

**Eficacia de la terapia dual en la
erradicación de *Helicobacter pylori* en
una población de adultos en Manizales,
Colombia**

**Edwin Oveimar Muñoz Ruiz
Jesús Hinestroza Barrios
Katerine López Baldiris**

Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias de la Salud
Manizales, Colombia

2023

Eficacia de la terapia dual en la erradicación de *Helicobacter pylori* en una población de adultos en Manizales, Colombia

Edwin Oveimar Muñoz Ruiz

Jesús Hinestroza Barrios

Katerine López Baldiris

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:
Especialista en Gastroenterología Clínico Quirúrgica

Director:

Dr. Lázaro Arango, MD, Gastroenterólogo Clínico Quirúrgico

Tutor académico y de investigación:

Dr. Andrés Sánchez, Gastroenterólogo Clínico Quirúrgico

Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias de la Salud
Manizales, Colombia

2023

*Con toda gratitud, al esfuerzo y apoyo de nuestras familias
y a todas las personas que contribuyeron
al éxito de esta investigación.*

Agradecimientos

Presentamos un agradecimiento especial a nuestro coordinador del programa de Gastroenterología Clínico Quirúrgica y jefe de la Unidad de Endoscopia de Unión de Cirujanos, expresidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva el Dr. Lázaro Arango, por su dedicación y tiempo. Al Dr. Andrés Sánchez, nuestro tutor académico, a los demás gastroenterólogos y médicos que ayudaron en la evaluación de los pacientes. También nuestro agradecimiento al Dr. Richard G. Shoemaker MD, MPH, Especialista en Medicina interna, Epidemiólogo del servicio de Estadística del Walter Reed Army Medical Center, Washington DC. U.S.A.

Agradecimiento especial a Unión de Cirujanos en cuya unidad de gastroenterología se llevó a cabo este trabajo.

Índice de contenidos

1. Título del proyecto
2. Resumen
3. Introducción
4. Planteamiento del problema
5. Justificación
6. Marco teórico
 - 6.1. Epidemiología
 - 6.2. Fisiopatogenia
 - 6.3. Manifestaciones clínicas
 - 6.3.1. Asociación de *Helicobacter pylori* con dispepsia
 - 6.3.2. Asociación de *Helicobacter pylori* con cáncer de estómago
 - 6.4. Diagnóstico
 - 6.5. Tratamientos
 - 6.6. Confirmación de la erradicación
 - 6.7. Seguimiento a los pacientes
7. Propuesta de hipótesis de la investigación
8. Objetivos
 - 8.1. Objetivo general
 - 8.2. Objetivos específicos
9. Materiales y métodos
 - 9.1. Diseño y población del estudio
 - 9.2. Criterios de inclusión
 - 9.3. Criterios de exclusión

- 9.4. Intervención y tratamiento
- 9.5. Verificación de la erradicación
- 9.6. Cálculo del tamaño de la muestra
- 9.7. Análisis estadístico
10. Consideraciones éticas
11. Resultados
12. Discusión
13. Conclusiones
14. Declaración de conflicto de intereses
15. Anexos
16. Bibliografía

1. Eficacia de la Terapia Dual en la erradicación de *Helicobacter pylori* en una población de adultos en Manizales, Colombia

2. Resumen

Introducción: La infección por *Helicobacter pylori* es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer gástrico y se ha reportado una prevalencia mundial hasta del 50% con variaciones según la región evaluada. Su erradicación es un desafío y se han estudiado múltiples terapias combinadas con resultados variados. La terapia dual viene en auge y se proyecta como una opción satisfactoria para esta infección.

Objetivo: Evaluar el porcentaje de eficacia de la terapia dual para erradicación de *Helicobacter pylori* en una población de pacientes en la ciudad de Manizales, Colombia.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo cuasiexperimental, en una población de pacientes adultos con infección por *Helicobacter pylori* quienes se trataron con terapia dual: 40 mg de esomeprazol más 1 gr de amoxicilina tomados tres veces al día. Al mes de terminado el tratamiento se les realizó un test de aliento de control para verificar la erradicación.

Resultados: Se enrolaron 84 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 49.6 años. El 58.3% fueron mujeres y el 41.7 % fueron hombres. El porcentaje de eficacia de la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* para los pacientes fue de 63.1%. No se encontró asociación significativa ($p < 0.05$) para ninguna de las variables que pudiera modificar el desenlace (*outcome*).

Conclusión: Nuestro trabajo muestra una eficacia de erradicación de *Helicobacter pylori* del 63.1%, lo cual se encuentra en el amplio rango de los estudios realizados para eficacia de las diferentes terapias propuestas para el tratamiento y erradicación

de la bacteria que van desde los 57% hasta los 95%, con una amplia diferencia al analizar por diferentes regiones geográficas y poblaciones.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, Tratamiento, Inhibidor de bomba de protones, Amoxicilina.

Abstract

Introduction: *Helicobacter pylori* infection is the most important risk factor for the development of gastric cancer and a worldwide prevalence of up to 50% has been reported with variations depending on the region evaluated. Its eradication is challenging and multiple combination therapies have been studied with mixed results. Dual therapy is booming and is projected as a satisfactory option for this infection.

Objective: To evaluate the percentage of efficacy of Dual therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in a population of patients in the city of Manizales, Colombia.

Materials and methods: Quasi-experimental prospective study, in a population of adult patients with *Helicobacter pylori* infection who were treated with Dual Therapy: 40 mg of esomeprazole plus 1 g of amoxicillin taken three times a day. One month after the end of the treatment, a control breath test was performed to verify eradication.

Results: 84 patients who met the inclusion criteria were enrolled. The average age was 49.6 years. 58.3% were women and 41.7% were men. The percentage of efficacy of the eradication of the *Helicobacter pylori* infection for the patients was 63.1%. No significant association ($p < 0.05$) was found for any of the variables that could modify the outcome.

Conclusion: Our work shows a *Helicobacter pylori* eradication efficacy of 63.1%, which is found in the wide range of studies carried out for the efficacy of the different therapies proposed for the treatment and eradication of the bacterium, ranging from 57% to 95%, with a wide difference when analyzing by different geographic regions and populations.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Treatment, Proton pump inhibitor, Amoxicillin.

3. Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer gástrico y se ha reportado una prevalencia mundial hasta del 50% con variaciones según la región evaluada (1). La Organización mundial de la salud OMS declaró en el 2010 al *H. pylori* como carcinógeno tipo I debido a la fuerte asociación de la infección con el desarrollo de cáncer de estómago, sobre todo del adenocarcinoma intestinal de localización distal y el linfoma MALT.

Sin embargo, *H. pylori* no solamente está asociado con cáncer gástrico en la ya conocida secuencia de eventos histológicos de la cascada de Pelayo Correa, sino que también se asocia con el desarrollo de gastritis, úlcera péptica y dispepsia (2). La erradicación del *H. pylori* ha logrado reducir la incidencia de cáncer gástrico, cura la gastritis y la úlcera péptica, y disminuye la dispepsia asociada a su infección. Muchas terapias erradicadoras con tres y cuatro medicamentos han sido propuestas y su eficacia ha sido probada en múltiples estudios (3).

Presentamos un trabajo en el que proponemos una terapia dual con un antibiótico y un inhibidor de bomba de protones a altas dosis para la erradicación de *H. pylori* en pacientes sin tratamientos previos, la cual solo se ha probado en Colombia en un estudio llevado a cabo en la ciudad de Bogotá, pero, a diferencia de nuestra propuesta, en él se trataron pacientes independientemente de si habían recibido o no otros esquemas de antibióticos (4).

