



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTILÁN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN  
FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

**MANEJO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON  
ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES  
PRODUCIDAS POR HELICOBACTER PYLORI**

TRABAJO DE SEMINARIO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

**MARIA LETICIA ZAMORA ARAOZ**

ASESOR:  
M. EN F. C. CECILIA HERNÁNDEZ BARBA

CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria. Revisión Bibliográfica

del Manejo Terapéutico en Pacientes con Enfermedades Gastro-  
intestinales producidas por Helicobacter Pylori.

que presenta la pasante: Zamora Araoz María Leticia

con número de cuenta: 7646529-7 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 2 de Diciembre de 2002.

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>M.en F.C. Ma. Eugenia Posada Galarza.</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u>	<u>M.en F.C. Beatriz de J. Maya Mondoy.</u>	<u>[Firma]</u>
<u>III</u>	<u>M.en F.C. Cecilia Hernández Parba.</u>	<u>[Firma]</u>

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Gracias por darme la vida,  
y permitirme realizar mis  
metas.

A mis padres:

Por todo su apoyo moral ,  
su ayuda incondicional y  
su amor , todo lo que soy  
es gracias a ellos.  
gracias a mi padre +

A mis hermanos:

Gracias por sus consejos,  
por quererme y transmitirme  
el animo de seguir adelante.

A mi esposo:

Gracias por estar a mi lado  
por tu comprensión y ayuda  
durante este trabajo.

A mis maestros:

Gracias por su ardua tarea  
de enseñanza y de transmitir  
sus conocimientos.

A mis hijas:

Gracias a estos dos tesoros  
que han sido el pilar para  
seguir adelante.

A mi escuela:

Por ayudar a formarme  
profesionalmente y en mi  
vida personal..



# INDICE

	PAGINAS
Abreviaturas.....	I
Índice de figuras.....	III
Índice de tablas.....	IV
<b>I.- Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>II.- Objetivos.....</b>	<b>3</b>
<b>III.- Generalidades.....</b>	<b>4</b>
3.1 Antecedentes históricos.....	4
3.2 Agente Etiológico.....	5
a)Características Generales de la Bacteria.....	6
b)Cultivo.....	6
c)Morfología Colonial y Microscópica.....	6
d)Reservorios.....	9
e)Transmisión.....	9
<b>IV.- Epidemiología.....</b>	<b>12</b>
a) Asociación con enfermedades particulares.....	14
<b>V.- Fisiopatología de la infección.....</b>	<b>15</b>
a)Manifestaciones clínicas.....	15
b)Mecanismos de daño e inflamación.....	21
<b>VI.- Diagnóstico de Laboratorio.....</b>	<b>28</b>
6.1 Métodos Invasivos.....	28
a)Cultivo.....	28

b)Histología.....	29
c)Pruebas rápidas de urea.....	30
d)Reacción en Cadena de Polimerasa.....	32
6.2 Métodos no Invasivos.....	33
a)Prueba de aliento con urea marcada.....	33
b)Detección de anticuerpos.....	38
c)Diagnóstico postratamiento.....	39
<b>VII.- Manejo Terapeutico del Paciente.....</b>	<b>40</b>
7.1 Tratamiento Farmacologico.....	40
a) Clasificación farmacológica.....	40
b) Propiedades farmacológicas.....	46
7.2 Tratamiento no farmacológico.....	89
a)Terapia Alternativa.....	89
b)Factores de Riesgo.....	91
<b>VIII.- Discusion.....</b>	<b>95</b>
<b>IX.- Conclusiones.....</b>	<b>98</b>
<b>X.- Glosario.....</b>	<b>99</b>
<b>XI.- Bibliografía .....</b>	<b>102</b>

## I.- Abreviaturas

**CagA**.- Gen asociado a la citotoxina A .

**CagA**.- Proteína inmunogénica de *H. pylori* codificada por el gen *cagA*.

**CLO TEST**.- Pruebas rápidas de urea.

**DPM**.- Desintegraciones nucleares por minuto.

**EAP**.- Enfermedad ácido péptica.

**ELISAS**.- Ensayo inmunoenzimático.

**GCA**.-Gastritis crónica activa

**G(-)**.- Gram negativo.

**H. pylori**.- *Helicobacter pylori*.

**HsP**.- Proteínas de choque térmico.

**IBP**.- Inhibidores de la bomba de protones.

**AgH2**.- Antagonistas del receptor H2.

I

**gM, IgG, IgM**.- Inmunoglobulina M, G y M.

**IL-8**.- Interleucina 8 (citocinas).

**LPS**.- Lopolisacáridos.

**MALT.**- Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa

**NOS.**- Inducción de óxido nítrico sintetasa.

**OCCP.**- Indicador O- cresoltaleína complexona.

**PCR.**- Reacción en cadena de la polimerasa

**RNAm.**- RNA mitocondrial.

**ROS.**- Especies reactivas de oxígeno.

**UBTs.**- Prueba de urea en aliento .

**vacA.**- Gen que codifica para la citotoxina vacuolizante.

**VacA.**- Citotoxina vacuolizante.

## II.- Índice de Figuras

Figuras	Paginas
Figura 1.- Morfología colonial de H. pylori. ....	8
Figura 2. - Morfología de H. pylori observada por microscopía electrónica.....	8
Figura 3.- Tinción de Gram de un aislado de H. pylori. ....	8
Figura 4.- Tinción de Gram de formas cocoides de H. pylori.....	8
Figura 5.- Tasas de infección con H. pylori.....	12
Figura 6.- Seroprevalencia de la infección por H. pylori en México en 1998.....	13
Figura 7.- Regiones anatómicas del estómago.....	18
Figura 8.- Tipos de células que recubren los fosos y glándulas de la mucosa gástrica.....	19
Figura 9.- Modelo que ilustra los mecanismos de conservación de la Integridad de la mucosa.....	21
Figura 10.- Representación de H. pylori y sus características de patogenicidad.....	22
Figura 11.- Actividad de Ureasa del H. pylori.....	34
Figura 12.- Difusión del bicarbonato a través de los capilares de la mucosa.....	34
Figura 13.- Principales pruebas de Urea marcada con C13 y C14 .....	37
Figura 14.- Estructura química del omeprazol y Lansoprazol.....	48
Figura 15.- Estructura química de los Antagonistas del receptor H2.....	57

### III.- Índice de Tablas

Tablas	Páginas
Tabla 1.- Historia natural de la infección por H. pylori.....	14
Tabla 2.- Clasificación de las Gastritis.....	16
Tabla 3.- Resultados de Sensibilidad y especificidad de las pruebas de Ureasa.....	31
Tabla 4.- Pruebas de diagnóstico para la detección de H. pylori .....	39
Tabla 5.- Regímenes de tratamiento actual para pacientes con enfermedad de ácido péptica.....	43
Tabla 6.- Farmacodinamia de los Inhibidores de la Bomba de Protones.....	47
Tabla 7.- Farmacocinética de los Inhibidores de la Bomba de Protones.....	49
Tabla 8.- Contraindicaciones y Precauciones de los Inhibidores de la Bomba Protones.....	50
Tabla 9.- Interacciones/Interferencias de los Inhibidores de la Bomba de Protones.....	54
Tabla 10.- Reacciones adversas de los Inhibidores de la Bomba de Protones.....	55
Tabla 11.- Farmacodinamia de los Antagonistas del Receptor H2.....	56
Tabla 12.- Farmacocinética de los Antagonistas del Receptor H2.....	58
Tabla 13.- Contraindicaciones y Precauciones de los Antagonistas del Receptor H2.....	59
Tabla 14.- Interacciones/Interferencias de los Antagonistas del Receptor H2.....	63
Tabla 15.- Reacciones Adversas de los Antagonistas del Receptor H2.....	66
Tabla 16.- Farmacodinamia de Antimicrobianos.....	68
Tabla 17.- Farmacocinética de Antimicrobianos.....	71
Tabla 18.- Contraindicaciones y Precauciones de Antimicrobianos.....	75
Tabla 19.- Interacciones/Interferencia de Antimicrobianos.....	82
Tabla 20.- Reacciones Adversas de Antimicrobianos.....	86
Tabla 21.- Propiedades Farmacológicas de los Citoprotectores.....	88

## La sabiduría que el hombre no debe olvidar.

- |                                |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| - El obstáculo más grande      | El miedo          |
| - El día más bello             | Hoy               |
| - El mayor error               | Darse por vencido |
| - El más grande defecto        | El egoísmo        |
| - La mejor distracción         | El trabajo        |
| - La peor banca rota           | El desánimo       |
| - El regalo más hermoso        | El perdón         |
| - El mayor conocimiento        | De ti mismo       |
| - Lo más maravilloso del mundo | El amor           |
| - La felicidad más dulce       | La paz            |

Lo que más importa  
Es Como Te Ves A Ti Mismo

## I.- INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* es una de las infecciones de mayor prevalencia a nivel mundial, aproximadamente el 70-90% de la población cursa la infección de manera asintomática, solo una pequeña fracción presenta síntomas gastrointestinales, esto también se ha asociado a algunos factores de riesgo como la edad, nivel socioeconómico y hacinamiento así como a los factores propios del huésped.

El *Helicobacter pylori* (conocido anteriormente como *Campylobacter pylori*), es un bacilo curvo espiral Gram negativo, móvil que mide 0.5 X 3.0 um, con 4-6 flagelos con vaina.

El bacilo esta presente en la mucosa gástrica de menos de 20% de las personas menores de 30 años, pero incrementa su prevalencia a 40-60% en personas de 60 años.

Dentro de las enfermedades asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*, podemos mencionar: Gastritis y Úlcera Péptica, 95% de las úlceras duodenales y 75% de las gástricas. Cáncer Gástrico con un 65% de los casos.

El *Helicobacter pylori* presenta un mecanismo fisiopatogénico múltiple, involucrando factores de virulencia y la producción de ciertas proteínas, enzimas, citotoxinas y hemolisinas.

El estómago humano parece ser el reservorio para *Helicobacter pylori*, se han encontrado que algunos animales como son: cerdos, perros, gatos y changos están colonizados por algunas especies de *Helicobacter*, el agua también es un reservorio ambiental, se conoce muy poco sobre mecanismos de transmisión. Existen métodos de diagnóstico muy sensibles y específicos como es el histológico (métodos invasivos) y (métodos no invasivos) para una buena valoración del paciente.

El tratamiento de *Helicobacter pylori* se lleva a cabo con antibióticos y medicamentos bloqueadores del ácido gástrico. Se emplean asociaciones de



fármacos (terapias múltiples) a distintas dosis y durante diferentes períodos de tiempo, con variaciones en el porcentaje de eficacia.

Por lo antes expuesto, en el presente trabajo se llevará a cabo la revisión bibliográfica más actual, para conocer los diferentes tratamientos farmacológicos en pacientes que presentan gastritis crónica y úlcera duodenal producidas por ***Helicobacter pylori***, se revisaron los métodos invasivos y métodos no invasivos, para su aislamiento e identificación, así como su erradicación por medio de terapias duales, triples y cuádruples.

## II.- OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Realizar una revisión bibliográfica del manejo terapéutico en pacientes con enfermedades gastrointestinales producidas por *Helicobacter pylori*.

### OBJETIVOS PARTICULARES.

- Conocer características generales de *Helicobacter pylori*.
- Conocer la prevalencia de la infección de acuerdo a los diversos grupos étnicos y raciales.
- Revisar los aspectos fisiopatológicos que provocan la infección de *Helicobacter pylori*
- Conocer métodos para su aislamiento e identificación, para realizar un buen diagnóstico.
- Determinar el tratamiento farmacológico y no farmacológico más adecuado de las enfermedades gastrointestinales asociadas con *Helicobacter pylori* y de esta manera lograr su erradicación.

### III.- GENERALIDADES

#### 3.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Sin lugar a dudas la asociación de *Helicobacter pylori* con la presencia de varias patologías gastroduodenales (Gastritis, Úlcera péptica, duodenal, Cáncer gástrico) han provocado un importante impacto en la gastroenterología. Algunos patólogos europeos observaron microorganismos curvos similares a *Helicobacter pylori*.

Bizzozero (1893), reportó la presencia de espiroquetas en el estómago de perros, Salomón (1896), reportó resultados similares a los de Bizzozero, Balfour (1906), describió la presencia de espiroquetas en perros y monos con úlceras gástricas. Krienitz (1906), reportó microorganismos similares en estómago de pacientes con cáncer (1), encontraron espiroquetas en 104 de 242 estómagos de pacientes muertos. Freedburg y Barron (1938), encontraron espiroquetas en 13 de 37 gastrectomías, ninguno puede concluir si la bacteria coloniza el tejido y causa daño al epitelio ó solo actúa como saprofito oportunista.

En la década pasada los médicos australianos Robin Warren y Barry Marshall reflojan los conocimientos sobre esta bacteria, describiendo en (1983) la asociación de este microorganismo curvo con Gastritis Crónica y Úlcera Péptica y Duodenal, al demostrar que un 95% de pacientes con Gastritis Crónica eran portadores de microorganismos en su mucosa, así como el 100% de Úlcera duodenal y el 77% de Úlcera Gástrica, en pacientes con mucosa normal, histológicamente no encontraron bacterias, salvo en dos casos y en escasa cantidad. A este microorganismo lo denominaron originalmente *Campylobacter pyloridis* (2). hasta (1989) fue denominado de esta manera, posteriormente se realizaron estudios microbiológicos y estructurales se determinó como un nuevo género que actualmente se conoce como *Helicobacter pylori*. (3)

### 3.2.-ETIOLOGÍA.

Desde 1983,año en el que Warren y Marshall aislaron por primera vez a la bacteria actualmente conocida como *Helicobacter pylori* (Hp), se ha desbordado la investigación en el tema, a diversos niveles: básico, clínico y epidemiológico. Como resultado, ahora se conocen las principales características microbiológicas, los posibles mecanismos de virulencia y patogenicidad del *Helicobacter pylori*, así como los patrones de distribución y de incidencia de la infección por *Helicobacter pylori* en diferentes poblaciones del mundo. *Helicobacter pylori* llena cada uno de los postulados de Koch como una causa de Gastritis Crónica Activa en humanos. *Helicobacter pylori* es el principal agente etiológico de la mayoría de los casos de Gastritis Crónica Activa, Úlcera Péptica, aún más importantes han sido los resultados acerca del papel que tiene la infección por *Helicobacter pylori* en la etiología del Cáncer Gástrico, hay una relación directa entre la infección por *Helicobacter pylori* y el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT-linfoma), a través de demostrar que las células B, son generadas durante la infección por *Helicobacter pylori*.(4) Se ha reconocido una relación causa efecto entre la infección por *Helicobacter pylori* y el adenocarcinoma del estómago, de tal magnitud que la presencia de dicha infección aumenta aproximadamente 4 veces el riesgo de padecer Cáncer Gástrico, se estimó que de ser erradicada la infección por *Helicobacter pylori* en individuos residentes en países en desarrollo se evitarían anualmente al menos el 50% de nuevos casos de Cáncer Gástrico. *Helicobacter pylori* está reconocido como la causa de Gastritis primaria en niños, al igual que en adultos. Sin embargo, la Gastritis antral y la úlcera péptica ocurren menos frecuentemente en niños que en adultos.(5)

### **a).-Características Generales de la Bacteria.**

El microorganismo aislado por Warren y Marshall presentó algunos aspectos morfológicos y fisiológicos similares a *Campylobacter*, por lo que fue clasificado como *Campylobacter pyloridis*.<sup>(2)</sup> Estudios más detallados comprobaron diferencias en la composición de ácidos grasos, en la secuencia de RNAr, en la producción de ureasa, y en la ausencia de una quinona respiratoria. En 1989, se denomina a la bacteria "*Helicobacter pylori*".<sup>(3)</sup>

### **b).- Cultivo.**

El *Helicobacter pylori* es una bacteria de difícil crecimiento, crece en agar Infusión Cerebro Corazón(BHI), skirrow, agar Columbia y agar de Muller Hinton, suplementados principalmente con sangre de caballo, suero, hemina y almidón, si el cultivo es para primo-aislamiento, se deben adicionar los siguientes antibióticos: polomixina para la inhibición de *Pseudomonas*, anfotericina para hongos, vancomicina para microorganismos Gram-positivos y trimetropim para Gram-negativos.

*Helicobacter pylori* es una bacteria microaerófila que necesita de condiciones de crecimiento especiales: 7-12% de CO<sub>2</sub>, 5% de O<sub>2</sub> y 85% de N<sub>2</sub>, su temperatura óptima es de 37°C y humedad elevada, es una bacteria de crecimiento lento(5-7días), en casos de primo-aislamiento tarda en crecer hasta 10 días.<sup>(6)</sup>

### **c).- Morfología Colonial y Microscópica.**

Sus colonias son pequeñas, translúcidas, circulares, convexas, lisas, húmedas como gotitas de rocío miden de 1-2mm. de diámetro. <sup>(2)</sup> Como se observa en la Figura 1. Al microscopio se observan bacilos curvos en forma de "U" o Gaviota son Gram-negativos, de 2.5-5µm de largo y 0.5-1µm de ancho, de superficie lisa, extremos redondeados, móvil con 4.6 flagelos unipolares con terminación bulbar. Como se observa en las Figuras 2,3 y 4. Produce fosfatasa alcalina, catalasa, oxidasa, sulfuro de hidrógeno, y ureasa positiva. <sup>(3)</sup> No posee capacidad para

reducir nitratos, hidrolizar hipuratos, ni metabolizar glucosa. Después de más de 12 días de cultivo, la bacteria adopta una forma cocoide, las cuales son metabólicamente activas pero no cultivables in vitro.(7) Estas formas tienen cierto daño y menor cantidad de DNA y RNA cuando se comparan con las formas helicoidales. (8) Incluso se ha reportado que pueden ser un mecanismo de defensa bacteriano, mediante el cual pueden llegar a persistir por períodos de tiempo prolongados (meses o años) en el tejido gástrico. (9) Estas formas pueden ser incluidas por métodos Físicos (Incubar a bajas temperatura, humedad y cantidad de oxígeno) y Químicos (Adicionando al cultivo sales biliares como glycocenodeoxicólico, sales de bismuto como citrato de bismuto y disminuyendo la cantidad de nutrientes). (8)

La familia Helicobacteriaceae (Del griego helicos espiral y bactros bacilo) comprende 17 especies, 4 son patógenas para el hombre y 2 para animales(gatos, perros, ratas y changos):

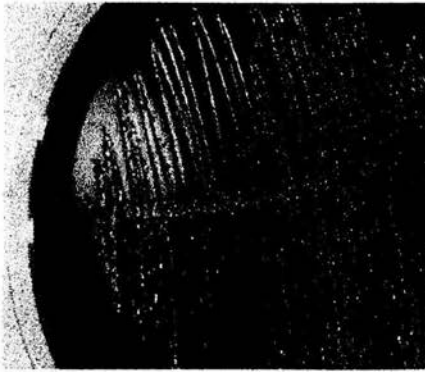


FIGURA 1- Morfología colonial de *H. pylori*.



FIGURA 2- Morfología por microscopía electrónica

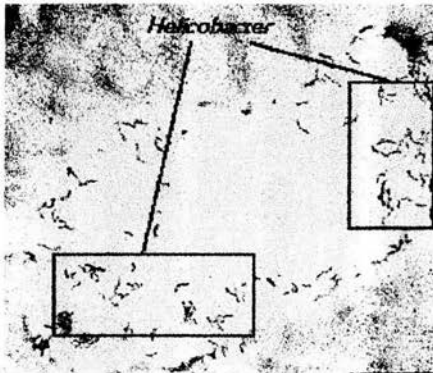


FIGURA 3- Tinción de Gram de bacilos curvos característicos de *H. pylori*.

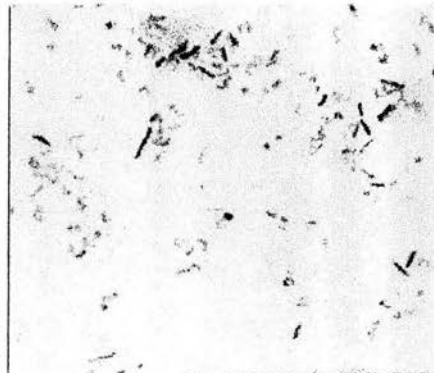


FIGURA 4- Tinción de Gram de formas cocoides de *H. pylori*.

Especies patógenas para el hombre: *Helicobacter pylori*, *Helicobacter heilmanni*

*Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*.

Especies patógenas para los animales: *Helicobacter felis* y *Helicobacter mustelae*.(10)

#### **d.- Reservorios.**

El estómago humano parece ser el reservorio para *Helicobacter pylori*.<sup>(9)</sup> Se han encontrado que algunos animales están colonizados por algunas especies de *Helicobacter*. En macacos se logró identificar una bacteria semejante a la especie *H.nemistrinae*, en estos animales la infección ocasionó inflamación gástrica y desarrollo de gastritis.

Actualmente se ha sugerido que el cerdo puede ser un reservorio natural para *Helicobacter pylori* ya que dentro del estómago del cerdo están presentes otras bacterias ureasa (+), curvas, espirales, G(-), que pertenecen al género *Campylobacter*, pero se han observado otras bacterias espirales que corresponden al género *Helicobacter*, lo que sugiere que los cerdos pueden estar infectados con *H.suis*, la distribución de la bacteria en el estómago de los cerdos es en forma de parches igual que en los humanos, además también desarrollan gastritis.

En gatos se han podido identificar *H.felis* y *H.heilmanni*, como causantes de gastritis crónica en el 70% de los jóvenes y 97% de los adultos. Algunos estudios han demostrado que los perros también están colonizados por *Helicobacter pylori*.<sup>(10)</sup>

Se ha sugerido que el agua puede actuar como un reservorio ambiental, ya que la bacteria permanece metabólicamente activa y viable por menos de 48hrs. (2) Datos experimentales indican que *Helicobacter pylori* en sus formas cocoides puede sobrevivir 1 año en agua de río y ser cultivada en menos de 10 días si el agua se mantiene a 4°C. También puede sobrevivir en leche varios días. (10)

#### **e.-Transmisión.**

Ha quedado claramente establecido la precocidad de la transmisión de la infección, como así también la mayor prevalencia en los países de vías de desarrollo(80-90%) y la influencia ejercida por las bajas condiciones socioeconómicas, el índice de hacinamiento y la provisión de agua potable y



desagües cloacales. Se desconocen los mecanismos de transmisión, aunque hay evidencias epidemiológicas y microbiológicas que sugieren 3 probables vías de transmisión . (9)

1) Vía Gastro-Oral.- Se lleva acabo. A través de endoscopios y sondas contaminadas, por el contacto directo con vómito o contenido gástrico de pacientes infectados

2) Vía Fecal-Oral.-Esto se sustenta en el hallazgo de *Helicobacter pylori* en heces.

La bacteria es removida de la mucosa gástrica y eliminada por el intestino de manera que puede sobrevivir en heces y ser eliminada al ambiente.

Algunos autores han logrado identificar DNA de *Helicobacter pylori* en aguas de ríos y lagos por lo que sugiere que el agua puede actuar como un reservorio ambiental.(11,12)

Existen evidencias microbiológicas que respaldan esta vía de transmisión:

Evidencias microbiológicas.-Thomas aisló *Helicobacter pylori* en heces de niños desnutridos .(13)

Mapstone detecto la presencia de la bacteria en heces de pacientes infectados utilizando PCR. Kelly detectó la bacteria en heces de pacientes dispépticos.

(14) Namavar logró identificar a la bacteria por características fenotípicas pero no por PCR. (15)

3) Vía Oral-Oral: La bacteria es removida de la mucosa gástrica , se puede encontrar en jugo gástrico y alcanzar la cavidad oral (posible reservorio) vía regurgitación .(11)

Existen evidencias microbiológicas y epidemiológicas que respaldan está vía de transmisión:

Evidencias microbiológicas.- Krajden y Ferguson lograron cultivar *Helicobacter pylori* de placa dental y saliva de pacientes infectados.(16,17) Nguyen reportó la presencia de la bacteria en muestras de placa dental utilizando RT-PCR. Sin embargo, no todos los autores han logrado aislar e identificar *Helicobacter pylori* de placa dental y saliva. (11)

Evidencias epidemiológicas.- Albenque encontró niños de población africana con *Helicobacter pylori* que se alimentaban con bolos alimenticios premasticados por madres infectadas.

