



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**EFICACIA DE ERRADICACION DE HELICOBACTER PYLORI CON
TERAPIA CUADRUPLE CONCOMITANTE EN PACIENTES
ADULTOS DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA EN EL
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA
(GASTROENTEROLOGÍA)**

PRESENTA:

DRA. NOEMI GAMBOA PIÑA

ASESOR DE TESIS:

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
ASESOR DE TESIS

DRA. NOEMI GAMBOA PIÑA
TESISTA

ÍNDICE

RESUMEN-----	4
INTRUDUCCIÓN-----	5
ANTECEDENTES-----	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	13
JUSTIFICACIÓN-----	13
HIPÓTESIS-----	15
OBJETIVOS-----	15
METODOLOGÍA-----	16
VARIABLES-----	18
RESULTADOS -----	21
DISCUSIÓN-----	24
CONCLUSIÓN-----	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD-----	26
RECURSOS -----	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES-----	28
BIBLIOGRAFIA-----	29

RESÚMEN

La infección por helicobacter pylori (Hp) afecta a alrededor del 50% de la población mundial, en cualquier grupo etario y desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la úlcera péptica (úlcera duodenal en el 95% y úlcera gástrica 80%)³⁰ y el cáncer gástrico, por lo que un diagnóstico adecuado y un tratamiento eficaz son esenciales en la práctica clínica.¹⁻²

Actualmente se recomienda que el tratamiento de erradicación sea considerado efectivo cuando es capaz de curar la infección por Hp en un porcentaje superior al 90% de los pacientes.³

En los consensos Europeos y Español se estableció la tasa de curación igual o superior al 80% como suficiente. Disponemos actualmente de terapias cuádruples con tasas de curación superiores al 90%, para erradicar HP.

En México no existen estudios que determinen la sensibilidad y resistencia antimicrobiana para erradicar Hp. El objetivo de la terapia de erradicación de HP debería alcanzar un éxito del 100%. Para conseguir este objetivo, todos los tratamientos deben ser optimizados en términos de duración, dosis e intervalos de administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antibióticos.

El objetivo del presente estudio es determinar la eficacia de erradicación de Hp con tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto (amoxicilina, claritromicina, IBP, metronidazol) en población adulta atendida en el departamento de gastroenterología del C.M.N. 20 Noviembre de acuerdo a las recomendaciones de

manejo vigentes. El conocimiento en la respuesta del tratamiento en nuestra población permitirá otorgar un tratamiento eficaz de primera elección.

Material Métodos: estudio observacional, retrospectivo, transversal. Se incluirán los expedientes de adultos mayores de 18 años con infección gástrica por Hp con diagnóstico histopatológico o prueba de aliento positiva.

Las variables incluidas son: curación de infección corroborado por resultado histopatológico o prueba de aliento posterior a 14 días de tratamiento con esquema cuádruple concomitante, frecuencia de falla al tratamiento, abandono y adherencia terapéutica, frecuencia de efectos adversos, frecuencia de lesiones malignas (carcinoma in situ, adenocarcinoma gástrico, MALT), correlación de mejoría de síntomas dispépticos posterior a tratamiento concomitante.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (HP) es una de las infecciones bacterianas crónicas más comunes en los seres humanos, afectando aproximadamente 4,400 millones de personas en todo el mundo. Los informes de tasas de prevalencia de infección varían ampliamente entre regiones geográficas, alcanzando los niveles más altos en países en desarrollo y mostrando una relación bien establecida con estatus socioeconómico y condiciones de higiene. ⁵

El número de personas infectadas ha persistido o incluso incrementado en las últimas tres décadas, debido al crecimiento de la población, la reinfección y el recrudescimiento debido a la erradicación no exitosa. ⁵

Un estado socioeconómico menos favorecido es un factor de riesgo para la infección por Hp porque se asocia más frecuentemente a condiciones de hacinamiento que favorecen la transmisión intrafamiliar. ⁶

También se produce infección iatrogénica mediante endoscopios, reportada con una frecuencia de hasta de 1.1% en individuos previamente no infectados que se someten a estudio endoscópico per oral. ⁷

La evidencia ha demostrado que el tratamiento para erradicar Hp puede reducir los riesgos de dispepsia, gastritis y úlcera péptica. ⁸

En un estudio realizado en Japón, el desarrollo de cáncer gástrico (a lo largo de un seguimiento medio de 7.8 años) se observó en el 2.9% de los pacientes con úlcera péptica, dispepsia o hiperplasia gástrica con infección por Hp, mientras que no se detectaron casos en pacientes no infectados con estas condiciones. ⁹

Sobre la base de pruebas convincentes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado H. pylori como un carcinógeno del grupo 1 que lleva a adenocarcinoma gástrico (ACG). ^{10, 11} Además de Japón, las áreas con mayor incidencia de carcinoma gástrico atribuible a esta infección incluye Oriente Medio, el sudeste de Asia, el Mediterráneo, Europa del Este, América Central y América del Sur. Inmigrantes que crecieron en regiones del mundo con una alta incidencia de infección por Hp (por ejemplo, Europa del Este y Asia Oriental) y que ahora residen en los Estados Unidos o Europa occidental también tienen un mayor riesgo de cáncer gástrico. ¹²

El Hp está relacionado a linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (Maltoma).¹³ También se ha relacionado con enfermedad arterial coronaria, probablemente refleja factores de riesgo compartidos, como la pobreza y la nutrición sub óptima. La anemia inexplicable por deficiencia de hierro¹⁴ y trombocitopenia inmune¹⁵ se han asociado con infección por HP; aunque la patogenia no es bien entendida, reportes de tratamiento exitoso de la infección por Hp conducen a un aumento en el nivel de hemoglobina o un mayor recuento de plaquetas, lo que sugieren relación causal.