4. Planteamiento del problema

La infección por *H. pylori* es mundialmente reconocida como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer gástrico y enfermedad úlcera péptica. Sin embargo, el tratamiento no siempre es efectivo y cada día hay mayor resistencia reportada a los antibióticos usados (5). Tratamientos de erradicación inadecuados usados a gran escala y factores mutagénicos de la bacteria han incrementado la resistencia. Se reportan tasas de resistencia al metronidazol de alrededor del 80 % y resistencia a la levofloxacina y la claritromicina de >60 % en algunas regiones, así como bajas tasas de resistencia a altas dosis de amoxicilina. Esto nos ha llevado a plantear la posibilidad de un trabajo con un antibiótico y un inhibidor de bomba de protones a altas dosis como un esquema más fácil de realizar por el paciente, con menos resistencia local y con una efectividad probada.

5. Justificación

En el consenso global de Kioto se acordó que la gastritis por *H. pylori* debe considerarse una enfermedad infecciosa independientemente de si el paciente presenta algún síntoma, complicación o enfermedad consecuente (6). Luego, en la Declaración de Consenso Europea de Maastricht V/Florenca, se ofició que cualquier persona con infección por *H. pylori* debe someterse a un tratamiento para erradicar el patógeno (7). De esta manera, se considera que *H. pylori* es una enfermedad infecciosa y un reconocido factor de riesgo para enfermedad ácido péptica, linfoma MALT (Tejido linfoide asociado a mucosas) y adenocarcinoma gástrico con una elevada incidencia en la población general y requiere tratamiento. Con altas tasas de resistencia del *H. pylori* reportadas a los regímenes de tratamiento actuales, se plantea un esquema dual para evaluar su eficacia en la población de la ciudad de Manizales como alternativa al manejo y con el propósito de contribuir a disminuir su impacto en la salud de la población.

6. Estado del arte

Infección por *Helicobacter Pylori*

6.1 Epidemiología

H. pylori es una bacteria ampliamente difundida que afecta a 4.4 billones de personas en el mundo (8). Estudios revelan que la bacteria se dispersó a nivel mundial junto con su huésped humano dando como resultado patrones filogeográficos distintos que hoy día pueden usarse para reconstruir migraciones humanas recientes y antiguas (9). Se estima que cerca del 50% de la población mundial está infectada por la bacteria (1). La prevalencia varía entre las diferentes regiones geográficas y es afectada por varios factores. La ruta de transmisión no es clara hoy día a pesar de conocer con alta certeza la asociación del patógeno con úlcera péptica y cáncer gástrico. Se postulan varias teorías aceptadas para explicar la vía de transmisión: la ruta fecal-oral, gastro-oral y oral-oral. También se ha estudiado la transmisión intrafamiliar de madre a hijo en edad escolar, la cual ha sido ampliamente documentada sobre todo antes de los 15 años de edad (10).

6.2 Fisiopatogenia de la infección por *Helicobacter pylori*

H. pylori es el primer carcinógeno bacteriano formalmente reconocido y es uno de los patógenos humanos más exitosos, ya que más de la mitad de la población mundial está colonizada por esta bacteria gramnegativa (11). A menos que se indique tratamiento, la colonización suele persistir durante toda la vida. A pesar del alto porcentaje de personas colonizadas, solo una pequeña parte desarrollara síntomas clínicos (12).

La infección por *H. pylori* representa un factor clave en la etiología de diversas enfermedades gastrointestinales, que van desde la gastritis crónica activa sin síntomas clínicos hasta la úlcera péptica, alteraciones hematológicas, el adenocarcinoma gástrico y el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica. El resultado de la enfermedad es el resultado de una compleja interacción entre el huésped y la bacteria (13).

Factores de virulencia asociados a la bacteria

Adhesinas

El proceso de adquisición de la infección por *H. pylori* se puede dividir en dos fases:

- a) La adhesión a la capa celular epitelial.
- b) La inducción de citocinas proinflamatorias.

La adhesión está mediada por las adhesinas de *H. pylori*, entre las cuales está Bab A, que se une al epítipo Lewis del huésped, habiéndose sugerido que esta molécula juega un papel crucial en el desarrollo del adenocarcinoma gástrico, la úlcera péptica y la gastritis crónica.

El gen polimórfico Bab A tiene dos alelos, *babA1* y *babA2*, codificando este último para la proteína BabA. Se ha observado que la presencia de *babA2* se correlaciona con la de otros genes patógenos (*cagA* y los alelos s1 y m1 de *vacA*) (13).

Otra proteína implicada en la adhesión es la proteína NAP (proteína activadora de neutrófilos), codificada por el gen *napA* y aislada de la fracción proteica de la membrana plasmática externa de *H. pylori*. Aparte de su función de bacterioferritina en la captación de hierro, tiene funciones muy diferentes cuando se secreta o se presenta en la superficie bacteriana, como la afinidad por las ceramidas presentes en las membranas plasmáticas celulares. La proteína NAP también tiene una alta afinidad por ceramidas sulfatadas por el grupo antigénico sanguíneo SO₃-Lewis^a y, en menor medida, por los Lewis^x y SO₃-Lewis^x, lo que demuestra que NAP funciona como una adhesina (13).

La citotoxina vacuolizante (VacA)

Todas las cepas de *H. pylori* poseen el gen *vac A*, que codifica para una citotoxina de 87 kDa que causa la vacuolización de las células epiteliales, aunque solo entre el 50 y el 65% de las cepas de *H. pylori* producen la proteína citotóxica. Se ha observado que la infección por cepas de *H. pylori* que producen la toxina es más frecuente en pacientes con úlcera péptica y cáncer gástrico que en pacientes sólo con gastritis (14).

Se conoce solo parcialmente el mecanismo por el cual *VacA* induce la vacuolización. Se cree que la proteína es hexamérica y que se ensambla favorecida por el pH ácido formando un canal selectivo de aniones a través de la bicapa lipídica celular. Posteriormente se transloca al citosol, donde interfiere con el tráfico vesicular de los lisosomas, pudiendo volver a formar un canal iónico en las membranas endosomales, lo cual es responsable en parte del proceso de vacuolización.

El proceso por el que *VacA* induce la apoptosis (la muerte celular genéticamente programada) está menos claro. Se ha propuesto la activación del receptor Fas/CD95, conduciendo a la apoptosis a través de la activación de las caspasas 3 y 8 (14).

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), un factor angiogénico bien caracterizado, es capaz de inducir la reconstrucción de la mucosa estimulando la vascularización y el aporte de nutrientes. Se ha observado la sobreexpresión de VEGF en carcinomas gástricos humanos, así como la sobreexpresión de factores similares al factor de crecimiento endotelial y de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la enzima productora de prostaglandinas, tanto *in vitro* como en la mucosa *in vivo* y estas últimas pueden a su vez estimular la producción de VEGF (14).

El gen *cag A*

El gen asociado a la citotoxina A (*cagA*) codifica para una proteína de alto peso molecular (120-140 kDa) muy inmunorreactiva presente en aproximadamente el 60% de las cepas de *H. pylori*. Los estudios *in vitro* han demostrado que es variable la capacidad de *H. pylori* para inducir quimiocinas en líneas celulares epiteliales gástricas, produciéndose únicamente cuando se observa la presencia del fenotipo CagA. *In vivo*, la infección con cepas CagA induce una mayor respuesta inmunitaria y una gastritis más intensa. Varios estudios han mostrado que la infección con cepas *cagA+* se asocia con mayor frecuencia a la úlcera péptica, la atrofia gástrica y el cáncer gástrico, excepto en los sujetos asiáticos. Se ha evidenciado que la capacidad de producir interleucina-8 (IL-8) por parte de las células epiteliales no se ve afectada al emplear cepas mutantes con el gen *cagA* delecionado (es decir, cepas carentes de este gen) (14).

La capacidad de las cepas de *H. pylori* de inducir IL-8 se correlaciona con la presencia del *cag*-PAI. Aunque la presencia del *cag*-PAI prevalece en pacientes dispépticos o con úlcera duodenal, no hay diferencias significativas entre ambas patologías en cuanto a su presencia.

