estándar para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> en</p>

<p>en la infección por <i>Helicobacter pylori</i>? Argentina</p>	<p>niños. El diseño es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, en una población de niños de ambos sexos, de tres a 18 años, hospitalizados en el departamento de gastroenterología pediátrica con infección por <i>Hp</i> confirmada por test de aliento con urea marcada con C14 (C-UBT) y test rápido de la ureasa mediante biopsia antral. El GT obtuvo 86,5% mientras en el GC68,6% de erradicación. No hubo diferencias significativas en cuanto a incidencia de efectos adversos.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2012. Barahona, Ortiz, Téllez. Pantoprazol, levofloxacina y amoxicilina como tratamiento de primera línea para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> en Guatemala: efectividad en un país en vías de desarrollo. Guatemala 	<p>Objetivo: Determinar la efectividad del tratamiento con IBP, levofloxacina y amoxicilina (IBP-LA) y compararla con la de IBP-CA. Material y métodos: Estudio de cohortes no concurrentes, en donde se analizaron prospectivamente 60 pacientes consecutivos con dispepsia y confirmación histológica de infección por <i>H. pylori</i>, a quienes se administró pantoprazol 40 mg b.i.d, levofloxacina 500 mg diario y amoxicilina 1 g b.i.d. vía oral por 10 días (junio de 2009 a mayo de 2010). La curación se verificó con prueba de aliento Urea-C13. La efectividad del tratamiento se comparó con un grupo control retrospectivo de 84 pacientes consecutivos, que recibieron tratamiento con pantoprazol 40 mg b.i.d. (o dosis equivalente de otro IBP), claritromicina 500 mg b.i.d. y amoxicilina 1 g b.i.d. por 10 a 14 días (años 2005 a 2009). Resultados: La efectividad del tratamiento IBP-LA fue de 85% y 93%, en el análisis por intención de tratamiento y en el análisis por protocolo, respectivamente. La efectividad para el grupo control fue de 42% (p=0.02). Conclusión: La efectividad del tratamiento de primera línea con IBP-LA es elevada y superior a IBPCA. Se requieren más estudios para confirmar estos resultados y determinar si el tratamiento IBP-LA debe considerarse como tratamiento de primera línea, en</p>

	países en vía de desarrollo.
<ul style="list-style-type: none"> 2012. Figueroa, Cortés, Pazos, Bravo. Sensibilidad <i>in vitro</i> a amoxicilina y claritromicina de <i>Helicobacter pylori</i>, obtenido de biopsias gástricas de pacientes en zona de bajo riesgo para cáncer gástrico. Colombia. 	<p>El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de la infección y la sensibilidad antibiótica de <i>H. pylori</i> en biopsias gástricas, mediante pruebas histopatológicas (escala Dixon) y microbiológicas (cultivo en agar sangre con suplemento de antibióticos) se investigó la prevalencia de la infección y la sensibilidad antibiótica de <i>H. pylori</i> de 203 pacientes con gastritis crónica procedentes de Tumaco (Nariño). La prevalencia de la infección para <i>H. pylori</i> con pruebas histopatológicas y microbiológicas es de 88,7 % y 84,7 % respectivamente; la prevalencia de resistencia de <i>H. pylori</i> a amoxicilina y claritromicina y a ambos antibióticos, fue de 20,5 %, 19,8 % y 10,96 %, respectivamente. Los resultados de este estudio indican que es alta la incidencia de <i>H. pylori</i>, resistente a claritromicina y amoxicilina en pacientes de Tumaco con gastritis crónica. También, se encontraron cepas multirresistentes a claritromicina y amoxicilina.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2012. González, Landaverde. Tratamiento para Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> en una población salvadoreña: Terapia Secuencial vs Triple Terapia Convencional. El Salvador. 	<p>Comparar la probabilidad de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> administrando terapia secuencial vs triple terapia convencional como tratamientos de primera línea en una población salvadoreña. El tipo de estudio es ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego con 50 pacientes que pertenecen al universo definido anteriormente, a los cuales se diagnosticó con infección por <i>Helicobacter pylori</i> por medio de estudio histopatológico y/o prueba rápida de ureasa. La erradicación se confirmó por la prueba de antígeno en heces 4-6 semanas posterior a la finalización del tratamiento. En 20/22 (90%) se confirmó la erradicación de <i>H. pylori</i> y 2/20 (10%) resultaron positivos después del</p>

	tratamiento y en 19/23 (82%) se confirmó la erradicación de <i>H. pylori</i> y 4/23 (18%) resultaron positivos aún posterior al tratamiento.
<ul style="list-style-type: none"> • 2013. Castaño, Ruiz, Campuzano. Estudio aleatorizado comparando una primera línea de terapia estándar contra <i>Helicobacter pylori</i> con claritromicina versus levofloxacina por 10 días. Colombia 	<p>El propósito de este estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado es comparar el éxito en la erradicación de dos líneas de terapia triples como son la claritromicina, amoxicilina y omeprazol (CAO) versus levofloxacina, amoxicilina y omeprazol (LAO). Materiales y métodos: Un total de 317 pacientes con diagnóstico por biopsia de infección por <i>H. pylori</i> fueron aleatorizados a dos regímenes de terapia por 10 días: terapia estándar CAO (n= 160) o LAO (n= 157). La erradicación fue evaluada por la prueba de aliento optimizada. Los efectos adversos y la tolerancia también fueron evaluados. Resultados: El análisis por intención de tratar fue: CAO, 68,8% (110/160) y LAO, 84,1% (132/157) p= 0,0021. Por protocolo las tasas de erradicación fueron: CAO, 71,9% (105/146) y LAO, 89,3% (125/140) P=0,0004. Hubo diferencias estadísticas en la efectividad entre los dos grupos de tratamiento. Además, no hubo diferencias en la tolerancia y los efectos adversos entre los dos grupos. Conclusiones: El tratamiento con una terapia estándar con base en levofloxacina para la infección por <i>H. pylori</i> es una mejor alternativa para la erradicación del <i>H. pylori</i> sobre la triple terapia basada en claritromicina en el presente estudio.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2013. Otero. La importancia de cultivar <i>Helicobacter pylori</i>. Colombia 	<p>Determinar localmente el patrón de prevalencia, de resistencia a los diferentes antibióticos, con el fin de investigar esquemas de tratamiento más racionalmente. Al respecto, por ejemplo, con claritromicina y quinolonas hay buena correlación entre la resistencia <i>in vitro</i> y las tasas de erradicación postratamiento, en cambio con metronidazol no sucede así y, además se ha demostrado que la resistencia <i>in vitro</i></p>

	<p>puede ser superada, aumentando la dosis y la duración del tratamiento.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2014. Coapaza. Características clínico-epidemiológicas, anatomopatológicas y eficacia del tratamiento erradicador en pacientes con infección por <i>Helicobacter pylori</i> atendidos en el Hospital Carlos Alcántara Butterfield – Es Salud – Lima durante el periodo 2011 al 2013. Perú 	<p>El Objetivo fue determinar las características clínicoepidemiológicas, anatomopatológicas y la eficacia del tratamiento erradicador en pacientes con infección por <i>Hp</i>. Mediante un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo, que incluye a pacientes con diagnóstico de infección por <i>Hp</i> por Biopsia gástrica durante los años 2011-2013 en el Hospital Carlos Alcántara Butterfield-Lima, se incluyó a 426 pacientes con diagnóstico de Infección por <i>Hp</i>. Siendo más frecuente en el sexo femenino (68.1%) y en el grupo etáreo de 50 a 69 años (47.4%). La enfermedad ulceropéptica presente en el 12%; gastritis crónica en 99.5% y Linfoma de células B en 0.5%. El tratamiento erradicador <i>Hp</i> primer esquema con mayor eficacia es OMA por 10 días, con 87.5% de erradicación. Los resultados del estudio muestran que la prevalencia de infección por <i>Helicobacter pylori</i> es de 44.6%. El tratamiento erradicador de primera línea con niveles óptimos de eficacia son: OMA por 10 días y OCA por 14 días.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2014. Martínez, Consuelo, Lizarazo. Resistencia antibiótica del <i>Helicobacter pylori</i> en América Latina y el Caribe. Colombia. 	<p>El tratamiento de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> 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. Se han desarrollado diversas técnicas para el estudio de la sensibilidad <i>in vitro</i>, pero su utilización en la práctica clínica es difícil de aplicar y costosa. También es importante reconocer que no siempre esta tiene una relación directa con los estudios <i>in vivo</i>, pero pueden contribuir a mejorar los resultados de erradicación. En el presente artículo se revisan los mecanismos de resistencia y los artículos publicados en América</p>

	<p>Latina, sobre resistencia in vitro a los antibióticos más empleados en los esquemas de erradicación. La revisión encontró 35 estudios en Latinoamérica con un total de 3.358 aislados. Las técnicas de sensibilidad empleadas en los estudios de la región fueron E-test 48%, dilución en agar 37% y la difusión en agar 8%. Los estudios presentan bastante heterogeneidad con importantes diferencias entre los países de la región e incluso en estudios realizados en un mismo país. La resistencia in vitro, parametronidazol fue de 65,7%, para amoxicilina de 6,5%, para claritromicina de 14%, para tetraciclina de 8,3%, para levofloxacina de 39% y para furazolidona de 6,9%</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2014. Rezende, Caporossi, do Amaral. Recaída de <i>Helicobacter pylori</i>: ¿cuál es el tratamiento? Brazil 	<p>La erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> (HP) conduce a la cura de la enfermedad de úlcera péptica (DUP) y sus complicaciones. Su tratamiento también se recomienda para úlceras gástricas, linfoma MALT gástrico, después de la resección endoscópica de mucosa en cáncer gástrico temprano, gastritis atrófica y pólipo gástrico. Existen varios esquemas de tratamiento hiperplásico, con tasas de erradicación, alrededor del 80%. Sin embargo, utilizando el método utilizado en la evaluación, su recurrencia puede evaluar alta. En vista de la necesidad de retratamiento, posibles causas como una mala adherencia al tratamiento, reinfección, recrudescimiento y cepas resistentes, especialmente claritromicina. Depende del médico, debido a la importancia de un tratamiento exitoso, acompañar al paciente en todas las etapas involucradas en el objetivo de erradicar el <i>Hp</i>.</p>
<p>2014. Sierra, Forero, Rey. Tratamiento ideal del <i>Helicobacter pylori</i>: una revisión sistemática.</p>	<p>Se realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia de las terapias actuales de primera y</p>

México	<p>segunda línea en la infección por <i>Helicobacter pylori</i>, mediante motores de búsqueda electrónica (PUBMED, EMBASE, MEDLINE). Se evaluaron 43 ensayos clínicos (n = 8,123), que incluyen terapias triples, cuádruples y secuenciales, de primera y segunda línea. Las tasas de erradicación de la terapia triple estándar son inaceptables ($\leq 80\%$) en países donde el <i>H. pylori</i> presenta alta resistencia a claritromicina y metronidazol. Un tiempo mayor a 7 días no mejora la eficacia de la triple terapia estándar. No se observaron diferencias entre las tasas de erradicación de la terapia cuádruple con bismuto y la triple terapia estándar. Aunque las terapias secuencial y concomitante son regímenes igualmente exitosos, la terapia triple con levofloxacino ofrece los mejores resultados como primera y segunda línea, pero la resistencia a quinolonas puede disminuir su eficacia. La triple terapia con levofloxacino, la secuencia y la concomitante fueron superiores al esquema triple estándar como el régimen de primera línea.</p>
2014. Torrico, Claros, Valdez. Terapia secuencial para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> : ¿superior a la triple terapia estándar? Bolivia	<p>Objetivos: establecer la eficacia de la terapia secuencial como tratamiento primario para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> en comparación con la triple terapia estándar. Métodos: estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, basado en población, incluyéndose pacientes mayores de 15 años que acuden a consulta externa de Gastroenterología del Hospital Obrero Nro. 2 (Cochabamba, Bolivia) de junio a diciembre del 2013. Se definieron dos brazos de estudio: Triple terapia estándar (Omeprazol, Claritromicina, Amoxicilina durante 10 días) y Terapia secuencial (Omeprazol y Amoxicilina por 5 días, seguido de Omeprazol, Claritromicina y Tinidazol por 5 días). Resultados: se incluyeron en</p>