La infección por *H.pylori* también puede ocurrir en el ámbito intra-familiar, ya que se ha encontrado una respuesta serológica elevada contra *Helicobacter pylori* en familiares de niños colonizados.(18) Se ha demostrado que los aislados de la bacteria son idénticos entre los miembros de una misma familia. (19) No en todos los estudios se ha encontrado lo mismo. (20)

En los países en desarrollo, como Perú, la transmisión ocurre en la edad infantil y persiste durante toda la vida a menos que sea tratada. En estos países, se calcula que cuatro de cinco personas tendrán la infección para cuando cumplan 20 años.

#### IV.- EPIDEMIOLOGÍA

En países en vías de desarrollo entre el 70% y 90% de la población esta infectado con *Helicobacter pylori*, la mayoría adquiere la infección después de los 10 años de edad ( Taylor y Darssonet , 1994 ). Los datos en países desarrollados también sugieren que la mayoría de las infecciones son adquiridas en la infancia, en países en vías de desarrollo aumenta la incidencia con la edad. Entre los 2-10 años de edad del 45-55% están infectados, la incidencia anual es de 10% en niños menores de 10 años, en países como Nigeria, India, China y países de Sudamérica. En países desarrollados como son Inglaterra, Noruega y Alemania solo el 3.5% de los niños menores de 10 años están infectados y solo el 20% de las personas de 40 años están infectadas, la incidencia anual de infección es del 1%.(21) Como se observa en la Figura 5.

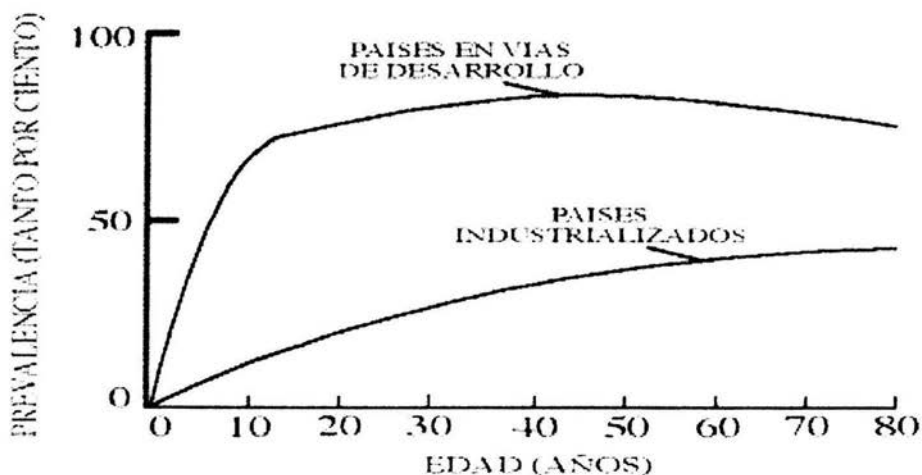


Figura 5.- Tasas de infección con *H. pylori*

La frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* varía entre los diferentes grupos raciales y dentro del mismo grupo el riesgo de infección es menos en países desarrollados es de aproximadamente del 40-60%, mientras que en países en vías de desarrollo el porcentaje aumenta al 90%, la raza negra tiene una prevalencia de 50%, mientras que la raza blanca es de 25%. La frecuencia de infección es similar en mujeres y en hombres. Sin embargo en un estudio con un número menor de personas estudiadas, el sexo masculino tuvo un factor significativamente más alto de riesgo para desarrollar la infección que el sexo femenino. En México en 1998, un estudio seroepidemiológico a nivel nacional, se encontró que el 20% de niños menores de 1 año de edad se encontraban infectados; a los 10 años el porcentaje aumentaba al 50% y a los 25 años el 80% de la población está infectada, al igual que otros estudios demostró que la edad avanzada, alto grado de hacinamiento y un bajo nivel socioeconómico, son factores de riesgo para adquirir la infección de *Helicobacter pylori* .(22) Como se observa en la Figura 6.

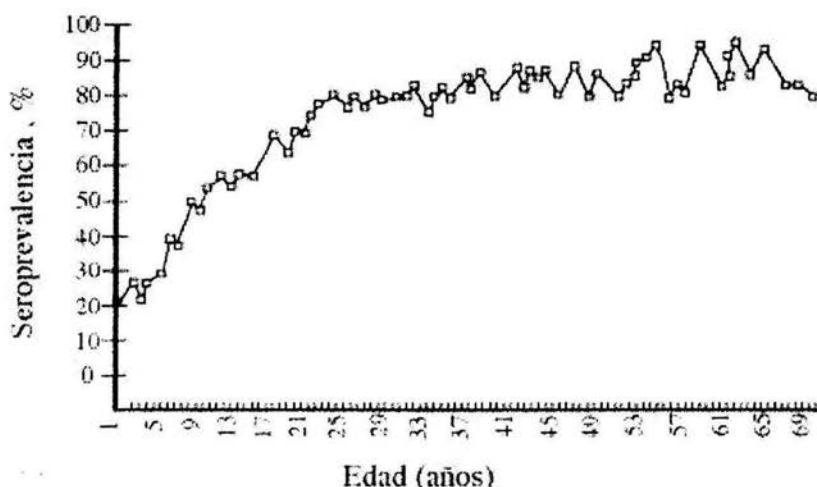
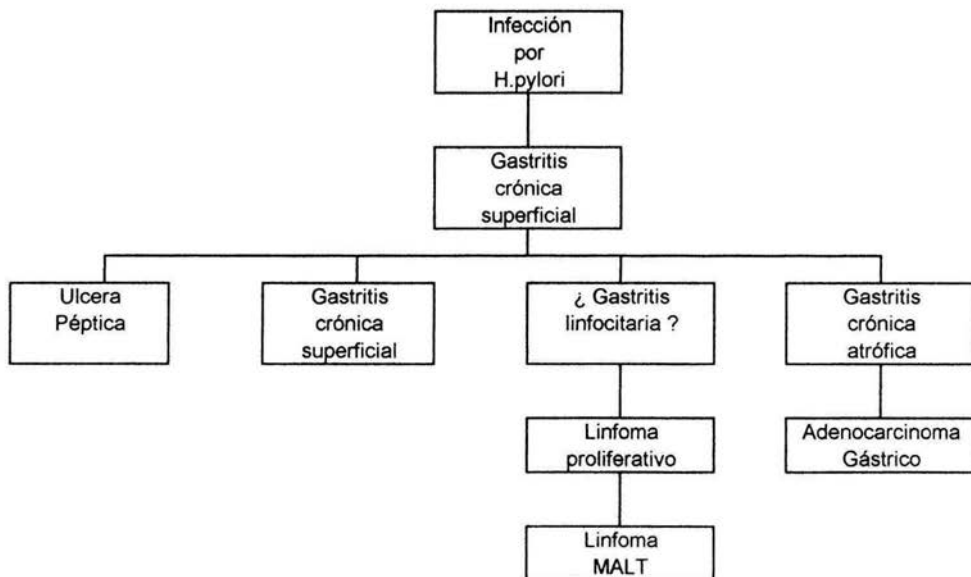


Figura 6.- Seroprevalencia de la infección por H. pylori en México en 1998

**a).- Asociación con enfermedades particulares.-**

Todas las personas infectadas con *Helicobacter pylori* desarrollan inflamación gástrica que normalmente es asintomática. Sin embargo, la úlcera péptica se considera idiopática o debida a agentes tales como aspirina o drogas antiinflamatorias no esteroides (AINES). La forma idiopática de la úlcera péptica representa entre el 60-90% de todos los casos (dependiendo del grado en el uso de drogas antiinflamatorias no esteroides en la población). Ahora se conoce que *Helicobacter pylori* es normalmente el causante de todos estos casos en adultos, así como la fuerte asociación de riesgo a desarrollar gastritis atrófica, en los pacientes infectados la cuál es precursora de la lesión para cáncer gástrico. Como se observa en la Tabla 1. Esta asociación es importante ya que el cáncer gástrico es la segunda causa principal de muerte por cáncer en el mundo. (23)

Tabla (1) Historia natural de la infección por *Helicobacter pylori*



## V.- FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

### a ) Manifestaciones clínicas de la infección.

La colonización del estómago con *Helicobacter pylori* induce inflamación gástrica. (24) la histopatología de la infección por *Helicobacter pylori* ha sido difícil de clasificar. La inflamación de la mucosa gástrica o gastritis es una entidad de diagnóstico histológico, siendo la patología más frecuente en gastroenterología. A pesar de ello, es aún una de las más desconocidas, por alguna de estas razones: 1)Esta presente sobre todo a partir de los 50 años en un número considerable de individuos asintomáticos, 2)Aunque se relaciona con cuadros clínicos de dispepsia, es evidente que hay una importante falla de correlación clínico-patológica.3)Los estudios clínico-patológicos son difíciles por la imprescindible práctica de endoscopia y biopsias. 4)Confusión terminológica como consecuencia de las diferentes clasificaciones.

Hace veinte años las gastritis se clasificaban según el grado de afección de la mucosa, gastritis superficial o atrófica; otro autor más tarde implicaría aspectos etiológicos, clasificándolas en: **Gastritis A** de origen autoinmune, predominante en el cuerpo y en ocasiones asociada a anemia perniciosa y **Gastritis B** no inmunológica, predominante en el antro y de etiología desconocida .

Posteriormente se propone otra clasificación que consiste en: gastritis específicas, que son infrecuentes como la eosinofilia, enfermedad de Menetrier, gastritis por reflujo y las gastritis no específicas que se subdividen en: a) aguda, a menudo atribuida al daño de la mucosa producidas por infecciones, fármacos o sustancias irritantes, b) gastritis superficial con afectación poco profunda de la mucosa que podría presentar estadios iniciales de otras formas de gastritis crónica o una forma de inflamación de la mucosa parecida a la gastritis aguda, aunque de menor intensidad y más prolongada con el tiempo y c) gastritis crónica que es una inflamación persistente de la mucosa, probablemente evolutiva provocando lentamente atrofia glandular de intensidad variable. Como se observa en la Tabla 2.

(Tabla modificada de la referencia Dixon , et al 1997 )

**Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE LAS GASTRITIS**

Tipo de gastritis	Factor etiológico	Otros Nombres de Gastritis
<b>AGUDA</b>		
<u>Hemorrágica</u>	* AINEs-salicilatos Alcohol Estados de Shock	Erosiva
<u>Relacionado con Helicobacter pylori</u>	Helicobacter pílora	Neutrofilica Aguda infectiva
<b>CRÓNICA</b>		
<u>No atrófica</u>	Helicobacter pylori Otros Factores ?	Superficial gastritis difusa antral Hipersecretoria Tipo B
<u>Atrófica</u>		
Auto inmune	Auto inmunidad	Tipo A Difusa corporal Asociado a anemia perniciosa
Multifocal	Helicobacter pylori Dieta Factores ambientales ?	Tipo B , Tipo AB Medioambiente Metaplastica
<b>FORMAS ESPECIALES</b>		
<u>Sustancias químicas</u>	bilis * AINEs Otros irritantes ?	Reactiva Reflujo Tipo C
<u>Linfocítica</u>	Idiopatica Helicobacter pylori Gluten ?	Crónica erosiva
<u>Granulomatosa ( no infectiva )</u>	Enfermedad de Crohn´s Sarcoidosis Vasculitis	
<u>Eosinofílica</u>	Sensibilidades a alimentos Otras alergias	Alérgica

\* Fármacos antiinflamatorios no esteroides

En 1990 se elaboró una nueva clasificación con la que se pretende unificar criterios y se denomina clasificación de Sydney, la cuál es completa, simple en su concepción, aunque extensa en su descripción debido a que refleja y reúne aspectos etiológicos endoscópicos y morfológicos. (25)

No está claro aún como la infección por *Helicobacter pylori* encuentra su hábitat ideal en el moco gástrico, el cual está en contacto con el epitelio de superficie, que constituye la primera línea de defensa contra los agentes agresivos, principalmente pH ácido y pepsina. *Helicobacter pylori* encuentra en esta barrera sus nutrientes y se defiende de los H<sup>+</sup> hidrolizando la urea, logrando así un microentorno alcalino.

Además esta bacteria posee enzimas (proteasas y lipasas) capaces de degradar el moco gástrico, reduciendo su viscosidad y, por tanto, su capacidad defensiva. También existen evidencias de que produce una citotoxina que lesiona las microvellosidades de las células de la mucosa gástrica, interrumpiendo las uniones intercelulares, debilitando de esta manera la segunda barrera defensiva, favoreciendo la formación de gastritis y úlceras pépticas.

Después de una infección con *Helicobacter pylori* esta puede progresar provocando una úlcera, aunque no es condición para desarrollarla. Se le denomina úlcera a la excavación local de un tejido u órgano que generalmente se acompaña de necrosis e inflamación.

Úlcera péptica es un término colectivo utilizado para designar a las úlceras gástricas y duodenales. La pepsina no es el único factor etiológico de la ulceración péptica, aunque el término aún se utiliza. Dentro de la clasificación de las úlceras se tiene. Úlcera gástrica aguda, que es la pérdida del grosor de la mucosa con o sin penetración hacia las capas más profundas, no existiendo inflamación alrededor, la úlcera gástrica crónica puede aparecer en cualquier lugar del estómago, aunque generalmente se localiza en la curvatura menor o en el antro, la úlcera duodenal aparece cuando existe una ruptura de la superficie de la mucosa duodenal, que generalmente se extiende hasta



abarcar la muscularis mucosa, cubriéndose el lecho ulceroso de tejido inflamatorio de granulación.

Como se sabe el estómago, presenta cuatro regiones anatómicas: cardias, fondo, cuerpo y antro. Como se observa en la Figura 7.

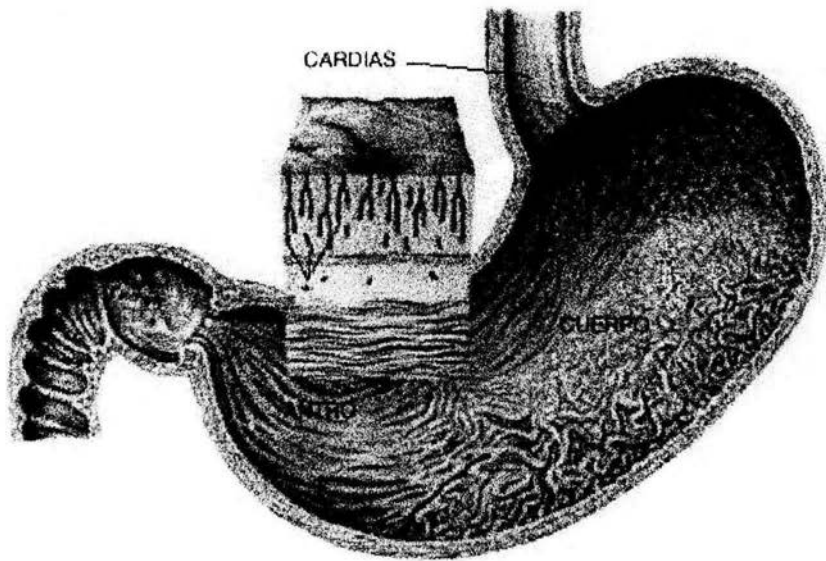


Figura 7.- Regiones anatómicas del estómago.

Las células parietales, secretan ácido clorhídrico y las células principales secretan pepsinógeno, se localizan principalmente en el fondo y el cuerpo, algunas en el antro, en el que se encuentran las células de gastrina.(26)

La mucosa gástrica está constituida por fosos y glándulas. Como se observa en la Figura 8.

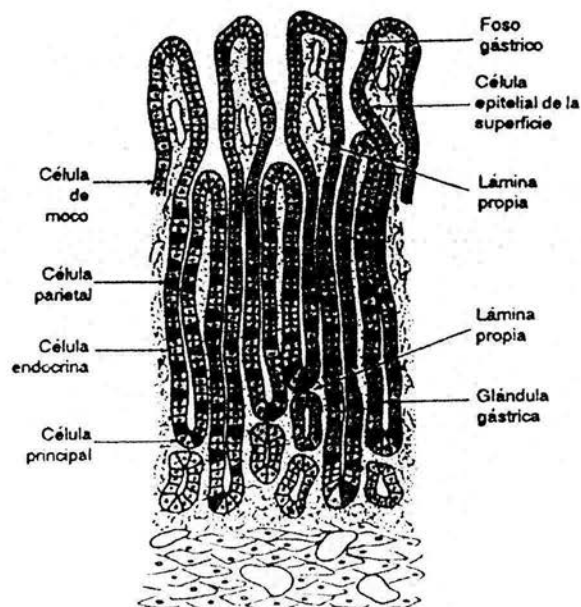


Figura 8.- Tipos de células que recubren los fosos y glándulas de la mucosa gástrica

Los fosos contienen células epiteliales de superficie, y las glándulas incluyen células de moco, parietales, endocrinas y principales.

El jugo gástrico normal es una combinación de secreción parietal (ácido y factor intrínseco) y secreciones no parietales (moco, bicarbonato, sodio, potasio y pepsinógeno). El pepsinógeno se transforma en pepsina en presencia de ácido clorhídrico.(26)

El Control de la Secreción Gástrica se lleva a cabo por tres sustancias químicas endógenas(acetilcolina, gastrina e histamina) estimulan la secreción de ácido:

- 1.- la acetilcolina, es un transmisor neural, se libera en neuronas vagales eferentes.
- 2.- la gastrina es una hormona que tiene a su cargo la secreción de ácido. El estimulante mas potente de su liberación son las proteínas de los alimentos, la estimulación vagal, el calcio, cationes como magnesio y aluminio, alcalinización del antro también liberan gastrina.
- 3.- la histamina, estimula la secreción de ácido a través de un mecanismo paracrino. En la lámina propia del estómago, cerca de las células parietales se encuentran células tipo mastocito que contienen histamina. Cuando se libera la histamina de las células cebadas o mastocitos, se difunde a través de los espacios intercelulares para llegar a las células parietales. Se piensa que la acetilcolina , gastrina e histamina actúan en receptores de las membranas de las células parietales para causar la secreción de ácido. El bicarbonato lo secretan las células epiteliales de la superficie en estómago y duodeno y también las glándulas de Brunner en duodeno. Aunque parte del bicarbonato llega a la luz, la mayor cantidad del bicarbonato secretado permanece abajo o dentro de la capa de moco.(26) Como se observa en la Figura 9.

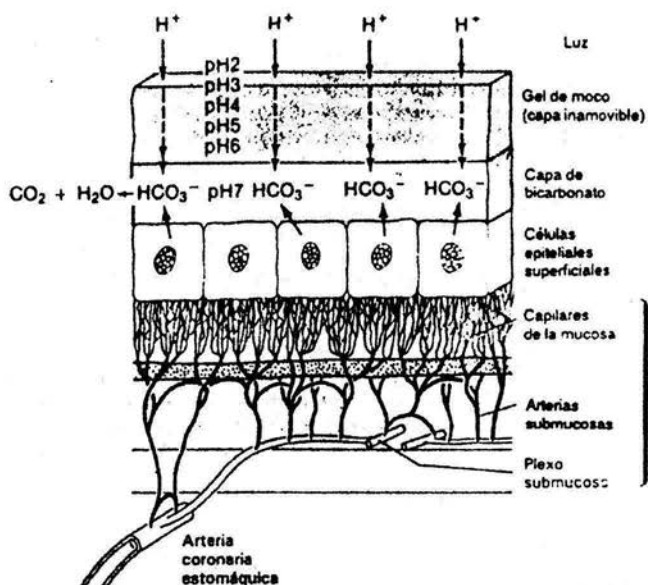


Figura 9.- Modelo que ilustra los mecanismos de conservación de la integridad de la mucosa. Las células epiteliales superficiales secretan moco y bicarbonato que ayuda a conservar un gradiente pH entre la luz y la mucosa y protegen las células epiteliales subyacentes del daño por ácido y pepsina. También se piensa que la renovación de células epiteliales y el flujo sanguíneo son mecanismos importantes para conservar la integridad de la mucosa.

#### b) Mecanismos de daño e inflamación.

*Helicobacter pylori* es capaz de colonizar y persistir en el único nicho biológico. El lumen gástrico. Los determinantes patogénicos de esta bacteria pueden ser divididos en dos grandes grupos: 1) factores de virulencia y 2)

factores de mantenimiento o conservación, los cuales permiten la colonización de la bacteria y la permanencia dentro del hospedero. A los factores de virulencia se les puede atribuir el daño que puede causar *Helicobacter pylori*, que es la inflamación gástrica (27). Sin embargo, algunos factores que se clasifican dentro de los de mantenimiento o persistencia también son considerados como de virulencia. Como se observa en la Figura 10.

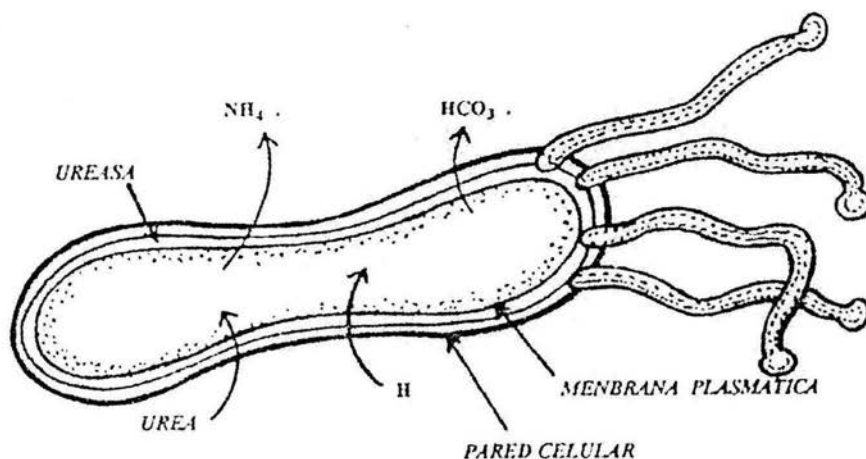


Figura 10.- Representación de *H.pylori* y sus características de patogenicidad.

**Inducción de inflamación gástrica.** Esta caracterizada por infiltración de leucocitos polimorfonucleares y/o mononucleares dentro de la mucosa gástrica los cuales se encuentran presentes en pacientes infectados con *Helicobacter pylori* ya que algunos suponen que la inflamación es importante para la sobrevivencia de la bacteria in vivo.

1) **Interleucina 8.**- Es un pequeño péptido secretado por una gran variedad de células, el cuál es un potente mediador inflamatorio y activador de neutrófilos, algunos estudios han demostrado que cepas de *Helicobacter pylori* son capaces

de inducir la secreción de IL-8 en células de carcinoma gástrico in vitro (28), las cepas que son VacA+ CagA+ producen significativamente más IL-8 que las que son VacA -CagA-.

2) **Adherencia a neutrófilos.**- Se tiene caracterizada una proteína de 150Kda, que incrementa la adherencia de neutrófilos a las células endoteliales, la proteína es designada como HP-NAP la cuál es un polímero de 10 subunidades identificadas. (29)

3) **Factor activador de plaquetas.**- El PAF es un mediador fosfolipídico el cuál es conocido como un potente agente ulcerogénico. En cambio Lyso-PaF es producido por células de la mucosa gástrica bajo condiciones basales y en respuesta a gastrina en personas sanas. El PAF estimula secreción de ácido gástrico vía específica de receptores de células parietales. *Helicobacter pylori* puede metabolizar el precursor Lyso-PaF el cuál no es ulcerogénico. Sin embargo, a través de la síntesis de PAF inducida por *Helicobacter pylori* puede inducir daño a la mucosa directa o indirectamente aumentando la secreción ácida (30).

4) **Lipopolisacárido.**- El LPS de *Helicobacter pylori* rompe u obstruye la mucosa gástrica interfiriendo entre la interacción de mucina con su receptor en la mucosa gástrica. Sin embargo, la principal característica de este LPS es su baja actividad proinflamatoria (31).

5) **Ureasa.**- *Helicobacter pylori* posee ureasa, la cuál es un potente activador del sistema fagocítico mononuclear e inductor de citocinas inflamatorias. In vitro la actividad de ureasa también es tóxica para las células epiteliales gástricas humanas. La ureasa parece funcionar como factor de mantenimiento y virulencia (32).

#### **Daño a la mucosa gástrica :**

I. **Fosfolipasa.**- *Helicobacter pylori* daña la capa protectora fosfolipídica de la membrana apical en células de la mucosa. Sin embargo, in vitro algunas fosfolipasas A2 y C expresadas por *Helicobacter pylori* pueden actuar sobre las capas de fosfolípidos, estos efectos pueden ser inhibidos por sales de bismuto.