El lipopolisacárido

El lipopolisacárido (LPS) de *H. pylori* también ha sido implicado en la interacción entre la bacteria y su huésped. El LPS está compuesto por tres partes: el lípido A hidrofóbico, la región antigénica-O polisacáridica e hidrofílica y el núcleo polisacáridico que conecta las otras dos. El lípido A es el componente responsable de las propiedades inmunológicas y endotóxicas del LPS. Esta baja actividad

biológica podría contribuir a la prolongación de la infección y a la inflamación crónica de la mucosa (13).

Flagelos y movilidad

La movilidad de *H. pylori* es facilitada por los flagelos, estructuras extracelulares complejas que requieren energía para funcionar. *H. pylori* lleva de 5 a 7 flagelos agrupados en uno de sus polos. Normalmente, las inmunoglobulinas humanas están dirigidas contra las proteínas flagelares de *H. pylori*. Una característica particular de los flagelos de esta bacteria es que están cubiertos por una vaina lipoproteica que los protege de los ácidos gástricos.

Las cepas de *H. pylori* con flagelos mutados son menos virulentas que las del tipo silvestre, lo que indica que los flagelos son cruciales en el proceso patogénico. Cada flagelo está compuesto por dos flagelinas, FlaA y FlaB, característica inusual distinta del resto de proteínas flagelares, las cuales son homopoliméricas. FlaB se localiza en la base del flagelo, mientras que la más abundante, FlaA, se encuentra en el exterior. La eliminación de ambas flagelinas (FlaA⁻/FlaB⁻) da como resultado bacterias inmóviles que, sin embargo, conservan una capacidad de adherencia similar a la del tipo silvestre, pero tan solo capaces de infectar de manera eficiente en los estadios tempranos de la infección (13,14).

Ureasa

H. pylori contiene ureasa, la cual es la más abundante de las enzimas producidas por la bacteria. Es un factor de supervivencia importante para *H. pylori* debido a la

producción de amonio (NH_4^+) a partir de la urea presente en el estómago. El NH_4^+ neutraliza el HCl y permite a *H. pylori* colonizar el tracto digestivo.

La concentración de NH_4^+ en el estómago de pacientes infectados es significativamente mayor que la encontrada en sujetos no infectados. Asimismo, los niveles de NH_4^+ son mayores en pacientes infectados que en estos mismos pacientes tras la erradicación de *H. pylori*. En el intestino, el NH_4^+ presenta diversos efectos tóxicos, como alteraciones en la síntesis de DNA, incremento del riesgo de infecciones virales y carcinogénesis (14).

La ureasa es esencial para la colonización, como se ha demostrado en experimentos utilizando cepas de *H. pylori* con ureasa no funcional. Este tipo de cepas son incapaces de colonizar en condiciones de hipoclorhidria, lo que demuestra que la ureasa es imprescindible para la supervivencia, independientemente de su capacidad para neutralizar el ácido gástrico (14).

Por otra parte, las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad II (MHC II) regulan la respuesta inmune a través de la presentación de antígenos a las células T CD4. Se ha estudiado la unión de *H. pylori* a través de la ureasa a las MHC II y el subsiguiente incremento en la apoptosis de las células gástricas. La inducción de la apoptosis es dependiente de la expresión de MHC II, ya que puede llegar a bloquearse si se usan anticuerpos anti-MHC II, y las células deficientes en la expresión de MHC II tampoco muestran apoptosis inducida por *H. pylori* (15).

Radicales libres inducidos por H. Pylori

Los radicales de oxígeno (ion superóxido y peróxido de hidrógeno) derivados de los neutrófilos activados por la infección de *H. pylori* tienen efectos dañinos sobre la

mucosa gástrica. Se ha descrito una asociación positiva entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la infección y el daño histológico por *H. pylori*. La protección de las células contra las ROS está inducida por la activación de enzimas secuestradoras de estas especies, tales como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa (14).

Inducción de enzimas y citoquinas por *H. Pylori*

Las enzimas COX catalizan la conversión de ácido araquidónico a prostanoïdes como la prostaglandina E2, las cuales protegen la mucosa gástrica de la apoptosis, aumentando la proliferación celular. Existen dos isoenzimas: COX-1 y COX-2; la primera es constitutiva y la segunda es inducible en casos de lesión y media, entre otros procesos, en la inflamación.

Se ha demostrado cómo la gastritis debida a *H. pylori* induce su expresión, dependiendo del tipo de cepa bacteriana, lo que podría explicar en parte el potencial patogénico. Se ha comprobado que la infección por cepas *H. pylori cagA*⁺ puede sobre expresar COX-2 en pacientes con cáncer gástrico. Además, algunos estudios han demostrado que la erradicación del microorganismo se asocia con un descenso en la expresión gástrica de COX-2 (14).

El óxido nítrico (NO), contribuye a la protección de la mucosa gástrica aumentando el flujo sanguíneo e inhibiendo la adhesión de leucocitos al endotelio. En la mucosa gástrica normal no existe enzima NO sintasa inducible (iNOS), pero su expresión aumenta en pacientes con gastritis debida a *H. pylori*.

Las células gástricas epiteliales contribuyen sustancialmente a la respuesta proinflamatoria inducida por las citocinas en respuesta a la infección por *H. pylori*,

tanto por una producción activa como por captación de las citocinas producidas por la lámina propia o los leucocitos intraepiteliales. Se ha demostrado que los niveles epiteliales de IL-1 β , IL-6, IL-8 y del factor de necrosis tumoral- α son significativamente mayores en los pacientes infectados que en los sujetos sanos. También existe una sobreexpresión de interferón- γ , pero no de IL-4, en pacientes infectados, lo que sugiere una respuesta mediada por linfocitos Th1 (14).

6.3 Manifestaciones clínicas

6.3.1 *Helicobacter pylori* y dispepsia

La dispepsia es el término que describe un espectro de condiciones, en el que el paciente manifiesta síntomas digestivos y el diagnóstico dependerá de la interpretación que realice el clínico. Los síntomas son vagos y variados, pero para fines prácticos se agrupan como reflujo, úlceras, alteración en la motilidad o inespecíficos, asociados o no con la ingesta de alimentos. Dado que la etiología de la dispepsia es incierta, no sorprende que *H. pylori* se haya implicado en su fisiopatología. Grandes estudios de población han demostrado que la bacteria se encuentra con mayor frecuencia en pacientes dispépticos en comparación con los controles (16).

El *H. pylori* está relacionado con la dispepsia ulcerosa, donde es el protagonista y hasta un 80-95% de los pacientes que son tratados refieren una mejoría clínica significativa. La evidencia de una asociación entre *H. pylori* y dispepsia no ulcerosa es desconocida. Muchos ensayos han evaluado la eficacia del tratamiento en la erradicación de *H. pylori* para la dispepsia no ulcerosa, pero los resultados no han sido concluyentes. No obstante, hay una clara indicación de que el tratamiento de erradicación de *H. pylori* es efectivo en al menos un subconjunto de pacientes con dispepsia no ulcerosa (16).

Dentro de la fisiopatología se ha descrito que la dispepsia asociada a *H. pylori* es causada por el efecto de la bacteria sobre la secreción de ácido. La infección por *H. pylori* provoca un aumento de los niveles de gastrina sérica en ayunas y de los niveles

posprandiales, así como una disminución de las concentraciones de somatostatina en la mucosa gástrica, que se corrigen después de la erradicación (17).

El péptido liberador de gastrina es un neuropéptido que imita las respuestas fisiológicas del estómago a una comida. Después de la infusión intravenosa de péptido liberador de gastrina, los pacientes con úlceras pépticas e infección por *H. pylori* tienen un aumento de seis veces en la secreción de ácido y los pacientes con dispepsia no ulcerosa y *H. pylori* tienen un aumento de cuatro veces, mientras que los individuos positivos para *H. pylori* asintomáticos tienen un aumento de dos veces y media en la secreción de ácido estimulada, en comparación con los controles asintomáticos que no tienen infección por *H. pylori*. Esto sugiere que la dispepsia no ulcerosa puede representar parte de un espectro de enfermedad inducida por *H. pylori*. El espectro va desde un estado de portador asintomático, pasando por un período dispéptico libre de úlceras, hasta el desarrollo final de una úlcera péptica (17).