	<p>el análisis 200 pacientes. Existió un claro predominio del sexo femenino y edad mayor a 40 años entre los afectados. El porcentaje de erradicación fue del 36% en grupo de terapia estándar y 80% en la terapia secuencial (valor $p < 0,001$), con una diferencia absoluta del 44% a favor de la terapia secuencial. Conclusiones: la terapia secuencial fue superior a la triple terapia estándar para la erradicación de <i>helicobacter pylori</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2015. Acosta, Puerta, Reyes Erradicación de helicobacter pylori con terapia triple de inhibidor de bomba de protones, claritromicina y amoxicilina. Colombia 	<p>Determinar la tasa de erradicación de infección por <i>H. pylori</i> en pacientes con enfermedad ácido-péptica del Hospital Militar Central con terapia triple estándar (Claritromicina-Amoxicilina-Omeprazol). Metodología: Estudio descriptivo retrospectivo en pacientes adultos con enfermedad ácido-péptica atendidos en Gastroenterología del Hospital Militar Central tratados con terapia triple durante enero – junio 2015. A partir de los registros de historias clínicas, endoscopia de vía digestiva superior e histopatología, se seleccionaron los pacientes con enfermedad ácido-péptica e infección por <i>H. pylori</i> Resultados: 699 pacientes elegibles, se descartaron 568, 131 ingresaron al estudio. 50% de los pacientes es menor de 47 años, edad máxima de 88 años. 38.9% (n: 51) son mujeres y 61.1% (n: 80) son hombres. El tratamiento se administró por 10 días en 60% (n: 79). El cumplimiento del tratamiento fue 99%. 45% (n: 57) de los pacientes presentaron efectos adversos, 30% fueron gastrointestinales, 9,2% cefalea, 2,3% alteraciones del gusto. Los pacientes tratados 7 días, 38,5% presentan efectos adversos versus 49% de los tratados 10 días. La erradicación de <i>H. pylori</i> fue 60%. La tasa de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> en este estudio es baja, sin embargo concuerda con datos de estudios nacionales realizados hasta el momento al respecto; encontrándose tasas</p>

	<p>de erradicación alrededor del 60%, convirtiéndose este tratamiento en ineficiente con una relación costo beneficio baja; por tanto se debe considerar modificar las guías de manejo institucionales y definir nuevos esquemas de tratamiento ya recomendados por la Sociedad Colombiana de Gastroenterología. Un meta-análisis que evaluó la incidencia de efectos adversos con quinolonas, identificó una menor frecuencia de estos con esa terapia en comparación con el grupo control, lo que nos lleva a considerar las terapias basadas en quinolonas como alternativa de terapia de primera línea.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2016. Marval, Brito, Mora. Terapia convencional y secuencial en el tratamiento de <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes del estado Carabobo, Venezuela 	<p>Introducción: la tendencia mundial, especialmente en países suramericanos, es al incremento de la casuística de morbilidad por <i>Helicobacter pylori</i> que causa gastritis crónica tan severas que abonan el terreno para el desarrollo de neoplasias, a esta situación desfavorable para la población se suma el aumento de reportes no concluyente sobre eficacia de la terapia convencional y secuencial, principales opciones para tratar esta bacteria.</p> <p>Objetivo: determinar en una muestra de la población venezolana, la eficacia de la terapia secuencial y estándar en el tratamiento de <i>Helicobacter pylori</i>.</p> <p>Método: se realizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo, basado en la revisión de registros clínicos. La muestra estuvo constituida por 84 individuos con diagnóstico de infección con esta bacteria, en quienes se determinó género, diagnóstico de infección, terapia utilizada y diagnóstico pos-tratamiento.</p> <p>Resultados: el 67,9% de los pacientes no tuvo infección post tratamiento, de estos el 50,9% habían recibido terapia estándar y 49,1% secuencial, sin diferencias significativas entre ambas.</p> <p>Conclusiones: en la muestra estudiada la terapia estándar y secuencial resultaron</p>

	<p>igualmente efectivas y en moderada proporción en el tratamiento de la infección por este microorganismo. Este trabajo constituye el primero realizado en población venezolana</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2016. Salas. Actualización de manejo infección por <i>Helicobacter pylori</i> en atención primaria. Costa Rica 	<p>Recientemente se discutieron y revisaron las guías de manejo en atención primaria de casos sospechosos –dispepsia funcional y signos de alarma– y confirmados de infección por <i>H. pylori</i>, las cuales fueron publicadas hacia finales de 2015. A continuación se presenta un resumen de las principales conclusiones de dichas guías, donde destacan las indicaciones de la endoscopia alta digestiva, pruebas diagnósticas recomendadas, uso de inhibidores de bomba de protones, indicación del protocolo de erradicación, entre otros.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2017. Chang, Hinojosa, Álvarez. Tratamiento de la úlcera péptica asociada a <i>Helicobacter pylori</i>. Una perspectiva desde los productos naturales. México 	<p>El uso de fármacos dirigidos a la erradicación de <i>H. pylori</i>, en combinación con medicamentos anti-secretores del ácido gástrico, constituyen la base del tratamiento de las úlceras provocadas por esta bacteria. Sin embargo, a pesar de las terapias disponibles, estas pueden fallar debido principalmente a la resistencia a los antibióticos y al desapego de los pacientes al tratamiento. Los productos naturales y en particular algunas plantas medicinales, constituyen excelentes fuentes de compuestos para el desarrollo de nuevos tratamientos y/o tienen el potencial de ser usados como terapias integrales en el manejo de las úlceras, con la ventaja de ser mejor tolerados y económicamente más accesibles entre la población. Tal es el caso del extracto metanólico de la corteza de <i>Cyrtocarpa procera</i>, el cual ha mostrado tener efecto antiinflamatorio, gastroprotector y resolutorio de la úlcera gástrica en modelos animales, además de su actividad antibiótica <i>in vitro</i> contra <i>H. pylori</i>. Por eso, este extracto es un candidato prometedor en el tratamiento de</p>

	las úlceras gástricas de cualquier etiología.
<ul style="list-style-type: none"> • 2017. Reyes, Guzmán, Pacheco. Susceptibilidad antibiótica de <i>Helicobacter pylori</i>: un estudio de prevalencia en pacientes con dispepsia en Quito-Ecuador. 	<p>En este estudio se determinó la susceptibilidad a cinco antibióticos utilizados en la terapia de erradicación de <i>H. pylori</i> aislado de una población adulta con dispepsia recurrente en Quito-Ecuador. Se tomaron biopsias de cuerpo y fondo gástrico de 210 pacientes con dispepsia, mediante cultivo se recuperaron los aislados de <i>H. pylori</i> identificado mediante pruebas bioquímicas. La susceptibilidad al metronidazol, claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y levofloxacina se realizó por concentración mínima inhibitoria (CMI). Se recuperaron 89 aislados de <i>H. pylori</i>. Se obtuvo un kappa de 0.9 entre el cultivo y el estudio histopatológico. El porcentaje de cepas con resistencia antibiótica fue: metronidazol (63 %), claritromicina (66 %), amoxicilina (43%), tetraciclina (36%) y levofloxacina (54%). Estos hallazgos demuestran la alta resistencia a los antibióticos usados para la erradicación de <i>H. pylori</i>, varios factores como consumo indiscriminado de antibióticos, terapia previa, etc. podrían estar involucrados.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2017. Villavicencio. Eficacia de la terapia triple y cuádruple en la erradicación de <i>H. pylori</i> en relación con la duración del tratamiento y descripción de la resistencia global a claritromicina, amoxicilina, metronidazol, tetraciclina, levofloxacina. Ecuador 	<p><i>Helicobacter pylori</i> es una bacteria gramnegativa que infecta a más del 50 % de la población mundial. Su erradicación sigue siendo un reto, sobre todo por el aumento significativo de la prevalencia de la resistencia a los antibióticos como causa fundamental de fracaso terapéutico. Aunque el protocolo ideal de tratamiento no ha sido bien definido, se considera que el umbral de respuesta a la terapia de erradicación no debe ser inferior al 80 %. Es por esto que el presente estudio tiene como objetivo revisar literatura a nivel mundial desde el año 2010 al 2015, para evaluar la eficacia de la terapia triple y cuádruple para la erradicación del <i>H. pylori</i> en relación a la duración del</p>

	tratamiento y la resistencia de la prevalencia a los principales antimicrobianos.
<ul style="list-style-type: none"> • 2018. Muñoz, Otero, Gómez. <i>Helicobacter pylori</i>: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación? Colombia 	<p>El objetivo del presente trabajo es revisar los aspectos generales de la infección por <i>H. pylori</i>, los aspectos básicos de los componentes de las terapias de erradicación, la nomenclatura de los distintos tratamientos, las características generales de los antibióticos y, finalmente, los tratamientos recomendados con base en las publicaciones recientes más importantes.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2018. Sosa, Socorro. Efectividad de la terapia triple según esquema por 14 días en la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes del servicio de gastroenterología del hospital III salud José Cayetano Heredia - Piura, enero - diciembre 2017. Perú 	<p>Determinar la efectividad de la terapia triple según esquema por 14 días en la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital III de salud José Cayetano Heredia. Mediante un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de fuente de información secundaria, de corte transversal. La población de estudio estuvo constituida por 1910 pacientes, de los cuales 1830 se excluyeron y 80 cumplieron con los criterios de inclusión. Estos pacientes fueron atendidos en el Servicio de Gastroenterología. Resultados: la incidencia de infección por <i>Helicobacter Pylori</i> fue de 41.36%. La infección es más frecuente en el sexo femenino con un 62.5% comparado con el sexo masculino que fue 37.5%. La infección es más frecuente en el rango de edad de 40-49 años (25% del total). La edad promedio fue de 52.44 años, con una desviación estándar de 13,39. La tasa de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> fue de 83.6% (51 de 61 pacientes). Conclusión: la efectividad de la terapia triple (omeprazol, claritromicina y amoxicilina) por 14 días fue de 83.6%; sin embargo, no se comprobó que la</p>

	<p>terapia triple por 14 días sea mejor en la eliminación de <i>Helicobacter pylori</i> que las otras terapias administradas</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2018. Uribe. Acosta. Arias Jaramillo. Betancur. Pérez. Prevalencia genotípica de cagA y vacA en aislamientos de <i>Helicobacter pylori</i> de pacientes colombianos. Colombia. 	<p>Objetivo: Determinar la prevalencia del gen cagA y las variantes alélicas del gen vacA en cepas de <i>H. pylori</i> aisladas de pacientes colombianos. Métodos: Se incluyeron 72 pacientes que fueron remitidos a endoscopia a la Clínica San Marcel de la ciudad de Manizales, Colombia, durante el segundo semestre del año 2015, a quienes se les tomó una biopsia de antro y una de cuerpo gástrico para cultivo microbiológico y posterior estudio molecular. La extracción de ADN bacteriano se realizó por el método descrito por Valentine. La identificación de los factores de virulencia cagA y vacA se efectuó por reacción en cadena de la polimerasa convencional, empleando iniciadores específicos para cada uno de ellos. Resultados: Se obtuvo aislamientos de <i>Helicobacter pylori</i> de 16 pacientes, de los cuales se identificaron cepas cagA positivas y las variantes alélicas s1 y s2 asociadas al gen vacA. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico endoscópico y los factores de virulencia de los genes cagA y vacA. Conclusiones: Hubo una prevalencia del 50 % de cagA+ y una frecuencia 68,8 % para las variantes alélicas VacAs1m1 en los aislamientos de <i>H. pylori</i> obtenidos de las biopsias gástricas, lo que denota que factores diferentes y que complementan la virulencia bacteriana se asocian a la presentación de condiciones gastrointestinales, con implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2018. Vilchez Lagarde, Baez, Molina. <i>Helicobacter Pylori</i>: Resistencia a la claritromicina. México 	<p>En este artículo se expondrán las características de la bacteria, su diagnóstico, vías de transmisión, su mecanismo de acción y los tratamientos utilizados ante una infección por <i>Helicobacter Pylori</i>; además de la</p>

	resistencia desarrollada por la bacteria hacia los antibióticos, principalmente la claritromicina
<ul style="list-style-type: none"> • 2019. Guevara, Quevedo, González, Romero, López. Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> en México con un esquema basado en levofloxacina versus la triple terapia estándar: resultados de un estudio clínico de fase iiib, abierto, aleatorizado, de no inferioridad. México 	<p>El estudio se basó en evaluar la eficacia y la seguridad de 2 regímenes de triple terapia durante 10 días para la erradicación de <i>H. pylori</i>. Se comparó claritromicina 500 mg, lansoprazol 30 mg y amoxicilina 1 g, 2 veces al día (terapia triple estándar o CLA, grupo 1) vs. Pantoprazol 80 mg, levofloxacina 500 mg y 500 mg de azitromicina, 1 vez al día (PLA, grupo 2). Los 2 regímenes fueron comparados en pacientes previamente no tratados. La erradicación se verificó con pruebas de aliento con C-urea. Las biopsias gástricas se analizaron para resistencia a claritromicina por hibridación fluorescente in situ, anterior a la administración de cualquier antibiótico. De los 227 sujetos positivos a <i>H. pylori</i> que fueron aleatorizados, finalmente se analizaron 194 por protocolo solamente. La tasa de erradicación del grupo 2 fue del 63%, no inferior a la tasa de erradicación del grupo 1 del 58.5%. La erradicación de <i>H. pylori</i> en primera línea con terapia combinada de pantoprazol/levofloxacina/azitromicina resulta tan efectiva como con la terapia triple estándar, aunque con mejor tolerabilidad y una dosificación más fácil. La resistencia a la claritromicina debe considerarse en los tratamientos de erradicación del <i>H. pylori</i>.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2019. Maldonado, Malena, Macas, Torres. Tratamiento del <i>Helicobacter pylori</i>. Ecuador 	<p>El <i>H. pylori</i> es un microorganismo en forma de espiral que se ha adaptado a crecer en un medio ácido. En los países en desarrollo, suele provocar infecciones crónicas que, habitualmente, se adquieren durante la infancia. Es considerado el causante de enfermedades gastrointestinales en el hombre, tales</p>

