

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN – LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS



Tesis para optar al título de licenciado químico farmacéutico.

Cumplimiento del tratamiento terapéutico para infección por *Helicobacter Pylori* en los pacientes atendidos en el puesto de salud Primero De Mayo en la ciudad de León Marzo-Julio 2016.

Autores:

- Br. Martín Uziel Briceño Robleto
- Br. Jordhin Josue Castillo Sunsín
- Br. Yader Marcelo Centeno Quintero

Tutor:

- Lic. Cristóbal A. Martínez

León, 04 de Septiembre del 2016

¡A la libertad por la Universidad!



Dedicatoria

A Dios, por darnos la oportunidad de vivir y por estar con nosotros en cada paso que damos, por fortalecer nuestros corazones e iluminar nuestra mente y por haber puesto en el camino a todas aquellas personas que han sido nuestro soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A nuestros Padres, por darnos la vida, querernos mucho, creer en nosotros y porque siempre nos han apoyado, gracias por darnos una carrera para nuestro futuro, todo esto se lo debemos a ustedes.

A todos nuestros familiares que tristemente ya no están con nosotros, este trabajo va dedicado a ustedes, que son nuestra fuente de inspiración, siempre los llevaremos en nuestros corazones.

A nuestro tutor de tesis Lic. Cristóbal Martínez, por habernos otorgado parte de su invaluable tiempo para ayudarnos a concluir este trabajo.

A nuestros maestros quienes nunca desistieron en enseñarnos aun sin importar las distintas situaciones, continuaron depositando su esperanza en cada uno de nosotros.

Para todos ellos es esta dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes se las debemos por su apoyo incondicional.



Agradecimientos

En el presente trabajo de tesis, primeramente agradecemos a Dios santísimo por sus bendiciones, por ser él nuestra fuerza en los momentos de debilidad, por habernos dado la sabiduría para enfrentar los distintos desafíos que sucedieron a lo largo de estos años de estudio y finalmente por habernos dado la oportunidad de llegar hasta aquí, tan añorado momento en el cual hemos podido concluir nuestros estudios y hacer realidad nuestros sueños de convertirnos en profesionales.

A nuestros padres que con su sacrificio y dedicación nos han podido brindar una educación integral en el transcurso de nuestras vidas, por todos los valores que nos han inculcado y por ese apoyo incondicional que ha sido el combustible de nuestro motor para alcanzar todas nuestras metas.

A nuestros hermanos por haber estado ahí cuando necesitábamos una mano amiga o alguien con quien charlar, esperamos ser un digno ejemplo a seguir y que seamos una fuente de inspiración, para que nunca abandonen sus sueños y los cumplan al igual que nosotros hemos hecho.

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA- LEÓN por darnos la oportunidad de ser parte de ella y ser unos profesionales.

A nuestro tutor de tesis, Lic. Cristóbal Martínez por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación ha logrado que podamos terminar nuestros estudios con éxito y satisfacción. De igual manera agradecemos a todos y cada uno de los profesores que formaron parte y fueron piezas fundamentales en nuestra formación como profesionales, los llevamos en el corazón. Así mismo a todos nuestros amigos, con los cuales compartimos distintas experiencias a lo largo de todos estos años de estudio y ahora compartimos la dicha de poder llegar a esta meta juntos.

A todos ellos nuestro más profundo agradecimiento.

- Br. Martín Uziel Briceño Robleto
- Br. Jordhin Josue Castillo Sunsín
- Br. Yader Marcelo Centeno Quintero



Índice general

	Pág.
Siglas.....	vi
Introducción.....	1
Antecedentes.....	3
Justificación.....	5
Planteamiento del problema.....	6
Objetivo general.....	7
Objetivos específicos.....	7
Marco teórico.....	8
Origen.....	8
Historia del <i>Helicobacter Pylori</i>	9
Transmisión.....	12
Transmisión fecal-oral.....	12
Transmisión oral-oral.....	13
Morfología.....	14
Pared celular y lipopolisacáridos.....	15
Respiración y metabolismo.....	15
Identificación serológica.....	15
Test rápido de ureasa (TRU).....	16
Test rápido de urea.....	16
Técnicas histológicas.....	16
Características bioquímicas.....	17
Ureasa.....	17
Catalasa.....	17
Criterios y pautas de tratamiento.....	18
Esquemas de tratamiento empleados en las unidades de Salud.....	19



Farmacología del tratamiento.	23
Inhibidores de la Bomba de Protones:	23
Omeprazol	23
Pantoprazol	24
Lansoprazol	25
Antibióticos: (Claritromicina, Amoxicilina, Metronidazol)	27
Claritromicina.....	27
Amoxicilina	28
Metronidazol.....	29
Protectores de la mucosa estomacal: Subsalicilato de Bismuto.....	31
Subsalicilato de Bismuto	31
Factores que influyen en el cumplimiento efectivo del tratamiento	32
Resistencia a los antimicrobianos	34
Mecanismos de Resistencia.....	37
Material y método.....	38
Operacionalización de variables	40
Resultados.....	41
Discusión y análisis de los resultados.....	49
Conclusiones.....	51
Recomendaciones	53
Bibliografía	55
Anexos	59



Siglas

- **Aines:** antiinflamatorios no esteroideos
- **ADN:** ácido desoxirribonucleico
- **ARN:** ácido ribonucleico
- **ARNr:** ácido ribonucleico ribosomal
- **ATPasa H⁺/K⁺:** ATPasa hidrógeno-potasio gástrica
- **BSAC:** British Society for Antimicrobial Chemotherapy
- **CrCl:** (creatinine clearance) Depuración de creatinina
- **CYP450:** citocromo p450
- **CYP2C19:** citocromo 2C19
- **ELISA:** (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas.
- **IBP:** inhibidores de protones
- **IgG:** inmunoglobulina G
- **LPS:** lipopolisacáridos
- **Mtz:** metronidazol
- **NCCLS:** Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico
- **PBPs:** (Penicillin-Binding Proteins) Proteínas fijadoras de penicilinas.
- **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa
- **PCR-RFLP:** Reacción en cadena de la polimerasa - Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción.
- **pH:** potencial de hidrógeno
- **SNC:** sistema nervioso central
- **SSB:** subsalicilato de bismuto
- **% G+C:** porcentaje guanina, citosina



Introducción

La infección por *Helicobacter Pylori* desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas, en la que la erradicación de la infección ha logrado modificar de un modo sustancial su historia natural. Desde que se descubriera este microorganismo en 1982 se han ido sucediendo numerosas publicaciones en las que se han ido proponiendo diversas indicaciones en donde se debiera erradicar este microorganismo, distintas técnicas para realizar el diagnóstico de la infección y muy distintos y variados esquemas terapéuticos para erradicar *Helicobacter Pylori*

Helicobacter Pylori es una bacteria implicada en el desarrollo de gastritis, úlceras pépticas gástricas y duodenales. Se asocia también con algunos cánceres de estómago. En estudios realizados se tiene con una alta probabilidad, que la infección por *Helicobacter Pylori* se produce en la edad infantil⁽¹⁾.

Se calcula que cerca del 30% de la población de países desarrollados está colonizada por *Helicobacter Pylori*, frente a un 80% en los países en vías de desarrollo. La colonización es asintomática y sólo un 10% de ellos desarrollará una infección. Se cree que la infección por *Helicobacter Pylori* es la infección bacteriana más común con una influencia de aproximadamente 50% -75% de la población en todo el mundo⁽²⁾.

El tratamiento para la erradicación del *Helicobacter Pylori* sigue siendo un reto, ya que muchos de los factores determinantes para una terapia exitosa participan individualmente; ya sea por la resistencia a los antibióticos primarios o secundarios, la concentración del fármaco en la mucosa, el cumplimiento del paciente, el perfil de efectos secundarios y el costo. Mientras que ningún nuevo fármaco ha sido desarrollado, la terapia actual sigue basándose en la diferente mezcla de antibióticos comúnmente conocidos y agentes anti-secretorios.

Durante los últimos 30 años que el *Helicobacter Pylori* se identificó, se han producido numerosos regímenes terapéuticos sugeridos, pero un régimen terapéutico único, más eficaz



y menos perjudicial, para curar la infección por *Helicobacter Pylori* en todos los individuos colonizados reportados, aún no existe ⁽³⁾.



Antecedentes

Helicobacter Pylori es uno de los principales patógenos de la humanidad, con la cual ha mantenido una estrecha relación desde hace aproximadamente 58,000 años, mucho antes de que se iniciaran las migraciones humanas desde el África oriental, con las cuales, este microorganismo fue diseminado hacia otras regiones del mundo.

Sara Mandado Pérez y col. 2002, Los objetivos de investigaciones realizadas en Cuba y otros países sudamericanos fueron realizar el diagnóstico morfológico de la bacteria mediante citología gástrica por cepillado en pacientes con gastritis crónica y/o úlcera gástrica y probar varias técnicas de coloración para elegir la de los mejores resultados de acuerdo con el grado de nitidez, contraste, monotonía, costo, tiempo, posibilidad de realizar al mismo tiempo el diagnóstico.

En Nicaragua se han efectuado numerosos estudios en relación al *Helicobacter Pylori*, enfocados a determinar su erradicación, prevalencia y la asociación entre este y ciertas patologías gástricas. Roa Traña en 1994, realizó un estudio sobre *Helicobacter* asociado a patologías de la mucosa gástrica, encontrando que el *Helicobacter* se asoció en un 100% con pólipos hiperplásicos, 66.6% con úlceras gástricas y 52.5% con gastritis crónica.

Rivas Alfaro 1995 sobre la asociación entre *Helicobacter* y ciertas patologías gástricas donde el 51 % del total de pacientes con gastritis eran positivos para *Helicobacter* y las patologías más frecuentes eran gastritis y úlceras pépticas.

Venegas Borge 1997 prevalencia de *Helicobacter* en biopsias gástricas, donde los pacientes de 18 años ya estaban afectados en un 100% por *Helicobacter*, siendo el sexo masculino el más afectado con un 59%, mientras que gastritis fue la patología más asociada con un 64.4 %.

Urbina Martínez 1998 a 1999; sobre la frecuencia de infección por *Helicobacter* en pacientes con gastritis y úlceras pépticas, del total de pacientes 63,8% presentaron infección por *Helicobacter*, los cuales el 53,2 % fueron mujeres, 36% con factores asociados al alcoholismo y uso prolongado de AINES con 17%.

Reyes Ramírez Francisco 2005 realizó un estudio retrospectivo sobre prevalencia de *Helicobacter* en pacientes endoscópicamente normales, encontrando que el grupo de edad



más afectado era el del rango de los 20-40 años, reflejando un 52%, en los cuales en el 84.6 % identificaron *Helicobacter*, el test de ureasa fue positivo con 82% de los pacientes y el diagnóstico histopatológico más frecuente fue la gastritis crónica con 70 %, en los cuales se identificó *Helicobacter* con 91%.



Justificación

El *Helicobacter Pylori* y el fracaso de las terapias con antibióticos para su erradicación se han convertido en un emergente gran problema de salud, capaz de suponer un reto a la comunidad médica ya sea por la resistencia antibiótica o por la falta de compromiso del paciente, por no realizar pruebas de rutina para verificar la erradicación de la bacteria; en muchos lugares se desconoce la prevalencia de la resistencia primaria del microorganismo a los diferentes antibióticos, que empíricamente se utilizan.

La presente investigación facilitará al público la comprensión de todos los detalles que conciernen a la infección de *Helicobacter Pylori*, entre ellos; su historia, vías de transmisión, así también como los diversos esquemas de tratamiento empleados, pautas para la erradicación total del patógeno y los múltiples factores que afectan al cumplimiento de dichos esquemas de tratamiento.

Además aportará aún más información acerca de los niveles de cumplimiento del tratamiento, tomando en cuenta de manera directa tanto factores generales como individuales de los pacientes, ya que de estos depende el resultado final del tratamiento, lo que despierta un gran interés en las autoridades de salud, para un mejor futuro control de la enfermedad infecciosa.



Planteamiento del problema

En Datos presentados por la OMS se estima que la población tiene un alto porcentaje de infección por *Helicobacter Pylori* misma que es capaz de consecuencias devastadoras en la salud si esta no llega a erradicarse de los pacientes infectados; debido a las características de la bacteria, el tratamiento puede volverse tedioso, complicado y expuesto a varios factores que pueden significar el éxito o fracaso de la terapia por lo que nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Existe cumplimiento del tratamiento terapéutico de infecciones por *Helicobacter Pylori* por parte de los pacientes atendidos en puesto de salud Primero De Mayo en la ciudad de León, marzo –julio 2016?



Objetivo general

- Analizar el cumplimiento terapéutico por infección de *Helicobacter Pylori* en los pacientes atendidos en el puesto de salud Primero De Mayo en la ciudad de León de marzo-julio del 2016.

Objetivos específicos

- Identificar el género y los grupos de edades con mayor prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori* en los pacientes atendidos en el puesto de salud primero de Mayo.
- Especificar el esquema de tratamiento frecuentemente utilizado en el puesto de salud Primero de Mayo para infecciones con *Helicobacter Pylori*.
- Clasificar a los pacientes atendidos en el puesto de salud Primero de Mayo según el cumplimiento del esquema de tratamiento para infecciones por *Helicobacter Pylori*.
- Determinar los factores que influyen en el cumplimiento eficaz del tratamiento terapéutico por infección de *Helicobacter Pylori* en los pacientes atendidos en el puesto de salud Primero de Mayo.