II. **Mucinasa** .- *Helicobacter pylori* posee un gen, que es también idéntico al gen mucinasa de *Vibrio cholerae*, la actividad de esta enzima es expresada in vivo y puede contribuir a la disrupción de la barrera mucosal gástrica.

III. **Citosina vacuolizante**.- En 1986 un grupo de investigadores observaron la presencia de una toxina producida por *Helicobacter pylori*, la cuál producía efectos citopáticos en algunas líneas celulares (Jonson y Lior, 1986), dos años más tarde otros investigadores encontraron que aproximadamente la mitad de las cepas de *Helicobacter pylori* producen una citosina vacuolizante in vitro, la cuál se caracteriza por formar vacuolas ácidas en el citoplasma de células eucariotas. Estudios posteriores demostraron que sobrenadantes de *Helicobacter pylori* obtenidos de cultivos en caldo sobre células HeLa, inducen un efecto citotóxico vacuolizante (33).

Es así como a partir de esto surgen una infinidad de estudios sobre el modelo de la citosina vacuolizante de *Helicobacter pylori*. Esta citosina se ha asociado a la patogenicidad, porque se ha encontrado que la infección con cepas productoras de toxina (cepas citóticas) prevalecen más en personas con úlcera duodenal, que en personas con gastritis (34,35,36). Las características del gen vacA que codifica para esta toxina han sido estudiados por varios investigadores, los cuáles han clonado el gen (37,38,39). El gen vacA lo poseen todas las cepas de *Helicobacter pylori*, sin embargo no todas las cepas expresan la toxina.

Esta toxina permanece en la membrana externa de la bacteria y es liberada como un monómero de aproximadamente 90 kDa de peso molecular .

En medio de cultivo y probablemente in vivo algunos monómeros se unen al mismo tiempo para formar un oligómero de alto peso molecular .

El fragmento C-terminal de aproximadamente 58 kDa de la toxina de *Helicobacter pylori* exhibe homología con un fragmento C-terminal de la proteasa IgA de *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus influenzae*, este fragmento se conoce, esta involucrado en la traslocación de la proteasa a través de la membrana exterior (41).

Es posible que la adhesión a células blanco aumente la potencia de la toxina, esto se ha observado en pruebas in vitro de aislados clínicos los cuáles mostraron que sólo las células vacuolizadas fueron las que tenían la bacteria adherida .

La diversidad de *vacA* ha sido estudiada, encontrándose importantes correlaciones clínicas, entre los alelos de este gen, los cuáles están divididos en dos familias: los de la región media llamados m1 y m2 y la familia de los alelos de la secuencia señal s1a, s1b y s2. La familia de los alelos s1a y s1b están muy relacionados pero son distintos. El gen *vacA* puede tener una de las seis posibles combinaciones de genotipos, de las regiones s y m. Se han reportado que las cepas s2/m2 no son productoras de la toxina, cepas s1/m1 son altas productoras de toxina y s1/m2 pueden presentar o no la producción de toxinas. Se ha estudiado la relación entre el nivel clínico de personas con enfermedad gastroduodenal y la genotipificación y se ha observado que más de la mitad de las personas con úlcera tienen cepas con genotipo s1 (40).

La presencia de *cagA* (gene A asociado a la citosina) esta muy relacionada con el gen *vacA* tipo s1 pues la mayoría de las cepas productoras de la toxina son también cepas CagA+. Sin embargo este gen (*cagA*) no esta presente en todas las cepas de *Helicobacter pylori* a diferencia de *vacA*. Se calcula que entre 40-60% de las personas con gastritis están infectadas con cepas tipo Cag A+ (42,43,44). El gen *cagA* codifica para una proteína de 120 a 130 kDa, denominada CagA, sin embargo, aún no se conoce su papel, pero se sabe que las cepas CagA+ inducen la producción de IL-8 in vitro, posteriormente se ha relacionado con el nivel de inflamación en la mucosa gástrica. En base a la relación existente entre *vacA* y *cagA* se clasifican las cepas de *Helicobacter pylori* en cepas tipo I las cuáles son VacA+ y CagA+ y están más asociadas con virulencia y grado de patogenicidad, que las cepas tipo II que son VacA-CagA- (42), (39).

La citosina ha sido purificada y migra electroforéticamente como una proteína de aproximadamente 87 kDa bajo condiciones desnaturalizantes y reductoras (45), la actividad vacuolizante de la citosina es neutralizada por antisuero de conejo específico, los anticuerpos neutralizantes a la citosina son detectables con el suero de muchos individuos infectados con *Helicobacter pylori* incluyendo los que desarrollan carcinoma gástrico (46).

**IV. Especies reactivas de oxígeno.- (ROS)** *Helicobacter pylori* induce la síntesis de especies reactivas in vivo. El consumo de cigarrillos, drogas y alcohol



es independiente de la producción de (ROS) in vivo. Existe un incremento significativo de 9-hidroxiideoxiguanosina, el cuál es un radical libre de oxígeno que induce daño en el DNA, en personas infectadas con *Helicobacter pylori* en comparación con no infectadas. Existen evidencias de que el ácido ascórbico actúa como un recogedor de ROS producidos en células gástricas. Muchos medicamentos anti-úlceras funcionan como recogedores de ROS esto explica el porque minimizan el daño a la mucosa (47).

**V. Inducción de óxido nítrico sintetasa.-(iNOS)** Altos niveles de óxido nítrico están asociados a la inducción de óxido nítrico sintetasa (iNOS) la cuál está relacionada con la activación del sistema inmunológico y daño al tejido. *Helicobacter pylori* induce iNOS en macrófagos in vitro. La erradicación de la bacteria reduce los niveles de iNOS en células epiteliales gástricas, lo cuál sugiere que *Helicobacter pylori* induce la activación de esta enzima in vivo. (48).

**VI. Apoptosis.- *Helicobacter pylori*.**-Aparentemente induce la muerte celular programada(apoptosis) en células gástricas. Estimula la oxidación del DNA afectando así la mucosa gástrica, inhibiendo la proliferación de células gástricas. Es decir, la infección por *Helicobacter pylori* puede causar daño a la mucosa gástrica de dos maneras, directa e indirectamente (49).

**VII. Motilidad.-** La motilidad es un factor esencial de colonización. *Helicobacter pylori* posee de dos a seis flagelos polares los cuales están codificados por los genes flaA Y flaB los cuáles ya se tienen clonados (50).

**VIII. Ureasa.-** Cada una de las especies de *Helicobacter pylori* identificados a la fecha producen grandes cantidades de la enzima ureasa. La ureasa de *Helicobacter pylori* tiene un peso molecular de 540kDa y contiene níquel. La ureasa tiene dos subunidades: Urea A DE 30Kda y Urea B DE 62Kda, así como nueve genes incluyendo los genes estructurales ureaA y ureaB (51).

La ureasa es un factor esencial de colonización en especies de *Helicobacter*. La actividad de ureasa es requerida para la producción de un microambiente de pH neutro para el microorganismo. En el lumen gástrico, hay evidencias de que la ureasa esta asociada con la membrana externa de *Helicobacter pylori*. Sin

embargo se ha observado actividad de la ureasa dentro del citoplasma, por lo tanto puede tener un papel en la asimilación de nitrógeno orgánico, la asociación entre la ureasa y la superficie bacteriana está estabilizada por cationes divalentes como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  aunque otros cationes pueden inhibir la actividad de la enzima

**IX. Proteínas de choque térmico.- (Hsp)** La secuencia del gen que codifica para la proteína HspB de *Helicobacter pylori* está altamente conservada comparada con otras proteínas de choque térmico de otras bacterias y humano. De acuerdo a la similitud estructural, la HspB puede funcionar como una molécula chaperona para la ureasa. El gen HspB es parte de un operón cistronico (HspA-HspB) el cuál se tiene clonado y secuenciado. La expresión de las proteínas de choque térmico aumenta la actividad de la ureasa, lo cuál sugiere que el papel del gen HspA es la integración de níquel dentro de la molécula funcional de ureasa (52,53).

**X . ATPasa.-** Las ATPasas son de interés en las investigaciones de *Helicobacter pylori*, debido a que una ATPasa es un probable blanco para la acción bactericida de los inhibidores de la bomba de protones, tales como Lansoprazol y Omeprazol. Se tiene ya clonada y secuenciada una ATPasa type-P (54).

**XI. Adhesinas.-** *Helicobacter pylori* se adhiere al epitelio gástrico mediante receptores con la ayuda de adhesinas específicas. Se sabe que las cepas de *Helicobacter pylori* aglutinan eritrocitos animales, las hemaglutininas producidas por *Helicobacter pylori* contribuyen con la adherencia in vivo. La Fosfatidietanolamina y gangliotetrasilceramida se han identificado como receptores lipídicos en la mucosa (24,50).

**XII. Un mecanismo de evasión inmune.-** Es que *Helicobacter pylori* puede estimular el sistema inmunológico para producir anticuerpos, además posee una resistencia a la muerte por fagocitosis, quizá debido al daño que genera en la membrana del fagolisosoma por la producción de amonio.(27,54). Otra evasión de la respuesta inmunitaria que puede presentar esta bacteria es el cambio de morfología. Las formas bacilares de *Helicobacter pylori* se convierten en formas cocoides después de prolongados cultivos. Se piensa que estas formas pueden

representar una fase latente que utiliza la bacteria para **protegerse** del medio ambiente (55,56,57).

## VI.- DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Existen diversos métodos para la detección de *Helicobacter pylori*, en general podemos clasificar los métodos de diagnóstico por infección de *Helicobacter pylori* en invasivos y no invasivos.

Dentro de los invasivos para la identificación del germen, tenemos las pruebas rápidas de ureasa (CLO Test), microbiología (cultivo en medio selectivo y no selectivo) histología (tinciones de Giemsa, hematoxilina y Eosina, Warthin-Starry), así como la identificación del DNA específico a través de la reacción en cadena de polimerasa (PCR), estos métodos requieren la toma de biopsia a través de la endoscopia lo cuál es muy molesto y costoso para el paciente. Los métodos no invasivos se basan tanto en la respuesta inmunológica del huésped (cuantificación sérica de anticuerpos), o bien la hidrólisis de la urea por el *Helicobacter pylori*, conocida como prueba de aliento, que puede realizarse utilizando urea marcada con Carbono 13 (13C) o con Carbono 14 (14C). La utilización de ambos isótopos constituye un método de diagnóstico no invasivo, sensible y específico y de fácil aceptación por el paciente.

### 6.1 MÉTODOS INVASIVOS

#### a) Cultivo

El cultivo sigue siendo el método de referencia o " el standard de oro ", para diagnosticar la presencia de *Helicobacter pylori* ya que tiene una eficacia muy elevada. El cultivo de *Helicobacter pylori* tiene la ventaja de permitir la susceptibilidad a antimicrobianos. Requiere de la obtención de una biopsia gástrica. Este método requiere de medios de cultivo muy especiales, puesto que *Helicobacter pylori* es muy susceptible a la desecación a altas concentraciones de O<sub>2</sub>. Uno de los principios básicos para el cultivo de biopsias gástricas es el medio de transporte, este puede ser solución salina estéril, siempre y cuando el

tiempo de traslado hasta llegar al cultivo sea corto (< 6 horas ) a una temperatura de conservación de 4°C y si el tiempo es mayor, entonces el medio de transporte debe ser más completo, por ejemplo el medio de Stuart, medios que contengan glicerol son recomendados para almacenamiento durante mucho tiempo y que deberán tener un medio microaerofílico, humedad alta e incubación a 37°C por un máximo de 7 a 10 días.

Los cultivos positivos son detectados después de 3 a 5 días de incubación. Se puede observar el desarrollo de colonias de *Helicobacter pylori*, de aspecto translúcido, forma convexa que varían de tamaño apenas detectables de aproximadamente 3mm, colonias Gram negativo, de forma curvada siendo ureasa, catalasa y oxidasa positiva (58).

## b) Histología

El estudio histológico aporta datos sobre la morfología tisular. *Helicobacter pylori* es localizado en la mucosa, adherida a las células de la superficie epitelial y en la capa de moco de la mucosa gástrica antral y pueden ser encontradas en las criptas. *Helicobacter pylori* puede ser visto mediante la tinción de Hematoxilina-eosina pero no es muy confiable cuando están presentes pocas bacterias, si el paciente ha recibido tratamiento y si no cuentan con un patólogo experimentado. Se pueden utilizar tinciones como la de Warthin-Starry, es la técnica preferible, las bacterias se tiñen como espirales negras con un rodete amarillo, lo que facilita su visualización. La tinción modificada de Giemsa es menos cara y según algunos investigadores equivale en calidad a la tinción de Warthin-Starry, las bacterias se tiñen como espirales azul oscuro. La distribución de la bacteria en el estómago no es uniforme, ni tampoco se encuentra frecuentemente en áreas de metaplasia intestinal. Una técnica de tinción muy sensible, consiste en una combinación de Hematoxilina-eosina, tinción de plata y azul alcian. (6).

### c) Pruebas Rápidas de UREA en Biopsias Gástricas Prueba (CLO).

Prueba desarrollada para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* fue la prueba ureasa, basada en la capacidad del organismo de producir grandes cantidades de estas enzimas. La ureasa cataliza la degradación de urea a amonio y bicarbonato .

Esta reacción produce un incremento en el pH del instrumento que puede ser detectado por un indicador ácido-base como el rojo fenol que cambia de color amarillo a rosa o rojo. La velocidad en el cambio de color depende de la concentración de ureasa de acuerdo al número de bacterias presente.

Prueba rápida de ureasa por el método de Rojo Fenol. Una solución de urea 10% y una solución de rojo fenol 1% son preparadas. La solución de trabajo es preparada mezclando dos gotas de rojo fenol en 1ml. de la sol. de urea. El reactivo esta estable por 2 semanas a temperatura de 4-8°C.

A cada biopsia se le agregó 0.2 ml de la sol. de trabajo se incubó a temperatura ambiente ( 24°C ) por un minuto.

La prueba de ( CLO ) fue la primer prueba desarrollada por Barry Marshall.

Esta prueba está hecha en agar con urea y rojo fenol, en presencia de la bacteria el indicador cambia de amarillo a magenta

Prueba de ureasa por el método Agar urea.

Medio de agar urea ( 2% urea y 10% rojo fenol ), fueron inoculados con biopsias gástricas e incubados por 24 horas a 37°C. Un cambio de color en agar de amarillo a rosa indica la presencia de ureasa en la muestra.

En el presente estudio dos nuevas modificaciones para la determinación de ureasa en biopsias gástricas fueron desarrolladas, usando un indicador O-cresolftaleína complexona ( OCCP ) y el método Berthelot como alternativas para los diagnósticos en biopsias gástricas *Helicobacter pylori*.

El método OCCP esta basado en la detección de ureasa por cambios de pH. Los cuales pueden ser detectados por la variación de color del indicador de rosa a morado.

El reactivo usado en este método incluye una solución etilendiamino tetracetato que evita la interferencia de calcio y variaciones de pH., que pueden ser producidas por la muestra o por contaminación química del tubo de prueba.

La prueba de ureasa por el método de OCCP. o-cresoltaleína complexona.

Una solución de trabajo fue preparada con EDTA 2 Na 2.5 mmol/L, urea 100 mg/dl y OCCP 2.5 mmol/L, con pH = 7.0 .Cada biopsia fué introducida en 0.5 ml. de la sol. de trabajo e incubada a temperatura ambiente (25°C ). La sol. de trabajo es estable por lo menos un año a 4-8° C.

La reacción Berthelot provee evidencia de la presencia de ureasa, basada en la reacción de amonio producida con hipoclorito de sodio (solución alcalina) y fenol (agente catalítico) produciendo un intenso color azul indofenol.

Prueba de Ureasa por el método de Berthelot. Una biopsia gástrica fue introducida en un tubo conteniendo 1.0 ml. de solución de urea y fue incubada por 15 minutos a 37°C , 1.0 ml. de solución de fenol y 1.0 ml. de sol. de hipoclorito de sodio e incubada a temperatura (25° C) por 15min. El blanco reactivo fue usado como un control . El color azul indica la presencia de amonio en la muestra.

Considerando los análisis histológicos y los frotis de mancha Giemsa, como métodos de referencia , hubo 74 pacientes con verdaderos resultados positivos y 25 pacientes con verdaderos resultados negativos .

Tabla 3. Resultados de sensibilidad y especificidad de las pruebas de Ureasa

<b>Prueba</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
Rojo de Fenol	97%	100%
O-cresoltaleína complexona	99%	100%
Agar Urea	92%	96%
Berthelot	97%	93%

De todos los métodos de ureasa estudiados los mejores fueron obtenidos con el método OCCP con una sensibilidad de 99% y una especificidad de 100%, seguido por el método rojo fenol, con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 100%. Como se observa en la Tabla 3.

La ventaja que se encontró en la prueba de OCCP sobre la prueba de rojo fenol, es la duración de la estabilidad del reactivo.

La ventaja de la prueba rojo fenol es más rápido el período de reacción en estas condiciones.

La prueba OCCP es adecuada para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en muestras de biopsias gástricas, pero esas muestras con baja actividad de ureasa, debido al pequeño número de microorganismos requieren períodos más largos de incubación, para obtener resultados positivos.

Las pruebas de Berthelot y agar urea tienen la desventaja de requerir períodos más largos de reacción e incubación a 37° C (59).

#### **d) Reacción en Cadena de la Polimerasa ( PCR )**

La PCR permite la detección rápida de *Helicobacter pylori* de biopsias recién obtenidas de estómago. Esta prueba se basa en el análisis de una secuencia específica del DNA del genoma de *Helicobacter pylori*, es una técnica rápida, altamente sensible y específica (2,9). En biopsias gástricas se tienen descritos numerosos trabajos, aunque esta técnica es muy variable debido a diversos factores que afectan esta detección, entre los cuales se incluyen la selección de iniciadores y el DNA blanco, preparación de la muestra, densidad bacteriana. Sin embargo ya se tienen desarrollados varios PCR, utilizando DNA bacteriano obtenido del cultivo de cepas, dando buenos resultados para la técnica de PCR, para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* esta técnica puede identificar DNA bacteriano en fluidos obtenidos por métodos no invasivos como placa dental y saliva (6).

## 6.2 MÉTODOS NO INVASIVOS

### a) Prueba de Aliento con UREA Marcada.

Bases fisiológicas.- Para el marcaje de la urea se utilizan dos tipos de isótopos:  $^{13}\text{C}$  es un elemento estable que precisa de un espectrómetro de masas para su lectura y el  $^{14}\text{C}$  isótopo inestable y radiactivo que puede leerse con un contador de centelleo. De las múltiples enzimas y proteínas que presenta el *Helicobacter pylori*, la ureasa es la característica, cuya actividad es muy necesaria para la supervivencia y colonización de la bacteria en el ambiente gástrico. El *Helicobacter pylori* al ser ingerido se enfrenta a un medio ambiente hostil ( $\text{pH} < 2$ ) con baja concentración de urea. La urea al ser desdoblada produce iones  $(\text{NH}_4)^+$  amonio y bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ). Como se observa en la Figura 11. El amonio produce una nube alrededor de la bacteria creando así un medio básico en el cual sobrevive el microorganismo hasta penetrar en el interior de la capa mucosa donde está ya protegido. Las pruebas de aliento se fundamentan en la actividad de la ureasa del *Helicobacter pylori*. Al existir dicha actividad y proporcionar el sustrato de urea se produce la siguiente reacción de hidrólisis:

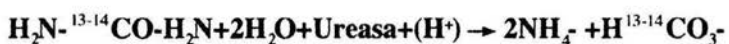






Figura 11.- Actividad de Ureasa del *Helicobacter pylori*. El amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) forma una nube alrededor de la bacteria. Cambiando las condiciones de pH del micro-medio ambiente

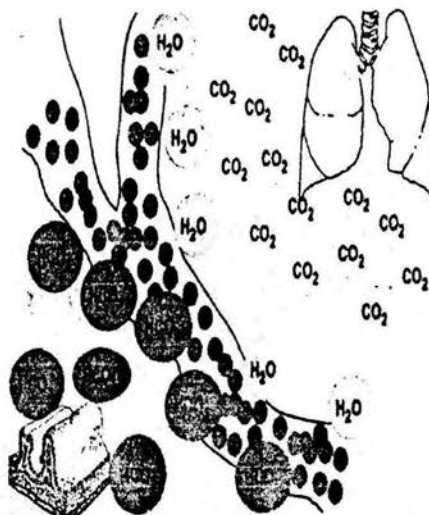


Figura 12.- El bicarbonato difunde a través de los Capilares de la mucosa a la circulación general, en donde al entrar en contacto con los eritrocitos, se descompone en  $\text{H}_2\text{O}$  y bióxido de carbono marcado  $\text{H}^{14-13}\text{CO}_2$  el cual será expelido por el paciente en el aliento.

Así se liberan como productos finales bicarbonato y amonio. El amonio se equilibra con el agua para formar hidróxido de amonio elevando el pH.

El ( $\text{HCO}_3^-$ ) difunde a través de la mucosa gástrica a la circulación general para pasar a la circulación venosa capilar, en donde por acción de los eritrocitos se descompone en  $\text{H}_2\text{O}$  y  $^{13-14}\text{CO}_2$ , El cual difunde a través del plexo capilar alveolar a la luz de los alvéolos, a la luz bronquial para ser finalmente expulsado por la boca con el aliento. Como se observa en la Figura 12.

Bases físicas de la prueba de aliento con Urea marcada con  $^{13}\text{C}$ .

Para saber la producción de  $\text{CO}_2$  (como resultado de la hidrólisis de urea) en el estómago y para su cuantificación necesitamos marcarlo con algún isótopo.

En la naturaleza encontramos al carbono en dos formas: con masa atómica de 12(6 protones y 6 neutrones) y con masa atómica 13(6 protones y 7 neutrones). La

proporción del  $^{12}\text{C}$ , en el aire espirado en condiciones normales es de 98.9% y del  $^{13}\text{C}$  1.1%. Cuando el carbono se une al oxígeno para formar dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) se crearán dos tipos diferentes en la masa atómica:  $\text{CO}_2$  con masa 44 y  $\text{CO}_2$  con masa 45. Al respirar eliminamos en condiciones normales, una cantidad de  $\text{CO}_2$  con masa 44 ( $^{12}\text{CO}_2$ ) y otra cantidad con masa 45 ( $^{13}\text{CO}_2$ ) que mantiene una relación constante entre ellos. Al administrar urea marcada con carbono 13 y si existen las condiciones de infección por *Helicobacter pylori*, se producirá y eliminará mayor cantidad de  $\text{CO}_2$  con masa 45, que será eliminado por los pulmones cambiando la relación 44/45.

### **Prueba de aliento con $^{13}\text{C}$**

- a) El paciente debe tener por lo menos seis hrs. de ayuno.
  - b) Ingesta de bebida estándar: 50ml de solución rica en calorías, 50ml de triglicéridos de cadena larga, con el fin de promover un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, con el propósito de que la urea marcada que se administrara más tarde esté el mayor tiempo posible en contacto con la mucosa.
  - c) Recolección de muestra basal: Se realiza a los cinco minutos, con el fin de cuantificar la relación masa 45/44 del paciente. Esto se hace soplando, a través de un popote, en un tubo de vidrio.
  - d) Administración de la solución con urea marcada con  $^{13}\text{C}$ : a los diez minutos se administra una solución de 75mg de urea con 250ml de agua en adultos y en niños, se cuenta con la urea marcada en tabletas.
  - e) Recolección de muestras: a los treinta minutos, ha sido tiempo suficiente para que el  $\text{CO}_2$  marcado, producido en el estómago, haya llegado a los pulmones y se esté eliminando. Los resultados son emitidos en unidades delta, este valor está estandarizado. Cuando la diferencia entre la muestra basal y la muestra post-urea marcada es mayor de cinco unidades delta, la prueba se considera como positiva.
- Bases físicas de la prueba de Aliento con Urea marcada con  $^{14}\text{C}$  .

Para permitir que la urea marcada con  $^{14}\text{C}$  llegue al estómago sin ser contaminada por la ureasa producida por bacterias de la boca, la urea se encuentra en una cápsula.

El paciente deberá tragar esa cápsula y la urea marcada será liberada y se pondrá en contacto con la mucosa gástrica en la porción media del estómago (En cuanto la cápsula se rompe), la urea es hidrolizada por el *Helicobacter pylori*, si este se encuentra presente. Como se observa en la Figura 13. El  $\text{CO}_2$  pasa a circulación sanguínea y de ahí a pulmones y es eliminado por boca y se detecta en el aliento cinco minutos después. El pico máximo de excreción de  $^{14}\text{CO}_2$  esta entre 10 a 15 minutos.