	<p>como la gastritis crónica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, adenocarcinoma de la parte distal del estómago y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa gástrica. Esta investigación de diseño documental, se enfoca en la metodología de revisión a fin de encontrar referencias bibliográficas vigentes, en lo posible, respecto a la infección por <i>Helicobacter pylori</i> de manera general, prestando especial atención a su tratamiento o manejo. En efecto, los resultados obtenidos permitieron alcanzar el objetivo planteado, ya que pudo constatar la existencia de material científico académico suficiente que facilita la comprensión de este tema. En conclusión, se reconoce que aún para la salud pública, <i>el H. pylori</i> es considerado un patógeno de suma importancia y que sería irresponsable no reconocer, de hecho, en el futuro, el riesgo de desarrollar cáncer en el estómago, precisamente se deberá en gran medida a la infección por <i>H pylori</i>. Así mismo, entre los especialistas parece haber una concordancia generalizada respecto a que, para que el tratamiento escogido en cada caso de esta difícil enfermedad tienda al logro de una tasa acumulada de éxito lo más próxima al 100%, es necesario que a nivel local se experimente y compruebe cuáles serían las terapias sucesivas elegibles para tales fines. Sin embargo, no se debe dejar de tener presente que no existe forma infalible de prevenir las infecciones por <i>H pylori</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2019. Paredes, Ballard, Alandia, Alfaro. Terapia de segunda línea para erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>: Un ensayo clínico controlado y randomizado que compara dos esquemas de tratamiento que incluyen Levofloxacino. Chile. 	<p>En pacientes en los que fracasó la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) con triple terapia de primera línea, ¿Es más eficaz la terapia secuencial de 5 días de Esomeprazol y Amoxicilina más 5 días de Levofloxacino y Metronidazol (EALM) respecto a la triple terapia de 10 días de Esomeprazol, Amoxicilina y Levofloxacino (EAL), como tratamiento de segunda línea para la erradicación de</p>

	<p><i>H. pylori</i>? Para responder esta pregunta se analiza el siguiente artículo de investigación: Chuah et al. A Randomized Control Trial Comparing 2 Levofloxacin-Containing Second-Line Therapies for Helicobacter pylori Eradication</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2019. Pizarro, Riquelme. Erradicación de Helicobacter pylori, consideraciones clínicas según la edad. Chile 	<p>La evolución de la infección depende de factores propios de la bacteria (virulencia, toxinas) y de la respuesta inmune del huésped. Los individuos infectados desarrollan principalmente patologías gastrointestinales como gastritis, úlcera péptica y linfoma MALT. La infección por <i>H. pylori</i> es el principal factor de riesgo del cáncer gástrico, por lo que se recomienda su erradicación en caso de haberse detectado mediante test invasivo o no invasivo. En niños, no es recomendable la erradicación a menos que exista una manifestación clínica que lo amerite. Se recomienda su erradicación en adultos sintomáticos y existe controversia respecto a la erradicación masiva en población asintomática, debido al riesgo de desarrollar resistencia antibiótica. El tratamiento se basa en el uso de inhibidores de la bomba de protones asociado a antibióticos, los cuales deben ser escogidos teniendo en cuenta la tasa de resistencia antimicrobiana y disponibilidad local. La resistencia a claritromicina (CLA) y levofloxacino es creciente, por lo que se recomienda el uso de esquemas de cuadriterapia libre de CLA en esquemas de primera línea. Se recomienda confirmar su erradicación con test no invasivos y retratar con esquema de segunda línea con antibióticos no utilizados previamente, asociado a dosis altas de inhibidores de bomba de protones y sales de bismuto</p>

Criterios de inclusión

En esta investigación se utilizarán artículos, revistas, protocolos, entre otros, con un rango de hasta 10 años, comprendiendo el periodo del año 2010 hasta el 2019 en idioma inglés, portugués y español. Se utilizarán aquellos artículos u otras fuentes de información que estén fuera de este periodo y que contengan información valiosa, siempre que se justifique su uso. Por tanto, se utilizará información que contenga palabras específicas como “*Helicobacter pylori*”, “levofloxacino”, “cáncer gástrico”, “cepas CagA”, “Resistencia Bacteriana”, “terapias”, etc. Además, se considerarán documentos que contemplen poblaciones especiales, como niños y adultos mayores. Los protocolos o guías utilizadas deberán estar en idioma español o inglés, deberán ser las más recientes y actualizadas con respecto al abordaje farmacológico de la infección bacteriana.

Criterios de exclusión

No se tomarán en cuenta para esta investigación artículos que se encuentren fuera del periodo de 2010 hasta 2019, que no contemplen la región latinoamericana en estudios clínicos, que estén en otro idioma diferente al inglés, español o portugués y cuyos criterios de búsqueda no correspondan a los anteriormente expuestos en los criterios de inclusión.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

H. pylori posee factores de virulencia que inducen mayor incidencia de patogenicidad, como el gen *vacA* (toxina vacuolizante) y el gen *cagA* (asociado a citotóxica). Dada la importancia de estos factores en el desarrollo de enfermedades gastroduodenales y la prevalencia de reinfecciones en pacientes ya tratados, resulta pertinente analizar la razón por la cual las variaciones alélicas de *vacA* y *CagA* pueden desencadenar una acción más persistente de la bacteria y una mayor progresión clínica de la lesión gástrica, como factor de riesgo para cáncer gástrico (Uribe, Acosta, Jaramillo, 2018).

El consenso de Maastricht IV sobre el uso de macrólidos recomienda que, para el tratamiento empírico de *H. pylori*, se debe tomar en cuenta la prevalencia local, ya que se debe evitar su uso al observar entre el 15%-20% de cepas resistentes y se deben realizar pruebas de susceptibilidad, sin embargo, al ser una técnica compleja, pocos laboratorios lo realizan. Es fundamental determinar los patrones de sensibilidad de los antibióticos más usados en una población en específico, para controlar y resolver la infección por *H. pylori*, lo cual tiene especial trascendencia en zonas de alta prevalencia, dado que constituye una buena herramienta para disminuir las cepas resistentes de *H. pylori* (Figueroa, Cortés, Pazos, Barvo, 2012).

Uribe y sus colaboradores, realizaron un estudio en el 2018, en donde determinaron la prevalencia del gen *cagA* y las variantes alélicas del gen *vacA* en cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes colombianos. La población en estudio fue de 72 pacientes, los cuales asistieron a la Clínica San Marcel de la ciudad de Manizales, Colombia, durante el segundo semestre del año 2015, a quienes se les tomó una biopsia de antro y una de cuerpo gástrico para cultivo microbiológico y posterior estudio molecular. La identificación de los factores de virulencia *cagA* y *vacA* se efectuó por reacción en cadena de la polimerasa convencional.

De los 72 pacientes incluidos en el estudio, 28 pacientes (38,9 %) correspondieron a hombres y 44 pacientes (61,1 %) a mujeres, con un promedio de edad de 43,2 años (rango 18-73 años). Basados en los diagnósticos endoscópicos de los pacientes con aislamiento *de H.*

pylori, se encontró una frecuencia correspondiente a: 18,85 % para gastritis crónica antral, 12,5% para gastritis erosiva antral y gastritis nodular antral y 6,3 % para cada uno de los siguientes diagnósticos: gastritis atrófica con metaplasia intestinal, gastritis verrucosa antral, gastritis atrófica corporoantral y gastropatía antral.

Los resultados obtenidos en este estudio para el gen *cagA* y las variantes alélicas del gen *vacA* fueron las siguientes: *cagA*+ (50 %), *cagA*- (50 %), *vacAs1* (75 %), *vacAs2* (25 %), *vacAm1* (87,5 %) *vacAm2* (12,5 %), estos datos se conciertan con las prevalencias para *cagA* mencionadas por Arévalo en el 2012, las cuales se encuentran en un rango del 43% al 90,5%, según la zona estudiada y la técnica de laboratorio utilizada en Colombia. Sin embargo, y en concordancia con otras investigaciones, no se encontró una asociación significativa entre las cepas *cagA*+ y el diagnóstico establecido de enfermedad, concluyendo así que, la asociación entre el genotipo *cagA* positivo o negativo con las variantes alélicas de *vacA* no muestra relación estadísticamente significativa entre los factores de virulencia de los genes, el diagnóstico endoscópico, e implicaciones terapéuticas.

Asimismo, Trespalacios, Otero y Reyes en el 2010, evaluaron la prevalencia de resistencia primaria de aislados colombianos de *H. pylori* a metronidazol, claritromicina, amoxicilina. Además, los genotipos *vacA* y *cagA* de las cepas aisladas se determinaron y se asociaron para correlacionar los marcadores de virulencia y la resistencia a los antibióticos en 79 aislamientos, el 67% de los pacientes en los que se recuperó el microorganismo eran mujeres y la edad promedio de la muestra total fue de 54 +/- 15 años.

Tabla 15. Proporción de resistencia a claritromicina, amoxicilina y metronidazol en genotipos de *H. Pylori*.

Genotype	Clarithromycin resistance		Amoxicilin resistance		Metronidazole resistance	
	N	% IC95%	n	% IC95%	n	% IC95%
<i>cagA</i> (+) <i>vacAs1m1</i>	5/17	29,4% (7-51)	1/17	5,8% (0-17)	12/17	70,5% (48-92)
<i>cagA</i> (+) <i>vacAs2m2</i>	0/4	-	1/4	25% (0-79)	1/4	25% (0-79)
<i>cagA</i> (+) other <i>vacA</i> subtypes	2/11	18% (0-45)	3/11	27% (0-58)	8/11	72% (46-99)
<i>cagA</i> (-) <i>vacAs2m2</i>	2/11	18% (0-45)	1/11	9% (0-26)	8/11	72% (46-99)
<i>cagA</i> (-) <i>vacAs1/m1</i>	0/5	-	1/5	20% (0-65)	5/5	100% (90-100)
<i>cagA</i> (-) other <i>vacA</i> subtypes	4/12	33% (2-64)	2/12	16% (0-41%)	9/12	75% (46-100)

Fuente: (Trespalacios, Otero y Reyes, 2010)

Como se puede observar en la tabla 16, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre *cagA vacAs1am1* y otros genotipos en términos de resistencias a claritromicina, amoxicilina y metronidazol, lo que coincide con investigaciones similares realizadas en otras partes del mundo. El 25% de los genotipos identificados formaban parte del grupo "más virulento", también muestra las frecuencias relativas del resto de los genotipos de *H. pylori* en los 60 pacientes examinados. En este estudio los autores determinaron que la resistencia primaria al metronidazol fue del 81.01% y que la resistencia primaria a la claritromicina fue del 17.72%. Ambos están por encima de los límites de corte sugeridos por encima de los cuales se debe evitar su uso en la terapia triple como esquema de primera línea.

Estos factores de virulencia y sus variantes alélicas al no estar relacionadas con la resistencia antimicrobiana a los distintos antibióticos utilizados en la práctica clínica, concibe una ventaja al momento de utilizar los distintos esquemas, ya que estos resultados demuestran que una cepa muy virulenta como la cepa CagA se puede tratar con un mismo esquema que una cepa no virulenta siempre y cuando se tengan presentes los valores de resistencia bacteriana local y no sean fármacos a los que la bacteria ya estuvo en contacto anteriormente. Si bien es cierto que las cepas virulentas fomentan una mayor sintomatología que las cepas que no lo son, es importante realizar diagnósticos a los pacientes especialmente a los infantes para descartar la presencia de esta bacteria a una temprana edad, aunque en esta población no se presenta síntomas en la mayoría de los casos es donde principalmente se adquiere la infección.

Agudo en el 2010, realizó un estudio donde su objetivo fue conocer la prevalencia de diferentes genes asociados a virulencia en los diversos aislamientos clínicos mediante amplificación por PCR. Se analizó un total de 118 cepas, la presencia o ausencia del gen *cagA* con la presencia de una determinada combinación alélica fueron comparadas. Este trabajo indica que las cepas *s2m2*, *cagA* negativas son más resistentes a claritromicina que las combinaciones alélicas del gen *vacA s1/m1* o *m2* y *cagA* positivas, coincidiendo con artículos previamente publicados.

Tabla 16. Relación entre el gen *cagA* y la resistencia a claritromicina.

Claritromicina	N	% <i>cagA</i> +
Sensible	75	48.0
Resistente	34	14.7
Indeterminadas	9	33.3

Fuente: (Agudo, 2010)

Como se aprecia en la tabla anterior, el 48% de las cepas *cagA* son sensibles a la claritromicina, mientras que solo el 14.7% de las cepas *cagA* presentan resistencia a este antibiótico, con lo que se confirma lo expuesto por los autores anteriores, los cuales indican que los diferentes mecanismos de virulencia de las cepas *CagA* de *Helicobacter pylori* no propician un aumento de resistencia microbiana con respecto a claritromicina. Por la tanto, se puede decir que la presencia de cepas *cagA* positivas o negativas no necesariamente conllevan a un tratamiento farmacológico distinto, ya que del gen *cagA* no interfiere directamente en la relación fármaco-bacteria.