Marco teórico

Origen

Aunque por la acidez del estómago parecía inconcebible que allí pudieran sobrevivir bacterias, pero desde finales del siglo pasado se reportaron bacterias espiraladas en el estómago de perros y gatos, que después han sido bien estudiadas. En 1984 fue aislada de la mucosa gástrica humana una bacteria espiralada que denominaron *Campylobacter pyloridis* que posteriormente, por reglas de nomenclatura en latín, cambiaron a *Campylobacter pylori*. Los estudios al microscopio óptico y al microscopio electrónico permitieron conocer en detalle su morfología y más tarde, con la aplicación de las modernas técnicas de biología molecular se pudieron secuenciar las bases nitrogenadas de la molécula 16S del RNA ribosomal de esta bacteria, lo que determinó el surgimiento de un nuevo género: *Helicobacter*; entonces se le dio a esta bacteria el nombre *Helicobacter Pylori*. En este género fueron incluidas otras bacterias gástricas productoras de ureasa, de las cuales solamente *H. Heilmannii* y *H. felis* han sido reportadas en seres humanos.

Al microscopio óptico *Helicobacter Pylori* se observa en forma de S simple o doble (una a continuación de la otra) mide 2,5 a 4 mm de largo y 0,5 a 1 mm de grosor, y en un extremo tiene de 4 a 6 flagelos, pero estos no se observan al microscopio óptico. Se ha comprobado que *Helicobacter Pylori* coloniza la mucosa gástrica en cualquier parte del tubo digestivo que esta exista, no así en las áreas de metaplasia intestinal. Esta bacteria ha sido implicada en la patogénesis de la gastritis crónica, úlcera gastroduodenal y del cáncer gástrico (carcinomas gástricos y linfomas).

En la actualidad existen diversos métodos diagnósticos para determinar la presencia de *Helicobacter Pylori*, los no invasivos y los invasivos; estos últimos comprenden todas las técnicas de detección del microorganismo en la mucosa gástrica e implican la realización de una endoscopia para obtener muestras, algunos son más caros, trabajosos y nos ocupan más tiempo, como son el cultivo de la bacteria, las modernas técnicas de biología molecular (PCR) y la localización de esta en la biopsia gástrica. Existen otros más baratos, sencillos y rápidos.



Análisis realizados en Cuba, inició los cultivos de *Helicobacter Pylori* en 1986. Desde 1991 se ha implantado en Cuba el método rápido de la ureasa utilizado para el diagnóstico enzimático de la bacteria, mediante el cual se le agrega al fragmento de mucosa gástrica, una solución-sustrato amarilla pajiza y ésta en presencia de la ureasa (enzima producida por la bacteria, si está presente) cambia de color a rosado rojizo.

En los últimos tiempos, algunos trabajos han demostrado la utilidad de la citología gástrica por cepillado en el diagnóstico morfológico de *Helicobacter Pylori*. Los objetivos de investigaciones realizadas en Cuba y otros países sudamericanos fueron realizar el diagnóstico morfológico de la bacteria mediante citología gástrica por cepillado en pacientes con gastritis crónica y/o úlcera gástrica y probar varias técnicas de coloración para elegir la de los mejores resultados de acuerdo con el grado de nitidez, contraste, monotonía, costo, tiempo, posibilidad de realizar al mismo tiempo el diagnóstico de malignidad y la conservación de las láminas ⁽⁴⁾.

El *Helicobacter Pylori* induce la inflamación gástrica y esta organiza la gastritis, aumenta el riesgo para la ulceración gástrica, duodenal y distal del adenocarcinoma gástrico y la enfermedad de linfo-proliferativa de la mucosa gástrica. Sólo un porcentaje pequeño de personas que llevan el *Helicobacter Pylori*, en la vida desarrolla secuelas clínicas. Recientes investigaciones enfocadas en *Helicobacter Pylori* y su patogénesis han dado énfasis al riesgo de la enfermedad que involucra las interacciones entre el patógeno y su organización, que a su vez, es dependiente de otros factores bacterianos específicos ⁽⁵⁾.

Historia del Helicobacter Pylori

En 1893, Bizzozero y colaboradores relatan, por primera vez, la presencia de organismos espiralados en el estómago de perros. Tres años más tarde, Salomón también describió espiroquetas en el estómago de perros y gatos. Posteriormente, estas observaciones fueron confirmadas por otros autores, como Balfour, que en 1906 detectó microorganismos espiralados en úlceras gástricas y duodenales de perros y monos. En el mismo año, la presencia de microorganismos en el estómago y en el vómito de pacientes con cáncer



gástrico, fue detectada por Krienitz. En 1924, Luck & Seth describieron la actividad de la enzima ureasa en la cavidad gástrica. Algunos años más tarde (1954), se postuló que la presencia de esta bacteria no podía producir la contaminación de la mucosa, sucediendo un cierto descanso con los análisis y publicaciones en esta área ⁽⁶⁾.

A partir de 1972 a 1975 se comenzaron a publicar datos relativos a la asociación de la presencia de bacterias espirales en la mucosa del estómago y la inflamación del estómago y la inflamación crónica de esta. En 1982 en el hospital Royal Perth de Australia, Warren y Marshall descubren al "Campylobacter pyloridis", que después tomaría el nombre actual de *Helicobacter Pylori*. Es de esta manera que en el año 1982 se aísla por primera vez al *Helicobacter Pylori* en Agar Chocolate bajo atmósfera anaerobia en un tiempo mínimo de 3 días de incubación.

Estos investigadores australianos, Barry Marshall y Robin Warren, descubrieron en el estómago una bacteria en forma de espiral, que posteriormente se nombró *Helicobacter Pylori* (*Helicobacter Pylori*). Después de estudiar de cerca los efectos del *Helicobacter Pylori* en el estómago, ellos propusieron que la bacteria era la causa fundamental de la gastritis y de las úlceras pépticas.

En sus estudios, todos los pacientes que tenían úlceras duodenales y el 80 por ciento de los pacientes que tenían úlceras de estómago tenían la bacteria. El 20 por ciento de los pacientes que tenían úlceras de estómago pero no tenían el *Helicobacter Pylori* eran los que habían tomado medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (como aspirina e ibuprofeno), que son causas comunes de úlceras de estómago. Aunque los resultados parecían concluyentes, la teoría de Marshall y Warren fue discutida y disputada por algún tiempo. Sin embargo, en los 10 años siguientes se acumuló más evidencia que relacionaba el *Helicobacter Pylori* con las úlceras, ya que numerosos estudios organizados en todo el mundo confirmaban su presencia en la mayoría de las personas que tenían úlceras.



Los investigadores estadounidenses y europeos probaron que con el uso de antibióticos se elimina el *Helicobacter Pylori*, las úlceras sanan y se previene su reaparición en aproximadamente el 90% de los casos.

Para investigar más a fondo estos resultados, los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health, su sigla en inglés es NIH) establecieron un panel para revisar de cerca la relación entre el *Helicobacter Pylori* y la enfermedad por úlcera péptica. En el Congreso para el Desarrollo del Consenso (Consensus Development Conference) de febrero de 1994, el panel concluyó que el *Helicobacter Pylori* juega un papel importante en el desarrollo de las úlceras y que los antibióticos, junto con otros medicamentos, pueden tratar con éxito la enfermedad por úlcera péptica.

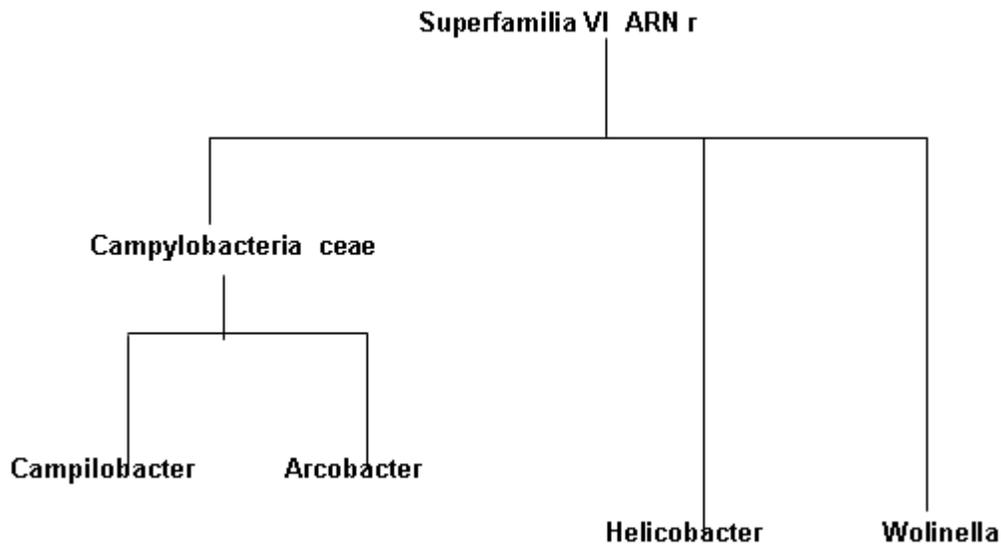
Pero antes de hablar acerca del *Helicobacter Pylori*, para el año 1983 Marshall y Skirrow acuerdan el nombre de *Campylobacter pyloridis* ya que el porcentaje de G+C era de 34% y estaba dentro del rango normal de *Campylobacter* y era excluyente del género *Spirillum*. Para el año 1987 pasa a denominarse *Campylobacter pylori* para adaptarse a la nomenclatura actual.

Para el año 1989, Goodwin crea el género *Helicobacter* en base a la secuencia de bases de la molécula 16S del ARNr, que pasó a denominarse *Helicobacter Pylori*. Desde entonces se han aislado distintas especies, tanto gástricas como no gástricas. En los primeros estudios realizados con esta bacteria, se pensó que podría ser una nueva especie dentro del género *Campylobacter* debido a que presentaba forma curvada, movimiento por flagelos polares, requerimiento microaerofílico para lograr su cultivo, aunque presentaba ciertas características atípicas. Por este motivo se incluyó dentro del género *Campylobacter* y por su localización en el antro gástrico se propuso el epíteto *pyloridis*, así pasó a llamarse *Campylobacter pyloridis*.

Más adelante se puntualizó que el nombre correcto en latín era *Campylobacter pylori*. Luego, según los estudios realizados con análisis de técnicas moleculares del ADN y por estudios genómicos modernos y además de varios análisis de secuencias de ácido



ribonucleico ribosomal (ARNr), se pudo demostrar que *Campylobacter* y *Helicobacter* son los miembros principales de un grupo distinto de bacterias que está relacionada lejanamente con otras bacterias, como podemos observar en el siguiente esquema:



Transmisión

Varios análisis sobre el modo de transmisión del *Helicobacter Pylori* están siendo desarrollados, y es una de las áreas más estudiada, discutida y controvertida desde que fue descubierto el microorganismo. Las vías de infección del *Helicobacter Pylori* aceptadas actualmente incluyen la fecal-oral y la oral-oral. No hay posibilidad de transmisión a través del acto sexual y la infección por insectos vectores, es prácticamente nula.

Transmisión fecal-oral.

En 1992, fue publicado el primer trabajo sobre asilamiento de *Helicobacter Pylori* en heces humanas. En este estudio, se aisló *Helicobacter Pylori* en heces de niños y adultos infectados en Gambia. Algunos años más tarde, esta bacteria fue aislada en heces de individuos dispépticos (*Helicobacter Pylori* - positivos). Entretanto, otros estudios evidenciarán que *Helicobacter Pylori* está bien adaptado al pasar al estómago y luego al duodeno. Se puede indicar, que la bilis causa un efecto letal para la bacteria, es por eso que la sobrevivencia de *Helicobacter Pylori* después de la transmisión parece ser poco común.



Algunos autores describen altas tasas (cerca de 90%) de DNA de *Helicobacter Pylori* en muestras de heces de seres humanos contaminados. Por otro lado, en un estudio posterior, apenas el 7% de DNA bacteriano fue observado en las heces analizadas. Ahora la detección del material genético de *Helicobacter Pylori* en las heces hará surgir la posibilidad de una transmisión fecal-oral, pero la presencia de DNA de la bacteria en las heces no significa, necesariamente, que la bacteria este presente.

Cuando *Helicobacter Pylori* sea transmitido vía fecal-oral, el agua sería un probable medio de propagación de la bacteria. En un estudio epidemiológico sobre el modo de la transmisión del *Helicobacter Pylori* en niños peruanos, fue propuesto una asociación entre la prevalencia del microorganismo en el agua potable. Adicionalmente, fue sugerido que la contaminación en la agricultura, por la utilización de aguas contaminadas, a través de consumo de frutas y vegetales no cocidos, pueden ser un posible modo de transmisión de *Helicobacter Pylori*.

Transmisión oral-oral.

Existen indicios de que el *Helicobacter Pylori* pueda permanecer, al transitar por el área bucal, en la placa dentaria o en la saliva. Además de ésta, su presencia en el jugo gástrico indica la posibilidad de transmisión oral-oral.

Hay evidencias de que el vómito o el reflujo esofágico pudieran ser considerados como un medio de propagación del microorganismo, una vez que la bacteria fuera detectada en el jugo gástrico de pacientes infectados. De este modo, se propone una mayor atención y posibles transmisiones gastro-orales, que ocurriera cuando un individuo estuviera en contacto con el vómito contaminado. Estos datos indican que la transmisión oral-oral y gastro-oral pueden ser dos principales medios de propagación de la bacteria ⁽⁷⁾.



Morfología

El *Helicobacter Pylori* es un bacilo Gram negativo, en el estómago es corto espiralado o en forma de "S", de 2.5 a 5.0 micras de ancho, en los cultivos son menos espirales y aparecen más como bacilos curvados. Presentan de 4 a 6 flagelos polares envainados de 30 a 2.5 nanómetros y presenta una característica terminación conformando un bulbo, cada flagelo está insertado en el cuerpo bacteriano mediante un disco amplio de 90 nanómetros. La vaina protege al flagelo de la despolimerización del ácido gástrico.

La morfología del *Helicobacter Pylori* en tinción de Gram se presenta cuando se realiza una tinción de Gram a partir de una extensión de biopsia del antro gástrico, se pueden observar los bacilos de morfología curvada y Gram negativos. La tinción con bromuro de etidio a partir de una biopsia gástrica se puede observar de una manera muy especial, ya que el bromuro de etidio es capaz de intercalarse entre las bases nitrogenadas del ADN de la bacteria y emite fluorescencia que permite su observación en un microscopio de fluorescencia.