### **Prueba de aliento con $^{14}\text{C}$**

- a) El paciente debe tener un ayuno mínimo de seis hrs.
- b) El paciente tomará la cápsula con 30ml de agua tibia y permanecerá en reposo durante la prueba.

El  $^{14}\text{C}$  es detectable en el aliento a los cinco minutos de su administración, con un pico máximo de excreción entre los 10 a 15 minutos, por lo tanto es este tiempo se recolecta la muestra de aliento inflando un globo.

Esta forma de aliento se pone en contacto con un líquido (hioscina) que atrapa el  $\text{CO}_2$  marcado y es analizado en un contador de centelleo. Los resultados son expresados en unidades de desintegraciones nucleares por minuto (DPM).

Una muestra de aliento con  $<50\text{DPM}$  es una prueba negativa.

Un resultado con  $>200\text{DPM}$  debe ser considerada una prueba positiva.

El rango entre 50 y 199 es resultado indeterminado y se recomienda repetir la prueba (60, 61).

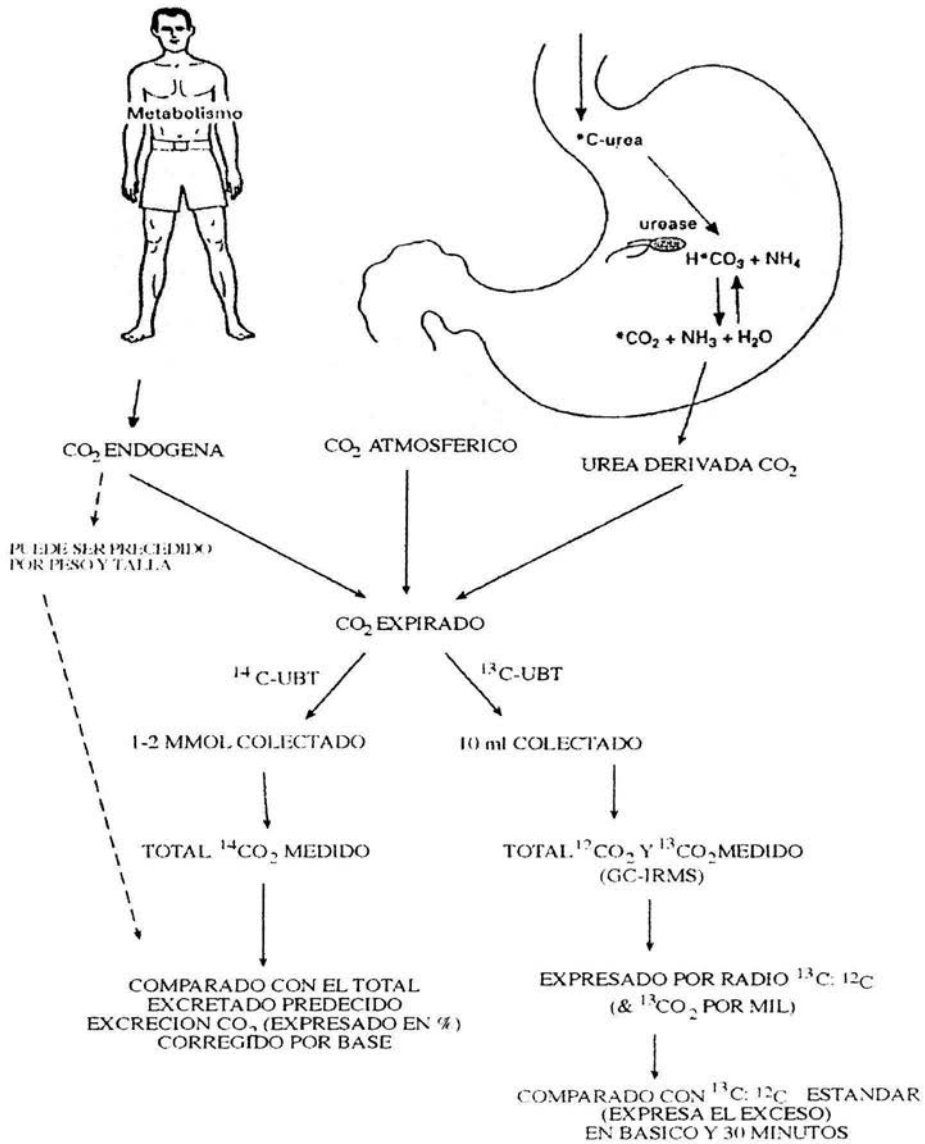


Figura 13. Principales pruebas de Urea Marcada con Carbono13 y Carbono14

## b) Detección de anticuerpos

Por si misma es la más eficaz para las evaluaciones epidemiológicas o detección en grandes masas. La infección de la mucosa gástrica con *Helicobacter pylori* provoca una respuesta inmunitaria local y sistemática, rara vez encontrándose anticuerpos IgM, incluso en niños con infección aguda, siendo el anticuerpo más detectado de tipo IgG de memoria, observándose entre los 20-30 días después de la infección, aunque se ha encontrado que existe respuesta inicial de IgM y seroconversión IgA específica .

Los anticuerpos por *Helicobacter pylori* se detectan por aglutinación bacteriana, fijación de complemento y ensayos de inmuoadsorción unido a una enzima (ELIZA). En esta prueba se determinan los anticuerpos IgG mediante una reacción cruzada con células antígeno específicas para *Helicobacter pylori*. La utilidad de la prueba serológica para detectar anticuerpos específicos es dependiente de la preparación del antígeno.

En general hay tres tipos de antígenos usados que son:

Antígeno crudo, tal como células completas

Sonicado de células

Fracciones celulares, como un extracto de glicina y antígenos termoestables y enriquecidos, tales como ureasa y un antígeno CagA de 120 Kda. Este método es rápido y sensible y se requieren muestras no endoscópicas, la desventaja de este método es que no permite la diferenciación entre una infección activa y una infección pasiva (6).

Cuando no se ha sometido a tratamiento, los niveles de anticuerpos permanecen elevados quizá por largo tiempo después de la erradicación de *Helicobacter pylori* , la inmunoglobulina específica IgG y los niveles de IgA tienden a decrecer, niveles bajos de IgG específica tienden a persistir por meses después de la erradicación.

Otra prueba que incluye anticuerpos es la detección de IgA e IgG contra *Helicobacter pylori* en orina, saliva y exudados de encías (9). Sin embargo estas pruebas aun no están bien confirmadas, debido a que la cantidad de estos

anticuerpos es muy baja. A continuación se observan los métodos de diagnóstico de laboratorio más comunes. Como se observa en la Tabla 4.

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Requiere endoscopia	Comentarios
Histología	93-98	95-98	Si	Biopsias
Cultivo	77-95	100	Si	Para probar susceptibilidad y detallar caracterización del aislamiento .
Ureasa rápida ( CLOtest)	89-98	93-98	Si	Método endoscópico de elección para el diagnóstico de infección por <i>H.pylori</i>
13C-UBT	90-95	90-95	No	Carga existente de bacteria
14C-UBT	90-95	90-95	No	Exposiciones a radiación baja 13C-UBT
Serológica	88-95	86-95	No	Excelente herramienta epidemiológica
Métodos PCR (muestras ,biopsias o fluidos corporales)	85-96	90-100	Si	DNA no necesariamente de bacteria viable .Para probar diferencias entre cepas de <i>H.pylori</i>

### c) Diagnóstico Postratamiento.

A pesar de existir terapia antibacterial, no siempre es efectiva contra la infección de *Helicobacter pylori*. La mayoría de las pruebas usadas para el diagnóstico inicial de *Helicobacter pylori* pueden ser también usadas para el diagnóstico postratamiento. En general cualquier prueba para evaluar la erradicación de *Helicobacter pylori* se llevan a cabo al menos después de 4 semanas de haber concluido con el tratamiento. Las pruebas que pueden utilizarse pueden ser a)métodos basados en biopsias como CLOtest y cultivo b) métodos no endoscópicos como, serología y prueba de urea en aliento (UBTs).

## VII .- MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE

### 7.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La infección de *Helicobacter pylori* produce enfermedades como son Gastritis Aguda y Crónica, Úlceras Gastroduodenales y Linfoma MALT, una vez diagnosticada la infección por *Helicobacter pylori* por métodos invasivos y no invasivos, ahora veremos el tratamiento a seguir para la erradicación del *Helicobacter pylori*.

La presencia de secreción de ácido en el estómago es un elemento común en una serie de enfermedades ulcerativas del tracto gastrointestinal alto, por lo que las sustancias empleadas en su tratamiento se clasifican según su mecanismo de acción que está encaminado a tener una intensa acción antisecretora ácida gástrica como son los antiácidos sistémicos, también se usarán antimicrobianos ya que tenemos que erradicar a un bacilo gram negativo, así como el uso de sustancias protectoras a la mucosa gástrica como son los citoprotectores.

#### a) Clasificación Farmacológica.

Las alternativas farmacológicas de la infección de *Helicobacter pylori* son las siguientes:

#### 1.-Tratamiento Farmacológico:

##### I.-Antiácidos Sistémicos Inhibidores de la secreción ácida:

- a.- Inhibidores de la Bomba de Protones (Pantoprazol, Lanzoprazol y Omeprazol ).
- b.- Antagonistas del Receptor H2 (Ranitidina, Nizatidina y Famotidina).

**II.- Antimicrobianos:** del grupo de Penicilinas (Amoxicilina), Tetraciclinas, Macrólidos (Clarithromicina), Nitroimidazoles (Metronidazol y Tinidazol).

**III.- Citoprotectores:** Sales de Bismuto.

## **2.- Tratamiento No Farmacológico:**

### **I.-Terapias Alternativas**

a.- Herbolaria

b.- Naturista

c.- Ejercicio y Meditación

### **II.-Factores de Riesgo**

a.- Dieta

b.- Estrés

c.- Antiinflamatorios no esteroides (AINES)

El objetivo del tratamiento de las enfermedades ácido pépticas se orienta a :

1.-Neutralizar ácidos.

2.-Aminorar la secreción del ácido en la mucosa gástrico

3.-Conservar la resistencia epitelial a la acción destructiva del jugo gástrico .

4.-Erradicación de *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica.

5.-Evitar dolor, obtener buena cicatrización y prevenir las úlceras recidivas.

Para lograr esta finalidad existen diferentes esquemas de terapia como es la monoterapia antibiótica que es poco efectiva ya que presenta bajos índices de erradicación inferiores al 50% y altas tasas de recurrencias ulcerativas (hasta 80%), en la actualidad se prefieren los regímenes de terapias múltiples en forma simultánea (63,64).



Las terapias duales también han presentado bajos índices de erradicación, así las terapias combinadas con tres o cuatro fármacos son la alternativa más racional para erradicar a *Helicobacter pylori*.

Por la gran eficacia y seguridad demostrada en múltiples ensayos clínicos se prefieren aquellos regímenes que corresponden a dos fármacos antimicrobianos, asociados a fármacos antisecretores ácidos y a sales de bismuto, ya que brindan una eficacia terapéutica cercana a 90%.

En las terapias duales generalmente combinan un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista del receptor H<sub>2</sub> y un antimicrobiano.

En las terapias triples combinan un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista del receptor H<sub>2</sub> dos antimicrobianos algunas veces un citoprotector.

En las terapias cuádruples combinan un inhibidor de la bomba de protones con dos antimicrobianos y un citoprotector, como se muestran en la Tabla 5.

La mayoría de las terapias con antimicrobianos duran de 10 a 14 días mientras que la de los antisecretores son de 28 días, es necesario reforzar las terapias por dos semanas más para evitar las úlceras recurrentes (64,65).

Tabla 5.- Regimenes de tratamiento actual para pacientes con enfermedad de acido-peptica  
 Tabla obtenida de la Fundacion de Helicobacter pylori ( Dr. Marshall's 1998)

Nombre Generico	Dosis	Duracion	% Erradicacion
<b>Terapias Duales</b>			
Omeoprazol y Claritromicina	20 mg BID  500 mg TID	28 dias  14 dias	70-74
Ranitidina bismuto citrato y Claritromicina	400 mg BID  500 mg TID	28 dias  14 dias	73-84
Lansoprazol y Amoxicilina	30 mg TID  1,000 mg TID	14 dias  14 dias	66-77
<b>Terapias Triples</b>			
Subsalicilato bismuto o Subcitrato bismuto y Metronidazol y Tetraciclina y H2 antagonista	Dos tabletas ( 525 mg ) QUID  Una tableta ( 120 mg ) QUID  250 mg QUID  500 mg QUID	14 dias  14 dias  14 dias  14 dias  28 dias	77-82  * ver nota
Lansoprazol y Amoxicilina y Claritromicina	30 mg BID  1,000 mg BID  500 mg BID	14 dias  14 dias  14 dias	86-92  * ver nota
<b>Terapias Cuadriples</b>			
Subsalicilato bismuto o Subcitrato bismuto y Metronidazol y Tetraciclina y Omeoprazol o Lansoprazol	Dos tabletas ( 525 mg ) QUID  Una tableta ( 120 mg ) QUID  250 mg QUID  500 mg QUID  20 mg BID  30 mg BID	7 dias  14 dias  7 dias  7 dias  7 dias  7 dias	85-95  * ver nota

Nombre Generico	Dosis	Duracion	% Erradicacion
<b>Terapias Evaluadas</b>			
Omeoprazol o Lansoprazol y Claritromicina y Metronidazol	20 mg BID  30 mg BID 500 mg BID 500 mg BID	10-14 dias  10-14 dias 10-14 dias 10-14 dias	85-95   * ver nota
Omeoprazol o Lansoprazol y Claritromicina y Amoxicilina	20 mg BID 30 mg BID 500 mg BID 1,000 mg BID	10-14 dias 10-14 dias 10-14 dias 10-14 dias	85-95
Ranitidina bismuto citrato y Claritromicina y Amoxicilina	400 mg BID 500 mg BID 1,000 mg BID	10-14 dias 10-14 dias 10-14 dias	80-95
<p>* Nota : En algunas ciudades se piensa que despues de siete dias de terapia son efectivas</p> <p>BID : Una vez al dia  QUID : Dos veces al dia  TID : Tres veces al dia</p>			

Se realizaron estudios para comparar esquemas de terapias cuádruples, se manejaron dos grupos: Gpo.I Subsalicilato de bismuto, tetraciclina, metronidazol y ranitidina.

Gpo. II Subsalicilato de bismuto amoxicilina, metronidazol y ranitidina, se obtuvo una eficacia terapéutica del 68% del Gpo.I y 73% del Gpo.II . (70% para el grupo total).

El apego al tratamiento en los pacientes incluidos fue del 95%. Se observó en estos pacientes una mayor frecuencia de ingestión de AINEs estos tienen un efecto potencialmente dañino incluyendo aspirina en la vía gastroduodenal.

Se ha observado que los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> tienen bajos índices de erradicación y un alto índice de úlceras recurrentes y con mayor número de efectos adversos por lo que no son de elección. (66)

El uso del metronidazol ha demostrado un índice de erradicación mayor al 90% asociado a un inhibidor de la bomba de protones y amoxicilina, y del 98% con el uso de omeprazol, metronidazol y tetraciclina, se ha observado una disminución importante en la sintomatología y en la tasa de recurrencias ulcerosas.

La concentración del metronidazol en el jugo gástrico es alta y suele reducirse con la administración de omeprazol, lo que no sucede con la claritromicina o la amoxicilina. La permeabilidad de la membrana de la mucosa gástrica a los antibióticos por su facilidad de ionizarse pudiera ser otro factor de resistencia bacteriana, que puede alterar la liberación del fármaco hacia su sitio de acción. Los antiseoretos son necesarios para elevar y mantener el pH intragástrico a un nivel óptimo, haciendo propicio el medio gástrico para que los antibióticos ejerzan su efecto antimicrobiano.

Otro estudio refleja que las terapias dobles no es un esquema aceptable ya que los índices de erradicación son 54.3% para la doble y de 93.5% para terapia triple, además el 76% de cepas de *Helicobacter pylori* fueron resistentes al metronidazol, por lo que la terapia triple es de elección en cuanto a la doble, algunos estudios demuestran que un esquema triple durante 7 ó 10 días, es igualmente eficiente que uno de 14 días.

También se ha observado que el metronidazol causa mayor resistencia del *Helicobacter pylori* en países en vías de desarrollo donde su uso para enfermedades parasitarias es muy frecuente. (67)

La agencia Int. De Investigación en Cáncer, de la OMS ha reconocido una relación causa-efecto entre la infección por *Helicobacter pylori* y el adenocarcinoma del estómago, de tal magnitud que la presencia de dicha infección aumenta aproximadamente 4 veces el riesgo de padecer cáncer gástrico, esta agencia estimó que de ser erradicada la infección por *Helicobacter pylori*, en países en vías de desarrollo se evitarían anualmente al menos el 50% de nuevos casos de cáncer gástrico.

Diversos estudios muestran resultados contrastantes en relación a la asociación de cáncer gástrico y el antecedente de infección por *Helicobacter pylori*, estas observaciones sugieren que existen diferentes cepas de la bacteria, con distinto grado de patogenicidad. (5)

#### **b) Propiedades Farmacológicas**

**Farmacodinamia, farmacocinética, indicaciones, contraindicaciones, interacciones y efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones.**

**I.- Antiácidos Sistémicos: Inhibidores de la secreción ácida**

**a.- Inhibidores de la bomba de protones (Benzimidazoles sustituidos)**

#### **Farmacodinamia**

Mecanismo de acción:

Este grupo de fármacos son benzimidazoles sustituidos, con una intensa acción antisecretora ácida gástrica, basada en la inhibición de la bomba de protones  $H^+K^+ATPasa$  de las células parietales, que es responsable de la secreción ácida. Como se muestran en la Tabla 6.

**Tabla (6) . Farmacodinamia de los inhibidores de la Bomba de Protones.**

Mecanismo de Acción	PANTOPRAZOL	LANSOPRAZOL	OMEPRAZOL
	Antiulceroso con una intensa acción antsecretora ácida gástrica. Estos medicamentos inhiben a la enzima trifosfatasa de adenosina (ATPasa) de H+K+, que se encuentra en la superficie secretora de ácido de las células parietales. Este grupo de fármacos son Benzimidazoles sustituidos, después de su absorción, en un medio intensamente ácido (pH-1-2) son activados modificando su estructura a una sulfenamida cíclica, la cual se une a H+/-K+ATPasa inhibiéndola causando una supresión potente y de larga duración de la secreción del ácido gástrico debido a que media el transporte final de iones hidrógeno (por intercambio con ionicé potasio) hacia la luz gástrica.		

Estos fármacos a pH neutro, son bases débiles químicamente estables y liposolubles que se acumulan en los compartimentos ácidos de la célula parietal, desde la sangre y se difunden hacia los conductillos secretores sitio en que los fármacos quedan protonados y por tanto atrapados y concentrados en los compartimentos ácidos que contienen la enzima H+ K+ ATPasa. El agente protonado se reajusta y es convertido de un profármaco a una sulfenamida, como se muestran en la figura 14. Con un grupo sulfhidrilo reactivo, la cual se une a la H+ K+ATPasa inhibiéndola y por lo tanto provoca supresión potente y de larga duración de la secreción ácida gástrica.

La sulfenamida y los derivados del ácido sefénico forman un enlace con los residuos de cisteína alfa de la H+ K+ ATPasa lo que inactiva y provoca la acción prolongada de estos antsecretores. (68,69)

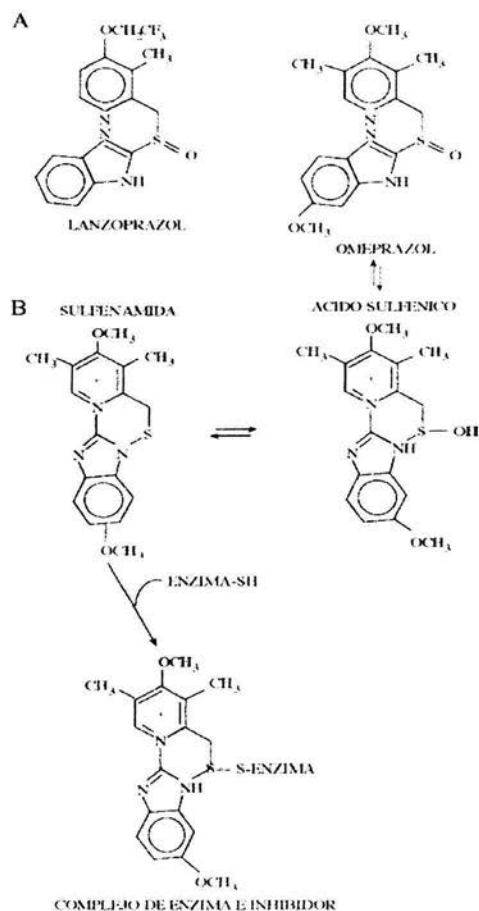


Figura 14.- Estructura química de los Inhibidores de la Bomba de Protones.

### Farmacocinética de los Inhibidores de la Bomba de Protones:

Este grupo de fármacos debido a su labilidad ácida, son inactivados si se permite su disolución, en el jugo gástrico ácido, por lo tanto se administran en forma de gránulos con recubrimiento entérico, estos gránulos se disuelven hasta encontrar un pH mayor de 6 en el intestino.

Absorción: de los que se administran en forma de gránulos con recubrimiento entérico su absorción es más lenta como el omeprazol, para el lansoprazol es

más rápida (T.max. 1.5hrs.), alcanzándose los valores plasmáticos máximos al cabo de 3hrs., después de la dosis y el fármaco se detecta en suero durante 8hrs., se une en un 95% a las proteínas plasmáticas, su semivida de eliminación plasmática por vía oral es de 3hrs., su biodisponibilidad oral del pantoprazol es del 77%, el lansoprazol presenta el 80% pero los alimentos la reducen, el omeprazol presenta el 50%, aumenta después de cinco días de tratamiento.

Se metabolizan por el hígado prácticamente la totalidad de la dosis administrada, el omeprazol origina dos metabolitos (sulfona e hidroxioimeprazol) sin efecto antisecretor, el pantoprazol produce el metabolito desmetilpantoprazol, aproximadamente un 80% de de las dosis son eliminadas por orina y el 20% restante por bilis, su metabolización hepática juega un papel importante en el sistema enzimático del citocromo P450. (68, 69) En la Tabla 7 se resume la farmacocinética de los Inhibidores de la Bomba de Protones.

	PANTOPRAZOL	LANSOPRAZOL	OMEPRAZOL
Biodisponibilidad (V.O.) (5)	77%	80% (Reducida x Alim.)	-50% (Aumenta en Insuf. Hep.)
Nivel Plasmático Máx. (2)			3 hrs.
Vida Media de Elimi. (4)	2 hrs.	1.5 hrs.	2-3 hrs.
Metabolitos Activos (6)	Desmetilpantoprazol	poca importancia	sulfona e hidroxioimeprazol
Eliminación (7)	Renal		Renal
Unión proteínas plas. (3)	95%	97%	95%
Indicación	Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes con ulcera gastroduodenal.		
Administración	V.O., V.I.	V.O.	V.O., V.I.
Carga Dosis Inicial	40 mg /24 hrs.	30 mg /24 hrs.	40-80 mg/24 hrs.(Dual) 20 mg/12 hrs.(Triple)
Dosis Mantenido	40 mg /24 hrs./8 sem.	15 mg/24 hrs./4sem.	40-80 mg/24 hrs.(Dual)2 sem. 20 mg/12 hrs.(Triple)1 sem.

#### Indicaciones de los Inhibidores de la Bomba de Protones:

Tratamiento en las úlceras gástricas y duodenales benignas y asociadas a *Helicobacter pylori*, esofagitis por reflujo gastroesofágico. Tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison, (hipersecreción gástrica). (69)



### Contraindicaciones y Precauciones de los Inhibidores de la Bomba de Protones:

Contraindicada en pacientes alérgicos, su uso enmascara las manifestaciones de úlceras malignas. El omeprazol debe ajustarse con cuidado la dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca. Su empleo junto con otros depresores de la médula ósea hace que aumenten los efectos trombocitopénicos y leucopénicos. El lansoprazol esta contraindicado en insuficiencia renal grave, el pantoprazol en pacientes con insuficiencia hepática. Estos fármacos antisecretores, favorecen la modificación de la flora intestinal, debido a una disminución del volumen y acidez del jugo gástrico

No se debe coadministrar un fármaco de este grupo con otro agente antisecreto.