En la actualidad no existe una terapia ideal para la erradicación del 100 % del *Helicobacter pylori*, ni tampoco la duración óptima del tratamiento. La eficacia, el esquema y la duración del tratamiento varían a nivel mundial y la falla terapéutica puede deberse a varios factores, especialmente a la resistencia a los distintos antibióticos usados en cada terapia, mayormente a claritromicina y metronidazol y al abandono del tratamiento por parte del paciente por terapias muy extensas (Villavicencio, 2017).

González y Landaverde en el 2012 realizaron un ensayo clínico donde comparan la efectividad de erradicación de una terapia secuencial vs una triple terapia convencional en una población de 45 pacientes durante el período de Septiembre a Diciembre de 2011 en Clínica El Carmelo, El Salvador. Las características de los pacientes se muestran a continuación:

Tabla 17. Características de los pacientes en estudio.

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

Fuente: (González y Landaverde, 2012)

El procedimiento para lo anterior fue a través de un sorteo simple utilizando una tómbola que los asignó al grupo A o B. El grupo A recibió 1 tableta de 30 mg de lanzoprazol, 2 tabletas de 500 mg de amoxicilina y 1 tableta de 500 mg de claritromicina; todos administrados cada 12 horas durante 10 días de tratamiento. En tanto que al grupo B se le administró 1 tableta de 30 mg de lanzoprazol y 2 tabletas de 500 mg de amoxicilina cada 12 horas durante 5 días y posteriormente 1 tableta de 30 mg de lanzoprazol, 1 tableta de 500 mg de metronidazol y 1 tableta de 500 mg de claritromicina; todos administrados cada 12 horas durante los últimos 5 días de tratamiento (González y Landaverde, 2012).

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

Estos autores obtuvieron como tasa de erradicación para terapia secuencial de 82% por protocolo, mientras que para la triple terapia convencional obtuvo 90%. La comparación de erradicación entre ambas terapias no mostró una diferencia estadística significativa, estos resultados guardan correlación con el estudio realizado por Marval y sus colaboradores en Venezuela con un total de 84 pacientes durante el periodo del 2005-2013, donde comparan ambas terapias y no obtienen diferencia significativa entre ambos esquemas.

Otro estudio publicado en el 2011 por Greenberg y Granate, en el que se aleatorizaron 1463 participantes de 6 países latinoamericanos (Chile, Colombia, Costa Rica, Honduras, Nicaragua, México), compararon la triple terapia convencional durante 14 días con terapia concomitante por 5 días y terapia secuencial por 10 días, encontrando porcentajes de erradicación por intención de tratar de 82.2%, 73.6% y 76.5% respectivamente. La diferencia entre la triple terapia convencional y terapia secuencial tampoco fue estadísticamente significativa.

Por el contrario, Páez y Montañés en el 2011, consideraron la terapia secuencial como mejor opción ante la terapia triple convencional, con tasas de erradicación de 86,5% y 68,6%, respectivamente, según los resultados obtenidos en su estudio realizado en Argentina, con una muestra de 107 pacientes de ambos sexos, donde los efectos adversos frecuentes fueron dolor abdominal, náuseas, constipación y flatulencias, no hubo diferencia significativa en cuanto a incidencia de los efectos adversos presentados por los pacientes.

Además, Torrico, Claros y Valdez en el 2014, en Bolivia, deseaban establecer la eficacia de la terapia secuencial como tratamiento primario para la erradicación de *Helicobacter pylori* en comparación con la triple terapia estándar mediante un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto. Se definieron dos brazos de estudio: Triple terapia estándar (Omeprazol, Claritromicina, Amoxicilina durante 10 días) y Terapia secuencial (Omeprazol y Amoxicilina por 5 días, seguido de Omeprazol, Claritromicina y Tinidazol por 5 días) en una población de 200 pacientes. El porcentaje de erradicación fue del 36% en grupo de terapia estándar y 80% en la terapia secuencial, con una diferencia absoluta del 44% a favor de la terapia secuencial.

Según lo menciona González y Landaverde en el 2012, el patrón de resistencia a claritromicina constituye el principal determinante en la efectividad de la erradicación de *H. pylori*, con la triple terapia convencional (IBP-amoxicilina-claritromicina). Un mayor éxito en la erradicación con la administración de la triple terapia convencional (IBP-amoxicilina-claritromicina) es esperado, si la prevalencia de resistencia a claritromicina en la población estudiada es baja o nula. Mientras que una alta prevalencia de resistencia a metronidazol en

dicha población, sería una explicación certera del porcentaje de erradicación bajo, resultante de la terapia secuencial comparada con los datos obtenidos en estudios realizados en Europa (p, 55).

Villavicencio en el 2017, indica que la resistencia a claritromicina se considera en la actualidad como el mayor impacto en las fallas terapéuticas, en Latinoamérica se encontraron estudios con resultados bastante heterogéneos con rangos entre 2,0 % y 63,1 % de resistencia microbiana a la claritromicina. Precisamente se podría decir que, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de resistencia a claritromicina es el consumo previo de macrólidos, ya que estos son utilizados en la práctica diaria para usos de infecciones en vías respiratorias altas desde temprana edad.

Lo anteriormente expuesto se puede ver reflejado en el estudio realizado por Guevara y Quevedo en el 2018, en donde la frecuencia de resistencia a la claritromicina va del 4 al 25%, dependiendo del área geográfica y el método de laboratorio empleado para evaluar la resistencia al antibiótico. La frecuencia diferencial encontrada entre las 2 ciudades evaluadas también es sorprendente, en Toluca se observó casi el doble de la frecuencia observada que en la Ciudad de México, como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 18. Resistencia a la claritromicina según la zona de aislamiento.

Sitio	Pacientes reclutados	FISH (+)	% CLAR	Valor de p
Toluca (1)	37	19	50%	
Ciudad de México (3)	157	37	23.5%	0.002 ^a
Total	194	56	28.9%	

Toluca: 1 sitio; Ciudad de México: 3 sitios.
 CLAR: resistencia a la claritromicina; FISH: hibridación fluorescente in situ.
^a valor de p por comparación global entre grupos de ciudades (prueba para igualdad de proporciones con corrección de continuidad).

Fuente: (Guevara y Quevedo, 2018)

Como se puede observar, las causas de estas fluctuaciones en cuanto a resistencia pueden ser atribuidas a los pacientes, como el uso previo de la claritromicina o de otros

macrólidos como la eritromicina, la azitromicina, la josamicina para tratamiento de infecciones respiratorias. Otras regiones, como es el caso de Chile, con una tasa del 2% en la región sur de país y del 20% en el área metropolitana de Santiago, según lo indica Otero en el 2018, hacen aún más difícil la escogencia de una terapia ideal, ya que estas grandes diferencias en cuanto a resistencia bacteriana local y la falta de estudios centralizados sobre esta problemática dificulta el conocimiento exacto de la sensibilidad del microorganismo a tratar, por lo tanto, en la mayoría de los casos no existe una erradicación total.

Una revisión sistemática realizada por Martínez en el 2014 refleja en Latinoamérica 26 estudios para metronidazol, que agrupan 2.263 aislados, en adultos 2.212 y en niños 51. Las publicaciones tienen un amplio rango con porcentajes, entre 97,6% en Colombia y 12,5% en Chile. Dentro de los países y subregiones también hay diferencias notables, en México y Centro América, en tres de cuatro estudios, la prevalencia de la resistencia superó el 50%, en Jamaica 33%, en Brasil fue superior al 50%. En Colombia, el rango de resistencia está entre 97,6% y 82%. En el sur de Latinoamérica las resistencias fueron: en Argentina 38%, Chile 12%, Paraguay 33% y Uruguay 38%.

Zullo y Cols demostraron que la terapia secuencial fue mucho más efectiva que la triple terapia convencional, erradicando cepas resistentes a claritromicina (78% vs 17% respectivamente). Además, la infección fue erradicada en el 96% y 78% de paciente con cepas resistentes a metronidazol respectivamente. Además, ninguno de los dos tratamientos demostró presentar más o menos efectos adversos. La resistencia a claritromicina y/o metronidazol de las cepas aisladas de *H. pylori* produciría disminución del éxito en la erradicación para ambas terapias, aunque con mayor disminución de la efectividad de la triple terapia convencional. (González y Landaverde, 2012). Por lo tanto, se puede afirmar que la efectividad de las terapias a utilizar está directamente relacionada con la resistencia que presenta la bacteria a tratar.

La falta de estudios sobre resistencia bacteriana local en países latinoamericanos es la principal causa de las fallas terapéuticas en la erradicación de *H. pylori* y otros agentes patógenos. Al no saber con veracidad las tasas de resistencia microbiana en las zonas de

estudio, los médicos tratantes acuden a los tratamientos empíricos lo que promueve un aumento de la resistencia bacteriana por la utilización indiscriminada de estos.

En nuestro país según la Universidad de Costa Rica la resistencia a Claritromicina ha aumentado de 9,9% en 1998 al 21,6% al 2018, sin embargo estos datos son inciertos debido a la poca importancia que las autoridades de salud le han dado a esta problemática lo que se traduce a una inexistencia de estudios que revelen las tasas de resistencia de *Helicobacter pylori* ante estos fármacos, no solo para claritromicina si no para los demás antibióticos utilizados en la actualidad. Esto afecta directamente a la población costarricense ya que en muchas ocasiones el tratamiento utilizado no es el más eficaz, lo que con lleva en numerosas ocasiones al uso de terapias de rescate, cuando estas pudieron ser evitadas si desde un inicio se hubiera dado el esquema correcto conociendo la resistencia que la bacteria a tratar posee.

Los altos niveles de resistencia que presentan estos países se han atribuido al consumo excesivo de antibióticos para afecciones como el resfriado y la gripe, y la falta de apoyo institucional para las estrategias de contención de resistencia a los antibióticos. La reducción de la eficacia de las terapias actuales podría mantener las altas tasas de incidencia de cáncer gástrico y otras afecciones como la enfermedad por úlcera péptica, si la resistencia a los medicamentos continúa aumentando a este ritmo.

La tasa global de resistencia del *H. pylori* se ha reportado en un 17,2% (IC95%) para claritromicina y en un 26,7% (IC95%) para metronidazol. La resistencia a múltiples antibióticos es cercana al 10%. Los consensos de expertos proponen utilizar un punto de corte del 15% para la resistencia a claritromicina y del 40% para metronidazol, como límite superior para el uso de terapias que contengan estos medicamentos como base del tratamiento (Martínez, 2014).

Otero (2019) menciona que, el tratamiento empírico con estos antibióticos, sin tener en cuenta la epidemiología local, con frecuencia conduce al fracaso terapéutico. Además, cuando hay resistencia a la claritromicina y al metronidazol, los tratamientos híbridos y concomitantes con esos antibióticos fracasan frecuentemente. En estos casos, la eficacia de los tratamientos triple, secuencial y concomitante, es de ~50 %, <20 % y 50 %, respectivamente. En el informe del consenso Maastricht V/Florence (Maastricht V/Florence Consensus Report) se recomienda

no usar tratamientos secuenciales ni concomitantes, sino cuádruples durante 14 días, en casos de resistencia simultánea a la claritromicina y el metronidazol superior al 15 %, entre estos, están el que combina bismuto y furazolidona, más metronidazol o amoxicilina-tetraciclina, o los tratamientos con rifabutina (tratamiento de rescate), que también son una alternativa.

Pizarro y sus colaboradores en el 2019 indican que en Chile, la recomendación correspondería al uso de esquemas de cuadriterapia libres de CLA, con o sin uso concomitante de sales de bismuto. Actualmente, la tasa de erradicación con triterapia por 14 días es sólo de 63% en Región Metropolitana, en comparación con cuadriterapia concomitante de primera línea (esomeprazol, amoxicilina, CLA, metronidazol por 14 días) de 92% en análisis por protocolo y cuadriterapia de segunda línea con esomeprazol, tetraciclina, metronidazol y subsalicilato de bismuto por 14 días de 85,7%.

A pesar de que numerosos autores y el consenso Maastricht V/Florence recomienda el uso de cuadriterapias por 14 días cuando la resistencia bacteriana sobrepase los límites establecidos, el uso de esta terapia lleva un aumento en el costo del tratamiento, ya que amplía el número de medicamentos a tomar y su dosificación diaria, lo cual impacta directamente los recursos económicos de la CCSS en el caso de Costa Rica, así como al paciente directamente cuando este recurre a clínicas privadas, asimismo terapias donde se incluyan medicamentos no tradicionales como el levofloxacino eleva el costo de la terapia excesivamente, en ocasiones hasta el doble si son medicamentos originales, lo cual llegan a ser terapias no rentables para la mayoría de los pacientes por lo que abandonan en muchas ocasiones el tratamiento y no se da la erradicación bacteriana.