En una tinción de Gram a partir de un cultivo en placa de agar de *Helicobacter Pylori* se observa una forma muy distinta. Ya que cuando *Helicobacter Pylori* crece en medios artificiales pierde su estructura completamente espiral o de sacacorchos y adquiere una estructura algo más recta aunque sigue siendo curvada. Además se puede observar de color rosa debido a su estructura de bacilo Gram negativo ⁽⁷⁾.

Tenemos que mencionar que se han podido observar en cultivos in vivo formas cocoides del *Helicobacter Pylori* y estas podrían ser las manifestaciones morfológicas de la muerte celular.

Ultra estructuralmente, esta bacteria presenta una membrana externa revestida de una estructura similar al glicocálix; in vivo, la superficie bacteriana puede encontrarse en íntimo contacto con las microvellosidades del epitelio gástrico.



Pared celular y lipopolisacáridos

El *Helicobacter Pylori* al igual que otras bacterias Gram negativas tiene una membrana externa y otra interna, en la que se han identificado proteínas de membrana como la de localización citoplasmática. A diferencia de los lipopolisacáridos (LPS) de otras bacterias entéricas, los de *Helicobacter Pylori* tienen una actividad inmunogénica débil, por lo que no hay una alta inducción de citoquinas inflamatorias ⁽⁷⁾.

Respiración y metabolismo

El *Helicobacter* utiliza carbohidratos siguiendo la vía fermentativa y oxidativa, en la que se ha identificado a las enzimas pertenecientes al ciclo pentosa - fosfato, por ese motivo el *Helicobacter Pylori* es capaz de catabolizar la D-glucosa.

Además mencionamos que el *Helicobacter Pylori* presenta gránulos de reserva energética los cuales le servirán en el momento que la bacteria se asocie a un epitelio degenerado donde el aporte de energía está marcadamente disminuido.

Identificación serológica

Este examen se basa en la detección de anticuerpos específicos [inmunoglobulina G (IgG)] contra esta bacteria, encontradas en las muestras de suero de las personas infectadas. Generalmente son realizados a través de la técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) o de aglutinación de látex. Resultados falsos-negativos pueden ocurrir en niños, sidosos y en individuos inmunodeprimidos, que no se desenvuelven a la reacción inmunológica contra la infección. La serología tiene un papel limitado en la confirmación de erradicación de *Helicobacter Pylori*, ya que para la mayoría de los pacientes es necesario de 6 a 12 meses para que la reacción de IgG baje a 50%, o a valores más bajos, anteriores al tratamiento ⁽⁸⁾.



Test rápido de ureasa (TRU).

Está basado en la principal característica bioquímica de la bacteria, la producción de la enzima ureasa que hidroliza la urea en gas carbónico y amoníaco, alterando el pH del medio. Esta reacción es observada a través de un indicador de pH, que indica la presencia de la bacteria. Para el diagnóstico de *Helicobacter Pylori* en la práctica clínica, el test de ureasa es barato, rápido y fácil de realizarse, pero no se tiene información sobre la intensidad de la inflamación. Falsos-positivos pueden ocurrir debido a la presencia de otros organismos productores de ureasa, del mismo modo falso-negativo pueden ocurrir cuando el paciente está siendo tratado con inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, lanzoprazol o pantoprazol ⁽⁸⁾.

Test rápido de urea.

El principio de este test es simple y consiste en la administración, por el paciente, de una solución de urea isotópicamente marcada con ¹³C o ¹⁴C. El gas expirado es recolectado para su posterior análisis. Si se encuentra *Helicobacter Pylori* en esta muestra, la enzima ureasa catalizará la hidrólisis de la urea, siendo el dióxido de carbono absorbido por la corriente sanguínea. La molécula con isótopo marcado será detectada en el expirado. Además, pueden ocurrir falsos-positivos debido a la hidrólisis de la urea por bacterias de la cavidad oral, o falsos-negativos en el caso que el examen sea después de una semana del uso de bismuto, o de antimicrobianos o después de una cirugía gástrica.

Técnicas histológicas.

Esta técnica histológica no está libre de fallas, pero la especificidad es de alta sensibilidad. Además de la identificación de la bacteria, el análisis histopatológico permite analizar el tipo de la intensidad de la inflamación de la mucosa gástrica. Las coloraciones más utilizadas son con hematoxilina-eosina y Giemsa.



Características bioquímicas

Las principales enzimas que pueden detectarse en el laboratorio y que permite una identificación del *Helicobacter Pylori* son:

Ureasa. Es una enzima que tiene la capacidad de hidrolizar la urea produciendo amonio y carbamato, el cual se descompone para producir otra molécula de amonio y ácido carbónico y de esta manera se produce una alcalinización del ambiente. El *Helicobacter Pylori*, para su proceso de colonización en la mucosa gástrica, tiene que sobrevivir al medio adverso del ácido estomacal, por ello la clave para la adaptación al pH ácido gástrico reside en la producción de ureasa.

Catalasa. Es una enzima que descompone el peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) y la convierte en agua liberando oxígeno, el cual en una prueba de laboratorio se visualiza como producción de burbujas. Esta enzima juega un rol importante en la resistencia bacteriana a la fagocitosis del polimorfo nuclear ⁽⁸⁾.



Criterios y pautas de tratamiento

Aunque *Helicobacter Pylori* es sensible in vitro a una gran variedad de fármacos antibióticos y no antibióticos 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 sólo 3 grupos de fármacos resultan ser realmente eficaces, utilizados en combinación, frente a *Helicobacter Pylori*.⁽⁹⁾.

FÁRMACOS EFICACES EN LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

•INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES	– Omeprazol.
	– Lansoprazol.
	– Pantoprazol.
•COMPUESTOS DE BISMUTO	– Subsalicilato de bismuto.
	– Ranitidina-citrato de bismuto
•ANTIBIÓTICOS	– Amoxicilina.
	– Macrólidos: claritromicina.
	– Nitroimidazoles: metronidazol y tinidazol.
	– Tetraciclina

Hoy día sólo se aceptan pautas que cumplan una serie de criterios:

1. Que logren índices de erradicación superiores al 90%.
2. Que los efectos secundarios sean inferiores al 5%.
3. Que sean fáciles de cumplimentar por el paciente.
4. Que induzcan bajas tasas de resistencia antibiótica.
5. Que sean de corta duración (entre 7-14 días)
6. Que sean de bajo coste



Estas condiciones sólo las cumplen en la actualidad tres tipos de combinaciones: las denominadas pautas triples, basadas en la combinación de dos antibióticos con un compuesto de bismuto (triple «clásica») o con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (triple); y las pautas cuádruples, consistentes en la asociación de un IBP con la triple clásica. Recientemente se ha introducido una variante consistente en la asociación de la ranitidina-citrato de bismuto al que se asocia uno o dos antibióticos ⁽¹⁰⁾.

La terapia cuádruple clásica (bismuto junto con un IBP, tetraciclina y metronidazol) ha obtenido como tratamiento de primera línea resultados similares a los de la triple terapia, tanto en eficacia como en seguridad. La eficacia del tratamiento cuádruple con bismuto no depende de la resistencia a la claritromicina (ya que no incluye este antibiótico) y solamente disminuye ligeramente en presencia de resistencia al metronidazol. No obstante, una desventaja de este tratamiento es la complejidad de su administración

En relación a la duración del tratamiento la mayoría de los estudios europeos sugieren que son suficientes 7 días de tratamiento continuo; no obstante en EEUU se propuso que la duración sea hasta 10-14 días ⁽¹¹⁾.

Esquemas de tratamiento empleados en las unidades de Salud

La TRIPLE TERAPIA «CLÁSICA» consistente en un compuesto de bismuto, metronidazol y tetraciclina, esta última puede ser sustituida por amoxicilina, es una pauta de bajo coste y bien investigada, que sin embargo puede causar efectos secundarios, aunque en general son poco importantes y no son mayormente responsables de una falta de seguimiento del tratamiento por parte del paciente. La eficacia de erradicación obtenida con esta pauta es muy alta cuando las cepas son sensibles al metronidazol, pero cuando las cepas son resistentes las tasas de erradicación son más bajas.

Esta pauta no debe emplearse a pesar de su bajo precio como pauta inicial debido a la alta tasa de cepas resistentes al metronidazol; además hay que tener en cuenta sus principales inconvenientes como son el elevado número de comprimidos que el paciente debe ingerir y la duración del tratamiento que debe prolongarse a dos semanas. La tasa de erradicación de esta pauta «clásica» es muy alta, cercana al 90% ⁽¹²⁾.



Las PAUTAS TRIPLES que combinan un IBP y dos antibióticos (amoxicilina, claritromicina y/o metronidazol), el tratamiento por excelencia usado en unidades de salud, tienen la ventaja de una menor duración del tratamiento (7 días) y un bajo nivel de efectos secundarios, pero el inconveniente es que son poco efectivas en presencia de cepas resistentes a la claritromicina y que cuando fallan, las resistencias secundarias son muy frecuentes. En nuestro país la combinación más recomendada es la de un IBP junto a amoxicilina y metronidazol, que está considerada como la pauta de primera línea en la erradicación de *Helicobacter Pylori*.

La asociación de amoxicilina y metronidazol, ya sea dos o tres veces al día, es poco eficaz cuando las cepas son resistentes al metronidazol y la duración de la pauta es de 7 días; por ello en áreas de alta resistencia al metronidazol se recomienda prolongar el tratamiento de esta combinación a 14 días, si bien es preferible en estas zonas evitar esta asociación. Una nueva variante de pauta triple, que realmente no es una pauta triple en sentido estricto, es la que sustituye el IBP por ranitidina-citrato de bismuto. Esta última pauta obtiene una menor supresión ácida gástrica pero asocia el efecto antimicrobiano del bismuto a los antibióticos ⁽¹³⁾.

Con esta pauta puede prevenirse la inducción de resistencias bacterianas cuando los tratamientos fracasan y la tasa de curación es algo mayor en los pacientes con cepas resistentes a las obtenidas cuando se utiliza la combinación con IBP. Las tasas de curación con estas pautas en nuestro medio están en alrededor del 85% ⁽¹⁴⁾.

La denominada PAUTA CUÁDRUPLE combina un IBP con tetraciclina, metronidazol y un compuesto de bismuto, siendo la duración de la misma entre 7 y 14 días. Los antibióticos pueden ser sustituidos por amoxicilina y claritromicina, respectivamente. Con esta pauta se logran tasas de curación muy elevadas (superiores al 90%) ^(15,16).

Las PAUTAS DUALES combinando un IBP con un antibiótico, muy populares hasta hace pocos años, hoy en día están abandonadas, a pesar de ser bien toleradas, por su baja



efectividad erradicadora. No obstante, la pauta combinando ranitidina-citrato de bismuto con claritromicina durante 14 días es efectiva y con pocos efectos secundarios y superior a otros tratamientos duales, por lo que puede utilizarse en pacientes alérgicos a la penicilina. Sin embargo, hay que hacer notar que esta pauta es en realidad una pauta triple pues combina tres fármacos, ranitidina, bismuto y claritromicina. ⁽¹⁷⁾.



Tipos de Terapias

Terapia	Fármacos y dosis	Días
Terapia dual	IBP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg/cada 12 hrs) o Ranitidina (150 mg/cada 12 hrs) + 1 antibiótico (claritromicina 500 mg/cada 12 hrs.)	14 días
Terapia triple clásica	Compuesto de bismuto (Subsalicilato de bismuto 120mg/ cada 6hrs) + Metronidazol (500 mg/cada 12 hrs) + Tetraciclina (500mg/cada. 12hs)/Amoxicilina (1000 mg/ cada 12hrs)	10-14 días
Terapia triple	IBP (omeprazol 20mg. Cada 12 horas) + 2 antibióticos Amoxicilina (1000mg cada 12hrs) + Claritromicina (500 mg/cada 12 hrs.)/ Metronidazol (500 mg/cada 12 hrs)	7 días
Terapia cuádruple	IBP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg/cada 12 hrs)+ 2 antibióticos Metronidazol (500mg cada 12hrs) + Tetraciclina (500mg/cada. 12hs) o Amoxicilina (1000mg cada 12hrs) + Claritromicina (500mg cada 12hrs) + Compuesto de bismuto (Subsalicilato de bismuto 120mg/ cada 6hrs)	4-7 días



Farmacología del tratamiento.

Inhibidores de la Bomba de Protones:

Omeprazol

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Esofagitis por reflujo gastroesofágico.
- Úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna (incluyendo las producidas por AINEs).
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Tratamiento de úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter Pylori*.

Mecanismo de acción: El omeprazol es una base débil, que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, inhibiendo en ellos a la enzima $H^+-K^+-ATPasa$, es decir, la bomba de protones. Este efecto en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico es dosis-dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz tanto de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo. Todos los efectos farmacodinámicos observados pueden explicarse por el efecto del omeprazol sobre la secreción ácida.

Efecto sobre *Helicobacter Pylori*: el *Helicobacter Pylori* está asociado a las úlceras pépticas, incluyendo la úlcera duodenal y gástrica, en las cuales, alrededor del 95% y el 70% de pacientes, respectivamente, se hallan infectados por dicha bacteria.

Farmacocinética: Absorción y distribución: El omeprazol es lábil en presencia de pH ácido, por esto se administra en forma de gránulos con recubrimiento entérico y encapsulado. La absorción tiene lugar en el intestino delgado completándose, usualmente, a las 3-6 horas. La biodisponibilidad sistémica de una dosis oral, es, aproximadamente, del 35%, incrementándose hasta, aproximadamente, el 60% después de la administración repetida una vez al día.