Si se requiere mayor efectividad antisecretora estás indicadas dosificaciones más altas o administración más frecuente en lugar de la terapéutica. (69) En la Tabla 8 se resume las contraindicaciones y precauciones de los Inhibidores de la Bomba de Protones.

	<b>PANTOPRAZOL</b>	<b>LANSOPRAZOL</b>	<b>OMEPRAZOL</b>
<b>Contraindicaciones y Precauciones</b>	En pacientes alérgicos	En pacientes alérgicos	En pacientes alérgicos
	En pacientes con Insuficiencia Hepática	En pacientes con Insuficiencia Renal Grave	Cuidar la dosis en pacientes con insuficiencia cardiaca
	Favorece la modificación de la flora intestinal, debido a la disminución del volumen y acidez del jugo gástrico, junto con depresores de la Médula Ósea aumenta los efectos Trombocitopénicos y Leucopénicos.		
	No se recomienda en mujeres embarazadas, ni en lactancia materna.		
	No presenta	Tratamientos prolongados ni en prevención de las recidivas.	No presenta

### Interacciones e Interferencias analíticas de los Inhibidores de la Bomba de Protones:

#### Pantoprazol, Lanzoprazol y Omeprazol - Cianocobalamina y Ketoconazol

Los inhibidores de la bomba de protones no deben coadministrarse con estos fármacos ya que provocan un decremento en la absorción de cianocobalamina y

en la unión con proteínas, este decremento resulta por la aclorhidria del fármaco inductor, también puede provocar inhibición de la absorción de cianocobalamina.

La absorción en la unión de las proteínas de cianocobalamina puede aumentar por administración de ácidos.

Los inhibidores de la bomba de protones producen decremento en la absorción del Ketaconazol .

El ketaconazol requiere un medio ácido para que ocurra una solubilidad y disolución constante, así como de un pH ácido. Los antiseoretos incrementan el pH gástrico, por lo que se produce un decremento en su disolución y en su absorción.

### **Omeprazol – Fenilhidantoína, Diazepam y Warfirina**

El omeprazol inhibe el metabolismo de fenilhidantoina, diazepam e isómero R de la warfirina, son fármacos metabolizados por el citocromo P450.

También incrementa su concentración en plasma y el efecto anticoagulante de la warfirina.

### **Omeprazol – Benzodiazepinas (Diazepam, Flurazepam y Triazolam )**

El omeprazol es metabolizado por el citocromo P450, esta interacción inhibe el metabolismo hepático del derivado benzodiazepínico, como consecuencia del bloqueo selectivo del citocromo P450 .

Se observa un incremento de los efectos benzodiazepínicos, esto se puede evitar usando lorazepam, oxazepam ya que estos no se metabolizan via citocromo P450.

### **Omeprazol – Ciclosporina**

El omeprazol produce una potenciación de su acción y/o toxicidad, ya que inhibe el metabolismo hepático de ciclosporina e incrementa niveles séricos de ciclosporina, esto se puede deber a que estos agentes que interactúan pueden competir por el sistema citocromo P450.

### **Omeprazol – Disulfiram**

Ambos fármacos inhiben el metabolismo hepático

### **Omeprazol – Fenitoína**

El omeprazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína.

Es necesario ajustar la dosis de fenitoína en algunos casos, ya que el omeprazol incrementa las concentraciones de fenitoína.

### **Omeprazol – Claritromicina**

Al interactuar hay una posible reducción del metabolismo hepático del omeprazol por el efecto inhibitorio enzimático de la claritromicina, la coadministración conjunta de ambos fármacos provoca altos niveles séricos de estos fármacos lo cual es tóxico.

### **Omeprazol – Metotrexato**

Se ha registrado posible potenciación de la toxicidad y aumento de los niveles séricos del metotrexato, por reducción de su eliminación al inhibir su mecanismo de excreción renal por la administración simultánea de omeprazol.

### **Omeprazol – Prednisona**

Se observa posible inhibición de su acción de la prednisona por inhibición enzimática de su transformación a forma activa por acción del omeprazol.

### **Omeprazol – Dicitrato Bismutatotripotásico**

Se ha registrado que al administrar omeprazol hay potenciación de la acción y/o toxicidad del dicitrato bismutatotripotásico. Se recomienda espaciar 30 minutos la administración.

### **Omeprazol – Carbamazepinas**

Se ha registrado posible potenciación de su acción y/o toxicidad por inhibición de su metabolismo hepático de las carbamazepinas. (68,69). En la Tabla 9 se resume las Interacciones e interferencias analíticas de los Inhibidores de la Bomba de Protones.

El lansoprazol provoca aumento de eosinófilos, triglicéridos, transaminasas y potasio.

El omeprazol interfiere en la determinación analítica de aminotransferasas hepáticas.

<b>Tabla (9) . Interacciones e interferencias analíticas de los inhibidores de la Bomba de Protones.</b>			
	<b>PANTOPRAZOL</b>	<b>LANSOPRAZOL</b>	<b>OMEPRAZOL</b>
<b>Cianocobalamina</b>	Disminuye la Absorción		
<b>Ketoconazol</b>	Disminuye Absorción	No presenta	No presenta
<b>Antiácidos</b>	No presenta	Disminuye Absorción Incrementa Val. Trig. Transas, Potasio y Eosinófilos.	Incrementa valores de transaminasas.
<b>Benzodiazepinas</b> (diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, triazolam). <b>Carbamazepinas</b> <b>Ciclosporinas</b> <b>Dicitrato bismutato</b> <b>tripotasico</b> <b>Disulfiramo</b> <b>Warfina</b> <b>Fenitoina</b> <b>Macrolidos</b> (Clarithromicina)	No presenta	No presenta	Potenciación de su acción y/o toxicidad por Inhibición de su Metabolismo Hepático
<b>Metotrexato</b>	No presenta	No presenta	Potenciación de Toxicidad
<b>Prednisona</b>	No presenta	No presenta	Inhibición de su acción

### **Reacciones adversas de los Inhibidores de la Bomba de Protones.**

Entre 1.5 y 3% de los pacientes tratados con este grupo de fármacos experimentan:

Alteraciones Digestivas: náuseas, diarrea, cólico, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, también hay alteraciones en la flora intestinal ya que existe una sobre población bacteriana debido a una disminución del volumen y acidez del jugo gástrico.

Con menor frecuencia presentan efectos en el Sistema Nervioso Central (cefalalgia, vértigo, somnolencia y depresión). En ocasiones se observan alteraciones dermatológicas y Alérgicas (erupciones cutáneas, prurito y fiebre). En caso de diarrea, vomito, cefalea o erupciones cutáneas de carácter intenso, deberá suspenderse el tratamiento.

Alteraciones Metabólicas: El pantoprazol presenta edema, se ha observado que en tratamientos prolongados aproximadamente de cuatro años produce un decremento de la vitamina B12.

El omeprazol impide la conjugación de los ácidos biliares debido a que los antisecretores provocan superinfecciones por cambios de pH del jugo gástrico.

El omeprazol provoca decremento en los leucocitos y un incremento del número de megacariocitos y eritoblastos en la médula ósea cuando se administran grandes dosis de omeprazol.

Alteraciones Oculares: Se presenta visión borrosa, puede provocar ceguera ocular, puede presentar nefritis intersticial inducida por omeprazol cuando se retira el medicamento se observa una mejoría. Los antisecretores a largo plazo provocan un incremento en la inflamación y atrofia de la mucosa gástrica. (68,69)

En la tabla 10 se resumen las Reacciones adversas de los Inhibidores de la Bomba de Protones.

<b>Tabla (10) . Reacciones adversas de los inhibidores de la Bomba de Protones.</b>			
	<b>PANTOPRAZOL</b>	<b>LANSOPRAZOL</b>	<b>OMEPRAZOL</b>
<b>Reacciones</b>	<b>Alteraciones Digestivas</b>		
	(Nauseas, Diarrea, Dolor abdominal, Flatulencia, Estreñimiento, Cólico, Dispepsia y alteraciones en la flora intestinal)		
<b>Adversas</b>	<b>Alteraciones Neurológicas:</b> Cefalea, Vértigo, Depresión y Somnolencia.	<b>Alteraciones Neurológicas:</b> Cefalea	<b>Alteraciones Neurológicas:</b> Cefalea, Vértigo
	<b>Alt. Dermatológicas</b> Alérgicas : Erupciones cutáneas, Prurito y Fiebre	<b>Alt. Dermatológicas</b> Raramente: Erupciones exantemáticas.	<b>Alt. Dermatológicas</b> Raramente: Erupciones cutáneas.
	<b>Alt. Metabólicas :</b> Edema, Tx. Prolongados disminuye vitamina B12	No presenta	Impide la conjug. De ácidos biliares por alter. Flora intest.
	<b>Alt. Oculares :</b> Visión borrosa, puede provocar ceguera ocular.	No presenta	Nefritis intersticial.
	Pac. Geriátricos con Insuf. Hepática (vigilar posología)	Pac. Geriátricos con Insuf. renal (vigilar posología)	Incrementa los niveles plasmáticos en ancianos.

## Farmacodinamia de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>)

Mecanismo de acción .

Los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> actúan inhibiendo la secreción ácida gástrica inducida por histamina, inhiben de manera competitiva la interacción de la histamina con los receptores H<sub>2</sub> son muy selectivos. (68.69) En la Tabla 11 se resume la Farmacodinamia de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>)

	<b>RANITIDINA</b>	<b>NIZATIDINA</b>	<b>FAMOTIDINA</b>
<b>Mecanismo de Acción:</b>	Son medicamentos antiulcerosos, antsecretorios gástricos. Actúan reduciendo la secreción ácida gástrica inducida por histamina, tanto la estimulada como la basal, mediante el bloqueo selectivo de los receptores H <sub>2</sub> de la histamina, en las células parietales gástricas.		

Estos antagonistas H<sub>2</sub> inhiben la secreción ácida basal, por la insulina mediada vagalmente, la estimulada por secretagogos (gastrina medicamentosa, parasimpaticomiméticos, histamina) y la inducida por estímulos fisiológicos como los alimentos (cafeína).

Los antagonistas H<sub>2</sub> reducen tanto el volumen del jugo gástrico secretado como su concentración de H<sup>+</sup>, por lo que la concentración del pepsinógeno está disminuído. En la figura 15 se muestran las estructuras químicas de los antagonistas H<sub>2</sub> más importantes .

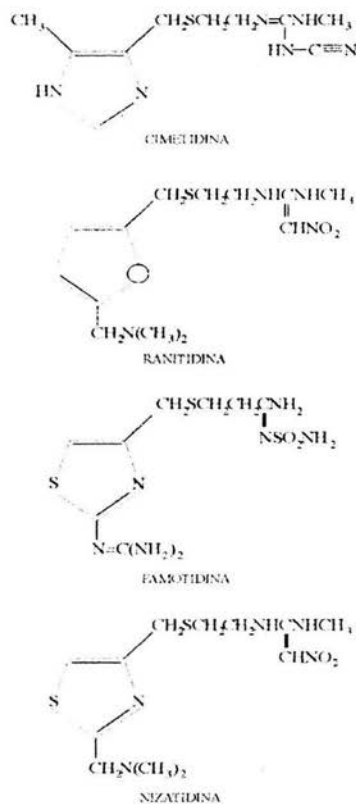


Figura 15.- Estructuras químicas de los Antagonista del Receptor H<sub>2</sub>.

### Farmacocinética de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>).

Los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> (Ranitina y Nizatidina) se absorben con rapidez y eficiencia después de la administración oral, la presencia de alimentos no altera la absorción solo el uso de antiácidos en forma concomitante la absorción es inhibida de un 15-20%. La famotidina es absorbida en forma incompleta los alimentos y los antiácidos retrasan escasamente la absorción oral, los antiácidos disminuyen la biodisponibilidad.



Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan después de las dos horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas para la famotidina es del 15-20%, para la ranitina del 15%, para la nizatidina es del 30-35%, su vida media de eliminación plasmática para la ranitina es de 2-3 hrs., para la famotidina es de 2.5-4 hrs. y para la nizatidina es un poco mas breve 1.3 hrs. Su biodisponibilidad de la nizatidina se acerca al 90%, en tanto que el metabolismo hepático de primer paso limita la biodisponibilidad de ranitidina y famotidina cerca del 50%. La ranitidina se metaboliza en el hígado origina un metabolito (n-óxido), se elimina por la orina en forma inalterada y parte se elimina por las heces. La famotidina y nizatidina se metabolizan en el hígado parcialmente, la nizatidina produce un metabolito que es el N-2-monodesmetilnizatidina al que se debe la actividad antisecretora, se elimina en la orina (90%), la famotidina se elimina en la orina, 50% en forma inalterada. (68,69). En la Tabla 12 se resume la Farmacocinética de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>).

<b>Tabla (12) . Farmacocinética de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> ( AH<sub>2</sub> )</b>			
	<b>RANITIDINA</b>	<b>NIZATIDINA</b>	<b>FAMOTIDINA</b>
<b>Biodisponibilidad (V.O.) (5)</b>	50%	90%	40-50%
<b>Nivel Plasmático Máx. (2)</b>	1-2 hrs.	1-2 hrs.	1-2 hrs.
<b>Vida Media de Elim. (4)</b>	2-3 hrs.	2 hrs.	2.5-4 hrs.
<b>Metabolitos Activos (6)</b>	n-óxido	N-2-Monodesmetilniza.	Poca importancia
<b>Eliminación (7)</b>	Renal	Renal	Renal
<b>Unión proteínas plas. (3)</b>	15%	30-35%	15-20%
<b>Indicación</b>	Úlceras benignas gástricas y duodenales		
<b>Administración</b>	V.O. , I.M.	V.O.	V.O. , V.I.
<b>Carga Dosis Inicial</b>	150 mg /12 hrs. 4-6 semanas	150 mg /12 hrs. 4-8 semanas	U.D.20mg/12 hrs. U.G. 40mg/24 hrs. 4-8 semanas
<b>Dosis Mantenido</b>	150 mg/24 hrs.	150 mg/24 hrs.	20 mg/24 hrs.

#### **Indicaciones Terapéuticas de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>).**

Úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna asociada a *Helicobacter pylori*, síndromes hipersecretorios (Síndrome de Zollinger-Ellinson), esofagitis por reflujo gastroesofágico.

Profilaxis de la hemorragia recurrente en úlceras sangrantes. (69)

## Contraindicaciones y Precauciones de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>).

Contraindicada en casos de alergias a este grupo de fármacos.

Precauciones: En insuficiencia renal y hepática grave deberá ajustarse la posología de acuerdo con el grado de insuficiencia, con la administración de ranitidina en pacientes con insuficiencia hepática hay elevación de aminotransferasas hepáticas por vía intravenosa por más de cinco días.

Se deberá tener precaución en niños, ancianos, durante el embarazo y la lactancia materna. (69) En la Tabla 13 se resumen las Contraindicaciones y Precauciones de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>).

<b>Contraindicaciones y Precauciones</b>	<b>RANITIDINA</b>	<b>NIZATIDINA</b>	<b>FAMOTIDINA</b>
	En pacientes Alérgicos	En pacientes Alérgicos	En pacientes Alérgicos
En pacientes con Insuficiencia Renal y/o Hepática deberá ajustarse la posología según el grado de insuficiencia.			
En pacientes con Insuf. Hepática hay incremento de enzimas hepáticas. por V.I.(Mas de 5 días) Casos aislados de Porfiria aguda.	No presenta	No presenta	
En ancianos, niños, durante el embarazo y lactancia materna.			

## Interacciones e Interferencias analíticas de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>).

Las interacciones alteran la biodisponibilidad y la tasa de absorción de ciertos fármacos al modificar el pH gástrico.

### **Cimetidina –Citocromo P450**

La cimetidina inhibe la actividad del citocromo P450 de modo que retarda el metabolismo de muchos fármacos que son sustrato de las oxidasas hepáticas de funcionamiento.

### **Ranitidina, Nizatidina y Famotidina–Antiácidos (algedrato, aluminio y magnesio)**

Se ha registrado un decremento en la absorción oral de los antagonistas H<sub>2</sub>.

### **Ranitidina, Nizatidina y Famotidina – Antifúngicos (itraconazol, ketoconazol)**

Se ha observado disminución del efecto antifúngico por reducción de su absorción debido al incremento del pH gástrico provocado por los antisecretores.

### **Ranitidina y Nizatidina – Anticoagulantes Orales (warfirina, acenocumarol)**

Se ha registrado inhibición del metabolismo hepático y esto produce un aumento de los niveles plasmáticos de los anticoagulantes e incrementa el efecto anticoagulante.

### **Ranitidina y Famotidina – Antiinflamatorios no esteroideos (ácidoacetilsalicílico, diclofenaco)**

Estos antisecretores reducen la acidez del jugo gástrico, cuando el pH gástrico está arriba de 3 la solubilidad del ácido acetil salicílico aumenta y con ella la absorción, efecto y toxicidad del ácido acetil salicílico.

### **Ranitidina y Famotidina – Fenitoína**

Se ha registrado que estos antiseoretos inhiben el metabolismo hepático, incrementan los niveles séricos de la fenitoína y esto provoca potenciación de su acción y/o toxicidad.

### **Ranitidina y Famotidina – Ciclosporina**

Estos antiseoretos producen inhibición de la secreción tubular, provocando un incremento en los niveles séricos de ciclosporina, así como su toxicidad.

### **Ranitidina –Citocromo P450**

La ranitidina tiene una afinidad 10 veces menor con el citocromo P450 que la cimetidina, la famotidina y nizatidina no inhiben al sistema hepático.

### **Ranitidina –Procainamida y Teofilina**

Se ha registrado inhibición de la secreción tubular y reducción de su absorción de procainamida y teofilina con lo que incrementa la concentración plasmática de estos fármacos.

### **Ranitidina – Antidiabéticos (glibendamida, glipizisa)**

La administración concomitante de estos fármacos produce un incremento en la acción y/o toxicidad del antidiabético, produciendo un efecto hipoglucémico.

### **Ranitidina – Metoprolol**

La administración conjunta de ranitidina y beta bloqueadores (metoprolol), incrementan las concentraciones plasmáticas de metoprolol, así como su efecto hipotensor y su toxicidad.

### **Ranitidina – Morfina**

Se ha registrado un incremento en la toxicidad de morfina se presenta confusión y desorientación en el paciente.

### **Ranitidina – Didanosina**

La administración concomitante de ranitidina y didanosina provocan un incremento en los niveles séricos de didanosina y descenso de los niveles de ranitidina.

### **Ranitidina – Enoxacino**

Estudios demuestran que al interactuar estos fármacos se produce una disminución en la absorción del enoxacino, debido a los cambios de pH gástrico.

### **Ranitidina – Furosemida**

Se ha registrado un aumento en los niveles séricos de furosemida.

### **Ranitidina – Quinidina**

Estudios demuestran un decremento en la biodisponibilidad de la quinidina y puede presentar toxicidad.

### **Ranitidina – Sucralfato**

La administración a altas dosis de sucralfato mayores de 2g. produce disminución de la absorción oral de ranitidina por lo que se recomienda espaciar 2 hrs. la administración.

## Ranitidina – Triamtereno

En la coadministración de estos fármacos se provoca una disminución en la absorción y en la depuración renal así como un incremento de las concentraciones plasmáticas del triamtereno.

## Ranitidina – Vitamina B 12 (Cianocobalamina)

Se ha registrado un decremento en la absorción oral de la vitamina debido al aumento del pH gástrico. (68,69). En la Tabla 14 se resumen las Interacciones e Interferencias analíticas de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>).

<b>Tabla (14) . Interacciones e Interferencias analíticas de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> ( AH<sub>2</sub> )</b>			
	<b>RANITIDINA</b>	<b>NIZATIDINA</b>	<b>FAMOTIDINA</b>
<b>Citocromo P450</b>	Solo a dosis (+6g/dia	No presenta	No presenta
<b>Antiácidos :</b> (Algedrato, Fosfato de Aluminio, Hidróxido de magnesio)	Disminución de la absorción, produce aumento de niveles séricos de antiácidos con potenciación de su acción y toxicidad		
<b>Antifúngicos :</b> (Itraconazol, Ketoconazol)	Disminución del efecto por reducción de su absorción debido al incremento del pH gástrico provocado por estos medicamentos .		
<b>Ciclosporina</b>	Aumento de toxicidad Por inhib.de sec.tubular aum.niv.séricos de Ciclosp.	No presenta	Aumento de toxicidad Por inhib.de sec.tubular
<b>Anticoagulantes orales</b> (Warfirina) :	Inhib.met.hepat., aum.niv. plasmáticos y de su efecto	Aumento niveles séricos	No presenta
<b>Antiinflamatorios no esteroidicos :</b> (Ácido acetilsalicílico, diclofenac)	Incremento de su acción y/o toxicidad	No presenta	Incremento de su acción y/o toxicidad
<b>Fenitoina</b>	Aumento niveles séricos por inhib.del met.hepático	No presenta	Potenc.acción y/o Tox.
<b>Probenecid</b>	No presenta	No presenta	Potenc.acción y Tox.

<b>Tabla (14) . Interacciones e Interferencias analíticas de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>)</b>	
	<b>RANITIDINA</b>
<b>Antidiabéticos orales:</b> (Givenclamida, glipizida)	Aumento acción y/o toxicidad. produce efect. Hipoglucémico.
<b>Bupivacaina</b>	Aumento de absorción
<b>Didanocina</b>	Aumento niveles séricos descenso de Ranitidina
<b>Enoxacino</b>	Disminución en la absorción. por cambios en el pH.
<b>Furosemida</b>	Aumento niveles séricos
<b>Metoprolol</b>	Aumento acción y/o Toxicidad, de niveles séricos.
<b>Morfina</b>	Aumento de su toxicidad con confusión y desorientación.
<b>Procainamida y Teofilina</b>	Inhibición de la sec.tub. Por reducción de la absorción. Aumento de niveles séricos y de su efecto y toxicidad.
<b>Quinidina</b>	Aumento de su toxicidad y disminución de biodisponibilidad.
<b>Sucralfato</b>	A dosis >2g disminuye la absorción V.O. De Ranitidina.
<b>Tolazolina</b>	Inihibición de su efecto
<b>Triamtereno</b>	Disminución de absorción y dep. renal y aum.de niveles séricos.
<b>Vitamina B12 :</b> ( Cianocobalamina )	Disminución de su absorción oral, por aumento del pH gástrico.

## **Reacciones adversas de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>)**

La incidencia de reacciones adversas es baja y estas son infrecuentes y reversibles con la reducción de la dosis o retirando el tratamiento. Por lo general las reacciones que presentan son de orden menor. Esta disminución de incidencia puede atribuirse a la función limitada de los receptores H<sub>2</sub> en órganos distintos del estómago y a la mala penetración de estos agentes a través de la barrera hematoencefálica normal.

Las reacciones adversas que se presentan ocasionalmente(1-9%) para la famotidina y nizatidina son: somnolencia, astenia, sudoración, cefalea, mareos y diarrea.

Las reacciones adversas menos frecuentes que presentan estos antiseoretos son: somnolencia, alucinación, depresión, insomnio, náuseas, vómito, prurito, impotencia y trombocitopenia. (68,69)

En la tabla 15 se muestran las reacciones adversas más comunes de los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>).

La ranitidina manifiesta hepatotoxicidad, granulocitopenia, pancitopenia ginecomastia, visión borrosa, angioedema y fiebre.

Estos fármacos parecen inhibir de manera competitiva la secreción tubular de creatinina y ocasiona un incremento de su concentración plasmática.

La administración de estos antiseoretos en ocasiones se observa pérdida de la libido, impotencia y ginecomastia en quienes reciben tratamientos prolongados con dosis altas.

Estos efectos se relacionan con la capacidad del fármaco para incrementar la secreción de prolactina y fijarse en los receptores de andrógenos.

Otro efecto adverso observado al administrar estos fármacos es bradicardia ya que la ranitidina reduce ligeramente la respuesta cardíaca y presión arterial además el corazón presenta receptores H<sub>2</sub>.