En cuanto al tratamiento de los pacientes con dispepsia y *H. pylori*, se ha sugerido que las tasas de erradicación en pacientes con dispepsia no ulcerosa no son tan exitosas comparado con los pacientes que cursan con úlcera duodenal. La posible explicación es que la colonización bacteriana no sea tan densa y que la gastritis no sea tan severa, permitiendo una peor penetración de los antibióticos. Asimismo, el tabaquismo se asocia con menor éxito en el tratamiento. El tratamiento es complejo y se sabe que las personas que han recibido educación de tercer nivel logran solo un 50% de cumplimiento con un curso de antibióticos corto. La educación del paciente es vital para el éxito del tratamiento. De igual manera, se les debe advertir de posibles efectos secundarios como diarrea y sensibilidad a los antibióticos (17).

6.3.2 *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico

Se considera que la fuerza que promueve el proceso precanceroso es la infección por *H. pylori*. La conexión entre dicha infección y la patología gástrica avanzada fue hecha en Australia por el patólogo Robin Warren y el gastroenterólogo Barry Marshall, lo que les hizo merecedores del Premio Nobel de Medicina en 2005. Demostraron una asociación causal con la úlcera péptica y mencionaron la posibilidad de un papel en el cáncer gástrico (18).

El resultado clínico de la infección sigue el modelo epidemiológico de causalidad y está modulado por la interacción de tres grupos de fuerzas etiológicas: las asociadas a la bacteria, al huésped y al ambiente externo. La relación de los factores etiológicos hace que la mucosa gástrica normal se convierta en una gastritis crónica, que puede evolucionar de dos maneras: 1) hacia la gastritis no atrófica, que no está asociada a riesgo alto de cáncer o 2) hacia la gastritis multifocal atrófica, que puede acompañarse de metaplasia intestinal, con sus implicaciones de alto riesgo de cáncer (18).

Las etapas clásicas de la cascada precancerosa han sido bien caracterizadas desde el punto de vista histopatológico. Se postula que el avance de una etapa a la siguiente está determinado por factores etiológicos ligados al proceso inflamatorio. La secuencia propuesta es la siguiente: gastritis crónica activa, gastritis atrófica multifocal (pérdida de glándulas gástricas), metaplasia intestinal completa, metaplasia intestinal incompleta, displasia (neoplasia intraepitelial) de bajo grado o de alto grado, cáncer invasivo (19).

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) determinó en 1994 que la infección por *H. pylori* era una causa primaria del cáncer gástrico. Poco después se

señaló la incongruencia de los mapas que muestran la distribución de ambas entidades. En África la prevalencia de la infección es casi universal, pero el cáncer gástrico es muy raro. A este fenómeno se lo llamó “el enigma africano”. En Colombia, la infección y el cáncer gástrico son muy frecuentes en las zonas andinas, mientras que en las costas Atlántica y Pacífica la infección es muy frecuente, pero el cáncer gástrico es raro. Este “enigma colombiano” está siendo estudiado (20).

Las tasas de incidencia del cáncer gástrico son 25 veces más altas en las montañas que en la costa Pacífica. La prevalencia de helmintiasis intestinal es mucho más alta en la costa que en la montaña. La respuesta inmunitaria a la infección con *H. pylori* es de tipo T ayudador (Th)-1 (proinflamatoria) en la montaña, pero de tipo Th2 (alérgica) en la costa.

No se sabe cómo la infección por *H. pylori* causa cáncer gástrico. Algunos investigadores proponen que el mecanismo está basado en la inactivación epigenética de genes represivos en las células epiteliales gástricas.

Otra hipótesis de carcinogénesis por *H. pylori* propone que la infección induce daño al ADN por enzimas oncogénicas como la sintetasa inducible de óxido nítrico y la espermino-oxidasa. Ambas enzimas son inducidas en macrófagos y en células epiteliales en mayor nivel por cepas de *H. pylori* de pacientes de las montañas andinas que por cepas de la costa (20).

A pesar de la tendencia universal observada en décadas recientes, de las tasas de cáncer gástrico al descenso, la enfermedad todavía representa una gran carga social en Colombia y en muchos otros países. La mayor parte de los casos se descubre en un estadio avanzado cuando el pronóstico es malo. La estrategia apropiada para controlar la enfermedad es la prevención, facilitada por un prolongado proceso

precanceroso. Aunque la Organización Mundial de la Salud ha determinado que la infección por *H. pylori* es la causa primaria de la enfermedad, la gran mayoría de personas infectadas nunca desarrollan cáncer. Múltiples factores modulan el resultado de la infección. En Colombia el cáncer gástrico es raro en las costas a pesar de que la infección es casi universal. Recientemente se ha observado un aumento de las tasas de cáncer gástrico en personas menores de 50 años. Las causas de este fenómeno son desconocidas (20).

6.4 Diagnóstico

Métodos no Invasivos

1. Serología: la resolución espontánea de la infección por *H. pylori* parece ser un evento muy infrecuente. Mediante ELISA se detectan IgG o IgA dirigidas contra varios antígenos específicos del *H. pylori*. La sensibilidad y especificidad superan el 90% y la erradicación del *H. pylori* se asocia a una lenta, pero progresiva caída en los títulos, de modo que la mayoría de las pruebas serán negativas seis meses o un año después de una erradicación efectiva. La reinfección se asocia a una nueva elevación de los títulos.
2. Prueba en aire espirado: mediante el uso de Carbono 13 o 14.

Métodos invasivos

7. Prueba de ureasa en biopsia antral: la ureasa producida por el *H. pylori* convierte la urea a amonio y CO₂, lo que modifica el pH del medio y provoca el cambio de color que define la reacción como positiva. Su sensibilidad y especificidad son comparables a las de los métodos anteriores. Un problema adicional lo constituye la posibilidad de falsos positivos debido a pinzas de biopsia o endoscopios contaminados.
8. Histopatología: constituye el estándar para definir la presencia o ausencia de *H. pylori* a través de la tinción de la muestra con Giemsa. Debe tomarse la muestra de la mucosa antral sana, evitando la región prepilórica y la parte más baja de la curva menor. Es de utilidad en el diagnóstico inicial.

9. Cultivo: actualmente no tiene un papel importante en el diagnóstico, debido a la falta de acceso en los servicios y a que en muchos laboratorios su sensibilidad es menor que la de la histología, aunque es útil en pacientes en los que el tratamiento no ha logrado erradicación para evaluar la sensibilidad a los antimicrobianos y orientar la terapia posterior.
10. Reacción en cadena de la polimerasa: por su sensibilidad y especificidad podría transformarse en el método estándar futuro, aunque la ubicuidad de *H. pylori* puede generar problemas por falsos positivos. La posibilidad de estudiar diversos tipos de muestras, incluyendo tejido fijado en parafina, le abre importantes perspectivas en estudios retrospectivos y prospectivos.
11. Helico Blot 2.1 Kit: es un test serológico cualitativo usado para detectar anticuerpos de tipo IgG para antígenos específicos (21).

6.5 Tratamiento

H. pylori es un patógeno común que infecta a cerca de la mitad de la población mundial. Está relacionado con la presencia de diferentes enfermedades gástricas, además de manifestaciones extra gástricas como anemia por deficiencia de hierro y trombocitopenia autoinmune primaria.

Desde que un paciente presenta una prueba positiva para *H. pylori* se le debe ofrecer tratamiento. Ahora el tema crítico es a qué pacientes se les debe realizar prueba para detectar la infección.