Eliminación y metabolismo: La vida media de eliminación en plasma del omeprazol es habitualmente inferior a una hora y no se producen cambios en la vida media durante el tratamiento prolongado. El omeprazol es metabolizado completamente por el sistema citocromo P450 (CYP), principalmente en el hígado.

Contraindicaciones y Precauciones: Cuando haya sospecha de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno ya que el tratamiento con omeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico. El omeprazol se administrará con precaución a pacientes con insuficiencia hepática ya que puede prolongarse el aclaramiento del fármaco. Sin embargo, por regla general, no son necesarios reajustes en las dosis. Por otra parte, se ha asociado el omeprazol a hepatitis y, en raras ocasiones, a insuficiencia hepática ⁽¹⁸⁾.

Pantoprazol

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Esofagitis por reflujo gastroesofágico.
- Úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna (incluyendo las producidas por AINEs).
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Tratamiento de úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter Pylori*.

MECANISMO DE ACCIÓN: El pantoprazol suprime la secreción gástrica de ácido inhibiendo la bomba (H⁺K⁺)-ATPasa dependiente. El pantoprazol forma enlaces covalentes en dos sitios diferentes de la membrana de las células secretoras. De esta unión resulta un efecto antisecretor que persiste por más de 24 horas, lo que permite una sola administración al día. Cuando se administra por vía oral o intravenosa, el pantoprazol inhibe la secreción gástrica de ácido basal o estimulado, aumentando el pH gástrico. Cuando se administra en dosis repetidas de 40 mg, el pantoprazol inhibe el 85% la secreción gástrica de ácido al alcanzarse la situación de equilibrio (steady-state).

FARMACOCINÉTICA: Al ser el pantoprazol ácido-lábil, se administra en forma de comprimidos entéricos, que atraviesan el estómago sin disgregarse. Después de la



administración de pantoprazol, las máximas concentraciones en plasma se observan a las 2.5 horas, siendo la biodisponibilidad del orden del 75%. Una pequeña cantidad del fármaco experimenta una biotransformación hepática de primer paso. La absorción intestinal del pantoprazol es retrasada pero no reducida por la comida. El pantoprazol es extensamente metabolizado en el hígado por el sistema de desmetilación CYP2C19, siendo posteriormente conjugado a sulfato.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES: El pantoprazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pantoprazol o a los benzimidazoles sustituidos tales como el omeprazol, Lansoprazol o rabeprazol. El pantoprazol se debe utilizar con precaución en los pacientes que con disfunción hepática grave, ya que no existe información suficiente sobre esta población. Es posible que sea necesario un reajuste de la dosis.

Los inhibidores de la bomba de protones y las medicaciones con bismuto pueden suprimir el *Helicobacter Pylori*, dando falsos negativos en los test de la ureasa. Se debe evitar el uso del pantoprazol y de otras medicaciones susceptibles de actuar sobre estas bacterias en las 4 semanas previas a la prueba ⁽¹⁹⁾.

Lansoprazol

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Esofagitis por reflujo gastroesofágico.
- Úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna (incluyendo las producidas por AINEs).
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Tratamiento de úlcera gástrica y duodenal asociada a *Helicobacter Pylori*.

MECANISMO DE ACCIÓN: El Lansoprazol inhibe la secreción gástrica de ácido. Este fármaco pertenece a la nueva clase de fármacos antsecretores, los benzimidazoles sustituidos, que suprimen la secreción de ácido al inhibir el sistema enzimático H⁺/K⁺ ATPasa de las células parietales gástricas. Después de la administración oral de lansoprazol se observa una marcada reducción del pH gástrico y de la secreción de ácido. En condiciones hipersecretoras (tanto basales como estimuladas por la pentagastrina) el Lansoprazol tiene un marcado efecto inhibitorio.



FARMACOCINÉTICA: la absorción es rápida y la concentración máxima se alcanza aproximadamente en una hora y media. La administración de lansoprazol con los alimentos disminuye su biodisponibilidad. La fijación a las proteínas plasmáticas es del 97%. La vida media de eliminación está comprendida entre 0,8 y 4,1 horas con una media alrededor de 1,4 horas, la cual no se modifica durante el tratamiento. Lansoprazol es eliminado en su totalidad después de su transformación, principalmente hepática.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES: El Lansoprazol está contraindicado en la lactancia y en casos de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.).

De igual forma que otros fármacos antiseoretos, el Lansoprazol puede favorecer modificaciones de la flora gástrica debido a la disminución del volumen y la acidez del jugo gástrico. Debido a que la experiencia actual es limitada, no se recomienda su utilización en tratamientos prolongados de úlcera duodenal y gástrica y esofagitis por reflujo, así como en la prevención de las recidivas ⁽²⁰⁾.



Antibióticos: (Claritromicina, Amoxicilina, Metronidazol)

Claritromicina

La claritromicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los Macrólidos.

MECANISMO DE ACCIÓN: La claritromicina ejerce su acción antibacteriana por interferir la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles ligándose a la subunidad 50S ribosomal. La claritromicina ha demostrado actividad in vitro frente a cepas de bacterias y frente a aislados clínicos.

FARMACOCINÉTICA: la claritromicina se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de 250 mg es, aproximadamente, del 50%. No existen indicios de acumulación y el metabolismo no se altera después de la administración de dosis múltiples. La presencia de alimentos en el tracto digestivo no afecta la biodisponibilidad global del fármaco, aunque puede retrasar ligeramente la absorción de éste. Se distribuye adecuadamente en todos los tejidos excepto en el SNC, con concentraciones tisulares varias veces superiores a los niveles plasmáticos.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: La claritromicina está contraindicada en enfermos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos. La claritromicina puede ocasionar serias reacciones alérgicas incluyendo angioedema y shock anafiláctico aunque raros.

No 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. La claritromicina se excreta por la leche materna. La claritromicina se debe emplear con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas: la producción de metabolitos activos puede estar reducida en estos pacientes ⁽²¹⁾.



Amoxicilina

La amoxicilina es una penicilina semi-sintética similar a la ampicilina, con una mejor biodisponibilidad por vía oral que esta última. Debido a su mejor absorción gastrointestinal, la amoxicilina ocasiona unos mayores niveles de antibiótico en sangre y unos menores efectos gastrointestinales (en particular, diarrea) que la ampicilina. La amoxicilina tiene un espectro de actividad antibacteriana superior al de la penicilina, si bien no es estable frente a las beta-lactamasas.

MECANISMO DE ACCIÓN: los antibióticos beta-lactámicos como la amoxicilina son bactericidas. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana uniéndose a unas proteínas específicas llamadas PBPs (Penicillin-Binding Proteins) localizadas en la pared celular. Al impedir que la pared celular se construya correctamente, la amoxicilina ocasiona, en último término, la lisis de la bacteria y su muerte. La amoxicilina no resiste la acción hidrolítica de las beta-lactamasas de muchos estafilococos, por lo que no se usa en el tratamiento de estafilococias. Aunque la amoxicilina es activa frente a los estreptococos, muchas cepas se están volviendo resistentes mediante mecanismos diferentes de la inducción de b-lactamasas, por lo que la adición de ácido clavulánico no aumenta la actividad de la amoxicilina frente a estas cepas resistentes.

FARMACOCINÉTICA: la amoxicilina es estable en medio ácido en presencia de jugos gástricos y puede ser administrada por vía oral sin tener en cuenta el ritmo de las comidas. Se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando los niveles máximos en 1-2.5 horas. Difunde adecuadamente en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos. No difunde a través de tejido cerebral ni líquido cefalorraquídeo, salvo cuando están las meninges inflamadas. La vida media de amoxicilina es de 61,3 min. El 75% aproximadamente de la dosis de amoxicilina administrada se excreta por la orina, sin cambios mediante excreción tubular y filtración glomerular; esta excreción puede ser retardada administrando probenecid, y también es más lenta en los pacientes con insuficiencia renal que requieren un reajuste de las dosis. La amoxicilina no se liga a las proteínas en proporción elevada (17%).

CONTRAINDICACIONES: La amoxicilina está contraindicada en pacientes con alergias conocidas a las penicilinas, cefalosporinas o al imipenem. La incidencia de hipersensibilidad



cruzada es del 3 al 5%. Los pacientes con alergias, asma o fiebre del heno, son más susceptibles a reacciones alérgicas a las penicilinas. En los pacientes con insuficiencia renal ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) se deben ajustar las dosis de amoxicilina ⁽²²⁾.

Metronidazol

El metronidazol es un nitroimidazol con propiedades antibacterianas y antiprotozoarias, que se utiliza para tratar las infecciones producidas por *Trichomonas vaginalis*, así como las amebiasis y giardiasis. Es uno de los fármacos más eficaces frente a las bacterias anaerobias y, en combinación con otros antibióticos, se utiliza para la erradicación del *Helicobacter Pylori*. También es utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la diarrea asociada a los tratamientos antibióticos y la rosácea.

MECANISMO DE ACCIÓN: el metronidazol es amebicida, bactericida, y tricomonicida. Actúa sobre las proteínas que transportan electrones en la cadena respiratoria de las bacterias anaerobias, mientras que en otros microorganismos se introduce entre las cadenas de ADN inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos. El metronidazol es efectivo tanto frente a las células en fase de división como en las células en reposo. Debido a su mecanismo de acción, bajo peso molecular, y unión a las proteínas muy baja, el metronidazol es muy eficaz como antimicrobiano, y prácticamente no induce resistencias.

FARMACOCINÉTICA: el metronidazol se puede administrar por vía oral e intravenosa, tópicamente, y por vía intravaginal. Cuando se administra tópicamente, sólo se absorbe en una mínima cantidad, siendo las concentraciones plasmáticas unas 100 veces menores que las obtenidas después de una dosis oral de 250 mg. Después de la administración intravaginal, las concentraciones del fármaco en el plasma son del orden del 2% de las obtenidas después de una dosis oral de 500 mg.

El metronidazol se distribuye ampliamente en la mayor parte de los tejidos y fluidos corporales incluyendo el hueso, la bilis, la saliva y los fluidos peritoneales, pleurales, vaginales y seminales.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES: El metronidazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a otros derivados nitroimidazólicos. Se debe utilizar con precaución en pacientes con historia o presencia en enfermedades hematológicas.



Se han descrito neutropenias durante el tratamiento con el metronidazol, aunque no se trata de anormalidades permanentes. Se recomienda realizar análisis de sangre antes y después de un tratamiento. Igualmente el metronidazol se debe utilizar con precaución en pacientes con supresión de la médula ósea.

El metronidazol se metaboliza en el hígado y, por tanto, se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades o disfunciones hepáticas ⁽²³⁾.



Protectores de la mucosa estomacal: Subsalicilato de Bismuto

Subsalicilato de Bismuto

El Subsalicilato de bismuto se utiliza como un antiácido y antidiarreico, y para el tratamiento de algunas otras enfermedades gastrointestinales, tales como náuseas. Es el ingrediente activo en varios medicamentos estómago-sedimentación, incluyendo Pepto-Bismol. Los medios por los que esto ocurre todavía no está bien documentada.

INDICACIONES TERAPEUTICAS: controla la diarrea en menos de 24 horas, alivia los malestares digestivos comunes como: pirosis, acidez, náusea e indigestión. Adyuvante en la terapia combinada para el tratamiento de la enfermedad úlcero-péptica causada por *Helicobacter Pylori*.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: A dosis altas (1,050 mg de SSB), la concentración pico de salicilato en plasma (40.1 mg/ml) se alcanza en 1.8 horas. En 72 horas el salicilato absorbido es excretado por orina en 95%.

El SSB es una sal altamente insoluble de bismuto trivalente y ácido salicílico. La porción de salicilato es absorbida en altas proporciones (>90%) en el tracto gastrointestinal. El bismuto, en cambio, se absorbe en forma mínima en el tracto gastrointestinal. Más de 90% del bismuto administrado por vía oral, se excreta en las heces.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: El subsalicilato de bismuto puede convertirse en el tracto gastrointestinal en sulfito de bismuto, causando un oscurecimiento temporal de la lengua y de las evacuaciones. No confundir el oscurecimiento de las evacuaciones con melena ⁽²⁴⁾.



Factores que influyen en el cumplimiento efectivo del tratamiento

Los factores principales que condicionan el éxito de un tratamiento erradicador son la duración del tratamiento, las resistencias antimicrobianas y el grado de cumplimentación por parte del paciente. Con independencia de la pauta terapéutica elegida para tratar la infección, es muy importante dedicar un tiempo para instruir al paciente sobre la forma y la importancia de cumplimentar adecuadamente el tratamiento prescrito en cuanto a duración, dosis y espaciamiento; con todo ello se logra aumentar el potencial efecto terapéutico de la pauta utilizada.

Hay pruebas limitadas para sugerir que fumar, el consumo de alcohol, y la dieta también pueden afectar negativamente a la probabilidad de éxito en la erradicación ⁽²⁵⁾. Es fundamental que los médicos hagan hincapié en la importancia de tomar los medicamentos de la forma en que están prescritos para reducir al mínimo la probabilidad de fracaso del tratamiento y el desarrollo de resistencia a los antibióticos. Los pacientes también deben ser informados de los efectos secundarios más comúnmente reportados relacionados con el tratamiento. Mientras que los efectos secundarios leves son muy comunes con cualquiera de los regímenes de tratamiento de *Helicobacter Pylori* recomendado, se reportan efectos secundarios significativos en solamente 5 a 20% ⁽²⁶⁾. Los efectos secundarios más comunes con los IBP incluyen dolor de cabeza y diarrea, que se presentan hasta en 10% de los pacientes. Para optimizar sus efectos sobre el ácido gástrico secreción, los IBP deben de tomarse 30-60 minutos antes de comer. Los efectos secundarios más frecuentes observados con claritromicina incluyen molestias gastrointestinales, diarrea y alteraciones del gusto. Los efectos secundarios comunes asociados con amoxicilina incluyen molestias gastrointestinales, dolor de cabeza, y diarrea. Los efectos secundarios de metronidazol tienden a ser relacionadas con la dosis e incluyen un sabor metálico en la boca, dispepsia, y una reacción de tipo disulfiram con el consumo de alcohol.