**Tabla (15) . Reacciones Adversas de los Antagonistas del Receptor H<sub>2</sub> ( AH<sub>2</sub> )**

	<b>RANITIDINA</b>	<b>NIZATIDINA</b>	<b>FAMOTIDINA</b>
<b>Reacciones</b>	<b>Raramente (&lt;1%)</b> Somnolencia, pancreatitis	<b>Ocasionalmente (1-9%)</b> Somnolencia, astenia y Sudoración.	<b>Ocasionalmente (1-9%)</b> Cefalalgia, Mareos, Diarrea o Estreñimiento.
<b>Adversas</b>	Anemia aplastica, Arritmia cardíaca, Alopecia y Eritema multiforme, Alt.Alerg.		
	<b>Excepcionalmente (&lt;&lt;1%)</b> Cefalalgia, Nauseas, Hepatotoxicidad, Leucopenia reversible, Erupciones exantemáticas, Reacción anafiláctica.	<b>Raramente (&lt;1%)</b> Confusión, Hepatotoxicidad, Prurito, Ginecomastia, Urticaria.	<b>Excepcionalmente (&lt;&lt;1%)</b> Somnolencia, alucinaciones Ansiedad, Vómitos, Trombocitopenia, Alteraciones Alérgicas/Dermatológicas, Reducción de la Líbido.
	No presenta	No se recomienda en mujeres embarazadas.	No presenta
	No se recomienda en lactancia materna.	Se excreta en cantidades poco significativas en la lactancia materna.	No se recomienda en lactancia materna.
	En pac.geriatricos presentan reacciones Neuropsiquiátricas/Psicóticas, y en pacientes con Insuf.Renal se recomienda una adecuacion en la posología.	No presenta	No presenta
Perdida de la líbido, impotencia y ginecomastia, inhiben la secreción tubular de creatinina y ocasiona aumento de su concentración plasmática. Aumenta la secreción de prolactina y se fija en receptores de andrógenos.			

## **II.- Antibióticos**

### **Farmacodinamia**

#### **Mecanismo de acción**

**Amoxicilina:** antibiótico que pertenece al grupo de penicilinas semisintéticas, la mayoría se produce a partir del ácido 6-amino penicilánico, obtenido de los tanques de fermentación del *Penicillium chrysogenum*, antibiótico de amplio espectro, posee acción bactericida, inhibiendo la síntesis de la pared celular, el componente esencial de la pared es un mucopéptido el peptidoglucano cuya síntesis es inhibida por la amoxicilina, por inhibición de los sistemas enzimáticos, el fármaco se fija en la pared celular y cuando se produce la división de la bacteria, el microorganismo se hace osmóticamente sensible, penetra líquido en su interior, estalla y se lisa.

**Tetraciclina:** Antibiótico del grupo de tetraciclinas de amplio espectro, se produce semisintéticamente a partir de la clortetraciclina por descloración de una cepa del *Streptomyces aureofaciens*, por su acción predominantemente bacteriostática, actúan inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias en el proceso de translación, el antibiótico se une a los ribosomas a nivel de la subunidad 30s, e impide la unión del complejo ácido ribonucleico de transferencia –aminoácidos con el complejo, RNAm- subunidad 30s, lo que impide la formación de polipéptidos es decir las proteínas bacterianas.

**Clarithromicina:** Antibiótico perteneciente al grupo de macrólidos ya que posee en su estructura un anillo lactónico sumamente grande, de amplio espectro, pero menos que las tetraciclinas, su acción es principalmente bacteriostática, inhiben la síntesis proteica de las bacterias, dichos antibióticos se unen a la subunidad 50s de los ribosomas e impide el proceso de translocación es decir el movimiento del ribosoma a lo largo del RNAm, necesario para el agregado del aminoácido correcto a la cadena polipeptídica que formará las proteínas.

**Metronidazol y Tinidazol:** Fármacos que pertenecen al grupo de nitroimidazoles, presentan acción bactericida, parasiticida y amebicida de acción sistémica e

intestinal es decir, eficaces en todas las localizaciones de la amibiasis, estos fármacos son capaces de producir la degradación del DNA, impidiendo su síntesis. La griseofulvina y el ácido nalidíxico actúan inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos, especialmente el DNA, esencial para la vida celular. Es activo frente a las bacterias anaeróbicas estrictas. (69,70,72) En la Tabla 16 se resume la Farmacodinamia de los Antibióticos.

**Tabla 16.- Farmacodinamia de los Antibióticos.**

	Metronidazol	Tinidazol	Amoxicilina	Tetraciclina	Clarithromicina
<b>Mecanismo de Acción.</b>	Antiinfecciosos con acción bactericida, amebicida y parasiticida.		Acción bactericida	Acción bacteriostático	
	Actúan degradando al DNA inhibiendo su síntesis.		Inhiben la síntesis de pared celular (peptidoglucano)	Actúan inhibiendo reversiblemente la síntesis protéica.	

## Antibióticos

### Farmacocinética

#### Amoxicilina

**Amoxicilina** : Se absorbe bien en el duodeno por vía bucal ya que es resistente al ácido, a diferencia de los que no lo son se deben administrar por vía parenteral, ya que son muy inestables en el jugo gástrico. La amoxicilina tiene una biodisponibilidad oral del 80%, alcanzando el nivel plasmático máximo al cabo de 1.5hrs. Los alimentos pueden reducir y retrasar ligeramente los niveles plasmáticos máximos, pero no altera la cantidad total absorbida. Se une un 17% a las proteínas plasmáticas (albúmina). Es ampliamente distribuida por los tejidos del organismo, alcanzando valores elevados en las secreciones bronquiales y bilis. Difunde a través de las barreras placentarias y mamarias, pero con gran dificultad atraviesan la barrera hematoencefálica cuando las meninges son normales en las meningitis agudas la penetración es mejor hay mayor difusibilidad por los capilares dilatados. Se excreta por los glomérulos (filtración) y

los tubulos renales(secreción), eliminándose mayoritariamente con la orina en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1 hora. (20 hrs.) en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Tetraciclinas:** Por vía bucal se absorbe en duodeno y en intestino delgado bajo, la absorción es lenta, no se produce en forma rápida ni completa, la absorción es mala en presencia de alimentos, los fármacos deben tomarse por lo menos 1 hora. Antes o 2 hrs. después de las comidas. La absorción disminuye en presencia de cationes divalentes y trivalentes, con la leche y con los antiácidos. Presenta una biodisponibilidad oral del 77% alcanzando sus niveles plasmáticos máximos al cabo de 2.5hrs. Se une en un 40% a las proteínas plasmáticas y son distribuidas en la mayoría de los tejidos, encontrándose especialmente en los fluidos ascítico, pleural, sinovial y saliva, en concentraciones algo menores en sangre, difunde a través de las barreras placentarias y mamarias. En líquido cefalorraquídeo pasa en concentraciones menores. Las tetraciclinas se metabolizan menos del 10% de la dosis, cuando existen metabolitos se excretan por bilis y se encuentran en la vesícula biliar, eliminándose fundamentalmente en la orina, un 60% en forma inalterada. Las tetraciclinas absorbidas son excretadas por filtración glomerular y reabsorción tubular. Su semivida de eliminación es de 9 hrs.(108 hrs. en pacientes con insuficiencia renal grave).

**Claritromicina:** Se absorbe bien en el tracto intestinal, los alimentos retrasan ligeramente la absorción digestiva, pero no altera la cantidad total absorbida. Presenta una biodisponibilidad oral del 90%, alcanzando sus niveles plasmáticos máximos al cabo de 2 a 4 hrs. Se unen en un 70% a las proteínas plasmáticas. Difunde ampliamente a través de los tejidos, alcanzando concentraciones superiores a las plasmáticas en pulmones, mucosa respiratoria, amígdalas, riñón, bazo e hígado.

Difunde en muy pequeña proporción a través de las barreras meníngea y placentaria, pero es excretada en elevada proporción con la leche materna.

Más de la mitad de la dosis es metabolizada en el hígado, mayoritariamente a 14-hidroxiclaritromicina, que conserva la mitad de la actividad antimicrobiana de la claritromicina. Es eliminada en la misma proporción con la orina y heces, con una semivida de eliminación de 4-11hrs., dependiendo de la dosis administrada (con dosis superiores a 1g/12hrs., el metabolismo hepático puede saturarse).

**Metronidazol y Tinidazol:** Los nitroimidazoles se absorben bien administrados por vía bucal, rectal o las parenterales. Presentan una biodisponibilidad oral del 99% alcanzando el nivel plasmático máximo al cabo de 1.5 a 2hrs. Son ampliamente distribuidos por los fluidos y tejidos orgánicos. Difunden fácilmente a través de las barreras meníngea (incluso en ausencia de inflamación meníngea) y placentaria siendo excretados con la leche. Se unen de un 14-16% a las proteínas plasmáticas. El 50% de la dosis de metronidazol es metabolizado en el hígado, dando lugar entre otros a un metabolito 2-hidroximetronidazol, responsable del 30% de la actividad antimicrobiana.

El 45% de la dosis del metronidazol es eliminado con la orina en forma inalterada. La semivida de eliminación es de 8 hrs.(15hrs. en pacientes con insuficiencia renal grave, 19hrs. en cirrosis avanzada, se elimina del 25-50% de la dosis en hemodiálisis).

El tinidazol es metabolizado en el hígado parcialmente, siendo eliminado fundamentalmente en la orina, su semivida de eliminación es de 13hrs., se elimina el 40% de la dosis en hemodiálisis. (69,70,72). En la tabla 17 se resume la Farmacocinética de los Antibióticos.

**Tabla 17.- Farmacocinética de los Antibióticos.**

	<b>Metronidazol</b>	<b>Tinidazol</b>	<b>Amoxicilina</b>	<b>Tetraciclina</b>	<b>Clarithromicina</b>
<b>Biodisponibilidad (V.O.) (5)</b>	99%	100%	80%	77%	90%
<b>Nivel Plasmático Máx. (2)</b>	1.5 hrs.	2 hrs.	1.5 hrs.	2.5 hrs.	2-4 hrs.
<b>Vida Media de Elimi. (4)</b>	8 hrs.	13 hrs.	1 hora.	9 hrs.	4-11 hrs.
<b>Metabolitos Activos (6)</b>	Hidroxilado	Poca importan.	Ninguno	Poca importan.	14-Hidroxiclarit.
<b>Eliminación (7)</b>	Extrarenal	Renal	Renal	Renal	Renal
<b>Unión proteínas plas. (3)</b>	14%	16%	17%	40%	70%
<b>Indicación</b>	Infecciones anaerobias estrict.		Ulc.pep.x (H.p)	Inf.aero.y anae.	Ulc.pep.x (H.p)
<b>Administración</b>	I.V., V.O.	V.O.	V.O.	V.O.	I.V., V.O.
<b>Carga Dosis Inicial</b>	500-750 mg/ 6-12 hrs./1 sem.	2g inicial, 2do.día 1g/24 h. 5-6 días.	250-500 mg/ 8 hrs./2 sem.	250-500 mg/ 6 hrs./6 días	500 mg/ 8 hrs./2 sem.
<b>Dosis Mantenido</b>	500 mg/8 hrs. 1 semana.	2 g/24 hrs. 5-6 días.	250-500 mg/ 8-12 hrs.	250-500 mg/ 6 hrs.	500 mg/8 hrs. 2 semanas

## Antibióticos

### Indicaciones Terapéuticas

#### Amoxicilina

La **amoxicilina** tiene un gran número de aplicaciones clínicas entre las más importantes:

Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en asociación a un inhibidor de la bomba de protones.

Linfoma gástrico de tejido linfoide asociado a mucosa.

En infecciones por cocos gram-positivos. Infecciones neumocócicas producidas por *Streptococcus pneumoniae* o neumococo.

En las infecciones estreptocócicas, como la amigdalitis, angina aguda o faringitis producidas por *Streptococcus pyogenes*.

En las infecciones estafilocócicas, en la neumonía o bronconeumonía producida por *Staphylococcus aureus*.

En las infecciones producidas por cocos gram-negativos. Infecciones gonocócicas, se usa en tratamiento de la gonorrea o blenorragia producidas por la *Neisseria gonorrhoeae* o gonococo.

En las infecciones meningocócicas. En la meningitis epidémica meningocócica producida por la *Neisseria meningitidis*.

En las infecciones por bacilos gram-negativos. Se usa en la gangrena gaseosa (miositis y celulitis) y aborto séptico, producido por bacterias anaerobias del género *Clostridium perfringens* y *septicum*.

En las infecciones por bacilos gram-negativos. En las bronquitis agudas producidas por el *Haemophilus influenzae*.

Infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa* en los casos de neumonía, bronconeumonía y septicemia.

Infecciones producidas por bacilos entéricos como la *Salmonella Typhi* para el tratamiento de la fiebre tifoidea.

Infecciones producidas por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus faecalis*, los cuales producen infecciones urinarias agudas y crónicas, pielitis, pielonefritis, prostatitis y cistitis.

Infecciones producidas por espiroquetas, actinomicetas y treponemas.

### **Tetraciclinas**

Infecciones por Clamidias y Micoplasmas. En los casos de uretritis no gonocócica, en linfogranuloma venéreo, en conjuntivitis de inclusión del recién nacido producidas por *Chlamydia trachomatis*. En la neumonía atípica primaria producida por el *Mycoplasma pneumoniae*.

Infecciones por rickettsias, producen procesos infecciosos como el tífus exantemático o epidémico, el murino o endémico y la fiebre manchada de las montañas rocosas.

Infecciones por bacilos gram-negativos como el género de *Brucella*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia pestis*, para las neumonías producidas por *Klebsiella pneumoniae* y el *H. influenzae*.

Infecciones urinarias producidas por *E. Coli*, *P.mirabilis*, *vulgaris*. *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Infecciones por cocos gram-positivos, producidas por *Streptococcus pyogenes* y *pneumoniae*.

Infecciones por cocos gram-positivos producidos por *Bacillus anthracis*.

Infecciones producidas por espiroquetas y actinomicetos y protozoarios.

### **Clarithromicina**

Úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori*.

Infecciones por cocos gram positivos, infecciones del tracto respiratorio superior, amigdalitis, faringitis, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior, bronquitis, neumonía.

Infecciones por cocos gram-negativos, usada en el tratamiento de gonorrea.

Infecciones por bacterias gram-negativas. Se usa en el caso de la gangrena gaseosa y carbunco y en las infecciones producidas por *Corynebacterium diphtheriae*.

Infecciones por bacilos gram-negativos. En el chancroide o chancro blando producido por el *Haemophilus ducreyi*.

Infecciones por *Mycobacterium avium* o *M. Intracellulare* localizadas o diseminadas.

### **Metronidazol y Tinidazol**

Las aplicaciones clínicas de los nitroimidazoles, es en todas las formas de amebiasis intestinales y extraintestinales agudas y crónicas, disentería amebiana y absceso hepático, en colitis amebiana.

Infecciones locales y generalizadas por bacterias anaerobias: *Bacteroides fragilis*, *B. Melaninogenicus* y *Clostridium perfringens* como sucede en infecciones intraabdominales sobre todo quirúrgicas, heridas, infecciones posapendicectomía, celulitis pelviana y vaginal, neumonía necrotizante, septicemias por anaerobios, infecciones de cabeza y cuello, osteomielitis. (69,72)



## **Antibióticos**

### **Contraindicaciones y Precauciones**

#### **Amoxicilina y Tetraciclina**

Estos grupos de fármacos no deben emplearse en pacientes alérgicos a los mismos y deberán usarse con mucho cuidado en sujetos afectados de enfermedades alérgicas (asma bronquial).

La amoxicilina y tetraciclina están contraindicadas en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave dado que estas son eliminadas a través del riñón.

Estos procesos experimentan procesos de azotemia, hiperfosfatemia y ácidos por lo que se recomienda ajustar la posología, de acuerdo al grado de funcionalidad renal.

La amoxicilina está contraindicada en pacientes con infecciones virales concomitantes (mononucleosis infecciosa, infecciones virales respiratorias, citomegalovirus). Leucemia y sarcoma, existe un elevado riesgo de erupción exantemática generalizada en este tipo de pacientes. También existe riesgo de que se presente una colitis ulcerosa, enteritis regional con consecuencia de la alteración de la flora intestinal.

Las tetraciclinas presentan reacciones de fotosensibilidad por lo que no es recomendable una exposición prolongada al sol. El paciente puede presentar mareo y/o cefalea no se deben administrar durante el embarazo, en la segunda mitad y en niños pequeños.

#### **Claritromicina**

Los macrólidos no deben utilizarse en pacientes con antecedentes de ictericia y deberá realizarse control clínico en ancianos, en insuficiencia renal y/o hepática, pudiendo ser preciso reducir la dosis. Se dan casos de colitis ulcerosa y enteritis regional. No se debe de administrar por más de 10 días.

## Metronidazol y Tinidazol

Deberá realizarse un estrecho control clínico de este grupo de fármacos, con determinaciones analíticas periódicas y frecuentes, en pacientes con historial de discrasias sanguíneas, así como en aquellos con insuficiencia hepática, siendo preciso en estas últimas ajustar la posología. Están contraindicados durante el primer trimestre del embarazo y en madres lactantes. (69). En la tabla 18 se resumen las Contraindicaciones y Precauciones de los Antibióticos.

Tabla 18.- Contraindicaciones y Precauciones de los Antibióticos.					
Contraindicaciones y Precauciones	Metronidazol	Tinidazol	Amoxicilina	Tetraciclina	Claritromicina
	E n P a c i e n t e s A l e r g i c o s .				
	El 1er. Trimestre de embarazo y en madres lactantes	En pacientes Epilépticos y/o Lesiones cerebrales.	Infec.virales concomitantes Leucemia o Sarcoma	En pacientes con insuficiencia Renal	En pacientes con Colitis ulcerosa, enteritis regional.
Precauciones: En pacientes con Discrasias sanguíneas se realizarán determinaciones periódicas, y en Insufic. Hepática se ajustará posología.	No presenta	Precauciones: Colitis ulcerosa, Enteritis regional o Colitis asociada, a antibióticos. Insuficiencia Renal	Precauciones: Presentan reacciones de fotosensibilidad.	No presenta	

## Antibióticos

### Interacciones e Interferencias analíticas

#### Amoxicilina

**Amoxicilina, tetraciclinas y claritromicina – Anticoagulantes orales** (acenocumarol y warfirina).

La administración concomitante de este grupo de fármacos con anticoagulantes orales provoca una hipotrombinemia con potenciación de la acción del

anticoagulante con riesgo de hemorragias, en la amoxicilina este efecto se presenta por la alteración de la flora intestinal, que inhibe la formación de la vitamina K.

En la claritromicina se presenta por existir una inhibición de su metabolismo a nivel oxidadasas.

### **Amoxicilina y Tetraciclinas – Anticonceptivos**

La administración conjunta de estos fármacos produce inhibición del anticonceptivo con riesgo de embarazo, por la reducción de la flora intestinal causada por los antibióticos, que disminuye la reabsorción de los estrógenos.

### **Amoxicilina y Tetraciclina – Metotrexato**

Al interactuar estos fármacos se ha registrado que existe una disminución de su secreción tubular y un aumento de sus niveles plasmáticos del metotrexato, con potenciación de su efecto y/o toxicidad.

### **Amoxicilina –Antiácidos (aluminio y magnesio)**

Se ha registrado reducción de la concentración máxima de los macrólidos (hasta un 30%), sin modificar su biodisponibilidad total.

### **Amoxicilina –Cloranfenicol y Tetraciclinas**

Al administrar simultáneamente estos fármacos presentan antagonismo de sus acciones, por sus diferentes mecanismos de acción.

### **Amoxicilina – Naproxeno**

La amoxicilina administrada conjuntamente con naproxeno presenta potenciación de la nefrotoxicidad.

### **Amoxicilina – Nifedipina y Probenecid**

Se ha registrado un incremento de los niveles séricos de la amoxicilina por disminución de su secreción tubular.

La amoxicilina presenta en sangre aumento de proteínas, falso aumento de ácido úrico, en orina presenta falso aumento de proteínas y glucosa.

### **Tetraciclinas**

**Tetraciclinas – Antiácidos** (algedrato, calcio, fosfato, aluminio y magnesio) y Sales de zinc y magnesio.

La administración conjunta de estos fármacos provoca formación de complejos insolubles no absorbibles a nivel gastrointestinal de las tetraciclinas, disminuyen su absorción intestinal, disminuyendo los niveles plasmáticos así como se efecto, por lo que se recomienda espaciar la administración 2 o 3 hrs.

**Tetraciclinas – Agonistas retinoides** (isotretinoína)

La interacción de estos fármacos provocan potenciación de la toxicidad de tetraciclina, con aumento de la presión intracraneal.

**Tetraciclinas – Antidiabético** (insulina, glimidina y tolbutamida )

La administración concomitante de estos fármacos provocan potenciación de la acción y/o toxicidad del antidiabético, por posible efecto hipoglucémico intrínseco

de tetraciclinas por aumento de la vida media de tetraciclina y/o bloqueo del efecto hiperglucémico.

### **Tetraciclinas – Metoxiflurano y Diuréticos Tiazídicos**

Al administrar conjuntamente estos fármacos producen potenciación de la nefrotoxicidad de ambos fármacos, al aumentar el nitrógeno uréico en sangre y puede desencadenar una azotemia mortal.

### **Tetraciclinas - Cimetidina**

No se deben administrar conjuntamente ya que se ha registrado disminución de la absorción de las formas orales sólidas de las tetraciclinas, con inhibición de su efecto, debido a la elevación del pH gástrico provocado por la cimetidina.

### **Tetraciclinas – Digoxina**

Se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de digoxina con incremento de su acción y/o toxicidad digitálica, debido a la inhibición del metabolismo de la digoxina a nivel de la flora bacteriana.

### **Tetraciclina - Ergotamina**

Se ha registrado incremento de la toxicidad de ergotamina, con signos de ergotismo, con inhibición de su metabolismo hepático.

**Tetraciclinas – Resinas de intercambio iónico** (colestipol) y Sales de Hierro (fumarato, gluconato y sulfato ferroso)

No se deben coadministrar conjuntamente ya que se ha registrado disminución de la absorción de las tetraciclinas, con posible inhibición de su efecto en las resinas por unión química a la resina a nivel intestinal.

#### **Tetraciclinas – Sales de Litio (carbonato de litio)**

Esta interacción presenta un incremento en los niveles plasmáticos de litio, por disminución de su eliminación, con incremento de su acción y/o toxicidad.

#### **Tetraciclinas – Teofilina**

Se ha registrado potenciación de la toxicidad de teofilina.

Las tetraciclinas alteran los valores en orina de catecolaminas y falso positivo de glucosa utilizando métodos basados en la reducción de las sales de cobre y falso negativo utilizando métodos basados en glucosa oxidasa.

#### **Claritromicina**

La claritromicina presenta interacción con un gran número de fármacos entre ellos:

Carbamazepina

Ciclosporina

Digoxina

Disopiramida

Fenitoína

Fluoxetina

Itraconazol

Ritonavil

Simvastatina

Tacrolimus

Terfenadina

La administración concomitante de estos fármacos presentan aumento de los niveles plasmáticos con incremento de su efecto y/o toxicidad por inhibición de su metabolismo hepático.

#### **Claritromicina – Cisaprida y Ergotamina**

Se ha registrado que la cisaprida y ergotamina presentan incremento en la toxicidad, la cisaprida con presencia de arritmias ventriculares, por inhibición de su metabolismo hepático y la ergotamina con presencia de cirrosis e hipertensión.

#### **Claritromicina – Omeprazol**

Se ha registrado aumento de la biodisponibilidad media del omeprazol (91%) y de claritromicina (15%) con potenciación de la acción y/o toxicidad de ambos medicamentos, por inhibición del metabolismo hepático de omeprazol e incremento de la absorción de la claritromicina.

#### **Claritromicina – Teofilina**

Se ha registrado pequeños incrementos de las concentraciones plasmáticas de teofilina, por inhibición de su metabolismo hepático.

#### **Claritromicina – Zidovudina**

Existe disminución de los niveles plasmáticos de zidovudina. Se recomienda espaciar la administración 2hrs.

#### **Claritromicina y Tinidazol – Rifamicinas**

Se ha registrado disminución de los niveles plasmáticos de claritromicina y tinidazol, con inhibición de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático. La claritromicina incrementa los valores de las aminotransferasas y/o fosfatasa alcalina.

## **Metronidazol y tinidazol**

### **Metronidazol – Acohol y Disulfiram**

El metronidazol produce potenciación de su efecto y/o toxicidad del alcohol, y disulfiram provocando vasodilatación e hipotensión, el efecto y toxicidad del metronidazol puede ser aumentada por la cimetidina y reducida por los barbitúricos.

### **Metronidazol – Anticoagulantes orales**

Se ha registrado aumento en el efecto y toxicidad de los anticoagulantes, con posible producción de hemorragias, debido a que el metronidazol es capaz de inhibir el metabolismo de los anticoagulantes sintéticos.