Además, en el mercado se encuentran infinidad de medicamentos originales como genéricos y se conoce que las variaciones en el costo reflejan diferencias significativas de calidad y estas diferencias inciden en la efectividad de la terapia. En el panorama nacional, la diferencia de precios entre un antibiótico original a uno genérico como levofloxacino puede ser de hasta 15.000 colones, esto es una limitante significativa al momento de la escogencia de la terapia más idónea para un paciente en específico en donde el costo de la terapia a utilizar es un pilar importante a tomar en cuenta, así como eficacia y seguridad de la misma.

Lo que paga un consumidor por los medicamentos también es impulsado en parte por los intermediarios del sistema de suministro de medicamentos, cuyo manejo y trato con los laboratorios farmacéuticos contribuye al aumento de los costos de estos. Además al no existir una regulación de precios de medicamentos para el consumidor, a estos afectados no les queda otra opción que adquirir el medicamento que se les hace posible y no el más idóneo para tratar de la mejor manera la patología o en este caso la erradicación total de la bacteria. Lo ideal sería lograr que la prescripción y uso de medicamentos sea más racional y se encuentre al alcance de toda la población, sin embargo sin una regulación de precios esta problemática seguirá en aumento y solo ciertos sectores socioeconómicos tendrán al alcance los mejores fármacos para tratar su enfermedad.

Acosta y sus colaboradores en el 2015, Determinaron la tasa de erradicación de infección por *H. pylori* en pacientes del Hospital Militar Central con enfermedad ácido-péptica, que hayan recibido terapia triple estándar (Claritromicina Amoxicilina- Inhibidor de Bomba de protones), según esquema por 7 o 10 días, mediante un estudio observacional, descriptivo retrospectivo con 131 pacientes. La tasa de erradicación fue de 60,3%, sin diferencia significativa entre los esquemas. Entre los pacientes tratados durante 7 días, el 38,5% presentaron eventos adversos comparados con el 49% de los pacientes que recibieron tratamiento durante 10 días, con predominio gastrointestinal, que, si bien son tolerados por lo pacientes, pueden llegar a influenciar en la no adherencia de este.

Tabla 19. Resistencia de *Helicobacter pylori* en América Latinoamérica según técnica de laboratorio empleada.

Año	País	Técnica	Aislados n=	MTZ %	AMO %	CLAR %	TETRA %	LEVO %	Autor
2011	Chile	E-test	99	12.5	2.3	9.1	0	-	Oth
2010	Colombia	E-test	79	81	3.8	17.7	-	-	Trespalacios
2011	Mexico	E-test	90	19	-	5.5	-	-	Ayala
2008	Colombia	DD	84	97.6	9.5	63.1	85.7	-	Yepes
2010	Brasil	E-test	39	51	0	8	0	23	Lima
2009	Uruguay	E-test	71	36	0	12	0	-	Tomes
2010	Argentina	AD	299	38	0	28	0	-	Vega
2007	Chile	AD	50	45	-	22	45	-	Vallejos

Fuente: (Martínez, 2014)

Las variaciones geográficas en el patrón de resistencia de *H. pylori* a claritromicina y a

metronidazol podrían explicar algunas de estas discrepancias en los resultados de las diferentes terapias comparadas. La resistencia a la claritromicina disminuye fuertemente la efectividad de la terapia triple, por lo que se esperaría un mejor resultado con la terapia triple si la prevalencia de resistencia fuera realmente baja. Por lo que el factor determinante para identificar la mejor terapia a utilizar será con base a los datos de resistencia a antimicrobiana según la zona geográfica y la población a tratar; sin embargo, esta estrategia es limitada en la región latinoamericana, dada la escasez de estudios de resistencia locales, debido a que los cultivos y las pruebas moleculares no están disponibles en todas partes y, por lo tanto, lo usual es recurrir a tratamientos empíricos.

Se debe considerar que para proyectar una erradicación del 100 % para el *H. pylori* es muy importante saber la resistencia o susceptibilidad de la bacteria en cada región donde se va a tratar. La terapia triple convencional sigue perdiendo eficacia en países con cepas resistentes, generalmente a claritromicina, metronidazol, por lo que se debe buscar otras alternativas como el uso de cuadriterapia por 14 días, cuando la tasa de resistencia a claritromicina es mayor al 15%, como lo mencionan en el informe del consenso Maastricht V/Florence y Pizarro en el 2019 en Chile.

La adherencia al tratamiento juega un papel fundamental en la erradicación del *H. pylori*, aunque no ha sido cuantificada en muchos de los ensayos clínicos a nivel latinoamericano. En los estudios se ha observado que la tasa de abandonos está congruente con el número de dosis de medicamentos que toman los pacientes. La frecuencia y gravedad de los efectos adversos también interviene sobre la adherencia, si bien los pacientes tienen un mejor cumplimiento cuando conocen los efectos adversos potenciales y entienden en qué casos estaría justificado abandonar el tratamiento, por lo que es importante discutir con ellos los beneficios y riesgos del tratamiento. De igual forma se ha observado que los medicamentos originales presentan una menor incidencia en cuanto a efectos adversos en comparación con antibióticos genéricos, lo cual impacta directamente la adherencia terapéutica que el paciente lleve a cabo.

Es importante utilizar el esquema en el que se tenga en cuenta que los efectos adversos de los antibióticos sean los mínimos y recurrir al uso de probióticos como coadyuvante para

evitar el abandono del tratamiento y, por ende, el fracaso terapéutico. Asimismo, la facilidad de obtener los antibióticos también es un factor importante para evitar la automedicación y el uso desproporcionado de estos por parte de los pacientes.

El tratamiento con IBP-CA en países desarrollados aún tiene una efectividad relativamente elevada, incluso podría ser superior a la observada con IBP-LA. En regiones en donde la resistencia a claritromicina es alta, como es el caso de Latinoamérica, se han propuesto otras alternativas de tratamiento de primera línea, como la utilización de levofloxacina en sustitución de claritromicina. La tasa de erradicación del *H. pylori* con el esquema IBP-LA, en el análisis por intención a tratar es de alrededor del 90%, que lo convierte en una adecuada alternativa de tratamiento. La evidencia de la efectividad del IBP-LA como tratamiento de primera línea aún es escasa y proviene mayormente de países desarrollados (Barahona y Ortiz, 2012).

Los datos indican que la levofloxacina en conjunto con un macrólido podría ser tan efectiva como la tradicional terapia triple. Los estudios clínicos realizados con terapias triples basadas en quinolonas han reportado tasas de erradicación del 80 al 90.4% después de 10 días, dependiendo de la terapia evaluada. Aunque es cierto que también hay una tendencia al alza en la resistencia a las quinolonas en Latinoamérica, esa tendencia no ha llegado aún al nivel de resistencia a los macrólidos, especialmente a la claritromicina (Guevara y Quevedo, 2018).

Guevara y sus colaboradores evaluaron la eficacia y la seguridad de 2 regímenes de triple terapia durante 10 días para la erradicación de *H. pylori*, se comparó claritromicina 500 mg, lansoprazol 30 mg y amoxicilina 1 g, 2 veces al día (terapia triple estándar o CLA, grupo 1) vs pantoprazol 80 mg, levofloxacina 500 mg y 500 mg de azitromicina, 1 vez al día (PLA, grupo 2), los 2 regímenes fueron comparados en pacientes previamente no tratados entre junio del 2012 y marzo del 2014 en el Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México, mediante un estudio abierto aleatorizado con 194 pacientes, con un rango de edad de 18 a 65 años. La tasa de erradicación fue del 59% en el grupo 1 y el 63% en el grupo 2. Respecto a los efectos adversos, se reportó en un 86% en el grupo 1 y en 65.4% en el grupo 2.

Estos autores indican que la duración del tratamiento es un aspecto importante, un metaanálisis de reportes sobre tratamientos de 7 días versus 10 días han señalado que en comparación con los tratamientos de 7 días, el curso de 10 días mejora la tasa de erradicación en un 4%. En consecuencia, el tratamiento de 10 días permite un tiempo de exposición adecuado para un tratamiento efectivo. En conclusión, la combinación de azitromicina-levofloxacina-pantoprazol fue superior al tratamiento triple tradicional y estuvo asociado con menos efectos adversos que las terapias tradicionales con claritromicina.

Esta cualidad también se visualizó en el estudio aleatorizado realizado por Castaño, Ruíz y Campozano en Colombia, en el 2013, en donde se comparó la terapia triple convencional contra *Helicobacter pylori*, versus levofloxacina por 10 días con una población de 317 pacientes. La tasa de erradicación fue de 68.8% para la terapia convencional, mientras que para la terapia con levofloxacina fue de 84,1%. Concluyendo que la terapia cumplió las metas propuestas en el estudio para erradicar *H. pylori*, como son: efectividad (> 80% de tasa de erradicación) simplicidad (dos veces al día, con excelente adherencia) y seguridad (pocos y leves efectos adversos).

Con respecto a la seguridad, no se encontraron diferencias de efectos adversos entre ambas terapias, el abandono del tratamiento fue similar (14 pacientes) para ambos grupos, los síntomas más frecuentes que presentaron los pacientes fueron, dolor epigástrico, náuseas y vómitos (con sabor metálico en boca), mialgias, diarrea y la presencia de brote cutáneo, sin evidenciarse diferencias significativas entre las dos terapias. Los autores anteriores recomiendan la terapia de primera línea con el esquema LAO para erradicar *H. pylori* en áreas donde la resistencia primaria a la levofloxacina sea menor a 10%.

Otro estudio que obtuvo grandes resultados fue el realizado por Barahona, Ortiz y Téllez en Guatemala, en el 2012, en donde determinaron la efectividad del tratamiento con IBP, levofloxacina y amoxicilina (IBP-LA) y compararla con la de IBP-CA mediante un estudio de cohortes no concurrentes, en donde se analizaron prospectivamente 60 pacientes. A quienes se administró pantoprazol 40 mg b.i.d, levofloxacina 500 mg diario y amoxicilina 1 g b.i.d. vía oral por 10 días (junio de 2009 a mayo de 2010). La curación se verificó con prueba de aliento Urea-C13. La efectividad del tratamiento se comparó con un grupo control

retrospectivo de 84 pacientes consecutivos, que recibieron tratamiento con pantoprazol 40 mg b.i.d. (o dosis equivalente de otro IBP), claritromicina 500 mg b.i.d y amoxicilina 1 g b.i.d. por 10 a 14 días (2005 a 2009).

La efectividad del tratamiento IBP-LA fue de 93% en el análisis por protocolo, mientras que la efectividad para el grupo control fue de 42%. Una limitación de este estudio es el hecho de que no se comparó si la duración de 10 o 14 días de tratamiento tuvo algún impacto en los resultados del grupo control; sin embargo, ambas duraciones son ampliamente recomendadas por expertos. Estos autores según sus resultados afirman que en Guatemala el tratamiento de primera línea con IBP-LA para la erradicación del *H. pylori* es altamente efectivo, bien tolerado y alcanza una efectividad significativamente superior a la observada con el esquema IBP-CA.

Márquez, Sbardella y Viera en el 2011, compararon la eficacia de la terapia triple secuencial estándar y la terapia triple secuencial modificada con levofloxacin, se estudiaron 140 pacientes con infección por *H. pylori*, comprobada por biopsia gástrica que fueron asignados en forma aleatorizada en dos grupos de tratamiento: Grupo de terapia secuencial estándar con omeprazol y amoxicilina por 5 días, seguido de omeprazol, claritromicina y metronidazol por 5 días adicionales. Grupo de terapia secuencial modificada con omeprazol y amoxicilina por 5 días, seguido de omeprazol, levofloxacin y metronidazol por 5 días adicionales. El primer grupo obtuvo una tasa de erradicación del 80%, (terapia secuencial modificada) y 65,7% en el grupo de terapia secuencial estándar, siendo estadísticamente significativas las diferencias en ambos casos.

Se evaluó 140 pacientes y la muestra se clasificó de forma aleatorizada en 2 grupos de 70 pacientes cada uno. El primer grupo a quienes se les inició tratamiento OACM, comprendido por 48 pacientes del sexo masculino y 22 pacientes del femenino, con edad promedio de 39 ± 11.5 años, y el segundo grupo a quienes se les inició tratamiento OALM comprendido por 46 pacientes del sexo masculino y 24 pacientes del sexo femenino, con edad promedio de $44 \pm 13,2$ años.

Tabla 20. Efectos secundarios relacionados a las terapias utilizadas.

Efectos Secundarios	OACM	OALM
Vómitos	6	0
Diarrea	2	0
Boca seca	0	3
Hipotensión postural	0	1

Fuente: (Márquez, Sbardella y Viera, 2011)

En la tabla 16 se refleja el abandono de tratamiento por efectos secundarios en 11,42% (8 pacientes) del grupo OACM con un tiempo promedio de abandono de $3,5 \pm 1$ días, observando en el grupo OALM abandono de tratamiento en 5.71% (4 pacientes), con un tiempo promedio de abandono de $5,1 \pm 0,5$ días, presentando diferencia estadística en el porcentaje de abandono de ambos grupos. Estos resultados obtenidos sobre la seguridad de las terapias guardan relación con lo expuesto por Acosta, Puerta y Reyes en el 2015 en Colombia.