Los efectos secundarios comunes de la tetraciclina incluyen molestias gastrointestinales y foto sensibilidad. Este antibiótico no debe utilizarse en niños menores de 8 años de edad debido a una posible decoloración de los dientes. Finalmente, los compuestos de bismuto se han asociado con oscurecimiento de la lengua y las heces, náuseas y malestar gastrointestinal



⁽²⁷⁾. Los pacientes menos informados son más propensos a preocuparse cuando el conjunto de efectos se presentan y, en consecuencia, es más probable que detengan innecesariamente su tratamiento. Un segundo factor son las resistencias primarias a los antibióticos empleados, las cuales son muy frecuentes para el metronidazol y algo menores para la claritromicina, siendo excepcionales las resistencias a la amoxicilina y a la tetraciclina ⁽²⁸⁾. La resistencia a los antibióticos también debe ser considerado cuidadosamente la hora de elegir entre los diversos regímenes de tratamiento erradicadores de *Helicobacter Pylori*.

Un estudio multicéntrico EE.UU. reciente que recoge los datos de 1993 a 1999 informaron las tasas de resistencia a los antibióticos entre cepas de *Helicobacter Pylori* de 37% para el metronidazol, el 10% para claritromicina, 3,9% para ambos antibióticos, y 1,4% para amoxicilina ⁽²⁹⁾. Datos posteriores recogidos desde 1998 hasta 2002 arrojó tasas de resistencia de 25% para el metronidazol, el 13% para claritromicina, 5% durante al menos 2 antibióticos, y 0,9% para la amoxicilina ⁽³⁰⁾. Aunque estos conjuntos de datos son difíciles de comparar directamente, parece que el metronidazol y amoxicilina la resistencia se han mantenido relativamente estables, mientras que la claritromicina resistencia ha aumentado.

El fondo creciente tasa de resistencia a la claritromicina proporciona al menos una explicación parcial de la eficacia decreciente de la tradicional regímenes que contienen claritromicina. Está bastante claro que la claritromicina resistencia, que se ha atribuido a varios diferentes mutaciones puntuales en la región peptidiltransferasa codificados en el dominio V del gen 23S rRNA, está asociada con una alta tasa de fracaso del tratamiento cuando se emplean regímenes con claritromicina ⁽³¹⁾. En el otro lado, la resistencia metronidazol parece ser más relativa. En cierta medida, la resistencia a metronidazol puede superarse el uso de dosis más altas de metronidazol y / o la adición de un IBP al bismuto, tetraciclina y metronidazol.

Un importante estudio encontró que el tratamiento previo con macrólidos o metronidazol, por cualquier razón, aumentaron significativamente la probabilidad de resistencia microbiana de la bacteria a estos agentes ⁽³²⁾. Como tal, los médicos deben preguntarse rutinariamente acerca de cuál fármaco utilizarán a la hora de decidir un régimen de tratamiento.



Además, parece razonable considerar la terapia cuádruple de bismuto con un IBP o una terapia secuencial en individuos que previamente han sido tratados con claritromicina o metronidazol ⁽³³⁾.

Resistencia a los antimicrobianos

La resistencia a una cierta clase de antibióticos puede desarrollar diferentes mecanismos que puede ocurrir con todas las líneas de una determinada especie bacteriana. Al nivel bioquímico existen cuatro mecanismos principales de resistencia a los agentes antimicrobianos: impedimento de la penetración del antimicrobiano, alteración molecular del blanco, reflujo activo de la droga e inactivación del compuesto antimicrobiano.

Cuando fueron analizadas líneas brasileras de *Helicobacter Pylori*, en relación a la resistencia primaria de éstas, se verificó gran resistencia en comparación con datos obtenidos en otras poblaciones. La resistencia a metronidazol fue verificada en 42% de los linajes, para amoxicilina en 29%, para claritromicina y tetraciclina 7% y para furazolidona 4%.

En otro estudio, observamos que la resistencia del *Helicobacter Pylori* para estos antimicrobianos podría reducir la eficiencia del tratamiento para la erradicación hasta un 50%. Al revelar diferencias en las líneas brasileras en comparación con otros países, estos datos refuerzan la importancia de los estudios específicos de *Helicobacter Pylori* provenientes de la población brasiler.

La mayoría de las bacterias tienen la capacidad de adaptarse con rapidez a diversas condiciones para poder sobrevivir. Los microorganismos adquieren resistencia a los antimicrobianos por diferentes mecanismos como la aparición de mutaciones en genes cromosomales o por la adquisición horizontal de genes de resistencia. Las mutaciones espontáneas asociadas con la resistencia a casi todos los antimicrobianos pueden generarse in vitro y varía según la especie bacteriana y el agente utilizado. Sin embargo muchos investigadores consideran que las mutaciones (cualquier cambio en la secuencia de ADN) son el único mecanismo que puede producir nuevas actividades y funciones genéticas en el



mundo biológico, capaz de proporcionar un mecanismo para la evolución que explique el origen de la resistencia a los antibióticos.

La resistencia intrínseca a los antimicrobianos afecta a todos los miembros de una determinada especie o género de bacterias debido a la imposibilidad del antibiótico de alcanzar su sitio de acción, a la falta de afinidad por el sitio de acción, por la presencia de bombas de eflujo o de otros mecanismos de resistencia cromosómica. La conjugación, transformación o transducción son los principales medios para la adquisición de resistencia en los genes y puedan incorporarse a plásmidos, transposones o integrones, o estar presente en cassetes genéticos liberados de otras células bacterianas muertas ⁽³⁴⁾.

La resistencia a los medicamentos antimicrobianos es una de las principales causas de fracaso del tratamiento en *Helicobacter Pylori* y es en gran parte responsable de la disminución de las tasas de erradicación. Para evaluar la sensibilidad a los antibióticos se utilizan diversas técnicas como la prueba de dilución en agar considerada el Gold standard por el Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS) para la identificación de cepas sensibles y resistentes a los antimicrobianos, y también está la Prueba de Difusión en agar, destacando la Prueba de E-test, recomendada por el British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) por su buena correlación con el método de referencia, pero aunque ha demostrado ser fiable, en el caso del Metronidazol tiende a sobreestimar la presencia de resistencia por lo que su respuesta debe ser confirmada por el método de Dilución en Agar.

Las Pruebas moleculares (PCR, PCR-RFLP) que utilizan biopsias o heces permiten una detección mucho más rápida de la resistencia a los fármacos por su capacidad de detectar cambios específicos en el genoma del *Helicobacter Pylori*, amplificando los fragmentos de ADN usando PCR con iniciadores generados a partir de genes conocidos, seguido por digestiones con enzimas de restricción.

La susceptibilidad (inhibición del crecimiento alrededor de la zona del disco) de los diferentes antibióticos varía, para la Claritromicina la resistencia es <19 mm, para el Metronidazol es <23 mm, para la Amoxicilina es <30 mm. Los mecanismos moleculares que evalúan la resistencia bacteriana a los antibióticos comúnmente utilizados, son bien



entendidos y continuamente están realizando estudios para evaluarlos y encontrar el mejor tratamiento.

La mayoría de las terapias establecidas para el *Helicobacter Pylori* logran su erradicación y se obtienen buenos resultados en el tratamiento de las enfermedades gastroduodenales. La mejor terapia de erradicación para obtener esta respuesta ha sido la terapia triple que consiste en la administración de al menos 2 antibióticos (Amoxicilina, Claritromicina o Metronidazol) y una droga que disminuya la secreción gástrica como los inhibidores de la bomba de protones, o el uso de un antagonista de los receptores de H₂ ⁽³⁵⁾.



Mecanismos de Resistencia

<i>Antibiótico</i>	<i>Mecanismo de resistencia</i>
Metronidazol	Mutación en el gen rdxA que codifica una enzima que reduce el Mtz en metabolitos activos. También puede haber mutación en el gen frxA pero frecuentemente se acompaña de la mutación del gen rdxA.
Claritromicina	Mutación en el gen 23S RNAr específicamente en la región de la activación de la peptidil transferasa en el dominio V. En los países europeos las mutaciones más frecuentes ocurren en la región A2143G y A2142G, mientras que en Asia la mutación se presenta en la posición A2144G.
Amoxicilina	Mutación de la proteína de unión a penicilinas (PBPs) 1, 2, y 3, con una mayor importancia la mutación en la PBP1. La PBP-D tiene un papel importante con la tolerancia a la Amoxicilina.
Levofloxacin	Con mayor importancia la mutación en el gen gyrA. La mutación en el gen gyrB también se ha relacionado con la resistencia pero no es tan importante.



Material y método

Tipo de estudio: descriptivo de corte transversal

Universo: El universo del presente estudio comprendió a todos aquellos pacientes que acudieron a consulta por motivo de trastornos gastrointestinales en el periodo de Marzo a julio del año 2016 siendo un total de 43 pacientes atendidos en ese período.

Muestra: se seleccionó una muestra (N) por conveniencia, de 15 pacientes de diferentes edades cuyos expedientes confirmaron la infección por *Helicobacter Pylori*

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes atendidos en consulta en el puesto de salud Primero de Mayo en el periodo de estudio.
2. Pacientes cuyo motivo de consulta sea trastornos gastrointestinales.
3. Que presenten exámenes confirmando la presencia de *Helicobacter Pylori*.
4. Expediente clínico completo en el cual se encuentre el esquema de tratamiento.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes Atendidos en consulta pero que no presenten Trastornos gastrointestinales.
2. Pacientes que no muestren disponibilidad para ser entrevistados.
3. Pacientes con órdenes de exámenes pendientes.
4. Pacientes con expedientes incompletos y que no se logre encontrar esquema de tratamiento en archivo.

Recolección y procesamiento de muestras

Para realizar este proceso se emitió una carta de parte del tutor dirigida a la directora del puesto de salud la Dra. María Gabriela Castillo (ver carta en anexos.) para así poder obtener la adecuada recolección de datos en el puesto de salud Primero de Mayo, luego se recolectaron los datos a partir de una fuente secundaria usando las hojas de consulta para determinar a los posibles sujetos de estudio, se procedió a la revisión de los expedientes clínicos con previo cumplimiento de los requisitos citados anteriormente, con los cuales se llenó un formulario con los parámetros necesarios para la investigación.



Para obtener información más precisa se realizó la encuesta directa al paciente para conocer los factores relacionados con el cumplimiento del mismo.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 23.0. Se realizó análisis descriptivo para conocer las porcentajes de individuos que cumplen el tratamiento por *Helicobacter Pylori* en las muestras estudiadas. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes

VARIABLES DE ESTUDIO:

- Sexo
- Edad
- Esquema de tratamiento empleado
- Cumplimiento del esquema de tratamiento
- Factores que influyen en el cumplimiento del esquema de tratamiento
- Enfermedades crónicas

Cruzamiento de variables

- Sexo vs Edad
- Esquema de tratamiento empleado vs Cumplimiento del esquema de tratamiento
- Factores que influyen en el cumplimiento del tratamiento vs Enfermedades crónicas



Operacionalización de variables

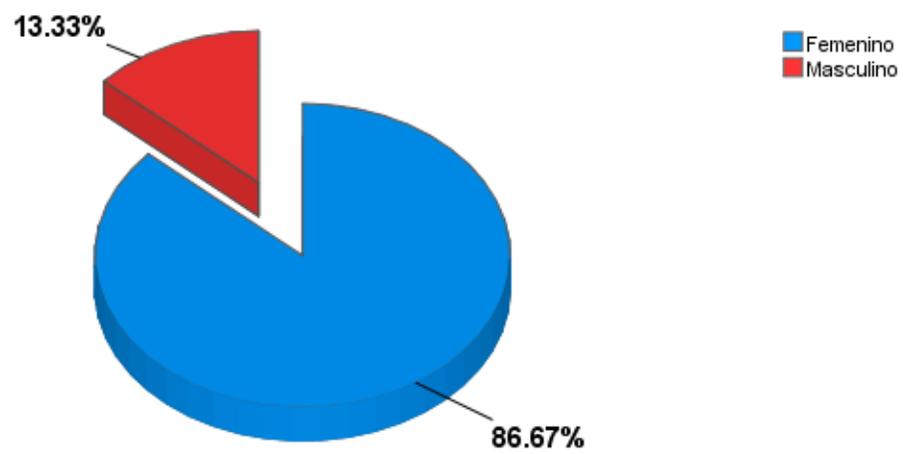
Variable	Definición	Indicador	Valor	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el Nacimiento hasta el día de la revisión del expediente clínico	Años cumplidos por el paciente al momento de la revisión de expediente clínico	9-14 15-25 26-35 36-45 46-55 56 mas	Porcentaje
Sexo	Características fenotípicas de pacientes en estudio	Características fenotípicas de los pacientes incluidos en el estudio	Masculino Femenino	Porcentaje
Enfermedades crónicas	Enfermedades de alta recurrencia y progresión lenta para el paciente	Otros padecimientos crónicos descritos en el expediente clínico del paciente	Positivo Negativo	Porcentaje
Esquema de tratamiento	Plan o indicaciones conformadas por medicamentos específicos para tratar una enfermedad	Terapia asignada al paciente en bases a los criterios médicos que figura en los expedientes	Terapia clásica Terapia Dual Terapia triple Terapia cuádruple	Porcentaje
Cumplimiento del esquema de tratamiento	Finalización exitosa de la pauta erradicadora	Evaluación positiva o negativa del cumplimiento de la pauta erradicadora por parte del paciente	Si No	Porcentaje
Factores que influyen el cumplimiento del esquema de tratamiento	Factores relacionados con la capacidad de finalizar exitosamente el tratamiento establecido	Actitud de los pacientes ante el tratamiento. Motivación para detener el tratamiento antes de tiempo	Tratamiento muy complejo Mejoría notoria sin necesidad de completarlo Efectos adversos del medicamento	Porcentaje