### **Tinidazol – Alcohol**

Al interactuar estos fármacos se ha registrado potenciación de la toxicidad, con aparición de reacciones tipo antabús (enrojecimiento de la cara, dolor de cabeza, náuseas y vómitos), por acumulación de acetaldehído, al inhibirse el aldehído deshidrogenasa, por parte del tinidazol.

El metronidazol interfiere en las determinaciones de aminotransferasas en sangre. (69,72) En la tabla 19 se resumen las Interacciones e Interferencias analíticas de los Antibióticos.



**Tabla 19.- Interacciones/Interferencias analíticas de los antibióticos.**

	<b>Metronidazol</b>	<b>Tinidazol</b>	<b>Amoxicilina</b>	<b>Tetraciclina</b>	<b>Clarithromicina</b>
<b>Alcohol Etilico (1) Disulfiram (2) Alopurinol (3)</b>	Potenciación del efecto y/o Toxicidad.(1-2)	Potenciación de la Toxicidad. (1)	Potenciación de la Toxicidad (3)	No presenta	No presenta
<b>Cimetidina</b>	Aumenta el efecto y/o toxicidad.	Aumentan los niveles plasmáticos,potenciación de acción y/o toxicidad.	No presenta	Disminución de la absorción x elevación del pH gástrico.	No presenta
<b>Barbitúricos</b>	Reduce efecto y/o toxicidad.	No presenta	No presenta	No presenta	No presenta
<b>Transaminasas (1) y Fosfatasa alcalina (2)</b>	Incrementa los valores sanguíneos. (1)	No presenta	No presenta	No presenta	Incrementa los valores sanguíneos. (1-2)
<b>Rifampicina (1) Amilorida (2)</b>	No presenta	Dism.de niveles plasmáticos, con Inhibición de su efecto.(1)	Dism.de niveles plasmáticos, con Inhibición de su efecto.(2)	No presenta	No presenta
<b>Agonistas retinoides (Isotretinoína) :</b>	No presenta	No presenta	No presenta	Potenciación de la Toxicidad aumento Presión intracraneal.	No presenta
<b>Antiácidos : (Algeldrato,Calcio Fosfato (1), Aluminio y Magnesio (2)</b>	No presenta	No presenta	Reducción de la co máxima de macról. sin alterar la biodis	Disminuye absorción por formación de complejos e inhibe su efecto (1)	Reducción de la concentración de Azitromicina (2)
<b>Anticoagulantes Orales (Warfirina (1), Acenocumarol (2)</b>	Potenciación del efecto y/o Toxicidad (1-2)	No presenta	Potenciación de la acción del anticoagulante (2)	Potenciación del efecto (1)	Potenciación del efecto (1-2)

<b>Tabla 19.- Interacciones/Interferencias analíticas de los antibióticos.</b>					
	<b>Metronidazol</b>	<b>Tinidazol</b>	<b>Amoxicilina</b>	<b>Tetraciclina</b>	<b>Clarithromicina</b>
<b>Anticonceptivos Orales</b>	No presenta	No presenta	Inhibición del efecto del anticonc.	Inhibición del efecto.	No presenta
<b>Antidiabéticos</b> (Insulina, Glimidina y Tolbutamida)	No presenta	No presenta	No presenta	Potenciación de la acción y/o toxicidad.	No presenta
<b>Digoxina</b>	No presenta	No presenta	No presenta	Aum. los niveles plasm. de Digox. potenciación de la acción y/o toxicidad	Aum. los niveles plasm. de Digox. potenciación de la acción y/o toxicidad
<b>Diuréticos tiazidicos y Metoxiflurano.(1)</b> <b>Naproxeno (2)</b>	No presenta	No presenta	Potenciación de la nefrotoxicidad. (2)	Potenciación de la nefrotoxicidad. (1)	No presenta
<b>Ergotamina (1)</b> <b>Teofilina (2)</b>	No presenta	No presenta	No presenta	Potenciación de la toxicidad (1-2)	Potenciación de la toxicidad (1) Pequeños aum. de las concent.(2)
<b>Metotrexato</b>	No presenta	No presenta	Aum. los niveles plasm. de Metotrex. potenciación de la acción y/o toxicidad dism. sec. Tubular	Aumento de la toxicidad	No presenta
<b>Penicilinas (1)</b> (Bencilpenicilina) <b>Cloranfenicol y Tetraciclina (2)</b>	No presenta	No presenta	Antagonismo de su acción. (2)	Antagonismo de su acción. (1)	No presenta
<b>Orina</b>	No presenta	No presenta	Falso aumento de proteínas con método azul brillante y el verde bromocres. falso positivo de glucosa (reduc. de sales de cobre)	Falso incremento de catecolamin. falso positivo y negativo de glucosa, según el método a determinar.	No presenta
<b>Nifedipina y Probenecid</b>	No presenta	No presenta	Aum. de concentraciones plasmáticas	No presenta	No presenta
<b>Sangre</b>	No presenta	No presenta	Falso aumento de proteínas y ácido úrico.	No presenta	No presenta

<b>Tabla 19.- Interacciones/Interferencias analíticas de los antibióticos.</b>		
	<b>Tetraciclina</b>	<b>Claritromicina</b>
<b>Resinas de intercambio iónico. (Colestipol)</b> <b>Sales de hierro</b> (Fumarato, Gluconato, Succinato, Sulfato ferroso)	Disminución de la absorción con Inhibición de su efecto.	No presenta
<b>Sales de litio</b> (Carbonato de litio)	Aumento de niveles plasmáticos de litio x disminución de su eliminación con potenciación de su efecto.	No presenta
<b>Sales de Magnesio</b> (Sulfato de magnesio) <b>Sales de Zinc</b> (Sulfato de Zinc)	Disminución de la absorción x formación de complejos no absorbibles.	No presenta
<b>Carbamazepina</b> <b>Ciclosporina</b> <b>Fenitoina</b> <b>Tacrolimus</b> <b>Disopiramida</b>	No presenta	Aumento de niveles plasmáticos de estos fármacos con potenciación de su acción y/o toxicidad.
<b>Fluoxetina ,Omeprazol, Itraconazol y Terfenadina.</b>	No presenta	Potenciación de su acción y/o toxicidad
<b>Rifamicinas</b> (Rifabutina, Rifampicina)	No presenta	Disminución de niveles plasmáticos de claritrom. con inhibición de su efecto.
<b>Ritonavir</b>	No presenta	Aumento de niveles plasmáticos de Claritrom. con potenciación de su acción y/o toxicidad
<b>Zidovudina</b>	No presenta	Disminución de niveles plasmáticos de Zidovud.

## **Antibióticos**

### **Reacciones adversas**

#### **Amoxicilina**

La hipersensibilidad a la amoxicilina es la que da lugar a las reacciones adversas más comunes y se presenta del 5 a 10% de los casos, habiéndose llegado a estimar una mortalidad del 0.01% por shock anafiláctico. Los trastornos alérgicos se manifiestan por reacciones inmediatas y aceleradas a partir de 5 seg. 1 min. después de la administración por reacciones tardías que se producen a los 5-14 días de su administración y reacciones por contacto.

Los efectos secundarios más frecuentes son:

Alteraciones alérgicas/inmunológicas: Enfermedad del suero (1-7%) y reacciones anafilácticas (0.01-0.05%).

Alteraciones sanguíneas: eosinofilia (2-20%), raramente: anemia hemolítica, neutropenia. Alteraciones digestivas: diarrea (1-5%), náuseas y vomito (1-4%).

Alteraciones dermatológicas: erupciones exantemáticas y prurito (2-10%), en formas parenterales. El tratamiento debe suspenderse si el paciente presenta diarrea intensa acompañada de náuseas, vómito fiebre y/o calambres abdominales, reacciones anafilácticas y crisis convulsivas. Existen trastornos sistémicos como la superinfección, la encefalopatía que se presenta en pacientes con insuficiencia renal (uremia).

#### **Tetraciclinas**

Las tetraciclinas es el grupo que menos frecuentemente presenta reacciones adversas (7%).

Los trastornos más frecuentes que presentan son a nivel del tracto digestivo obedecen no tanto a fenómenos irritables sobre las mucosas como a la superinfección por microorganismos resistentes a las tetraciclinas, como su absorción en el tracto digestivo no es rápida ni completa ello da lugar a altas concentraciones del antibiótico que llevan a la supresión de los microorganismos de la flora intestinal y al crecimiento excesivo de gérmenes susceptibles. Esta

superinfección puede afectar al tracto genitourinario y provoca infecciones urinarias, vaginitis e irritación vulvar.

Trastornos menos frecuentes son las alteraciones dermatológicas que causan sensibilidad a la luz solar y producir fotodermatitis y onicolisis.

Produce efectos tóxicos hepáticos a altas dosis. (70,72) En la Tabla 20 se resumen las Reacciones Adversas de los antibióticos.

	<b>Metronidazol</b>	<b>Tinidazol</b>	<b>Amoxicilina</b>	<b>Tetraciclina</b>	<b>Clarithromicina</b>
<b>Reacciones Adversas</b>	<p><b>Frecuentemente:</b> Alt. Digestivas (Náuseas, anorexia, alt. del gusto, vómitos, colitis ulcerosas)</p> <p><b>Ocasionalmente:</b> Alt. genitourinarias (cistitis, poliuria, quemazón uretral, vaginitis)</p> <p>Alérgicas/Dermatológicas (urticaria, prurito)</p> <p>Cardiovasculares (Tromboflebitis)</p> <p>Neurológicas (Cefalea, neuropatía)</p> <p><b>Raramente:</b></p> <p>Alt. sanguíneas (leucopenia)</p> <p>Psicológicas/Psiquiátricas (confusión, agresividad, depresión)</p>		<p><b>Frecuentemente:</b> Alt. alerg/inmunológicas: (enfermedad del suero, reacciones anafilácticas.</p> <p><b>Ocasionalmente:</b></p> <p>Alt. sanguíneas: (eosinofilia, raramente anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia.</p> <p><b>Raramente:</b></p> <p>Alt. digestivas : (diarrea, náuseas y/o vómitos, colitis pseudomembranosas.</p> <p>Alt. dermatológicas (erupc. exant., prurito)</p>	<p><b>Frecuentemente:</b> Alt. digestivas (náuseas, vómito y diarrea)</p> <p><b>Ocasionalmente:</b> Alt. dermatológicas (fotodermatitis y onicolisis)</p> <p><b>Raramente:</b></p> <p>Alt. genitourinarias incremento de valores de nitrógeno ureico y creatinina sérica.</p>	<p><b>Frecuentemente:</b> Alt. digestivas (náuseas, vómito y dispepsia)</p> <p>La toxicidad es baja, afecta 4-10% de los pacientes.</p> <p><b>Ocasionalmente:</b> Alt. hepatobiliares elevación de valores de fosfatasa alcalina y transaminasas</p> <p><b>Raramente:</b> Alt. dermatológicas (prurito o erupciones exantemáticas) decoloración reversible de la lengua junto con omeprazol</p>

**Tabla 20.- Reacciones Adversas de los antibióticos.**

	<b>Metronidazol</b>	<b>Tinidazol</b>	<b>Amoxicilina</b>	<b>Tetraciclina</b>	<b>Claritromicina</b>
<b>Reacciones</b>	No se recomienda durante el 1er. trimestre del embarazo.		Uso aceptable en el embarazo.	A partir de la segunda mitad del embarazo pueden causar ( debido a su potente capacidad quelante del calcio) decoloración permanente de los dientes inhibición del crecimiento oseo.	No se recomienda en el embarazo.
<b>Adversas</b>	No se recomienda en Lactancia materna		Uso precautorio ya que existe riesgo potencial de sensibilización, diarrea y erupc. exantemáticas en el lactante.	No se recomienda en Lactancia materna	
	No presenta	No presenta	En pac. geriátricos existe mayor riesgo de nefrotoxicidad en dosis elevadas, se debe conocer función renal.	En pac.geriátricos con insuficiencia renal debe ajustarse la posología	En pac.geriátricos con insuf.hepática grave se reduce la dosis a la 3ra.pto.

### III.- Citoprotectores.

Los agentes citoprotectores protegen a la mucosa gastroduodenal del ácido y estimulan la curación sin disminuir la secreción del ácido.

Se ha demostrado que el bismuto promueve la cicatrización de las úlceras gastroduodenales con tanta eficacia como los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> y es eficaz para prevenir las recurrencias de las úlceras.

Farmacocinética: después de la ingestión el subcitrato se absorbe y más del 90% se recupera en orina se absorbe cerca de 1% de una dosis oral de bismuto el resto se excreta en forma de sales insolubles en las heces. El bismuto absorbido tiene una vida media plasmática de cerca de cinco días . El bismuto se excreta en saliva

orina y bilis. (71,72) La reacción del bismuto con H<sub>2</sub>S bacteriano da como resultado sulfuro de hidrógeno, lo que produce color negro en las heces y cavidad bucal.

El fármaco más usado dentro de este grupo es el subcitratato coloidal de bismuto en la tabla 21 se resumen sus propiedades farmacológicas. (68)

<b>Tabla 21.- Dicitratobismutato tripotásico</b>	
<b>Farmacodinamia Acción y mecanismo.</b>	Antiulceroso , protector de la mucosa digestiva. Sus efectos de citoprotección se deben al incremento de la secreción de moco y de HCO <sub>3</sub> , inhibición de la actividad de la pepsina y acumulación de subcitratato de bismuto, este es una sal compleja de bismuto del ácido cítrico que a pH ácido efectúa quelación con proteínas en la base de la ulcera y puede formar una barrera protectora contra la difusión de ácido y la digestión péptica.
<b>Farmacocinética</b>	V.O. La absorción oral del bismuto es inferior al 1% de la dosis administrada, siendo eliminado de circulación sistémica por vía renal. Su semivida de eliminación es de 45.2 días Indicación Gastritis crónica asociada a Helicobacter pylori, para la cicatrización de las úlceras gastroduodenales y previene las recidivas de las úlceras. Posología: V.O. 240mg/12hrs., 120mg/6hrs. (30 minutos antes de los alimentos no se aconseja tratamiento de mantenimiento)
<b>Contraindicaciones y Precauciones</b>	Contraindicado en insuficiencia renal Precauciones: El bismuto contenido en el medicamento es escasamente absorbido por lo que se debe evitar tratamientos crónicos por la aparición de toxicidad neurológica (encefalopatía)
<b>Interacciones</b>	Ciprofloxacino: disminución de la absorción del antibiótico. Omeprazol y Ranitina: potenciación de la acción y/o toxicidad de dicitratobismutato tripotásico. Tetraciclinas: reducción del efecto de las tetraciclinas, por formación de complejos poco solubles.
<b>Efectos adversos</b>	Ocasionalmente (1-9%): náuseas y vómitos. Ennegrecimiento de las heces y oscurecimiento de la lengua. No se recomienda en el embarazo ni en lactancia materna. En pacientes geriátricos con insuficiencia renal queda contraindicado. Debe evitarse dosis altas y tratamientos prolongados por el riesgo remoto de encefalopatía bismutica.

## 7.2 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Existen tratamientos no farmacológicos que ayudan a disminuir y neutralizar la secreción gástrica, conservar la resistencia del epitelio gastrointestinal a los ácidos, limitar las molestias del enfermo y recuperar el estado nutricional satisfactorio, a continuación mencionaremos terapias alternativas y factores de riesgo en pacientes con úlceras pépticas.

### a) Terapias Alternativas

#### I.- Herbolaria.

Entre los remedios herbolarios recomendados para úlceras destacan, por vía oral, el jugo de penca de maguey la penca de nopal macerada en agua, la decocción de árnica y de corteza de cuachalalate y las hojas de Tepozan hervidas en leche.

En la actualidad, muchos recomiendan tomar jugo de col cruda para diluir los ácidos gástricos. Se opta por raciones de comida pequeñas y frecuentes, en caso de síntomas graves, alimentos blandos, que se sustituyen con purés para niños en caso de sangrado. Para evitar el estreñimiento al régimen una fibra no irritante, como la semilla de psilio o la goma de guará. (73)

#### II.- Naturista

El propolio, una sustancia que utilizan las abejas para construir y mantener sus colmenas, ha sido en muchas culturas un remedio casero para luchar contra las infecciones. Un equipo de investigadores ha examinado las propiedades antimicrobianas de esta sustancia en concreto, su acción contra *Helicobacter pylori*.

Darren Morton y su equipo del Hospital General de Rotterham, en el Reino Unido, han presentado una investigación sobre la efectividad del propolio contra el desarrollo de la bacteria *Helicobacter pylori*, identificada como un factor causante de úlceras duodenales y gástricas.



Los investigadores prepararon tres soluciones de propolio con diferente intensidad y extrajeron 20 cepas de la bacteria de pacientes con úlceras duodenales. Cada solución de propolio fue mezclada con una de estas muestras. Después de 96 horas de incubación, se evaluaron todos los cultivos para medir la actividad antimicrobiana.

Muchas de las soluciones mostraron cierta capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano, demostrando que algunas concentraciones de propolio tienen este tipo de efecto. Las soluciones sin propolio, no mostraron ningún efecto antibacteriano. Nuestro equipo está realizando en la actualidad un pequeño estudio piloto para determinar si el propolio actúa en seres humanos con úlceras de forma tan eficaz como se ha visto en el laboratorio. (74)

Otro remedio casero utilizado para disminuir las molestias producidas por úlceras gastroduodenales es el lactobacilo (yogurt). (63)

### **III.- Meditación, hipnosis y ejercicio.**

Como ya se menciona el estrés está relacionado con las úlceras duodenales, por ello médicos en el tratamiento de este problema recomiendan la meditación, el yoga y otras disciplinas mentales, también se aconseja la conversación.

También se deben tomar las cosas con tranquilidad ya que las úlceras en ocasiones tardan un año o más en tratarse, mientras llega ese momento, procurar llevar una vida saludable, con una dieta blanda balanceada, con muchas horas de sueño y tiempo para relajarse y disfrutar la vida.

Se recomienda hacer ejercicio siempre que se trate de una actividad muscular energética y no monótona como el tenis o la natación. (65)

## b) Factores de Riesgo

### I.- Dieta

Las dietas para pacientes con úlceras solían incluir sobre todo leche, arroz y puré de papas. Hoy en día los naturopatas creen que la leche tiene un efecto contraproducente: neutraliza el ácido gástrico y al mismo tiempo el calcio y productos de la digestión proteínica como aminoácidos y polipéptidos estimulan la secreción de gastrina y con ello la del ácido estomacal.

Las grasas también inhiben la secreción gástrica, son más eficaces las grasas de origen animal. Las grasas poliinsaturadas como los ácidos linoléico e icosaenoico son eficaces contra la úlcera duodenal ya que son precursores dietéticos importantes de prostaglandina E, al inhibir la proliferación *in vitro* de *Helicobacter pylori* (Thompson y col., 1994).

La leche que era parte del tratamiento contra úlceras pépticas, pero que había caído en descredito, tiene prostaglandina E<sub>2</sub>, agente protector contra úlceras inducidas por estrés en ratas (Materia y col., 1984)

Una alta frecuencia de úlceras duodenales basadas en arroz en la India y China se ha observado, esto refiere un rol etiológico en la úlcera duodenal por la fibra dietética.

Tovey en un estudio extensivo sugirió que la fibra por sí misma no tiene una acción protectora pero ciertos alimentos de alto contenido de fibras tales como el arroz fresco, bran, chicharos y frijoles, contienen un factor protector habiendo tenido una acción sumamente relacionada a prostaglandina E<sub>2</sub> y alfa tocoferol.

Las suspensiones de banana contienen fosfolípidos que pueden conferir hidrofobicidad a la mucosa, protegiendo a la mucosa gástrica de enfermedad ácida en la rata.

La fibra húmeda enriquecida muestra una concentración reducida de ácido gástrico en pacientes con úlcera gástrica y reduce las concentraciones pépticas y prolonga la elevación del pH de Alimentos intragástricos.

## **II.- Azúcar refinada**

Un estudio en el reino unido sugiere que la introducción de alimentos con carbohidratos refinados fueron responsables del incremento en la enfermedad de la ulcera duodenal y con una consecuencia de la pérdida de la proteína bofferada.

## **III.- Picante y Especies**

Se ha considerado que picantes y especies son ulcerogénicos ya que lesionan la superficie de la mucosa gastrointestinal e incrementan la secreción gástrica. Estudios en Nigeria han mostrado que el picante agrava úlceras, sin embargo en Africa y en India no se ha encontrado ninguna relación en el consumo de picante y especies y la frecuencia de ulcera peptica.

## **IV.-Tabaquismo**

Tanto los estudios clínicos como los epidemiológicos han identificado una fuerte asociación entre fumar cigarro y enfermedad ulcera péptica, la frecuencia de ulcera péptica en los fumadores es doble en comparación con los no fumadores y esta frecuencia es evidente en mujeres. El riesgo de úlcera péptica es incrementada con la duración y la cantidad de cigarrillos consumidos, fumar parece estar más asociado con úlcera gástrica que con úlcera duodenal. Fumar combinado con el uso habitual de analgésicos puede aumentar la probabilidad hasta un 80% de contraer úlcera gástrica.

El tamaño de la ulcera también se ha relacionado con el consumo de cigarro.

Los estudios de los fumadores saludables han demostrado inhibición en la síntesis de prostaglandina E después de fumar tres cigarrillos, fumar reduce prostaglandina E2 en el jugo gástrico.

Algunos estudios en pacientes fumadores con ulcera duodenal han reportado cantidades altas de ácido, en comparación con la pentagastrina en pacientes no fumadores. El promedio de pH de los fumadores fue bajo como el de los no

fumadores durante el día, pero no como los nocturnos. Los fumadores con úlcera duodenal tuvieron secreción de ácido nocturnal significativamente alto.

#### **V.- Estrés**

Feldam et al observó que los pacientes con úlcera péptica perciben sus eventos de la vida más negativamente. Los factores psicológicos involucrados están apoyados por estudios de Alp et al. Y más recientemente por Ellard et al., el cual encontró que los estresores crónicos involucran objetivos de frustración los cuales están asociados con la úlcera duodenal.

Los eventos los cuales aumentan el estrés son diversos desde la pérdida de un miembro de familia y la percepción de estrés la cual depende de diversos factores tales como, inteligencia, personalidad, educación, ingreso, ocupación, edad y experiencia pasada, los cuales se asocian a úlceras duodenales. También hay prominentes cambios en determinaciones séricas de gastrina y pepsinógeno en personas estresadas.

Estimulación cefálica y estrés hipotalámico inducido por insulina, hipoglucemia resultan en hipersecreción ácida en algunos pacientes con úlcera duodenal.

Neurotransmisores circulando incrementados y mediadores citotóxicos locales incluyendo tromboxanos y leucotrienes los cuales representan respuestas al estrés, han estado bien documentados en pacientes con ulcera duodenal.

#### **VI.- Alcohol**

El alcohol lesiona la mucosa gástrica, independientemente de la acidez del contenido estomacal, por lo que se recomienda a sujetos con Enteropátia péptica no lo consuman. También el alcohol causa úlcera péptica pero esto es controversial, ya que un análisis determinó que el consumo de alcohol moderado fue encontrado para favorecer el saneamiento de la úlcera, esto es porque el etanol es un factor etiológico mayormente impórtante.

## **VII.- Café**

El café incrementa la secreción gástrica, ya sea café corriente o descafeinado y estimula cierta cantidad de gastrina. El café además de la cafeína contiene, carbohidratos, aminoácidos y proteínas totales complejas, aceites, ácidos grasos y ácidos no volátiles.

Estudios han demostrado que pacientes redujeron drásticamente su consumo de café ya que este agravo sus síntomas de úlcera.

## **VIII.- Antiinflamatorios no esteroides(FAINE)**

Estos medicamentos inhiben la síntesis de prostaglandina y reducen la secreción de moco y bicarbonato, disminuyen el flujo sanguíneo de la mucosa. La aspirina y otros FAINE no solo son ulcerógenos sino que predisponen a una hemorragia en la úlcera. (64,65)

## VIII.- DISCUSION

La infección producida por *Helicobacter pylori* tiene una gran prevalencia a nivel mundial.

En países en vías desarrollo como México la incidencia de infección aumenta conforme la edad avanza es por esto que se considera como una enfermedad pandémica, la incidencia de infección anual es del 10% en niños menores de 10 años y en países desarrollados es del 1%. (21)

Hay una relación causa-efecto entre la infección por *Helicobacter pylori* y el adenocarcinoma gástrico, de tal magnitud que el hecho de padecer infección aumenta de 3 a 4 veces el riesgo de padecer cáncer gástrico. (5)

La prueba de urea marcada con C13 es la más confiable y sensible, es una prueba no invasiva, fácil de realizar, tolerable no traumática e ideal para niños y mujeres embarazadas (por exposiciones a radiaciones bajas).