El Colegio Americano de Gastroenterología considera que se debe realizar prueba para descartar infección por *H. pylori* a todos aquellos pacientes con enfermedad ácido péptica activa, Linfoma MALT de bajo grado, historia de resección de cáncer gástrico temprano; a pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico que no presentan úlcera péptica, pacientes que reciben dosis bajas de Aspirina y pacientes que inician tratamiento a largo plazo con Aines, pacientes con anemia ferropénica y adultos con púrpura trombocitopénica idiopática. Todos aquellos que presentan una prueba positiva deben recibir tratamiento (22).

Casi todos los aislamientos son sensibles *in vitro* a numerosos antimicrobianos, incluidos las sales de bismuto, la amoxicilina, los macrólidos, los nitrofuranos, las tetraciclinas y los aminoglucósidos. La resistencia a los imidazoles se observa en un 20 a 40 % de los aislamientos. La resistencia a la claritromicina, los macrólidos, la amoxicilina cada vez es más común.

Han aparecido varios principios terapéuticos. En primer lugar, el tratamiento con un solo antibiótico únicamente induce a la erradicación aparente de la bacteria en una minoría de los casos, dada la poca fiabilidad de la bacteria para la erradicación, todos los tratamientos actuales utilizan una estrategia combinada. En segundo lugar, algunos antimicrobianos son eficaces *in vitro*, pero pueden ser ineficaces *in vivo*, incluso en combinación con otros antimicrobianos. En tercer lugar, tras el tratamiento con algunos antibióticos, pero no con otros, se desarrolla una resistencia adquirida. Hasta la fecha, no se ha descrito resistencia a las sales de bismuto y la resistencia a la amoxicilina o a las tetraciclinas es infrecuente. En cuarto lugar, para determinar la erradicación real del microorganismo y no tan solo la supresión temporal, se debe demostrar que el paciente está libre del microorganismo como mínimo 15 días después de terminado el tratamiento si se efectúa una biopsia, una prueba de aliento, o una prueba de antígeno fecal y como mínimo 6 meses después si se utiliza un examen serológico.

Se pueden utilizar múltiples regímenes de antibióticos con éxito para erradicar *H. pylori*, pero ninguno de los regímenes es 100% efectivo, las tasas de fracaso son mayores al 10% y no se ha definido un tratamiento óptimo. El cumplimiento subóptimo del paciente, la resistencia a los antibióticos y la penetración o actividad subóptima de los antibióticos en el ambiente gástrico son factores que contribuyen al fracaso del tratamiento (23).

Se han propuesto varios esquemas de tratamiento como primera elección para el tratamiento de *H. pylori*. Para elegir una pauta de antibiótico hay que tener en cuenta los patrones regionales de resistencia a estos.

Triple terapia de claritromicina, consistente en inhibidor de bomba de protones más claritromicina y amoxicilina o metronidazol por 14 días. Este esquema se recomienda en regiones donde la claritromicina tiene una resistencia menor al 15%.

Terapia cuádruple con bismuto, que consiste en inhibidor de bomba de protones más bismuto, tetraciclina y un nitroimidazol por 10 a 14 días.

Terapia concomitante que consiste en un inhibidor de bomba de protones, claritromicina, amoxicilina y un nitroimidazol por un periodo de 10 a 14 días.

Terapia secuencial que consiste en un inhibidor de bomba de protones y amoxicilina por un periodo de tiempo de 5 a 7 días, seguido por un inhibidor de bomba de protones más amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol por 7 días.

La terapia híbrida consiste en un inhibidor de bomba de protones más amoxicilina por 7 días, seguido por un inhibidor de bomba de protones más amoxicilina, claritromicina y un nitroimidazol por 7 días.

Otra terapia triple es con levofloxacina y consiste en un inhibidor de bomba de protones más levofloxacina y amoxicilina por un periodo de tiempo de 10 a 14 días.

Terapia secuencial con fluoroquinolonas que consiste en un inhibidor de bomba de protones y amoxicilina por 5 a 7 días, seguido por un inhibidor de bomba de protones, fluoroquinolona, y nitroimidazol por 5 a 7 días.

Existen unos factores relacionados con el éxito de la terapia médica, como la elección del régimen, la adherencia del paciente al tratamiento multidroga con frecuentes efectos colaterales y la sensibilidad del *H. pylori*, a la combinación de antibióticos administrados.

Una vez se termina el tratamiento médico, se debe realizar una prueba para comprobar la erradicación del germen. Puede ser usando test de aliento, prueba de antígeno fecal o prueba basada en biopsia, por lo menos 4 semanas después de terminada la terapia.

En los pacientes en los que persiste la infección se deben evitar los antibióticos usados previamente. Las terapias cuádruples de bismuto o levofloxacin son terapias de rescate en pacientes que han recibido manejo con claritromicina como primera línea. Las terapias con claritromicina o levofloxacin son terapias de rescate que se prefieren si el paciente recibió manejo con terapia cuádruple con Bismuto.

Se recomiendan los siguientes manejos como terapia de rescate (24):

1. Terapia cuádruple con bismuto por 14 días.
2. Terapia triple con levofloxacin por 14 días.
3. Terapia concomitante por 10 a 14 días.
4. Terapia dual con altas dosis de amoxicilina más inhibidor de bomba de protones por 14 días es sugerida como terapia de rescate.

No hay ningún tratamiento que garantice la cura del *H. pylori* en un 100% de los pacientes. De hecho, hay pocos regímenes que logran la erradicación de la bacteria en un 90%, pero se considera que una terapia de erradicación es efectiva cuando se logra erradicar entre el 80 y el 90% (24).

Los estudios han mostrado que el tratamiento de erradicación del *H. pylori* está relacionado con la disminución de incidencia de úlcera duodenal o úlcera gástrica y sus complicaciones (25).

El consenso español para el tratamiento de la infección por *H. pylori* sugiere que una terapia es efectiva cuando se logra curar al 90% de los pacientes. Además, recomienda la terapia concomitante cuádruple o una terapia cuádruple con bismuto como primera línea de tratamiento, la terapia concomitante debe ser realizada por 14 días y la terapia con bismuto debe realizarse por 10 días. En los pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda el régimen cuádruple con bismuto. No se recomienda la combinación de probióticos con terapia de erradicación. Después de la falla de un tratamiento que incluye claritromicina, las alternativas son terapia cuádruple con bismuto y una terapia cuádruple con levofloxacina (24).

En nuestro país el tratamiento más usado en muchas regiones es la terapia triple con un IBP combinado con amoxicilina y claritromicina (42%), lo cual es consistente con estudios realizados en Europa. Esta terapia es recomendada en regiones donde la resistencia a la claritromicina es menor al 15%. Sin embargo, puede no ser la mejor opción en todas las regiones geográficas del país, especialmente cuando el promedio de resistencia es reportado en un 18% y cuando hay pocos estudios acerca de sensibilidad y resistencia del *H. pylori* en las diferentes regiones de Colombia. Adicionalmente, esta información es desconocida para muchas áreas del país, pero hay reportes mostrando una efectividad menor al 72%.

Más preocupante aun cuando desde 2018 se ha evidenciado que la asociación de IBP con amoxicilina y metronidazol se ha vuelto predominante en Colombia, en contraste con la disminución de uso de estos en otros países. El uso de metronidazol es inquietante, especialmente cuando la resistencia a este medicamento en el país ha sido identificada como 83%, mucho más alto que en el resto de Latinoamérica (53%) y en Europa (38%).

Por otra parte, hay evidencia en el país de que regímenes de erradicación que contienen doxiciclina pueden tener buena eficacia, por ejemplo, la terapia híbrida realizada con un IBP y amoxicilina por 15 días, y sales de bismuto y doxiciclina en los últimos 10 días, que tiene un porcentaje de erradicación de 94.6% en pacientes tratados por primera vez y de 90.2% en pacientes con tratamientos previos no efectivos.

En Colombia, Gómez y colaboradores entrevistaron a médicos generales, internistas y gastroenterólogos en 9 ciudades del país y encontraron que el 20% solo usa un antibiótico y que un 2.6% no usa IBP.