Resultados

Gráfica No. 1

Distribucion por Sexo de pacientes con presencia positiva de Helicobacter Pylori en el periodo de Marzo a julio de 2016

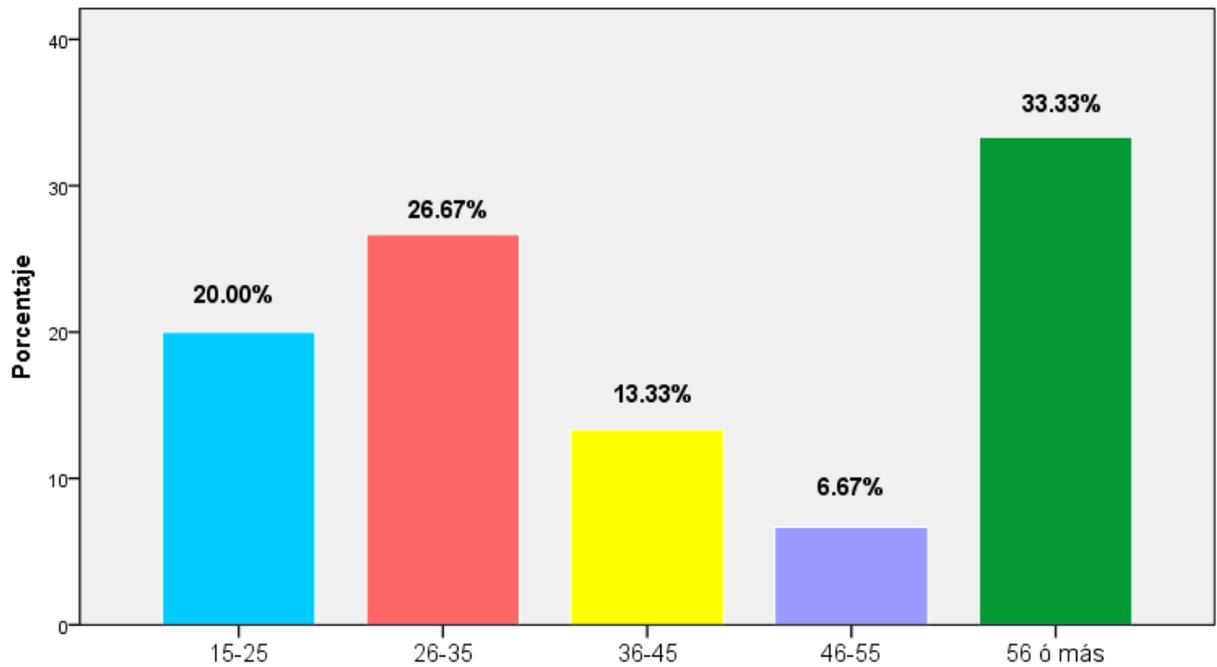


Fuente: Expedientes Clínicos.



Gráfica No.2

**Prevalencia de la Infeccion por Helicobacter Pylori en diferentes grupos etáreos
Puesto de Salud Primero de Mayo
Marzo - Julio 2016**

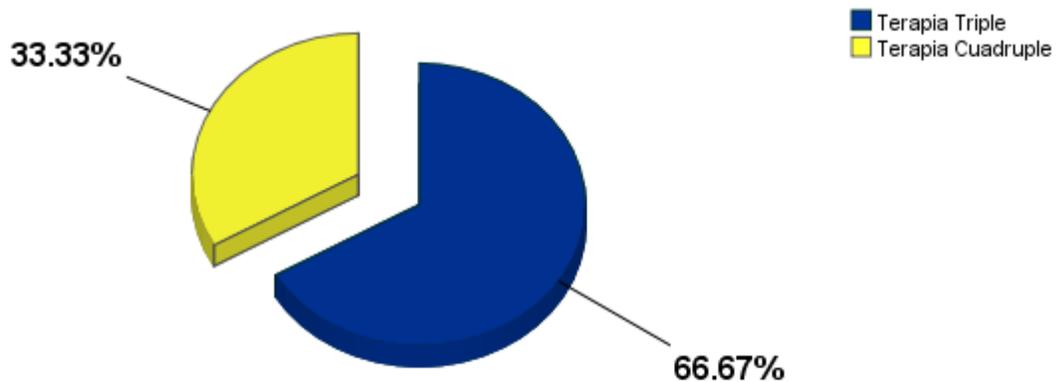


Fuente: Expedientes Clínicos.



Gráfica No. 3

**Esquemas de Tratamiento empleados en pacientes con presencia positiva de Helicobacter Pylori
Puesto de Salud Primero de Mayo
Marzo - julio 2016**



Terapia triple
IBP (omeprazol 20mg. Cada 12 horas) + 2 antibióticos Amoxicilina (1000mg cada 12hrs) + Claritromicina (500 mg/cada 12 hrs.)/ Metronidazol (500 mg/cada 12 hrs)

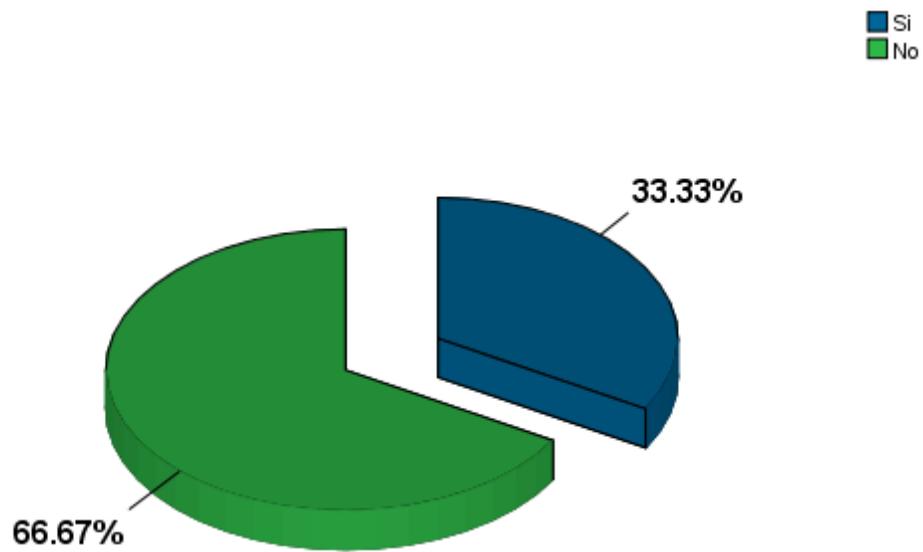
Terapia cuádruple
IBP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg/cada 12 hrs)+ 2 antibióticos Metronidazol (500mg cada 12hrs) + Tetraciclina (500mg/cada. 12hs) o Amoxicilina (1000mg cada 12hrs) + Claritromicina (500mg cada 12hrs) + Compuesto de bismuto (Subsalicilato de bismuto 120mg/ cada 6hrs)

Fuente: Expedientes Clínicos.



Gráfica No. 4

**Porcentaje de cumplimiento del tratamiento por los pacientes del Puesto de Salud Primero de Mayo
Marzo - Julio 2016**

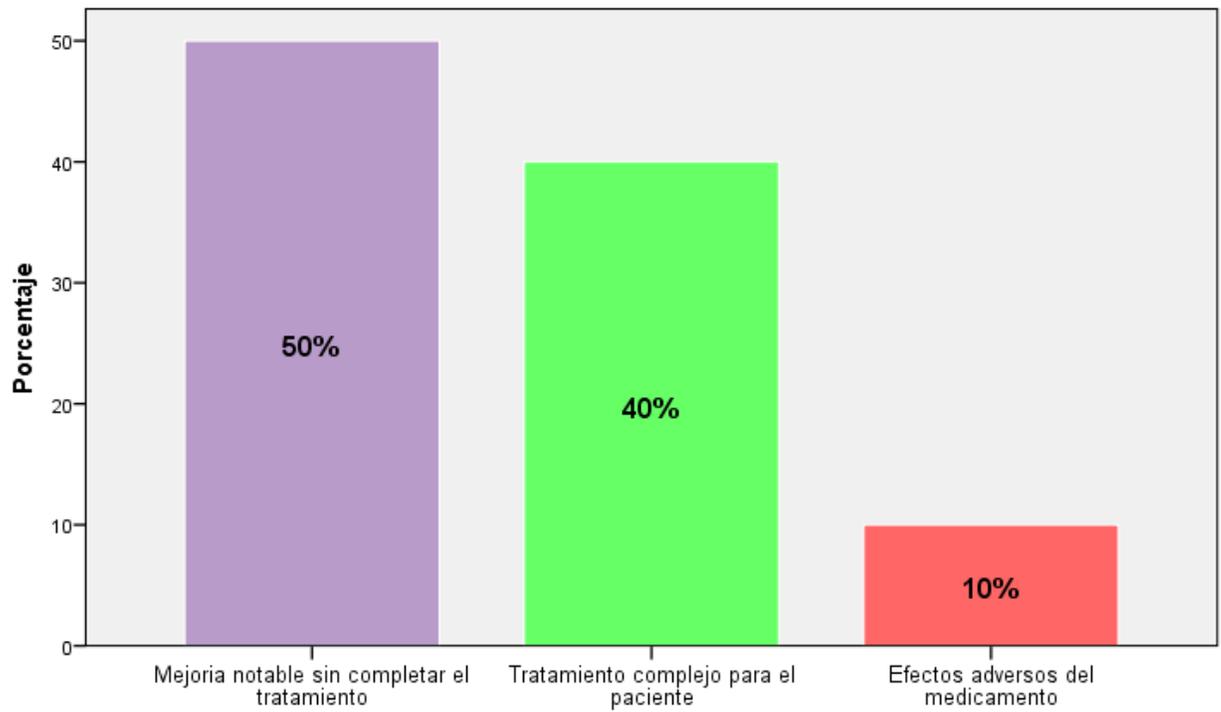


Fuente: Entrevista al paciente.



Gráfica No. 5

**Factores que influyen en el cumplimiento del esquema de tratamiento
Puesto de Salud Primero de Mayo
Marzo - Julio 2016**

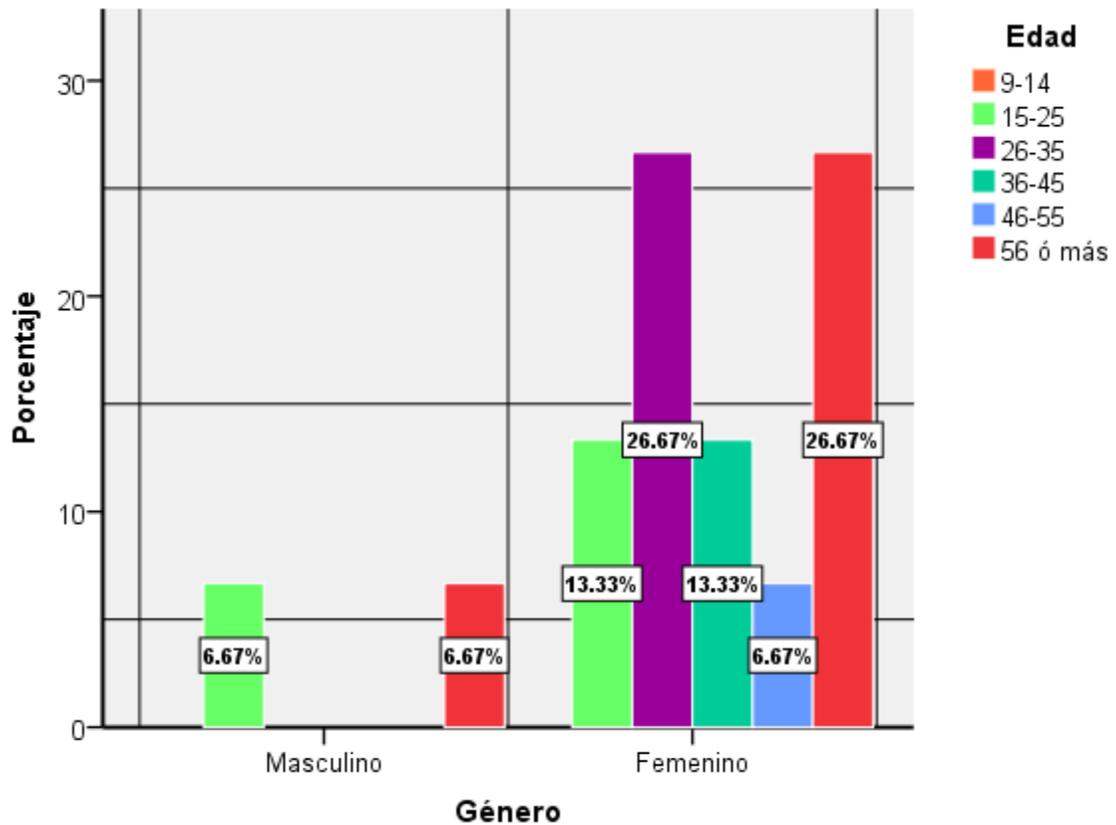


Fuente: Entrevista al paciente.