Los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos más recomendados que los antagonistas del receptor H2 para el tratamiento de las úlceras gastroduodenales, sin embargo estos fármacos generan al paciente un mayor riesgo por sus efectos adversos e interacciones farmacológicas, pero obtienen altos índices de erradicación. (67)

Son útiles para el manejo de terapias a corto plazo, ya que si se administran por tiempos prolongados provocan incremento en la inflamación y atrofia de la mucosa gástrica y altera la flora intestinal debido a una disminución del volumen y acidez del jugo gástrico. (69)

Los inhibidores de la bomba de protones presentan labilidad ácida y se administran con recubrimiento entérico, por lo que su absorción es más lenta.

Los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> pueden ser los mejores para tratamientos prolongados de las úlceras gastroduodenales, son absorbidos con rapidez y eficiencia, sin embargo los antiácidos inhiben la absorción de un 15% -20%. El metabolismo hepático de primer paso limita la biodisponibilidad cerca del 50%. (72) Estos fármacos inhiben la secreción tubular de varios fármacos reduciendo la absorción, su efecto es mejor si se evita al paciente ingesta de sustancias como el café, alcohol y té.

Estos dos grupos de fármacos se metabolizan en hígado y se excretan por el riñón por lo que en pacientes con trastornos renales y hepáticos deberá ajustarse la posología. (69)

Los antibióticos más recomendados son la claritromicina y el metronidazol por provocar al paciente un menor riesgo por sus efectos adversos, la claritromicina presenta un mayor número de interacciones farmacológicas, la administración concomitante con omeprazol produce aumento de la biodisponibilidad del omeprazol, con potenciación de la acción de ambos fármacos e incremento de la absorción de la claritromicina. El metronidazol presenta menos interacciones farmacológicas. La mitad de las dosis son metabolizadas en hígado y la otra mitad son eliminadas en orina, por lo que debe considerarse el estado de salud del paciente principalmente en insuficiencia renal y hepática. (67,69) El metronidazol crea resistencia del *Helicobacter pylori*.

La amoxicilina y tetraciclina se usan menos por provocar al paciente mayor riesgo por sus efectos adversos, aunque presenta menor número de interacciones farmacológicas, la amoxicilina se absorbe bien, se elimina por riñón por lo que se debe cuidar la dosis en pacientes con disfunciones renales.

La absorción de tetraciclina es mala y disminuye en presencia de cationes divalentes y trivalentes por formación de quelatos insolubles no absorbibles, que reducen sus niveles plasmáticos y su efecto de estas, se excretan por filtración glomerular y reabsorción tubular. (69,70)

Los citoprotectores son muy importantes por su propiedad protectora de la mucosa gástrica, con el inconveniente de que presentan un mayor número de efectos adversos si se administra por tiempos prolongados, ya que presentan una absorción anormal. (71,72)

La terapia no farmacológica es importante ya que tenemos que evitar sustancias que aumentan el riesgo de irritar más a la mucosa gástrica como son el alcohol, cigarro, picante, café, evitar el estrés, antiinflamatorios, hacer ejercicio y la terapia naturista. (73,74)



## IX.- CONCLUSIONES

Se conoció el manejo terapéutico en pacientes con enfermedades gastroduodenales producidas por *Helicobacter pylori* así como sus características y métodos para su aislamiento e identificación.

Los países con mayor prevalencia en la infección son: Nigeria, India, China, y países de Sudamérica, así mismo la raza negra y las personas de sexo masculino presentan mayor prevalencia, se demostró que la edad avanzada, alto grado de hacinamiento y bajo nivel socioeconómico son factores de riesgo para adquirir la infección de *Helicobacter pylori*.

Los aspectos mas importantes de patogénesis de la infección de *Helicobacter pylori* son factores de mantenimiento o conservación, los cuales permiten la colonización de la bacteria y permanencia dentro del hospedero y los factores de virulencia a los cuales se les atribuye el daño que puede causar *Helicobacter pylori*, que es la inflamación gástrica.

Aunque existe una gran gama de fármacos para el tratamiento farmacológico, también existe el tratamiento no farmacológico como son las terapias alternativas: la herbolaria, naturismo, ejercicio, hipnosis, meditación y evitar algunos factores de riesgo, esto es excelente para darle un seguimiento a la enfermedad y recuperar el estado nutricional del paciente.

Es importante la presencia del Q.F.B. para la valoración de tratamientos y fomentar la educación sanitaria con el fin de informarle al paciente por medio de folletos y pláticas sobre la enfermedad, el diagnóstico y colaborar en la elección de uno o varios fármacos para poder brindar una mejor calidad en el tratamiento y que el paciente tenga un buen estilo de vida.

## X.- GLOSARIO

**ALELOS:** Son dos genes homólogos en un mismo cromosoma que pueden tener expresión igual o diferente .

**APOPTOSIS:** Es un proceso de muerte celular que implica cambios morfológicos característicos.

**CARCINÓGENO:** Es un agente capaz de causar cáncer.

**CARBONO:** Es un elemento tetravalente, de símbolo C y número atómico 6 presente en el diamante, el carbón, el grafito y en los compuestos orgánicos.

**CÉLULA:** Es un elemento anatómico primordial de los seres vivos.

**CITOPLASMA:** Es una parte del protoplasma de la célula que rodea al núcleo.

**CLON:** Es cuando un individuo es reproducido de una manera perfecta fisiológicamente y bioquímicamente a partir de una célula originaria, por medio de reproducción asexual.

**CITOSINAS:** Es un factor producido por células que afectan a otras células, tienen funciones inmunomoduladoras múltiples.

**CÓDIGO:** Es un conjunto de las informaciones genéticas que transmiten los caracteres hereditarios en los seres vivos.

**DISPEPSIA:** Es una alteración de la digestión por alguna disfunción estomacal o del intestino.

**EPIDEMIOLOGÍA:** Es una disciplina que tiene que ver con el estudio de enfermedades en poblaciones.

**EUCARIOTA:** Es un organismo uni o multicelular **cuyas** células poseen un elevado grado de organización, que incluyen un **núcleo** limitado por una membrana, con más de un cromosoma y citoplasma, **se dividen** por mitosis.

**FAGOCITOSIS:** Es la ingestión de partículas de **tamaño** relativamente grande (bacterias y restos celulares) por células fagocíticas, (**macrófagos**, neutrófilos y eosinófilos).

**FAGOLISOSOMA:** Es un orgánulo subcelular **resultante** de la fusión de un lisosoma que contiene los sistemas de digestión y de una **vacuola** de fagocitosis, que contiene los elementos **fagocitados** por la célula.

**GEN:** Es un segmento de DNA implicado en la **producción** de una cadena polipeptídica, es la unidad de la herencia.

**HEMOLISINA:** Son sustancias producidas en el organismo, capaz de destruir los hematíes o glóbulos rojos de la sangre.

**HISTOLOGÍA:** Es la ciencia que estudia la morfología de los tejidos.

**INCIDENCIA:** Es la proporción de un grupo que inicialmente esta libre del proceso de interés que se va a estudiar. Es lo que sucede en el **curso** de un período de tiempo y esta relacionado con él.

**INMUNOLOGÍA:** Es la ciencia que estudia las **reacciones** inmunitarias del organismo su génesis y los trastornos que resultan de **estas reacciones**.

**LIPASA:** Es una enzima contenida en el jugo pancreático, que desdobra las grasas en glicerina y ácidos grasos.

**MÓNOMERO:** Es un compuesto químico constituido por moléculas simples.

**NECROSIS:** Es un daño o gangrena de una parte circunscrita de los tejidos del organismo.

**PANDEMIA:** Enfermedad endémica que se extiende a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de una localidad o región .

**PATOGENICIDAD:** Es la propiedad y los mecanismos de un agente infeccioso para causar enfermedad.

**PATÓGENO:** Es un microorganismo capaz de causar enfermedad.

**PREVALENCIA:** Es la proporción de un grupo con una condición clínica en un momento dado del tiempo.

**RADIOISÓTOPO:** Es un elemento radiactivo artificial que se obtiene al someter los elementos químicos ordinarios al bombardeo de neutrones en los reactores nucleares.

**RESERVORIO:** Es cuando un ser vivo hospeda gran cantidad de microorganismos patógenos.

**TRADUCCIÓN:** Es el mecanismo de síntesis de proteínas a partir del RNAm.

**VIRULENCIA:** propiedad cuantitativa de un agente para causar enfermedad.

## XI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Graham S. K., Graham Y. D. "Contemporary Diagnosis and Management of H.pylori Associated Gastrointestinal Diseases" a edición.Editorial Handbooks HealthCare Co. Newtown,Pennsylvania, USA. 1998.
- 2.- Queiroz Dulceine M. M., Gifone A.Ropcha, "Helicobacter pylori Enfermedades Infecciosas y Microbiología ", 1995; 15 (6): 424-429.
- 3.- Gooding C.S., Armstring J. A. "Transfer of Campylobacter pylory and Campylobacter mustelae a Helicobacter Pylori comb.nov. and Helicobacter mustelae". com.nov.respectively" Int.Journal Sist.Bacteriology. 1989; 39:379-405.
- 4.- <http://www.Gastrohvm.Arrakis.es/hpylori.htm>.
- 5.- López-Carrillo, L., Fernández-Ortega, C., Robles-Díaz, G., Rascón Pacheco, R.A., Ramírez-Iglesias,T. "Infección por Helicobacter pylori y Cáncer Gástrico en México, un reto para la prevalencia y el control poblacional". Rev. Gastroenterol Mex. 1997, 62 (1): 22-28.
- 6.- Luqueño-Martinez,V., Perea- Mejía, L.M., Lopez- Vidal,Y., "Diagnostico de Laboratorio de Infecciones Gastrointestinales ,Diagnostico Bacteriológico". Pags.291-300
- 7.- Vasile Soltés, Barbro Z. "Optimal Survival of Helicobacter pylori under various transport conditions" Journal of Clinical Microbiology. 1992; 30 (6): 1453-1456.
- 8.- Narikawa Shinichi. Shinichi Kawai. "Comparison og the nucleic acids of helical and coccoid forms of Helicobacter pylori" Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 1997;4 (3): 285-290.

- 9.- Dun Bruce E., Hartley Cohen. " Helicobacter pylori" Clinical Microbiology Reviews. 1997; 10 (4): 720-741.
- 10.- Fox J . G. " Non-human reservoirs of Helicobacter pylori " Aliment .Pharmacol. Ther.1995; 9 (suppl 2 ): 93-103.
- 11.- Mégraud F. "Transmisión of Helicobacter pylori : faecal-oral versus oral-oral route " Aliment.Pharmacol. Ther.1995; 9 (suppl 2): 85-91
- 12.- Shalamat M., Mai U. "Use of autorradiography to assess viability of Helicobacter pylori in water" Epidemiology Infect. 1993; 111: 483-490.
- 13.- Thomas J. E., Gibson G.R. "Isolation of Helicobacter pylori from human faeces" The Lancet. 1992; 340: 1194-1195.
- 14.- Kelly S. M., Maxton C. L. Pitcher. "Isolation of Helicobacter pylori from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom" Gastroenterology. 1994; 107: 1671-1674.
- 15.- Namavar F., Roosendaal R. "Detection of Helicobacter pylori in stomach, faeces and oral cavity of dyspeptic patients" Am. J. Gastroenterology. 1994;89: 1310 (abstract).
- 16.- Krajden S., Fuksa M. "Examination of human of human stomach biopsies, saliva and dental plaque for Campylobacter pylori" J . Clin.Microbiology. 1989; 27: 1397-1398.
- 17.- Ferguson Donald A., Chuanfu Li. " Isolation of Helicobacter pylori from saliva " Journal of Clinical Microbiology. 1993., 31 (10) : 2802-2804.

- 18.- Drumm Brendan, Guillermo I.P.-P., Martín J.B. " Intrafamilial clustering of Helicobacter pylori infection " The New England J. of Medicine. 1990; 322 (6): 359-363.
- 19.- Bamford K. B., J. Bickley. "Helicobacter pylori : comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection " Gut. 1993; 34: 1348-1350.
- 20.- Graham D., Malary H. "Helicobacter pylori infection clusters in families "Rev. Esp. Enferm Dig. 1990; 78 (suppl 1) : 26.
- 21.- Pajares García J. M., Correa P., " Infección por Helicobacter pylori en las lesiones gastroduodenales" Editorial Prous Science,S.A. Barcelona, España. 1998.
- 22.- Torres, J., Leal-Herrera,Y., Camorlinga-Ponce, M., Gómez,A., Pérez-Perez,G., Cedillo-Rivera, R., Tapia- Conyer, R., Muñoz,O. "A Community- Based Seroepidemiologic Study of Helicobacter pylori Infeccion en México". The Journal of Infectious Discases, 1998; 178: 1089-1094.
- 23.- Correa,P." Human gastric carcinogenesis; a multistep and multifactorial process-first American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention." Cancer Res,1992; 52: 6735-6740
- 24.- Moran, A.,Wadstrom, T. " Pathogenesis of Helicobacter pylori ".Current Opinion in Gastroenterology. 14 (Suppl 1) S9-S14.
- 25.- Price, A.B. " The Sidney Sistem: Histological divition," J. Gastroenterol Hepatol. 6: 209-222.
- 26.- Richardson CT: Gastric ulcer.. In Sleisenger MH, Fordtran JS " Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis , Management" Ed. Philadelphia, W.B. SOUNDERS company, 1989, pags.814-879.

27.- Mauch, F., Bode G., Ditschuneit, H., & Malfertheiner, P. " Demonstration of a phospholipid rich zone in the human gastric epithelium damaged by H. pylori." *Gastroenterology*.1993;105:1698-1704.

28.- Huang, J., Ó Toole, P.W. Duig, P., & trust, T.J. " Stimulation of interleukin-8 production in epithelial cell lines by H. pylori Infection and Immunity."1995; 63: 1732-1738.

29.- Evans, D.J., Jr., D.G. Evans., Engstrand, L.& Graham, D.Y. " Urease associated heat shock protein of Helicobacter pylori. *Infection and Immunity*. "1992; 60: 2125-2127

30.- Sobhani, I., Bado., A., Cherifi, Y., Moizo, L., Laigneau, J.p., pospai, D., Mignon, M. & Lewin, M.J. " Helicobacter pylori stimulates gastric secretion via platelet activating factor. " *J. Physiol.Pharmacol*.1996; 47:177-185.

31.- Moran , A.P. "The role of Lipopolisaccharides in Helicobacter pylori pathogenesis " . *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1996 ., 10: (Suppl 1) : 39-50.

32.- Smoot, D.T., Mobley, H.L., Chippendale, G.R., Lewison, J.F. & Resay, I.H. " Helicobacter pylori urease activity is toxic to human gastric epithelial cells " . *Infection and Immunity* .1990., 58: 1992-1994 .

33.- Cover, T.L., Halter, S.A., & Blaser, M.J. " Characterization of Hela cell vacuoles induced by Helicobacter pylori broth culture supernatant " . *Human Pathology* . 1992a ., 23: 1004-1010.

34.- Cover , T.L., Cao, P., Lind, C.D., Tham, K.T., Blaser, M.J. " Correlation between vacuolating cytotoxin production by Helicobacter pylori isolates in vitro and in vivo " . *Infection and Immunity* . 1993a ., J61: 5008-5012 .



- 35.- Tee, W., Lambert, J.R., Pegorer, M., & Dryer, B. " Cytotoxin production by *Helicobacter pylori* is more common in peptic ulcer disease " *Gastroenterology* . 1993., 104: A789 .
- 36.- Goossens, H., Glupezynsk, Y., Burette, A., & Lambert, J., Butzler, J. " Role of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of duodenal and gastric ulcer " *Med. Microbiol.* 1992., Lett.1: 153-159
- 37.- Phadnis, S., Janzon, D., Normark, S., & Westblom, T.U. " Pathological significance and molecular characterization of the vacuolating toxin gene of *Helicobacter pylori* . " *Infection and Immunity.* 1994., 62: 1557-1565
- 38.- Telford, J.L., Ghiara, P., Dell'Orco, M., Comanducci, M., Burroni, D., Bugnoli, M., Tecce, M.C. Censini, S., Covacci, A., & Xiang, Z. " Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease " *Journal Experimental Medical* . 1994 ., 179: 1653-1658
- 39.- Cover, T.L., Tummuru, M.K., Cao, P., Thompson, S.A., & Blaser, M.J., " Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains " *J.Biol.Chem.* 1994., 269: 10566-10573
- 40.- Atherton, J., Cao, P., Peeck, R.M., Tummuru, M., Blaser, M.J., & Cover, T.I. " Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori* " *Journal Biol.Chem.* 1995., 270: 17771-17777
- 41.- Shmitt, W., & Haas, R. " Genetic analysis of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin: structural similarities with the IgA protease type of exported protein " *Mol. Microbiol.* 1994., 12: 307-319.

42.- Weel ,J., Vander Hulst, W.M., Gerrits , Y., Roorda, P., Feller, M., Dankert,J., Rytgat, G., & Vander Ende, A. " The interrelationship between cytotoxin associated gene A, vacuolating cytotoxin, and Helicobacter pylory-related disease" Journal of Infectious Diseases. 1996., 173: 1171-1175.

43.- Xiang, Z., Censini, S., Bayelli, P. F., Telford , J.L., Figura, N., Rappuoli .R., & Covacci , A. " Análisis of expresión of CagA and VacA virulence factor in 43 strains of Helicobacter pylori reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin " Infection and Immunity . 1995., 63: 94-98.

44.- Fantry , G.T., Zheng, Q., Darwin, P. E., Rosenstein, A. H., & James , S. " Mixed infection with CagA positive and CagA negative strain of Helicobacter pylori " Helicobacter . 1996., 1: 98-105.

45.- Cover.T.& Blaser, M. J., " Purification and characterization of the vacuolating toxin from Helicobacter pylori " Journal of Biological Chemistry . 1992., 267: 10570-10575.

46.- Cover . T., Cao .P., Murthy, U., Sipple, M., & Blaser ,M. J., "Serum neutralizing antibody response to the vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori" Journal Clinical Investigation.1992b ., 90: 913-918 .

47.- Baik, S. C., Youn .H.S., Chung, M.H., Lee,W. K., Cho, M. J., Ko , G. H., Park,C.K., Kassai . H. & Rhee, K.H., " Increased oxidative DNA damage in Helicobacter pylori infeced human gastric mucosa " Cancer Res. 1996., 56: 1279-1282.

48.- Wilson, H.T., Ramanujam, K. S., Mobley, H. L., Musselman, R.F., James, S.P.& Meltzer,S .J. " Helicobacter pylori stimulates inducible nitric oxide synthase expression and activity in a murine macrophage cell line " Gastroenterology.1996., 111: 1524-1533.

- 49.- Wagner,S., Beil,W., Westermann,J., Logan,R., Bock, T., Trautwein,C., Bleck,J., & Manns,M. "Regulation og gastric epithelial cell growth by Helicobacter pylori evidence for a major role of apoptosis " *Gastroenterology*.1997., 113: 1836-1847.
- 50.- Lee, A., Fox, J., & Hazell, S. "Phatogenicity of Helicobacter pylori a perspective". *Infection and Immunity*.1993., 61: 1601-1608
- 51.- Mobley, H.L.T. "The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration" *Aliment Pharmacol Ther*.10 (Suppl 1): 57-64.
- 52.- Evans, D, J., Jr., D.G. Evans., Takemura, T., Nakano, H., Lampert,H.C., Graham, D.Y., Granger, D.N., & Kietys, P.R: " Characterization of a Helicobacter pylori neutrophil-activating protein" *Infection and IMMUNITY*. 1995., 63: 2213-2220.
- 53.- Mocchia, G., Massorie, A., Burroni, D., Covacci, A., Censini, S. & Rappuoli, R. " The hsp 60 protein of Helicobacter pylori: structure and immune response in patient with gastroduodenale diseases" *Mol. Microbiol*. 1993., 9: 645-652.
- 54.- Ge, Z., Hiratsuka, K. & Taylor, D. E. " Nucleotide sequence and mutational analysis indicate that two Helicobacter pylori genes encode a p-type ATPase and a cation-binding protein associates with copper transport " *Mol. Microbiol*. 1995., 15: 97-106.
- 55.- Anderson ,A., Elliott, D., Lawson, M., Barland, P., Hatcher, V., & Puszkin, E. " Growth and morphological transformations of Helicobacter pylori in broth media " *Journal of Clinical Microbiology*.. 35: 2918-2922.

- 56.- Kueters, J., Gerrits, M., Van Strijp, & Vandenbroucke-Grauls, C. "Cocoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death " *Infection and Immunity*. 1997., 65: 3672-3679.
- 57.- Bode, G., Mauch F., & Malfertheiner, P. " The cocoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability " *Epidemiol Infect.* 1993., 111: 483-490.
- 58.- Queiroz, D.M., Mendes, E.N. & Rocha, G.A. "Indicator médium for isolation of *Campylobacter pylori* " *J. Clin. Microbiol* 1987., 25: 2378-2379.
- 59.- Quintana- Guzmán, E., Schosinsky-Neveermann, K., Arias-Echandi, M.I., Davidovich-Rose, H., "Comparative study of urease tests for *Helicobacter pylori* detection in gastric biopsies" *Rev. Biomed.* 1999., 10: 145.151.
- 60.- Di Silvo Mauricio, Larisch Jimmy, Didildox Miguel, Almaguer Ignacio, Gitler Rina, Dehesa Margarita, Ramírez-Barba, J., " La prueba de aliento como método diagnóstico no invasivo en la infección por *Helicobacter pylori* " *Rev. Gastroenterol Mex.* 1998., 63 (3) : 135-142.
- 61.- A.F. Goddard & R.P.H. Logan. Review article: " Urea breath test for detecting *Helicobacter pylori* " *Aliment Pharmacol Ther* 1997., 11(6) : 641-649.
- 62.- Graham S.K., Graham Y.D., " Therapy " en *Contemporary Diagnosis and Management of Helicobacter pylori- Associated Gastrointestinal Diseases*. Graham S.K., pGraham Y.D., 1a edición .Editorial: Handbooks in Health Care Co. Newtown, Pennsylvania, USA. 1998., Pp: 87-119.
- 63.- <http://www.helico.com>.

- 64.- Richardson CT: Gastric ulcer. In Sleisenger., MH, Fordtran JS. (eds.) "Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, etc. Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1989., Pp 814-879.
- 65.- Remedios curaciones y tratamientos Médicos. Editorial en México por Reader's Digest.1997.,Pp 425-426.
- 66.- Rodríguez-Hernández, H., Sánchez-Anguiano, L.F., Quiñónez,E., "Erradicación de Helicobacter pylori en Úlcera Péptica y Gastritis crónica " Rev. Gastroenterol Mex. 1998., 63(1): 23-27.
- 67.- Dehesa Margarita., Larisch Jimmy., Dibildox Miguel., Vega Beatriz., Di Silvio Mauricio., Rodríguez Leticia., Camorlinga Margarita ., Almaguer Ignacio., Ramírez-Barba,H., Torres Javier. "Comparación de dos esquemas basados en pantoprazol para erradicación de Helicobacter pylori en pacientes con úlcera duodenal activa " Rev. Gastroenterol Mex. 1998., 63 (2): 66-71.
- 68.- Joel G. Hardman., Lu E. Limbird., Perry B.Molino ., Raymond W., Ruddon ., Alfred Goodman Gilman. "Las bases farmacológicas de la terapéutica "Ed. Mc Graw-Hill Interamericana 8ª Edición 1996., (Tomo 1) : Pp 965-974.
- 69.- <http://www.cof.es/scripts/consejo/bot/bot.dll>.
- 70.- Cedric M. Smith, M.d. Alan M. Reynard,Ph .D. "Farmacología " Editorial Médica Panamericana 1993., Pp 772-775 y 808-810.
- 71.- <http://pfarmals.portalfarma.com:8080/farma/scripts/bot.dll>
- 72.- Manuel Litter. "Compendio de Farmacología " Ed. El Ateneo, 9ª Edición 1988., Pp. 698-811.

73.-.- Kathleen Mahan, MS.R ,CDE. Escott-Stump.S., MA, rd. "Nutrición y Dietoterapia, de Krause 9ª Edición, Mc Graw-Hill Interamericana 624-628

74.- <http://medspain.com/ant/n13jun00/propolio.htt>.