Aunque la resistencia antimicrobiana es el principal factor responsable para el éxito del tratamiento, la decisión de cuál antibiótico usar también juega un importante rol y debe adherirse a las guías clínicas (26).

Aun cuando la infección por *H. pylori* afecta a millones de personas en el mundo, el régimen ideal de erradicación permanece poco claro, a pesar de 30 años de experiencia terapéutica mundial.

6.6 Confirmación de la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*

El tratamiento contra el *H. pylori* suprime la infección en muchos casos, aun si la erradicación falla por diferentes razones, principalmente relacionadas con resistencia al antibiótico. Por esta razón la ausencia de bacteria al final del tratamiento es nombrada aclaramiento, mientras que la ausencia después de un periodo de 2 a 6 semanas tras el tratamiento se llama erradicación (27).

Una vez administrada la terapia nos debemos plantear si es necesario comprobar la curación de la infección. Si la indicación es una dispepsia o una úlcera duodenal no complicada, controlar la eficacia del tratamiento no sería necesario, ya que está demostrado que es más eficiente investigar la persistencia o no de la infección solo en aquellos casos con recidiva o persistencia de los síntomas.

Sin embargo, si se trata de un linfoma MALT, de una úlcera gástrica o de una úlcera duodenal complicada es recomendable demostrar objetivamente el resultado del tratamiento. Ello se puede hacer con un test de aliento o con el examen de muestras obtenidas en una endoscopia cuando se trate de una úlcera gástrica o linfoma MALT (28).

6.7 Seguimiento a los pacientes

Como tal no está claro que esté indicado el hacer seguimiento del *H. pylori*. No obstante, sí es apropiado realizar seguimiento de las patologías asociadas al *H. pylori*. Las guías sugieren que el seguimiento a intervalos regulares y con el uso de protocolo de biopsias endoscópicas es mandatorio en pacientes con gastritis atrófica severa, (OLGA III/IV u OLGIM III/IV).

La erradicación del *H. pylori* previene el cáncer gástrico y en algunos casos lleva a una regresión de la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal.

En los pacientes con OLGA III/IV la erradicación del *H. pylori* no necesariamente reversa el riesgo de cáncer. En estos pacientes, la endoscopia de alta resolución con modalidad de realce de la imagen está recomendada para reducir el riesgo de olvidar focos pequeños neoplásicos.

Los pacientes con estados avanzados de gastritis atrófica (atrofia severa o metaplasia intestinal en ambos cuerpo y antro, OLGA/OLGIM III/IV) deberían ser seguidos con endoscopia de alta calidad cada 3 años de acuerdo con las guías MAPS II (27).

En ausencia de factores de riesgo para vigilancia (metaplasia intestinal, gastritis atrófica autoinmune, historia familiar de cáncer gástrico), pacientes con estado bajo de gastritis (OLGA O-I) son pacientes que están en muy bajo riesgo de presentar cáncer gástrico. En estos pacientes está recomendado el seguimiento clínico.

7. Propuesta de hipótesis de la investigación

La terapia dual con alta dosis de amoxicilina de 1 gramo administrada cada 8 horas vía oral, más 40 mg de un inhibidor de bomba de protones, el esomeprazol, administrado también vía oral cada 8 horas durante 14 días es efectivo para la erradicación de la infección de *H. pylori*.

8. Objetivos

8.1 Objetivo general

Evaluar el porcentaje de eficacia de la terapia dual para la erradicación de *Helicobacter pylori* en una población de pacientes en la ciudad de Manizales.

8.2 Objetivos específicos

1. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.
2. Determinar los antecedentes personales médicos más frecuentes.
3. Describir los métodos más frecuentes de diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* en la población.
4. Describir los tipos histológicos más frecuentes de gastritis en los pacientes estudiados.
5. Cuantificar el porcentaje de eficacia de la terapia dual para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* mediante test de aliento en la población de estudio.
6. Determinar si hay o no asociación entre el porcentaje de eficacia de erradicación de *Helicobacter pylori* y las variables independientes.

9. Materiales y métodos

Tipo de estudio

Estudio prospectivo cuasiexperimental

9.1 Diseño y población del estudio

Estudio prospectivo cuasi experimental para realizarse en la Unidad de Endoscopia Digestiva de Unión de Cirujanos en Manizales, Caldas, Colombia, adscrito al Programa de especialización en Gastroenterología Clínico Quirúrgica de la Universidad de Caldas, Colombia, entre abril y octubre de 2022.

9.2 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años que asisten a la consulta de Gastroenterología con evidencia por primera vez de infección por *H. pylori* identificada mediante biopsia de la mucosa gástrica, test del aliento o antígenos fecales, atendidos en el servicio de consulta externa de Unión de Cirujanos y que acepten el tratamiento.

9.3 Criterios de exclusión

Pacientes con antecedente de infección previa por *H. pylori* que ya hayan recibido otros tratamientos antibióticos.

Pacientes con antecedentes de cáncer gástrico, linfoma MALT y alergia a las penicilinas.

Pacientes que no acepten el tratamiento o que realicen el tratamiento incompleto.

Pacientes que no se realicen el test de aliento de control.

9.4 Intervención y tratamiento

Formulación de la terapia médica consistente en alta dosis de amoxicilina de 1 gramo administrada cada 8 horas vía oral tomada así: 7:00 am, 3:00 pm y 11:00 pm, más 40 mg de esomeprazol administrados también vía oral cada 8 horas así: 6:30 am, 2:30 pm y 10:30 pm durante 14 días. En caso de reacción adversa a los medicamentos se indica suspender de forma inmediata y consultar al médico.

9.5 Verificación de la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*

Se confirmó la erradicación de la infección por *H. pylori* mediante la prueba en aliento Helitest® 37 kBq (¹⁴ C) Urea, la cual se realizó 1 mes después de terminado el tratamiento de erradicación. Al paciente en este mes se le indicó que no podía consumir inhibidores de bomba de protones ni antibióticos y que el día de realización del test debía estar en ayunas y no haber consumido alcohol la noche anterior.

9.6 Cálculo del tamaño de la muestra

La muestra se realizó por conveniencia con todos los pacientes que se reclutaron en el estudio durante el tiempo asignado para tal fin, ya que en la consulta de gastroenterología el número de pacientes atendidos con este propósito es muy alto.

Recolección de datos

Se realizó mediante el uso de la tecnología de la herramienta Excel *online*, instaladas en los computadores de los sitios donde se atiende mayor volumen de pacientes por consulta externa de Gastroenterología. Previamente se capacitó a los médicos generales de apoyo para la toma de los datos, el consentimiento informado y el registro de la información.

9.7 Análisis estadístico

Los resultados se analizaron con el paquete estadístico de datos SPSS versión 18 (Universidad de Caldas).

Variables del estudio

Las variables medidas en el presente trabajo se formularon de acuerdo con las necesidades de respuesta a los objetivos del mismo. Se realizó un estudio piloto aplicando un instrumento el cual fue validado previamente y con ello se definió las variables a utilizar.

En la tabla 1 se presentan las variables del estudio y en la tabla 2 se presentan las categorías de la variable que corresponde al tipo histológico de la gastritis.