Gráfica No. 6

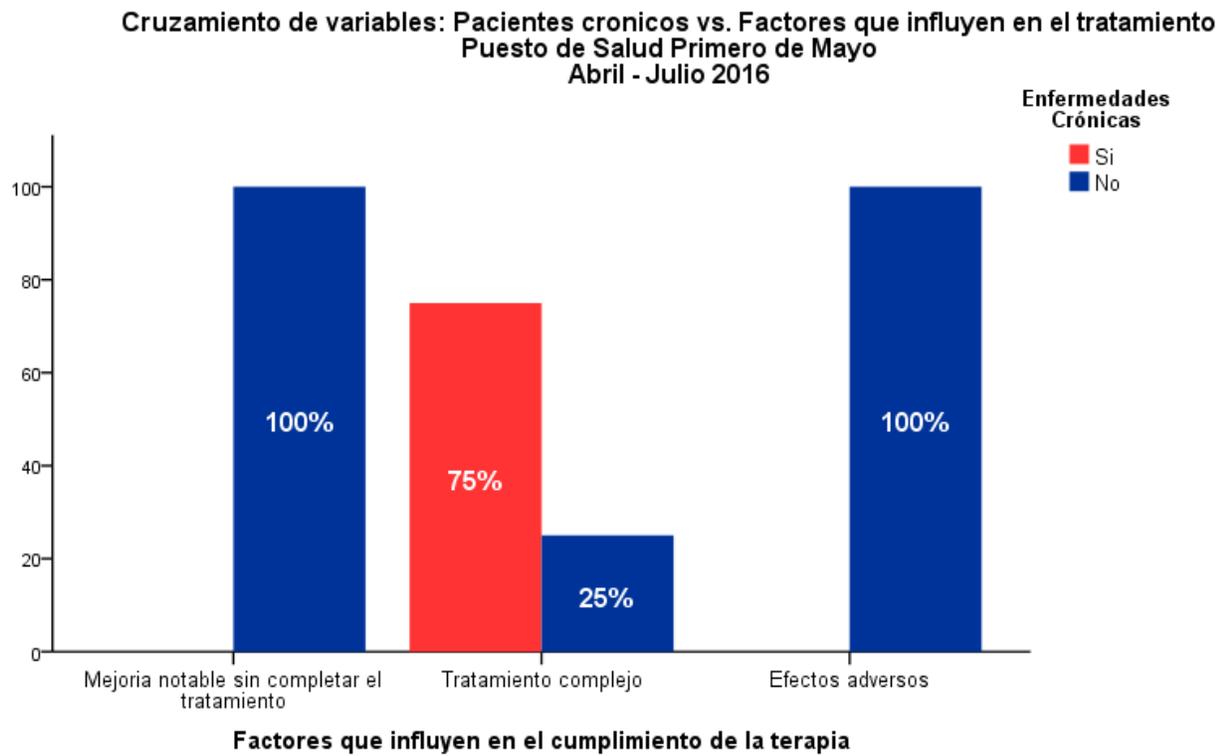
Cruzamiento de Variables: Edad vs. Genero de pacientes diagnosticados con Helicobacter Pylori
Puesto de salud Primero de Mayo
Marzo - Julio 2016



Fuente: Expedientes Clínicos



Gráfica No. 7

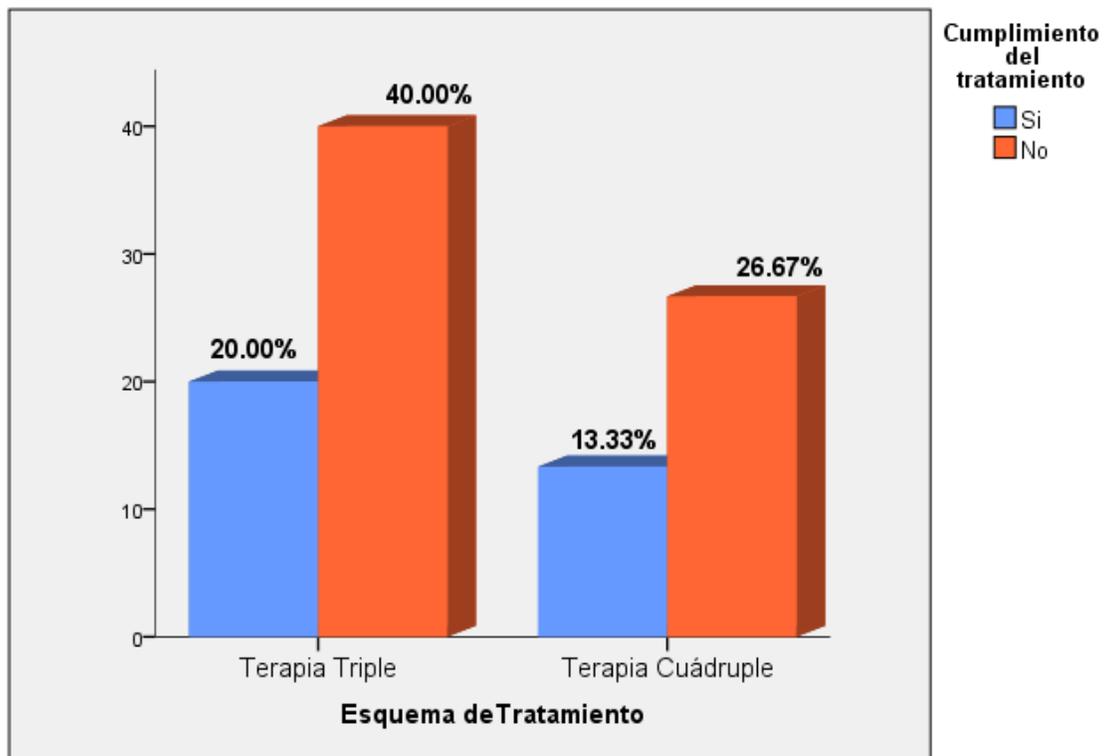


Fuente: Entrevista al paciente y expedientes clínicos.



Gráfica No. 8

Cruzamiento de Variables: Cumplimiento del paciente vs. esquema de tratamiento empleado
Puesto de Salud Primero de Mayo
Marzo - Julio 2016



Fuente: Expedientes clínicos y Entrevista al paciente.



Discusión y análisis de los resultados

- En la gráfica No.1 podemos observar que el género femenino ocupa un porcentaje de 86.67% dando un total de 13 pacientes afectados siendo la mayor cantidad de pacientes afectados por la infección por *Helicobacter Pylori* y el género masculino ocupa un porcentaje de 13.3% dando un total de 2 pacientes siendo la menor cantidad de pacientes afectados por la infección.
- La gráfica No. 2 describe los diferentes grupo de edades encontrando que el 20% de los pacientes afectados por la infección tienen un rango de edad entre 15-20 años siendo un total de 3 pacientes, 26.6% de los pacientes tienen un rango de edad entre los 26-35 años siendo un total de 4 pacientes, 13.3% de los pacientes tienen un rango de edad entre los 36-45 años siendo un total de 2 pacientes, 6.67% de los pacientes tienen un rango de edad entre los 46-55 años siendo un total de 1 paciente y el 33.3% de los pacientes tienen un rango de edad entre los 56 años a más siendo un total de 5 pacientes.
- En la gráfica No. 3 podemos señalar que el 33.3% de los pacientes atendidos fueron tratados con la terapia cuádruple para su infección por *Helicobacter Pylori* siendo un total de 5 pacientes y el 66.6% de los pacientes atendidos fueron tratados con la terapia triple para combatir dicha infección.
- En la gráfica No.4 podemos observar que el 66.7 % de los pacientes atendidos no finalizaron el tratamiento de forma completa siendo un total de 10 pacientes y el 33.3% de los pacientes atendidos si finalizaron el tratamiento de forma completa siendo un total de 5 pacientes.
- En la gráfica No. 5 analizamos que entre los 10 pacientes que no finalizaron su tratamiento el 40.0% de los pacientes no finalizaron su tratamiento debido a que el tratamiento es muy complejo para ellos siendo un total de 4 pacientes, el 50.0% de los pacientes no finalizaron su tratamiento debido a que presentaron mejoría en sus síntomas



siendo un total de 5 pacientes, y el 10.0% de los pacientes no finalizaron su tratamiento debido a que presentaban demasiados efectos adversos siendo un total de 1 paciente.

- En la gráfica No.6 se realiza un cruzamiento de variables entre la edad y el género de los 15 pacientes, obteniendo que entre el género masculino, 6.67% tienen un rango de edad de 15-25 años y 6.67% tienen un rango de edad de 56 años o más, entre el género femenino, el 6.67% tienen un rango de edad de 46-55 años, 13.33% tienen un rango de edad de 15-25 años, 13.33% tienen un rango de edad de 46-55 años, 26.67% tienen un rango de edad de 26-35 años y el 26.67% tienen un rango de edad de 56 años o más.
- En la gráfica No.7 muestra que entre los pacientes que interrumpieron el tratamiento por ser muy complejo el 75% de ellos son pacientes con enfermedad crónica siendo un total de 3 pacientes y el 25% no presentaban ningún padecimiento conjunto con la infección siendo un total de 1 paciente, con respecto a los factores de “mejoría sin completar el tratamiento” y “efectos adversos” no se encontró ningún paciente crónico siendo esto equivalente a un 0%, lo que demuestra que las enfermedades crónicas pueden ser una circunstancia a tener en consideración en pacientes que conllevan un tratamiento de erradicación de *Helicobacter Pylori* de manera simultánea a su padecimiento crónico.
- En la gráfica No.8 se establece un comparativo de los esquemas de tratamiento empleados con el número completo de pacientes que cumplieron o no con el mismo, encontramos que entre los que tuvieron una terapia triple el 20.0% del total de individuos en estudio cumplió satisfactoriamente mientras que un 40.0% con este mismo esquema lo dejó inconcluso; por otra parte para los que recibieron el esquema de tratamiento cuádruple que fueron menores en número mostraron un comportamiento similar a la otra terapia dado que el porcentaje de los pacientes que completaron la pauta terapéutica fue de 13.33% mientras que los que no concluyeron sumaron un 26.67% al total, podemos apreciar que no hay diferencias en la relación de cumplimiento positivo/negativo entre los dos esquemas de tratamientos porque ambos reportaron el doble de tratamientos incompletos que completados por lo que lo podemos suponer que los dos son igualmente propensos a los factores que afectan la finalización exitosa del tratamiento.



Conclusiones

De acuerdo al estudio realizado en el puesto de salud de la 1ro de mayo, se han llegado a las siguientes conclusiones:

- ✓ En base a los datos demográficos que fueron encontrados dentro de los expedientes de los pacientes incluidos en el estudio, se descubrió que el grupo etario del rango de los "55 años o más" con un 33.3% y el sexo femenino con un 86.7% son los que poseen mayor prevalencia en infección por *Helicobacter Pylori*, a pesar de que han pasado casi 20 años, estos datos aun concuerdan con el estudio clínico "Urbina Martínez 1998 a 1999 sobre la frecuencia de infección por *Helicobacter* en pacientes con gastritis y úlceras pépticas."
- ✓ Acorde a los expedientes clínicos, el esquema de tratamiento más empleado en el puesto de salud 1ro de mayo, para la erradicación del *Helicobacter Pylori* es la "Terapia triple: Metronidazol, Amoxicilina, Omeprazol" siendo este el esquema más efectivo y el más empleado a nivel mundial.
- ✓ De los 15 pacientes que formaron parte del estudio solo 5 pacientes equivalentes al 33.3% lograron terminar con éxito y sin interrupciones el tratamiento para la erradicación del *Helicobacter Pylori*, este relativo bajo porcentaje del cumplimiento del tratamiento denota el bajo nivel de efectividad en la erradicación local de *Helicobacter Pylori*, convirtiéndose en un problema epidémico que se acrecienta con el paso de los años.
- ✓ Respecto los niveles de cumplimiento del tratamiento para la erradicación de la *Helicobacter Pylori*, se concluyó que hay 3 factores de suma importancia que influye en el resultado final del tratamiento, los factores presentes en nuestros 10 pacientes estudiados que no finalizaron su tratamiento son:
 - a) Tratamiento muy complejo: Este factor equivalente al 40% afecta a los pacientes que poseen una afección de salud crónica, de modo que el tratamiento para erradicar el *Helicobacter Pylori* se vuelve un peso añadido a



los tratamientos ya prescritos del paciente, lo que al cabo de un tiempo merma las ganas del paciente de terminar el esquema terapéutico, imposibilitando la erradicación de la bacteria.

- b) Mejoría sin completar el tratamiento: Este factor equivalente al 50% presenta mayor prevalencia en pacientes que no poseen ninguna afección crónica y que también se encuentran en los rangos de edades relativamente más jóvenes, hay que recalcar que los pacientes abandonan el tratamiento debido a que su sintomatología desaparece; esto gracias al uso del IBP que está incluido dentro del esquema terapéutico, pero el alivio de los síntomas no garantiza la erradicación de la bacteria.
- c) Efectos adversos del medicamento: En el estudio solamente un paciente equivalente al 10% reportó haber abandonado el tratamiento debido a la presencia de efectos adversos; cefaleas, diarreas, dolor abdominal y sabor metálico, lo cual concuerda con la literatura consultada que expresaba que los pacientes que reportan múltiples efectos adversos de la medicación solo corresponden al rango entre 5-20% de los pacientes.



Recomendaciones

A nivel del MINSA:

- ✓ Implementar programas de investigación acerca de los posibles niveles de incidencia en la contracción de la infección de *Helicobacter Pylori*.
- ✓ Promover campañas de información que se realicen en los distintos centros/puestos de salud de la ciudad, para instruir y concientizar a la población acerca de la importancia del tratamiento para la erradicación de la *Helicobacter Pylori*.
- ✓ Asegurar la realización de estas campañas y las medidas a tomar dentro las mismas.
- ✓ Realizar registros sobre las reacciones adversas y/o interacciones medicamentosas de los fármacos incluidos en la terapia contra *Helicobacter*.

A nivel de los centros/puestos de salud:

- ✓ Indicar al paciente la suma importancia de la finalización de los esquemas de tratamiento para erradicar el *Helicobacter Pylori*.
- ✓ Realizar charlas acerca del uso racional de medicamentos para prevenir la automedicación.
- ✓ Instar al paciente a realizar una visita de consulta post-tratamiento.