Ellos evaluaron la incidencia de efectos adversos con quinolonas, estos autores identificaron una menor frecuencia de eventos con esta terapia en relación con el grupo control, lo que hace considerar que las terapias basadas en quinolonas podrían ser una alternativa de terapia de primera línea; sin embargo, esta decisión debe estar enmarcada en nuevos estudios de susceptibilidad para definir si verdaderamente estas consideraciones son las más adecuadas para nuestra población.

En Chile, Ballard, Alandia y Alfaro en el 2019, realizaron un ensayo clínico controlado y randomizado que compara dos esquemas de tratamiento que incluyen Levofloxacin. El primer grupo recibió la terapia EALM (Terapia secuencial de 5 días de Esomeprazol 40 mg dos veces al día más Amoxicilina 1 g dos veces al día y luego los 5 días posteriores con Levofloxacin 500 mg una vez al día más Metronidazol 500 mg tres veces al día). El segundo grupo recibió una triterapia EAL (Esomeprazol 40 mg dos veces al día, Amoxicilina 1 g dos veces al día y Levofloxacin 500 mg una vez al día por 10 días).

En este ensayo clínico se comparó dos terapias de segunda línea para la erradicación de *H. pylori*. Ambos contenían Levofloxacin, pero se diferencian en el tiempo de exposición a

este antibiótico. Los autores principalmente quisieron demostrar si existen diferencias significativas en las tasas de erradicación entre la terapia secuencial con uso abreviado de Levofloxacin en contexto de cuadriterapia por 10 días versus triterapia con Levofloxacin. Las tasas de erradicación se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 21. Tasas de erradicación según el esquema utilizado.

	EALM	EAL	P
Intención de tratar	90,2% (74/82)	80,5% (66/82)	0,077
Por protocolo	91,4% (74/81)	81,5% (66/81)	0,067
Eventos adversos	23,5% (19/81)	11,1% (9/81)	0,038
Adherencia	98,8% (80/81)	100% (81/81)	0,316

Fuente: (Ballard, Alandia y Alfaro, 2019)

La terapia EALM mostró una mejor eficacia que la terapia EAL para la erradicación de *H. pylori*, logrando una mejor tasa de erradicación, la adherencia terapéutica no obtuvo una diferencia significativa; sin embargo, los pacientes afirmaron una mayor incidencia en cuanto a efectos secundarios gastrointestinales, los cuales se pueden deber al uso de metronidazol en la terapia LEAM. Es importante considerar que un uso más acortado de quinolonas va a promover menor resistencia bacteriana y, por otra parte, la aplicabilidad de estas terapias se va a ver influenciadas por la resistencia local. Sin embargo, es necesario contar con estudios nacionales y regionales de resistencia a Levofloxacin para poder recomendar estos esquemas.

Ballar y sus colaboradores en el 2019 indican que, “el esquema EALM corresponde a una cuadriterapia libre de Claritromicina y se ajusta a las recomendaciones de los consensos de Toronto y Maastricht, alcanzando una tasa de erradicación de alrededor del 90%.”

La levofloxacin se ha utilizado más frecuentemente como una terapia de segunda línea, y hasta tercera línea, cuando la terapia estándar con claritromicina y metronidazol han fallado, existen metanálisis que sustentan su uso. Incluso, se han descrito terapias cortas por 5 días con éxito. Sin embargo, su papel como terapia de primera línea no ha sido evaluado en la región latinoamericana, aunque existen reportes en la literatura que sugieren su utilidad en este

ámbito, aunque con limitaciones. La resistencia primaria a la levofloxacin se ha descrito en 3% en otras latitudes (Castaño, Ruíz y Campozano, 2013).

Recientemente en el 2019, Pizarro y Riquelme en Chile mencionan que, se ha encontrado una resistencia a CLA de 27% y 15% a fluoroquinolona en niños de 2 a 18 años, aunque este último no es apropiado para población pediátrica por sus efectos adversos, principalmente artropatía destructiva y solo se utilizaría en casos excepcionales en adolescentes. En adultos mayores, en particular en mujeres mayores de 60 años, no es recomendable el uso de CLA ni levofloxacin en esquemas empíricos de primera o segunda línea.

De igual forma, Sierra, Forero y Rey en el 2013 en México, en un metáanálisis reciente, compararon la terapia cuádruple con bismuto vs la terapia con levofloxacin en pacientes que fracasó la terapia triple convencional. Ambos estudios encontraron que la terapia triple con levofloxacin fue el esquema mejor tolerado por los pacientes, además de obtener mejores porcentajes de erradicación que la cuádruple terapia con bismuto, (81% y 70% respectivamente). También se demostró que la terapia con levofloxacin durante 10 días es superior a la misma terapia por 7 días y que el uso de levofloxacin 250mg dos veces al día es igual de efectivo que la administración de 500mg dos veces.

Sin embargo, a pesar de que las terapias en donde se emplea quinolonas como esquema de erradicación tienen buena aceptación por parte de los pacientes debido a su buen perfil de seguridad, este antibiótico queda preferiblemente vetado en poblaciones menores de 18 por efectos adversos. Las quinolonas son evitadas en niños por sus supuestas propiedades nocivas sobre el crecimiento. Hoy se acepta que no deben ser utilizadas en pacientes pediátricos para infecciones de rutina cuando existe otro antimicrobiano seguro y sólo deberían ser consideradas en infecciones graves, sin otra alternativa de tratamiento.

Por lo tanto, según los artículos analizados en esta investigación, se puede afirmar que la terapia secuencial modificada con levofloxacin cumple con el perfil de eficacia y seguridad para ser utilizada como terapia de primera línea en la erradicación de cepas cagA de

Helicobacter pylori, en países de la región latinoamericana en donde la resistencia de claritromicina sea mayor del 15% ya que según la literatura analizada las terapias con este antibiótico cumple con tasas de erradicación superiores al 80% según la resistencia que presente la bacteria a las quinolonas y metronidazol principalmente, lo cual es un porcentaje mucho mejor a los obtenidos con terapias triples tradicionales de donde se han reflejado porcentajes por debajo del 75%.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Los mecanismos de virulencia producidos por las cepas *cagA* de *Helicobacter pylori*, no guardan relación directa con los mecanismos de resistencia antimicrobiana desarrollados por este patógeno, según la literatura analizada.
- El tratamiento más eficaz será enfocado según la tasa de resistencia local, y no se enfocará a erradicar la cepa *cagA*.
 - La falta de estudios de resistencia local a los distintos fármacos utilizados en los esquemas de los diferentes países de la región latinoamericana imposibilitan la escogencia de una terapia ideal para la erradicación del microorganismo.
 - La terapia de primera línea que obtuvo mejores resultados fue la terapia secuencial en poblaciones con baja o nula resistencia a claritromicina.
 - La incidencia con respecto a efectos adversos no es estadísticamente significativa entre terapias de primera línea, sin embargo, los esquemas de tratamientos más prolongados se asocian a una mayor presencia de efectos negativos para el paciente.
 - La terapia con levofloxacino mostró buenos resultados como terapia de primera línea, siendo la terapia secuencial modificada la que posee tasas de erradicación por encima del 90%.
 - La terapia con levofloxacino por ser un esquema secuencial el tiempo de exposición a las quinolonas es menor, lo que no propicia un incremento acelerado en la resistencia para este antibiótico.
 - El uso del levofloxacino en erradicación de *Helicobacter pylori* cepas *cagA* se le atribuye una mayor seguridad en cuanto a incidencia de efectos secundarios con respecto a terapias tradicionales a nivel latinoamericano.

- También, se demostró que la terapia con levofloxacino durante 10 días es superior a la misma terapia por 7 días y que el uso de levofloxacino 250mg dos veces al día es igual de efectivo que la administración de 500mg dos veces al día.
- Según la literatura analizada en la investigación, los esquemas en los cuales se utiliza la levofloxacina en la erradicación de cepas CagA de *Helicobacter pylori* en países de la región latinoamericana, poseen una tasa de eficacia de erradicación del 82,1% aproximadamente, mientras que la terapia convencional posee tasas de erradicación aproximadas al 61%.
- La principal limitante de la terapia con levofloxacino en la erradicación de *H. pylori* es la no incorporación de este antibiótico en la lista oficial de medicamentos de la CCSS, al igual que en otros países de la región donde este antibiótico no se encuentra en sus listas oficiales.

RECOMENDACIONES

- A las instituciones del estado encargadas de la investigación en materia de salud como el INCIENSA se le recomienda profundizar los estudios moleculares de cepas cagA para asociar el desarrollo de patologías específicas en presencia de cepas resistentes a nivel nacional.
- A los investigadores, profundizar el estudio de susceptibilidad microbiana a nivel nacional para conocer mejor la resistencia que posee la bacteria y, así tratar a los pacientes con terapias que se ajusten a las necesidades de erradicación, ya que Costa Rica no posee suficiente información acerca de resistencias locales y tasas de erradicación de este patógeno.
- Aumentar las investigaciones de cepas específicas de probióticos y sus dosis adecuadas para minimizar efectos adversos, en pacientes que sufren infección por *H. pylori* y, lograr una mejor adherencia terapéutica por parte de ellos.

- Profundizar el estudio de levofloxacina como esquema de primera línea en la erradicación de *H. pylori* a nivel latinoamericano para optimizar el proceso de erradicación.
- Aumentar las investigaciones para futuras vacunas que puedan evitar una posible infección por parte de este microorganismo patógeno, así como realizar estudios con vonoprazan como coadyuvante en los esquemas de erradicación de *Helicobacter pylori*.

REFERENCIAS

Acevedo, M. (2007). *Cáncer gástrico. Elementos de Patología Clínica*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Recuperado de: <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/tesis/QB1182.pdf>

Acosta, W., Puerta, A., & Reyes, M. (2015). *Erradicación de Helicobacter pylori con terapia triple de inhibidor de bomba de protones, claritromicina y amoxicilina*. Recuperado de: <https://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/7297>

Agudo, S. (2010). *Estudio molecular de los factores de virulencia y de la resistencia a claritromicina en la infección por Helicobacter pylori*. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina departamento de Microbiología. Recuperado de: <https://eprints.ucm.es/11520/1/T32212.pdf>

Aguilera C, & Albillos M. (2016). *Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones*. Revista Española de Enfermedades Digestivas, 108(3), 145-153. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n3/es_revision.pdf

Alduenda, C. (2018). *Actualización en la prescripción de fluoroquinolonas* Med Int Méx. Enero; 34(1):89-105. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim181k.pdf>

Álvarez, A. (2015). *Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia*. Revista chilena de infectología, 32(5), 499-504. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000600002>

Azucena, A W. O. (2019). *Helicobacter pylori: resistencia múltiple en*. Revista Biomédica, Bogotá Colombia. Recuperado de: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4437>

Azucena, A W. O. (2009). *The importance of CagA protein in Helicobacter Pylori infection*. Revista Colombiana de Gastroenterología, vol. 24, núm. 4, octubre-diciembre, pp. 388-395. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/3377/337731594009.pdf>

Barahona, J. (octubre de 2012). *Pantoprazol, levofloxacin y amoxicilina como tratamiento de primera línea para la erradicación de Helicobacter pylori en Guatemala: efectividad en un país en vías de desarrollo*. Obtenido de ELSEVIER : <https://www.elsevier.es/es-revista-endoscopia-33articulopantoprazollefovloxacinaamoxicilina-como-tratamiento-X018898931283995X>

Barahona J, Ortiz J, Téllez F. (2012). *Pantoprazol, levofloxacin y amoxicilina como tratamiento de primera línea para la erradicación de Helicobacter pylori en Guatemala: efectividad en un país en vías de desarrollo*. Endoscopia, 24, 154-159. Recuperado de: <https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46110411/es-revista-endoscopia-335-pdf-90183995-S300.pdf?r>

Barragán, C. (2014). *Membrana externa de Helicobacter pylori y su papel en la adhesión al epitelio gástrico*. Univ. Méd. ISSN 0041-9095. Bogotá (Colombia), 56 (1): 44-62. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/75f4/6bcd1093d31ee7bc4563a3c1be2aeba692a.pdf>

Bayas, I (2016). *Aportaciones a la epidemiología de Arcobacter y Helicobacter spp.: aplicación de métodos moleculares a su detección e identificación en alimentos*. Tesis doctoral. Universidad Politécnica de Valencia Departamento de Biotecnología. Recuperado de: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/75087/BAYAS%20%20Aportaciones%20a%20la%20epidemiolog%c3%ada%20de%20Arcobacter%20y%20Helicobacter%20spp.%3a%20Aplicaci%c3%b3n%20de%20m%c3%a9todos%20....pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Benítez, G. (2014). *Prevalencia y manejo de dispepsia y correlación con la infección por Helicobacter pylori en unidades comunitarias de salud familiar el platanar, San*

Francisco Javier y Barrio Lourdes. Tesis Doctoral. Universidad de El Salvador. Recuperado de: <http://ri.ues.edu.sv/16921/1/INFORME%20FINAL.pdf>

Bendesky A y Menéndez D. (2001). *Metronidazol: una visión integral Facultad de Medicina, UNAM. Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas*. Rev Fac Med UNAM Vol.44 No.6. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/75f4/6bcdb1093d31ee7bc4563a3c1be2aeba692a.pdf>

Bermúdez, L., Torres, L. y Rodríguez, B. (2009). *Métodos para la detección de la infección por Helicobacter pylori*. La Habana: Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol48_1_09/med07109.htm

Brugueras M, Morejón M, Salup R. (2005). *Actualidad de las quinolonas*. Revista Cubana de Farmacia, 39(1), 1. Recuperado en 17 de febrero de 2020, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000100011&lng=es&tlng=pt.