Tabla 1
VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Naturaleza	Escala	Categoría
Edad	Cuantitativa	Razón Discreta	Años cumplidos
Género	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Antecedentes personales	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
HTA	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Inmunodeficiencias	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Falla cardiaca	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Enfermedades reumáticas	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Enfermedad renal crónica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Enfermedad inflamatoria intestinal	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Hipotiroidismo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Procedencia	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Rural 2. Urbana
Fumador	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Índice de masa corporal	Cualitativa	Razón Discreta	Valor absoluto
Método diagnóstico Hp	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Biopsia 2. Test Aliento 3. Antígenos fecales

Tipo histológico de la gastritis

Cualitativa

Ordinal

1. a
2. b
3. c
4. d
5. e

Curación

Cualitativa

Nominal
Dicotómica

1. Si
 2. No
-

Tabla 2**Categoría tipo histológico de gastritis**

-
- a. Gastritis crónica no atrófica
 - b. Gastritis crónica atrófica sin metaplasia
 - c. Gastritis crónica atrófica con metaplasia
 - d. Gastritis crónica superficial con metaplasia intestinal
 - e. Gastritis crónica superficial sin metaplasia
-

10. Consideraciones éticas

Estudio cuasi experimental que requiere intervención con terapia dual, previamente estudiada y validada en otros estudios, y cuyo uso no reviste riesgo para el paciente al tratarse de medicamentos autorizados con antelación y con una gran variedad de indicaciones.

Son medicamentos con índice de seguridad probado en sus fases preclínicas que no requieren estudios de seguridad adicionales.

Todos los pacientes dieron su consentimiento para la formulación de la terapia dual.

11.Resultados

En el presente estudio inicialmente se valoraron 146 pacientes en la consulta externa en un periodo de 6 meses, de abril a septiembre de 2022, todos con diagnóstico de infección por *H. pylori*, a quienes se les ordenó el tratamiento de terapia dual con 40 mg de esomeprazol más 1 gramo de amoxicilina tomado vía oral cada 8 horas. De este grupo, 62 participantes no cumplieron los criterios de inclusión y fueron excluidos de la investigación. Finalmente se enrolaron 84 pacientes en el estudio. La edad promedio fue de 49.6 años con una desviación estándar de más o menos 16 años. El 58.3% fueron mujeres y el 41.7 % hombres, el resto de las variables sociodemográficas se presentan en la tabla 1. El 61.9 % de los individuos no presentó ningún antecedente médico, mientras que el 38.1% de ellos tenía alguna enfermedad preexistente.

Dentro de los antecedentes más frecuentes se encontró que la hipertensión arterial fue el más alto con un 29.8%, seguido de la diabetes mellitus con un 9.5%, el hipotiroidismo con un 7.1% y la falla cardiaca con un 6.0%. El 25% de los pacientes eran fumadores activos. La clasificación del grupo por peso y talla según índice de masa corporal mostró sobrepeso en el 51.2% de los individuos y 11 % tenía obesidad tipo I, los demás subgrupos se enlistan en la tabla 3.

También se evaluó el grado histológico de la gastritis. El porcentaje más frecuente fue para la gastritis crónica no atrófica con un 64.3% y la menos frecuente fue la gastritis crónica superficial con metaplasia intestinal con un 2.4%. Los demás porcentajes de los otros tipos de gastritis se resumen en la tabla 4. A todos los pacientes se les diagnosticó la infección por *H. pylori* con biopsia tomada a través de endoscopia digestiva alta.

El porcentaje de eficacia de la erradicación de la infección por *H. pylori* para los pacientes tratados con terapia dual fue de 63.1%, corroborado con test de aliento realizado 1 mes después de terminado el tratamiento. La infección se mantuvo en un 36.9% de los individuos a quienes el resultado del test fue positivo.

Se realizó la prueba chi-Cuadrado a todas las variables nominales versus la prueba de aliento (control), incluyendo la edad y el índice de masa corporal (IMC) por subgrupos sin hallar asociación significativa ($p < 0.05$) para ninguna de ellas (Tabla 7). Teniendo en cuenta el tamaño de la muestra se aplicó también la prueba t (t-test) a las dos variables continuas (edad e IMC) versus el control de la prueba de aliento (*outcome*: negativo), donde tampoco se encontró una asociación significativa (Tabla 8).

Lo anterior se podría explicar debido a que el resultado de la prueba de aliento (*outcome*: curación) no depende o no es afectada por ninguna de las variables estudiadas. Además de esto se planteó un modelo de Regresión Logística Binaria para evaluar la interacción de las variables con el resultado, los coeficientes de regresión se muestran en la tabla 9.

En el análisis ninguno de ellos mostró significancia estadística (con la variable desenlace), lo cual refuerza la hipótesis de que la respuesta afirmativa (curación) no se afectó por ninguna de las variables medidas y, en consecuencia, se podría proponer que es resultado de la interacción directa de la combinación de los medicamentos de la terapia dual.

12. Discusión

Nuestro trabajo evaluó la eficacia de la estrategia de terapia combinada de amoxicilina con esomeprazol para la erradicación de *H. pylori*. Se demostró una eficacia del 63.1%, lo cual se encuentra dentro del rango de los resultados de los estudios realizados para las diferentes terapias propuestas para el tratamiento. Estos porcentajes de eficacia se han reportado globalmente desde un 57% hasta un 95%, con una amplia diferencia al analizarlos por regiones geográficas. Sin embargo, las tasas de resistencia locales no han sido muy bien estudiadas ni comprendidas y estas modifican directamente el porcentaje de efectividad de cada terapia.

La amoxicilina hoy en día se considera un antibiótico de primera elección y es recomendado en la mayoría de guías internacionales para la erradicación de *H. pylori* como terapia combinada con otros antibióticos. El porcentaje de resistencia a la amoxicilina se ha estudiado en varias regiones, con investigaciones que dejan claro que hay grandes variaciones en la población, así Zhang MM et al. en 2015 reportaron una tasa de resistencia del 1.5%, mientras que Kobayashi et al. en 2007 reportaron una tasa muy alta con un 21.4% (29,30).

En nuestra población estudiada no hay investigaciones contundentes respecto a la resistencia de *H. pylori* a la amoxicilina. En Colombia fue realizado un trabajo con terapia dual por el grupo de la Dra. Buitrago y Ruiz en 2020 con 108 pacientes y encontraron una eficacia del 85% para la erradicación de *H. pylori* (4). Sin embargo, esta tasa puede variar en relación con el tipo de población aplicada como en nuestro estudio. No obstante, la resistencia local de la bacteria es algo que sin duda modifica la eficacia de los fármacos utilizados. Se han descrito tasas tan altas de resistencia a

los medicamentos para tratar la infección de *H. pylori* como la reportada al metronidazol del 85% y del 15% a la Claritromicina, entre otros (26).

Evaluar la eficacia de las terapias propuestas, la mayoría combinadas, ha mostrado diferencias entre los grupos, probablemente debido al tipo de pacientes tratados, a su cultura, a su capacidad económica, a su nivel educativo, factores todavía no bien entendidos, así como también al fenotipo poblacional de la bacteria, entre otros. Nuestro resultado de porcentaje de eficacia no mostró asociación significativa con ninguna de las variables estudiadas y como tal se infiere la interacción de los fármacos y *H. pylori*. En general no se recomienda la monoterapia y casi todas las estrategias contemplan la combinación de antibióticos, una excepción a ello es la estrategia de terapia dual con altas dosis de amoxicilina y de esomeprazol que, si bien no es la terapia estándar de primera línea recomendada actualmente, es una opción válida para el paciente.

Se requieren más estudios que incluyan mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento y que evalúen otros posibles factores que puedan influir en el desenlace de la curación de la infección de *H. pylori*.

13. Conclusiones

El tratamiento de *H. pylori* sigue siendo un reto a nivel mundial. Los índices de resistencia a los antibióticos son muy variados. Nuestro trabajo mostró una eficacia de erradicación de *H. pylori* del 63.1% lo cual se encuentra en el amplio rango de muchos estudios, sin embargo, es un porcentaje bajo y hoy día la recomendación estándar de tratamiento sugieren terapias combinadas. Se requieren estudios adicionales con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento.

14. Conflicto de intereses

Los autores del trabajo declaramos que no tenemos ningún conflicto de intereses.