A nivel de paciente:

- ✓ Priorizar los días que estén pautados dentro de cada esquema de tratamiento.
- ✓ Realizar consultas post-tratamiento para confirmar la erradicación de la bacteria
- ✓ Acudir a visita de consulta si se presentan efectos adversos durante el tratamiento y/o hacer preguntas si se posee una enfermedad crónica con la que haya tratamiento concomitante.
- ✓ Promover un estilo de vida saludable donde el paciente pueda evitar la contracción y/o la recaída por infección de *Helicobacter Pylori*.



A nivel universitario:

- ✓ Procurar la inclusión de este tema para ser abordado en las prácticas comunitarias de los estudiantes de la carrera de farmacia.
- ✓ Promover un abordaje más profundo dentro de las actividades curriculares; acerca de la biología, epidemiología, fisiopatología y tratamiento de la infección por *Helicobacter Pylori*.



Bibliografía

1. Argila, M., Boixeda, D., Gisbert JP. Epidemiología de la infección por *Helicobacter Pylori*. En: Infección por *Helicobacter Pylori*. ¿Dónde está el límite? Prous Science, Barcelona 1996: 75-9
2. Lv, Z. (2015). Meta-analysis: Is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for *Helicobacter Pylori* infection?. *World Journal Of Gastroenterology*, 21(8), 2522.
3. Falush, D. (2003). Traces of Human Migrations in *Helicobacter Pylori* Populations. *Science*, 299(5612), 1582-1585.
4. Pérez, S., Oramas, B., González, M., Manuel (2003) Diagnostico morfológico de *Helicobacter Pylori* mediante citología gástrica por cepillado. Instituto de Gastroenterología *Revista Cubana de Medicina*; 42(1):27-33.
5. Malaty, H. & Nyren, O. (2003). Epidemiology of *Helicobacter Pylori* infection. *Helicobacter*, 8(s1), 8-12.
6. Ribeiro, M., Godoy, A., Benvengo, Y., Mendonça, S., & Pedrazzoli, J. (2003). Clinical relevance of the cag A, vac A and ice A genotypes of *Helicobacter Pylori* in Brazilian clinical isolates. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 36(3), 181-185.
7. Recavarren-Arce, S., Ramirez-Ramos, A., Chinga-Alayo, E., & Gilman, R. (2003). Severe *Helicobacter Pylori* associated gastritis in the Peruvian Andes. *American Journal Of Gastroenterology*, 98, S54-S54.
8. Rautelin, H., Lehours, P., & Megraud, F. (2003). Diagnosis of *Helicobacter Pylori* infection. *Helicobacter*, 8(s1), 13-20.
9. Chiba, N., De Gara, C., Wilkinson, J., & Hunt, R. (1997). Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 112(6), 1798-1810.
10. Lind, T., Zanten, S., Unge, P., Spiller, R., Bayerdörffer, E., & O'Morain, C. et al. (1996). Eradication of *Helicobacter Pylori* Using One-week Triple Therapies Combining Omeprazole with Two Antimicrobials: The MACH I Study. *Helicobacter*, 1(3), 138-144.



11. Laine, L., Strada, R., Trujillo, M., (1996) Randomized comparison of differing periods of twice- a-day triple therapy for the eradication of *Helicobacter Pylori*. *Aliment Pharmacol* 10: 1029-1033.
12. Graham, D. (1992). Effect of Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection on the Long-term Recurrence of Gastric or Duodenal Ulcer. *Annals Of Internal Medicine*, 116(9), 705.
13. De Boer, W. (2000). Regular review: Treatment of *Helicobacter Pylori* infection. *BMJ*, 320(7226), 31-34.
14. Calvet, X., Lopez-Lorente, M., Cubells, M., Bare, M., Galvez, E., & Molina, E. (1999). Two-week dual vs. one-week triple therapy for cure of *Helicobacter Pylori* infection in primary care: a multicentre, randomized trial. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics*, 13(6), 781-786.
15. Der Hulst, R., Keller, J., Rauws, E., & Tytgat, G. (1996). Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection: A Review of the World Literature. *Helicobacter*, 1(1), 6-19.
16. Lee, Breslin, Hyde, Buckley, & O'Morain,. (1999). Treatment options for *Helicobacter Pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics*, 13(4), 489-496.
17. Vicente, R., Sicilia, B., Gallego, S., Revillo, M., Ducóns, J., & Gomollón, F. (2002). Erradicación de *Helicobacter Pylori* en pacientes con úlcera péptica tras fracaso de dos tratamientos previos: estudio prospectivo guiado por cultivo. *Gastroenterología Y Hepatología*, 25(7), 438-442.
18. Zimmermann, A. (2001). A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children. *Clinical Therapeutics*, 23(5), 660-679.
19. Fitton, A., Wiseman, L., & Bissac, E. (1996). Erratum to Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs*, 51(6), 1074-1074.
20. Dobrilla, G., Capurso, L. (2000) Lansoprazole: an analysis of the clinical trials in the 3 years of 1997-1999. *Recenti Prog Med* 191-210.



21. Lee, A. & Maddix, D. (2001). Rhabdomyolysis Secondary to a Drug Interaction Between Simvastatin and Clarithromycin. *The Annals Of Pharmacotherapy*, 35, 26-31.
22. Sainz R., Borda F., Domínguez E, Gisbert JP. (1999 Nov 91) *Helicobacter Pylori* infection. The Spanish consensus report. The Spanish Consensus Conference Group. *Revista Española Enfermedades Digestal*. 777-84.
23. Graham, D. (1997). *Helicobacter Pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: A model. *Gastroenterology*, 113(6), 1983-1991.
24. R. Chowdhury, M, Yunus, K. Zaman, A. Ra., H. (2001). The efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhoea and the prevention of persistent diarrhoea. *Acta Paediatrica*, 90(6), 605-610.
25. Megraud, F. & Lamouliatte, H. (2003). Review article: the treatment of refractory *Helicobacter Pylori* infection. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics*, 17(11), 1333-1343.
26. Megraud F, Marshall BJ. (2000) How to treat *Helicobacter Pylori*. First-line, second-line, and future therapies. *Gastroenterol Clinical N Am*;29:759–73.
27. Saad R, Chey WD. (2000) A clinician’s guide to the diagnosis and treatment of *Helicobacter Pylori*. *Cleveland Clininal J Med*; 72:109– 26.
28. Meyer, J. (2002). Risk Factors for *Helicobacter Pylori* Antimicrobial Resistance Partnership (SHARP) Study, 1993–1999. *Annals Of Internal Medicine*, 136(1), 13.
29. Duck, W., Sobel, J., Pruckler, J., Song, Q., Swerdlow, D., & Friedman, C. et al. (2004). Antimicrobial Resistance Incidence and Risk Factors among *Helicobacter Pylori* –Infected Persons, United States. *Emerg. Infect. Dis.*, 10(6), 1088-1094.
30. Tankovic, J., Lamarque, D., Lascols, C., Soussy, C. and Delchier, J. (2001). Clarithromycin resistance of *Helicobacter Pylori* has a major impact on the efficacy of the omeprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy. *Pathologie Biologie*, 49(7), pp.528-533.
31. Ducons, J., Santolaria, S., Guirao, R., Ferrero, M., Montoro, M., & Gomollon, F. (1999). Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter Pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics*, 13(6), 775-780.



32. Lee, J., Shin, J., Roe, I., Sohn, S., Lee, J., Kang, G., Lee, H., Jeong, B. and Lee, S. (2005). Impact of Clarithromycin Resistance on Eradication of *Helicobacter Pylori* in Infected Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(4), pp.1600-1603.
33. McMahon, BJ. , Hennessy, TW., Bensler, JM., et al. (2003) The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter Pylori* infections. *Annals Of Internal Medicine.*, 139:463–9.
34. Woodford, N. & Ellington, M. (2007). The emergence of antibiotic resistance by mutation. *Clinical Microbiology And Infection*, 13(1), 5-18.
35. Fariña, N., Kasamatsu, E., Samudio, M., Morán, M., Sanabria, R. and Laspina, F. (2007). Susceptibilidad a antibióticos de cepas paraguayas de *Helicobacter Pylori* aisladas de pacientes con enfermedad gastro-duodenal. *Rev. méd. Chile*, 135(8).



Anexos

León 05 de Agosto del 2016

Dra. María Pérez
Directora del Centro de Salud Primero de Mayo
Su despacho

Apreciada Dra. Pérez

Reciba un cordial saludo y de antemano agradeciéndole por su atención.

El motivo de la presente es para solicitar el permiso para poder realizar el diseño metodológico del tema monográfico NIVEL DE CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO DE HELICOBACTER PILORY EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL CENTRO DE SALUD PRIMERO DE MAYO EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE MARZO A JULIO DEL AÑO 2016.

Para lo cual necesitamos la autorización para tomar nota de los expedientes clínicos o registros de los pacientes en estudio.

Agradeciendo su fina atención, me suscribo.

Estudiantes egresados de la carrera de farmacia, Facultad de Ciencias Químicas de la UNAN LEON.

Estudiantes portadores de la carta:

Br. Jordin Josué Castillo Suncín
Br. Yader Marcelo Centeno Quintero
Br. Martín Uziel Briceño Robledo
Att



Dra. M. Gabriela Castillo
MÉDICO Y CIRUJANO
UNAN-LEÓN

Lic. Cristóbal Martínez Espino
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
(UNAN-LEON)

Docente
Tutor y asesor de la monografía





Ficha de recolección de datos
Expediente
Puesto de Primero de Mayo

Datos Generales

Edad

- 9-14
- 15-25
- 26-35
- 36-45
- 46-55
- 56 más

Sexo del paciente

- Femenino
- Masculino

Síntomas que presentó el paciente al ser ingresado al puesto asociados a la bacteria.

- Dispepsia
- Gastritis
- Úlcera Duodenal
- Linfoma gástrico
- Otros

Exámenes realizados para detectar la presencia de Helicobacter Pylori

- Si
- No

¿Cual?

- Test de Ureasa
- Endoscopía
- Test Serológico

Esquema de tratamiento indicado al paciente

- Terapia Clásica
- Terapia Dual
- Terapia Triple
- Terapia Cuádruple

Tipo de observación indicado al paciente



Ficha de recolección de datos

Encuesta al paciente

Puesto de Salud Primero de Mayo

Datos Relacionados con el tratamiento erradicador de Helicobacter P.

¿Padece usted de otras enfermedades?

- ¿Le indicó el médico la importancia de culminar el tratamiento?
- Si
 - No

¿Ha interrumpido la terapia en algún momento?

- Si
- No

De ser positivo su respuesta ¿Por qué motivo?

- Dificultad económica para poder adquirir las medicinas
- El tratamiento era muy complejo
- No sentía mejoría alguna
- Sintió que ya se había mejorado sin necesidad de completarlo
- Efectos adversos del medicamento

¿A los cuantos días usted suspendió la terapia?

- 1-3 días
- 4-6 días
- 7-10 días
- 11-13 días

Al completar el tratamiento ¿ha sentido usted mejoría notable al finalizar el tratamiento?

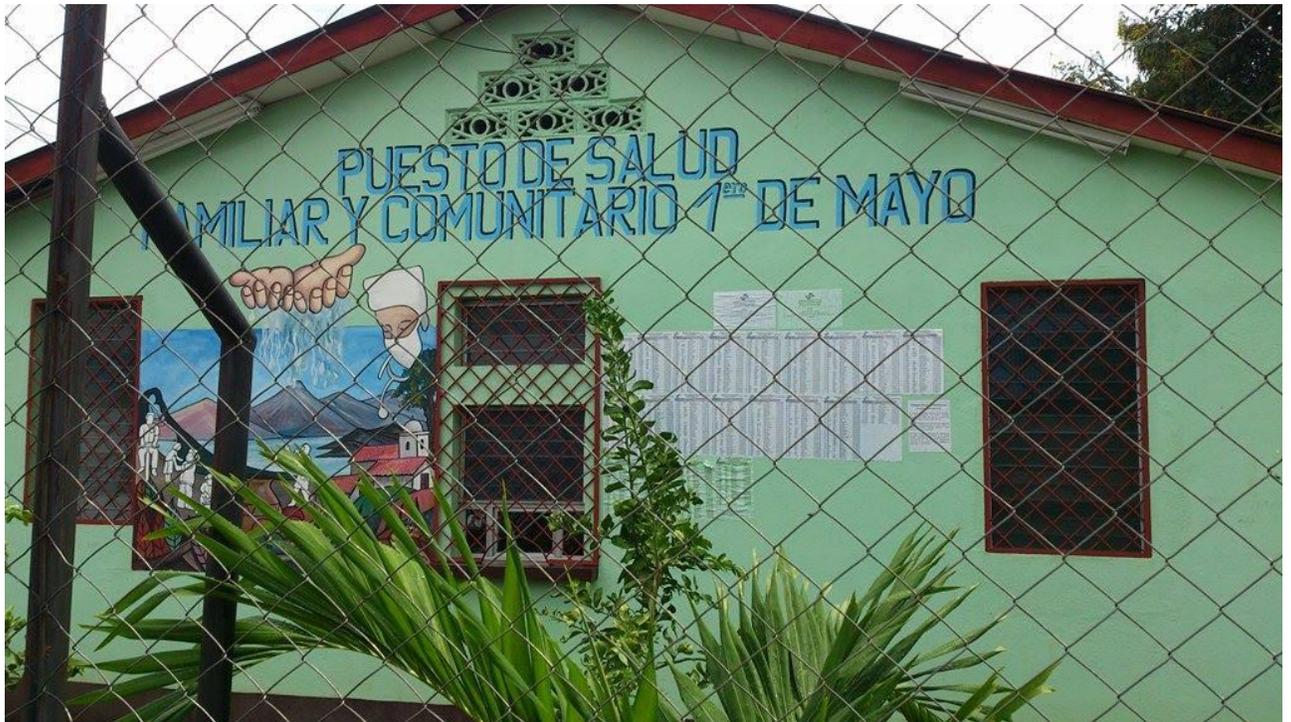
- Si
- No

Asistió a una consulta Post-tratamiento?

- Si
- No



Puesto de salud Primero de Mayo





□