Calvo, D. (2011). *Infomed. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas Editora principal, Especialista de II Grado en Farmacología, Jefa de Sección del Departamento Nacional de Farmacoepidemiología | Dirección Nacional de Medicamentos, Ministerio de Salud Pública*
Calle 23 N° 201 piso 7, esquina N, Plaza de la Revolución, La Habana, CP: 10 400, Cuba. Recuperado de: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=560>

Castaño R, Ruiz M, Campuzano G. (2013). *Estudio aleatorizado comparando una primera línea de terapia estándar contra Helicobacter pylori con claritromicina versus levofloxacina por 10 días*. Revista Colombiana de Gastroenterología, 28(2), 101-108. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/3377/337731609003.pdf>

Censini S, Lange C, Xiang Z. (1996). *CagA, a pathogenicity island of helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors*. Acad. Sci. U.S.A. recuperado de: <https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/9945/37.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Cervantes & García, E. (2016). *Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad*. Revista latinoamericana de patología clínica, 101-109. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/75f4/6bcdb1093d31ee7bc4563a3c1be2aeba692a.pdf>

Chang, E., Hinojosa, W., & Álvarez, I. (2017). *Tratamiento de la úlcera péptica asociada a Helicobacter pylori. Una perspectiva desde los productos naturales*. Recuperado de: <http://tab.facmed.unam.mx/files/2-GOMEZ-CHANG-2017.pdf>

Coapaza, F. (2014). *Características clínico-epidemiológicas, anatomopatológicas y eficacia del tratamiento eradicator en pacientes con infección por helicobacter pylori atendidos en el Hospital Carlos Alcántara Butterfield–EsSalud–Lima durante el periodo 2011 al 2013*. Recuperado de: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/2010>

Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464. . Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/bismuto-subcitrato>. Consultado el 17/02/2020

Cosme A, et al. (2017). *Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana antes del tratamiento de primera línea para la infección por Helicobacter pylori en pacientes con resistencia a antibióticos doble o triple*. World Journal of Gastroenterology. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251998000600018

Corona, M. (2015). *Amoxicilina*. Universidad Autónoma de Querétaro. Facultad de Química. Tesis Doctoral. Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442003000400011&script=sci_arttext&tlng=pt

Correa, A. (2014). *Estudio de la actividad in vitro de compuestos fenólicos presentes en el vino y de seis antimicrobianos en aislados clínicos de Helicobacter pylori*. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, España. Recuperado de: <https://eprints.ucm.es/33393/1/T36475.pdf>

Dávila, A y Quintanilla, F. (2018). *Caracterización clínica y epidemiológica de la población tamizada en el centro de detección temprana de cáncer gástrico, Costa Rica: período 1996-2015* Rev. Costarricense de salud pública, vol. 27(2): 68-81.

De Pardo Ghetti, M. (2013). *Helicobacter Pylori: un problema actual*. Gaceta Médica Boliviana, Vol. 36(2), 108-111.

Delgado F. (2018). *Comparación de genes de virulencia entre Helicobacter pylori y otras especies de Helicobacter en pacientes ecuatorianos* (Master's thesis, Quito). Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/a00d/3e0804b14917b35a587acd895b889d8f3a91.pdf>

Díaz, M. (2009). *Estado del arte sobre proteómica de la infección de Helicobacter pylori y enfermedades asociadas*. Trabajo de grado. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Recuperado de

Dilla, T. (2009). *Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora*. Revista en línea Elsevier, Vol. 41. Núm. 6. Páginas 342-348. Recuperado de: DOI: 10.1016/j.aprim.2008.09.031

Fávero D, Marchesan A, y Plácido M. (2003). *Fitopatología do Helicobacter pylori*. Jornal Brasileiro de Patología e Medicina Laboratorial, 39(4), 335-342. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442003000400011&script=sci_arttext&lng=pt

Figueroa, M., Cortés, A., Pazos, Á., & Bravo, L. E. (2012). *Sensibilidad in vitro a amoxicilina y claritromicina de Helicobacter pylori obtenido de biopsias gástricas de pacientes en zona de bajo riesgo para cáncer gástrico*. Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud, 32(1). Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/0cc0/8233bd163f22ff77745d458efe17cb574e0a.pdf>

Fochesatto, N. (2004). *Helicobacter pylori y enfermedad gastroduodenal. Bases para el diagnóstico y tratamiento*. Revista de Posgrado de la VIa. Cátedra de Medicina. Facultad de Medicina de la UNNE, 138:11-17. Recuperado de: <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/tesis/QB1182.pdf>

García, M. (2003). *Actualización en tetraciclinas*. Rev Cubana Farm v.37 n.3 Ciudad de la Habana. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152003000300008

Gerhard, M. (1999). *Clinical relevance of the hrlicobcter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin*. Acad. Sci. U.S.A. recuperado de: <https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/9945/37.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Greenberg, Granate, (2011). *Terapias secuenciales triples de 14 días, concomitantes de 5 días y 10 días para la infección por Helicobacter pylori en siete sitios latinoamericanos: un ensayo aleatorio*. Estados Unidos. Elseiver. Recuperado de: [10.1016 / S0140-6736 \(11\) 60825-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60825-8)

Guevara, L., Quevedo, L., González, S., Romero, B., López, M. (2018). REVISTA DE MÉXICO. *Erradicación de Helicobacter pylori en México con un esquema basado en levofloxacina versus la triple terapia estándar: resultados de un estudio clínico de fase iiib, abierto, aleatorizado, de no inferioridad.* Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Ma_GonzalezHuezo/publication/327820221_Helicobacter_pylori_eradication_in_Mexico_with_a_levofloxacinbased_scheme_versus_standard_triple_therapy_Results_from_an_openlabel_randomized_noninferiority_phase_IIIb_trial/links/5c65978ca6fdccb608c3a870/Helicobacter-pylori-eradication-in-Mexico-with-a-levofloxacin-based-scheme-versus-standard-triple-therapy-Results-from-an-open-label-randomized-noninferiority-phase-IIIb-trial.pdf

González, M. (1998). *Helicobacter pylori: Su importancia como problema de salud en la comunidad.* Rev Cubana Med Gen Integr v.14 n.6 Ciudad de La Habana. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251998000600018

Harris, D. (2006). *Vacunas en Desarrollo: Helicobacter pylori.* Revista chilena de Infectología. 23(1), 249-256. Recuperado de: <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/tesis/QB1182.pdf>

Hernández, Fernández y Baptista. (2014). *Metodología de la investigación.* McGraw-Hill. Sexta Edición, pp.7, 487.

Hernández, F. (2003). *Historia natural de la infección por Helicobacter pylori, su tratamiento antimicrobiano y el empleo de plantas medicinales* Rev. costarric. Cienc. méd vol.24 n.3-4 San José. Recuperado de: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482003000200007

Herrera, C. (2007). *INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: ¿CUÁL DEBO USAR?* Boletín Fármaco terapéutico de Castilla-La Mancha. Vol. VIII, N. ° 4. Doi: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/viii_04_inhibidoresbombaprotones.pdf

Hooi, J. (2017). *Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis.* Gastroenterology, 153(2), 420–429. Recuperado de: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>

Jiménez, G. (2018). *Helicobacter pylori* como patógeno emergente en el ser humano. Rev. costarric. salud pública vol.27 n.1 San José. Recuperado de: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292018000100065

Jiménez M, Romero A, Brenes M. (2019). *Prevención del cáncer gástrico y erradicación de Helicobacter pylori*. Revista Médica Sinergia, 4(11). Recuperado de: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/293>.

Landaverde V, González J. (2012). *Tratamiento para erradicación de Helicobacter pylori en una población salvadoreña: Terapia secuencial vs Triple terapia convencional*. Recuperado de: <http://201.131.110.78/jspui/handle/10972/775>

Lizarbe, M. (2009). *Bacterias y virus ¿cómo nos defendemos?* Revista Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Departamento de Bioquímica, Facultad de Químicas, Universidad Complutense. Vol. 103, N°. 1, pp 115-172, 2009. Recuperado de: <http://www.rac.es/ficheros/doc/00919.pdf>

López, Á. (2018). *Resistencia a antibióticos en Helicobacter pylori*. Doctoral dissertation, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Recuperado de: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANGELA%20HERRAEZ%20LOPEZ.pdf>

López S, Sánchez C. (2017). *Determinación de la frecuencia de infección activa por Helicobacter pylori en expendedores de alimentos de la Universidad de San Carlos de Guatemala*. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Recuperado de: <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/tesis/QB1182.pdf>

Lucas, M. (2007). *Macrólidos: novedades de un clásico grupo de antimicrobianos*. átedra de Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de la Plata. 27 (1): 36-4. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/237228183_MACROLIDOS_NOVEDADES_DE_UN_CLASICO_GRUPO_DE_ANTIMICROBIANOS

Mark, A. (2019). *Reacción en cadena de la polimerasa: teoría y tecnología*. Caister Academic Press. Recuperado de: <https://www.caister.com/highveld/microbiology/gram-negative-bacteria.html>

Márquez, R., Sbardella, V., & Viera, L. (2011). *Utilidad del tratamiento secuencial modificado con levofloxacin en la erradicación del Helicobacter Pylori*. Gen, 65(4), 328-

331. Recuperado de:

<https://pdfs.semanticscholar.org/68ee/8d8312b8bb83c130f222e44974f6b5438e59.pdf>

Marín D, Madrigal J, Amariles P. (2018) *Relevancia clínica de interacciones de antibióticos relacionadas con cambios en la absorción: revisión estructurada*. Rev CES Med; 32(3): 235- 249

Maldonado, E., Malena, U., Macas, F., Torres, D. (2019) *Tratamiento del helicobacter pylori en Ecuador*. Revista de Microbiología, Inmunología e Infección. Vol. 33, N° 8. Recuperado de: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/553/761>

Martínez, M. (2010). *Infección por Helicobacter pylori en niños. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP*. Recuperado de: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482003000200007

Martínez, J, Henao, S. & Lizarazo, I. (2014). *Resistencia antibiótica del Helicobacter pylori en América Latina y el Caribe*. Revista Colombiana de Gastroenterología, 29(3), 218-227. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/3377/337732440003.pdf>

Mladenova, I. (2017). *Potencial zoonótico de Helicobacter spp*. Revista de Microbiología, Inmunología e Infección. Vol. 50, N° 3. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118217300555?via%3Dihub>

Marval, F., Brito, A., Mora, G. (2016). *Terapia convencional y secuencial en el tratamiento de Helicobacter pylori en pacientes del estado Carabobo, Venezuela*. Correo Científico Médico, 20 (4), 729-740. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000400011

Mendez, Y. y Barrera, C. (2015). *Fisiopatología de la sepsis por gram positivos*. Revista Cuarzo - Fundación Universitaria Juan N. Corpas Vol. 22 No. 1. Recuperado de: https://pdfs.semanticscholar.org/fa84/96bb7ff4deea744736ad9c402fc66ff9dd4.pdf?_ga=2.189215275.1636786810.1571853417-1109991210.1570649669

Montero V. (2010). *“Determinación de la bacteria Helicobacter pylori en abastecimientos de agua para consumo humano y su implicación en el manejo del agua en Costa Rica”*. Tesis Doctoral. Instituto Tecnológico de Costa Rica. Recuperado de: <http://docinade.com/wp-content/uploads/2014/10/Virginia-Montero-Campos.pdf>

Mora, T. (2003). *Eficacia y seguridad de la aplicación de subgalato y subsalicilato de bismuto como agentes hemostáticos después de la extracción quirúrgica de terceros molares*. Revista de la Asociación Dental Mexicana, 60(3), 90-94. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2003/od033c.pdf>

Moreno, S. (2009). *Mecanismos de resistencia de Helicobacter pylori a los antibióticos Amoxicilina, Claritromicina, Levofloxacina y metronidazol*. Trabajo de Grado. Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias, Colombia. Recuperado de: <https://javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis309.pdf>

Moreno M, Moreno L, Alonso J. (2016). *DVC-FISH and PMA-qPCR techniques to assess the survival of Helicobacter pylori inside Acanthamoeba castellanii*. Res. Microbiol, 167 (1): 29-34. Recuperado de: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/75087/BAYAS%20-%20Aportaciones%20a%20la%20epidemiolog%C3%ADa%20de%20Arcobacter%20y%20Helicobacter%20spp.%3A%20Aplicaci%C3%B3n%20de%20m%C3%A9todos%20...pdf?sequence=1>

Moreira, V. (2004). *Úlcera Péptica*. Revista Española de enfermedades digestivas. Vol. 96. N.º 1, pp.81-82. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v96n1/paciente.pdf>

Muñoz, J. Otero, W., Gomez, M. (2018). *¿Cómo mejorar las terapias de erradicación?* Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v33n4/0120-9957-rcg-33-04-00437.pdf>

Olivares, P. (2006). *Factores implicados en la patogenia de la infección por Helicobacter pylori*. Revista Española de Enfermedades Digestivas. vol.98 no.5 Madrid. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082006000500008

Oscanoa, T. (2011). *Seguridad de los Inhibidores de la bomba de protones*. Revista de Gastroenterología del Perú, 31(1), 49-55. Recuperado en 10 de febrero de 2020, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292011000100009&lng=es&tlng=es.