15. Anexos

Tablas de resultados

Tabla 1

Características sociodemográficas

	N°	%
Total	84	100
Género		
Hombres	35	41.7
Mujeres	49	58.3
Procedencia		
Rural	14	16.7
Urbano	70	83.3

Tabla 2

Antecedentes personales

	Porcentaje
Ninguno	61.9
Enfermedades preexistentes	38.1
Hipertensión Arterial	29.8
Diabetes Mellitus	9.5
Falla Cardíaca	6.0
Hipotiroidismo	7.1
Tabaquismo	25.0

Tabla 3

Clasificación de la población según Índice de Masa Corporal según la OMS.

	Porcentaje
Insuficiencia ponderal <18.5	4.8
Intervalo normal 18.5 - 24.9	27.4
Sobrepeso >25.0 - 29.9	51.2
Obesidad tipo I 30.0 - 34.9	11.9
Obesidad tipo II 35.0 – 39.9	3.6
Obesidad tipo III > 40.0	1.2
	100

Tabla 4

Distribución histológica de la gastritis

Tipo histológico	Porcentaje
Gastritis crónica no atrófica	64.3
Gastritis crónica atrófica sin metaplasia	14.3
Gastritis crónica atrófica con metaplasia	13.1
Gastritis crónica superficial con metaplasia intestinal	2.4
Gastritis crónica superficial sin metaplasia	6.0
	100

Tabla 5Método diagnóstico del *Helicobacter pylori*

	Frecuencia	%
Biopsia	84	100
Test de aliento	0	0
Antígenos fecales	0	0
Total	84	100

Tabla 6

Porcentaje de eficacia de curación de la infección por *Helicobacter pylori* con la terapia dual confirmada con resultado de test de aliento negativo

Eficacia Terapia Dual	Porcentaje
Curación de la infección	63.1
Persistencia de la infección	36.9
	100

Tabla 7

Resultado de test de aliento de control posterior al tratamiento vs variables independientes

Porcentaje de eficacia de curación	Pearson Chi-Square (p-valor)	Fisher's Exact Test
Hombre/mujer	.674	.819
Antecedentes	.579	.645
Hipertensión Arterial	.544	.626
Diabetes Mellitus	.971	1.000
Falla Cardíaca	.882	1.000
Hipotiroidismo	.490	.665
Tabaquismo	.896	1.000
Procedencia	.919	1.000
Tipo histológico de gastritis	.441	.441
Edad	.763	.763

Tabla 8

T-test para las dos variables continuas versus la curación de la infección por *Helicobacter pylori* con la terapia dual

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means	
	Sig.	Sig.	95% Confidence Interval of the Difference
IMC	.329	.420	-2.972 - 1.250
Edad	.908	.500	-9.926 - 4.885

Tabla 9

Coeficientes de Regresión Logística para la predicción de la respuesta a la variable de la curación de la infección de *Helicobacter pylori* con la terapia dual (intervención)

	Estimado B	S.E.	Sig.	95% C.I.for EXP(B)
Edad	-.009	.021	.647	.952 - 1.031
Género	.116	.546	.831	.385 – 3.275
Antecedentes Personales	-1.493	.834	.073	.044 – 1.151
Hipertensión arterial	1.527	1.047	.145	.591 -35.871
Tabaquismo	.087	.605	.885	.333 – 3.571
Procedencia	-.066	.721	.927	.228 – 3.844
IMC	-.060	.060	.322	.837 – 1.060
Gastritis crónica no atrófica			.222	
Gastritis crónica atrófica sin metaplasia	-.204	1.087	.851	.097 – 6.871
Gastritis crónica atrófica con metaplasia	.839	1.204	.486	.218 – 24.511
Gastritis superficial crónica con metaplasia intestinal	1.092	1.225	.372	.270 – 32.872
Gastritis superficial crónica sin metaplasia	2.240	2.099	.286	.153 – 574.950

16. Referencias

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. agosto de 2017;153(2):420-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508517355312>
2. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 15 de diciembre de 1992;52(24):6735-40. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/52/24/6735/498347/Human-Gastric-Carcinogenesis-A-Multistep-and>
3. Chiang TH, Chang WJ, Chen SLS, Yen AMF, Fann JCY, Chiu SYH, et al. Mass eradication of Helicobacter pylori to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. febrero de 2021;70(2):243-50. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/70/2/243.abstract>
4. Buitrago-Laguado J, Ruiz-Linares C, Otero-Regino WA, Buitrago-Laguado J, Ruiz-Linares C, Otero-Regino WA. Eficacia de la terapia dual para la erradicación de H. pylori en una población colombiana. *Acta Medica Colomb*. diciembre de 2021;46(4):8-13. Disponible en: <http://actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/2091>
5. Zhong Z, Zhan B, Xu B, Gao H. Emphasizing the importance of successful eradication of Helicobacter pylori on initial treatment. *Am J Cancer Res*. 2022;12(3):1215-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8984880/>

6. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. septiembre de 2015;64(9):1353-67. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/64/9/1353.short>
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. enero de 2017;66(1):6-30. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/66/1/6.short>
8. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 7 de octubre de 2019;25(37):5578-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6785516/>
9. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. septiembre de 2017;22 Suppl 1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12403>
10. Mamishi S, Eshaghi H, Mahmoudi S, Bahador A, Hosseinpour Sadeghi R, Najafi M, et al. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples. *Br J Biomed Sci*. 2016;73(1):38-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/09674845.2016.1150666>
11. Jg K, Ah van V, Ej K. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. julio de 2006 [citado 21 de noviembre de 2022];19(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847081/>
12. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. febrero de 2016;39(1):14-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417016000160>

13. Chmiela M, Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. septiembre de 2019;24 Suppl 1:e12638. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12638>
14. Cervantes-García E. *Helicobacter pylori*: mecanismos de patogenicidad. *Rev Mex Patol Clínica Med Lab*. 15 de julio de 2016;63(2):100-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66548>
15. Kalali B, Mejías-Luque R, Javaheri A, Gerhard M. H. *pylori* Virulence Factors: Influence on Immune System and Pathology. *Mediators Inflamm*. 21 de enero de 2014;2014:e426309. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/426309/>
16. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. marzo de 2013;10(3):168-74. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2013.9>
17. Dore MP, Pes GM, Bassotti G, Usai-Satta P. Dyspepsia: When and How to Test for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:8463614. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2016/8463614/>
18. Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 [citado 21 de noviembre de 2022];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00005>
19. Botero W. Cáncer gástrico y *Helicobacter pylori* ¿Sí o no? junio de 2000;25(3):107-11.
20. Oliveros R, Morales REP, Navia HF, Pedraza RS. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. *Rev Colomb*

Gastroenterol. 2 de julio de 2019;34(2):177-89. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572019000200177&lng=en.

21. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, et al. Diagnostic methods for Helicobacter pylori infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. enero de 2019;38(1):55-66. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-018-3414-4>

22. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. febrero de 2017;112(2):212-39. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/02000/ACG_Clinical_Guideline__Treatment_of_Helicobacter.12.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=2

23. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and P - 9780323482554 [Internet]. US Elsevier Health. [citado 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.us.elsevierhealth.com/mandell-douglas-and-bennetts-principles-and-practice-of-infectious-diseases-9780323482554.html>

24. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(5):392-417.

25. Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med*. 21 de marzo de 2019;380(12):1158-65. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1710945>

26. Valladales-Restrepo LF, Correa-Sánchez Y, Aristizábal-Carmona BS, Machado-Alba JE. Treatment regimens used in the management of Helicobacter pylori in Colombia.

Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis. 2022;26(1):102331. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/RwxXPHngHKBnQN4tC4zyybN/abstract/?lang=en>

27. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 8 de agosto de 2022;gutjnl-2022-327745. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/71/9/1724>

28. Gargallo C, Serrano T, Gomollón F. Protocolo de seguimiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. febrero de 2012;11(2):131-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541212702731>

29. Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, Zhang JZ, He LH, Ding Y. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study. *World J Gastroenterol*. 7 de marzo de 2015;21(9):2786-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351232/>

30. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, Kato S, Azuma T, Takahashi S, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol*. diciembre de 2007;45(12):4006-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00740-07>