Otero, W. (2018). *Helicobacter pylori: ¿cómo se trata en el 2018?* Rev. gastroenterol. Perú vol.38 no.1 Lima. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100009

Otero, W. (2013). *La importancia de cultivar Helicobacter pylori*. Revista Colombiana de Gastroenterología, 28 (2), 87-92. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/3377/337731609001.pdf>

Otero W, Trespalcacios A, Otero E. (2009). *Helicobacter pylori: Tratamiento actual. Un importante reto en gastroenterología*. Revista Colombiana de Gastroenterología, vol. 24, núm. 3, julio-septiembre, 2009, pp.279-292 Asociación Colombiana de Gastroenterología Bogotá, Colombia. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/3377/337731593010.pdf>

Paciel D, Savio L. (2010). *Antibioticoterapia-Macrólidos y claritromicina*. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Instituto de Higiene piso 4°. Av. A. Navarro 3051. Montevideo. Recuperado de: <http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/publicaciones/biomedicas/tendencias/macrolidos.pdf>

Páez, E. & Montañés, E. (2011). *¿Está desplazando la terapia secuencial a la triple terapia en la infección por Helicobacter pylori?* Evidencias en pediatría, 7(4), 18. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5621306>

Paredes, A., Ballard, MJ., Alandia, V., Alfaro, D. (2019). *Terapia de segunda línea para erradicación de Helicobacter pylori: Un ensayo clínico controlado y randomizado que compara dos esquemas de tratamiento que incluyen Levofloxacino*. Gastroenterol. latinoam; Vol 30, N° 3: 148-152. Recuperado de: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2019n3000.06.pdf>

Patzi, M. (2014). *Bacterias gram Negativas*. Revista de Actualización Clínica. Rev. Act. Clin. Med v.49. Recuperado de: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014001000005&script=sci_arttext&tlng=en

Pérez-Trallero E, Iglesias L. (2003). *Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol*. Enferm Infecc Microbiol Clin; 21 (9):520-9 Pareja, A. (2017) Seroprevalencia de infección por

Helicobacter pylori en población adulta de Lima, Perú. *Horiz Med* 2017; 17(2): 55-58. Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v17n2/a09v17n2.pdf>

Pérez, H. (2018) *Helicobacter Pylori: Patologías Relacionadas y Conducta Terapéutica*. Pro Veritatem 2018, 3 (3), 55 – 89. Recuperado de: <https://revistas.uia.ac.cr/index.php/proveritatem/issue/view/4>

Pinos, L. (2000). *Levofloxacin, fluorquinolona de tercera generación*. Vol. 24. Núm. 5 páginas 288-295. Obtenido de ELSEVIER: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-levofloxacin-fluorquinolona-tercera-generacion-10018873>

Pizarro, M. (2019). *Erradicación de Helicobacter pylori, consideraciones clínicas según la edad*. *Gastroenterol. latinoam*; Vol 30, Supl N° 1: S 18-S 25. Recuperado de: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2019s1000.04.pdf>

Powers-Fletcher, M. & Couturier, M. (2015) *Non- Helicobacter pylori Species Associated with Human Disease: A primer for the Clinical Microbiology Laboratory*, Newsletter, 37(12), pp.93-101. Recuperado de: http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/48477/1/TD_AnaMorilla.pdf

Quispe, O. (2018). *Efectividad de la terapia antibiótica con amoxicilina y claritromicina asociada a inhibidor de protones frente a infección por helicobacter pylori en pacientes mayores de 18 años en el Hospital Graú durante el año 2016*. Tesis Doctoral. Universidad Ricardo Palma Facultad de Medicina Humana. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/b1ac/b8c8c8cea061462c9eb30a78a259ff1a81df.pdf>

Reyes, J. (2017). *Susceptibility of Helicobacter Pylori to Antibiotics: A Study of Prevalence in Patients with Dyspepsia in Quito, Ecuador*. *Revista Colombiana De Gastroenterología*, 32(4), 305-310. Recuperado de: <https://doi.org/10.22516/25007440.173>

Reyes, J., Guzman, K., & Pacheco, R. (2017). *Susceptibilidad antibiótica de Helicobacter pylori: un estudio de prevalencia en pacientes con dispepsia en Quito-Ecuador*. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 32(4), 305-310. Recuperado de: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/173>

Rivas, F. y Hernández, F. (2000). *Helicobacter pylori: Factores de virulencia, patología y diagnóstico*. *Rev. Biomed*, 11 (3): 187-205. Recuperado de: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/75087/BAYAS%20%20Aportaciones%20a%20la>

[%20epidemiolog%C3%ADa%20de%20Arcobacter%20y%20Helicobacter%20spp.%3A%20Apliacaci%C3%B3n%20de%20m%C3%A9todos%20....pdf?sequence=1](#)

Rodríguez., L. E. (2010). *Principales factores de patogenicidad en la infección*. Revista CENIC Ciencias Biológicas. Recuperado de: https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Patogenicidad-de-HP-en-dBP-y-manifestacion-clinica-Adaptado-de-Mourani-et-al-2009_fig1_322605339

Rodríguez, R. (2015). *Motivos epiya en la proteína CagA en aislamientos colombianos de Helicobacter pylori provenientes de la ciudad de Bogotá*. Tesis doctoral. Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Ciencias, Colombia. Recuperado de: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/16676/RodriguezGomezElianaRocio2015.pdf?sequence=1>

Rodríguez I, Martínez I. (2016). *Efectos secundarios de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con gastritis*. Centro de gastroenterología de la ciudad sanitaria doctor Luis Eduardo Aybar, noviembre 2015 – enero 2016. Trabajo de grado para la obtención del grado de: doctor en medicina. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña. República Dominicana. Recuperado de: <http://repositorio.unphu.edu.do/bitstream/handle/123456789/829/Efectos%20secundarios%20de%20inhibidores%20de%20la%20bomba%20de%20protones%20en%20pacientes%20con%20gastritis%20%20Centro%20de%20Gastroenterologi%CC%81a%20de%20la%20Ciudad%20Sanitaria%20Doctor%20Luis%20Eduardo%20Aybar%2C%20noviem.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Rojas, I. (2018). *UCR estudia agresividad de bacteria ligada a cáncer gástrico*. La Nación. Recuperado de: <https://www.nacion.com/ciencia/salud/ucr-estudia-agresividad-de-bacteria-ligada-al/Q3P634D45RADRLEWJ54YT3ZTSY/story/>

Salas, L. (2016). *Actualización de manejo infección por Helicobacter Pylori en atención primaria*. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, 73(618), 193-195. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66694>

Sánchez, L. (2004). *Antibióticos sistémicos en dermatología*. Dermatología Peruana; vol 14: No 3. Recuperado de: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v14_n3/Pdf/a03.pdf

Sosa, V., & del Socorro, P. (2018). *Efectividad de la terapia triple según esquema por 14 días en la infección por helicobacter pylori en pacientes del servicio de gastroenterología del hospital III salud José Cayetano Heredia-Piura*, enero-diciembre 2017. Recuperado de: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/4021>

Santamaría, B. (2018). *Tratamiento de rescate empírico de la infección por Helicobacter pylori en 1.200 pacientes a lo largo de 18 años*. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Medicina. Recuperado de: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/686757/burgos_santamaria_diego.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Santiago P, Moreno Y, Ferrús M.A. (2015). *Identification of viable helicobacter pylori in drinking water supplies by cultural and molecular techniques*. Helicobacter, 20 (4): 252-259.

Recuperado: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/75087/BAYAS%20%20Aportacione%20a%20la%20epidemiolog%20C3%ADa%20de%20Arcobacter%20y%20Helicobacter%20sp.p.%203A%20Aplicaci%20C3%B3n%20de%20m%20C3%A9todos%20....pdf?sequence=1>

Sanz de Miguel, M. (2010). *Reacciones adversas psiquiátricas asociadas a nuevos macrólidos: A propósito de tres casos*. Rev Pediatr Aten Primaria [online], vol.12, n.46 [citado 2020-02-17], pp.249-253. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113976322010000300007&lng=es&nrm=iso. ISSN 1139-7632.

Serrano, A, Candelaria. M, Salazar. J, Herrera L. (2009). *Helicobacter pylori y Cáncer Gástrico*. Dirección de Investigación; Instituto Nacional de Cancerología. México, D.F.

Silhavy, T. J., Kahne, D., & Walker, S. (2010). *The bacterial cell envelope. Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2(5). Recuperado de: [doi:10.1101/cshperspect.a000414](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000414)

Sierra, F., Forero, J., & Rey, M. (2014). *Tratamiento ideal del Helicobacter pylori: una revisión sistemática*. Revista de Gastroenterología de México, 79(1), 28-49. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613000517>

Suárez C, Gudiol F. *Antibióticos betalactámicos*. Elsevier [serie en internet] 2009 [consultado 2015 febrero 24]; 27 (2): 116-129. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articuloantibioticosbetalactamicos-13133636>.

Torrico, D., Claros, K., & Valdez, B. (2014). *Terapia secuencial para la erradicación de Helicobacter pylori: ¿superior a la triple terapia estándar?* Gaceta Médica Boliviana, 37(2), 60-63. Recuperado de: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1012-29662014000200003&script=sci_arttext&tlng=en

Tous, G.E. (2002). *Manejo de la Infección por Helicobacter pylori en Atención Primaria* Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona. Departament de Medicina. Recuperado de: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/75087/BAYAS%20-%20Aportaciones%20a%20la%20epidemiolog%C3%ADa%20de%20Arcobacter%20y%20Helicobacter%20spp.%3A%20Aplicaci%C3%B3n%20de%20m%C3%A9todos%20....pdf?sequence=1>

Trespalacios, A. (2011). *Estudio de la resistencia de Helicobacter pylori a los antimicrobianos e implicaciones en las terapias de erradicación*. Tesis doctoral. Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Ciencias, Colombia. Recuperado de: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/3935/tesis721.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Trespalacios, A. Otero R, Reyes, M. (2010). *Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in Colombian patients*. Revista Colombiana de Gastroenterología, 25(1), 31-38. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012099572010000100009&script=sci_arttext&tlng=en

Tricas, J. (2017). *El bismuto en ciencia la farmacéutica. Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria*. Florentino Ballesteros, 11-13. Zaragoza. Recuperado de: <http://www.info-farmacia.com/historia/bismuto-en-la-ciencia-farmaceutica>

Uribe, P., Acosta, M., Arias, A., Betancur, A., & Pérez, J. (2018). *Prevalencia genotípica de cagA y vacA en aislamientos de Helicobacter pylori de pacientes colombianos*. Revista Cubana de Medicina Tropical, 70(3), 18-26. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602018000300003&script=sci_arttext&tlng=pt

Vallejos, C. (2011). *Prevalencia de la resistencia a metronidazol, claritromicina y tetraciclina en Helicobacter pylori aislado de pacientes de la Región Metropolitana*. Rev. méd. Chile v.135 n.3 Santiago.

Vargas, M. (2006). *Rational and appropriate use of antibiotics*. Acta méd. peruana [online], vol.23, n.1 [citado 2020-02-14], pp.15-20. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172859172006000100004&lng=es&nrm=iso. ISSN 1728-5917

Vignoli, R. (2011). *Principales grupos de antibióticos*. Sociedad Americana de Microbiología. Recuperado de: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf>

Villaviciencio, N. (2017). *Efficacy of triple and quadruple therapy in helicobacter pylori and description of resistance to the main antimicrobials*. Revista científica digital INSPILIP Código ISSN, 2588, 0551. Recuperado de: <https://www.inspilip.gob.ec/wp-content/uploads/2019/04/Eficacia-de-la-terapia-triple-y-cuadruple.pdf>

Vilchez, A., Lagarde, G., Baez, J., Molina, O. (2018). *Helicobacter Pylori: Resistencia a la claritromicina*. Dirección de Investigación; Instituto Nacional de Cancerología. México, D.F. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172859172006000100004&lng=es&nrm=iso. ISSN 1728-5917

Wong, C. (2014). *Eficacia del tratamiento con furazolidona + amoxicilina + omeprazol + doxiciclina versus claritromicina + amoxicilina + omeprazol en pacientes con helicobacter pylori*. Tesis Doctoral, Universidad de San Martín de Porres, Lima Perú. Recuperado de: http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/2252/3/wong_cd.pdf

Zuckerman J. (2000). *The newer macrolides: azithromycin and clarithromycin*. Infect Dis Clin North Am Jun 14:2 449-62 Recuperado de: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c069.htm>