La detección de Hp se realiza en los siguientes casos: enfermedad de úlcera péptica activa o antecedente, MALTOMA de bajo grado, antecedente de resección endoscópica de cáncer gástrico temprano, dispepsia no investigada. Las pruebas diagnósticas no invasivas se realizan en pacientes <60 años de edad sin datos de alarma (por ejemplo; pérdida de peso, dolor abdominal severo, disfagia, vómitos, hemorragia gastrointestinal y otros); la esofagogastroduodenoscopia (EGD) se recomienda en pacientes ≥60 años de edad o con síntomas de alarma, consumo crónico de AINE o aspirina, anemia por deficiencia de hierro sin explicación después de una evaluación exhaustiva para otras causas, trombocitopenia inmune en adultos y para comprobar erradicación de Hp. Las pruebas deben realizarse ≥ 30 días después de la finalización de tratamiento y suspender la toma de IBP. ^{16 17 18}

La evidencia para apoyar los beneficios del tratamiento de infección por Hp por los cuales se recomienda el cribado, deriva de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales. Una revisión de Cochrane de ECA's demostró que la

erradicación de Hp disminuye la incidencia de úlcera duodenal (en 34 ensayos) o gástrica (en 12 ensayos) comparado con los que no recibieron ningún tratamiento.¹⁹

En Japón la prevalencia de infección y muertes por cáncer gástrico disminuyó después de que se instauró el programa de detección y erradicación de Hp en 2013,²⁰

²¹ el número de muertes por cáncer gástrico disminuyó de 50,000 a 45,000 por año.

²¹

Choi IJ et al, en 2018 realizaron un estudio observacional en Hong Kong, mostró una incidencia significativamente menor de cáncer gástrico en pacientes mayores de 60 años que habían recibido tratamiento para erradicar infección por Hp que el número esperado de casos en la población general.²² En un estudio aleatorizado, doble ciego, ensayo controlado con placebo en Corea del Sur, pacientes con cáncer gástrico precoz que recibieron tratamiento para la infección por Hp tuvieron tasas más bajas de cáncer gástrico metacrónico después de una mediana de 5.9 años que los que recibieron placebo.²³

Los ensayos aleatorios han demostrado que la detección y tratamiento de la infección por Hp en personas que están tomando AINEs a largo plazo, la terapia reduce el riesgo de enfermedad de úlcera péptica.²⁴

Aunque los datos de los ECA's no han mostrado beneficios similares confirmados en personas que toman aspirina en dosis bajas, datos observacionales muestran un mayor riesgo de sangrado del tracto gastrointestinal superior entre los usuarios de aspirina que tienen infección por Hp que entre aquellos que no la tienen.¹²

ANTECEDENTES

H. pylori es la infección bacteriana crónica más común en humanos, se ha demostrado en todo el mundo y en individuos de todas las edades. ¹ La infección por Hp afecta a alrededor del 50% de la población mundial y desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la úlcera péptica y el cáncer gástrico, por lo que un diagnóstico adecuado y un tratamiento eficaz son esenciales en la práctica clínica. ² La prevalencia varía dependiendo de factores socioeconómicos que inciden directamente en las condiciones sanitarias de las diversas comunidades. ¹² Se han organizado hasta el momento diversas Conferencias de Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por este microorganismo en América, Europa y Asia. ³

En los últimos años, se ha documentado una disminución en la efectividad de los esquemas de erradicación recomendados en los consensos internacionales. Esto se atribuye en parte, a un incremento en la resistencia a antibióticos utilizados de manera indiscriminada. ³

Actualmente se recomienda que un tratamiento erradicador sea considerado efectivo cuando sea capaz de curar la infección por Hp en un porcentaje próximo o preferiblemente superior al 90% de los pacientes. ³

Los patrones de resistencia a los antibióticos son variables en cada país. Esta resistencia depende entre otros factores, de la cepa bacteriana, desarrollo de mutaciones, la utilización de esquemas de erradicación inadecuados y de una falta de adherencia al mismo. La resistencia a los antibióticos se relaciona con mutaciones puntuales en distintos genes, lo que evoluciona a lo largo de los años.

Un apego inadecuado al esquema prescrito lleva a concentraciones subóptimas en la mucosa in vivo, y es considerado otro factor asociado al desarrollo de resistencia antimicrobiana. ³

La selección de un esquema determinado debe tomar en cuenta la prevalencia de la infección, resistencia local a antibióticos, costos, disponibilidad de los fármacos, pruebas para diagnóstico y corroborar erradicación, tratamientos recibidos previamente, alergias e intolerancia a medicamentos.

No se recomienda la terapia triple clásica (IBP, claritromicina y amoxicilina) cuando la tasa de resistencia claritromicina es > 15%, dado que por encima de este umbral las cifras de erradicación son inaceptablemente bajas. ³

F. Sierra y J.D Forero en 2014 realizaron una revisión sistemática, incluyeron 43 ensayos clínicos (n = 8,123), con terapias triples, cuádruples y secuenciales, de primera y segunda línea. **Las tasas de erradicación de la terapia triple estándar fueron inaceptables ($\leq 80\%$)** en países donde Hp presenta alta resistencia a claritromicina y metronidazol. ²⁵

La eficacia de las terapias cuádruples sin bismuto dependerá de la tasa de cepas de Hp resistentes a la vez a claritromicina y a metronidazol (resistencia dual o doble). El tratamiento concomitante es el cuádruple más efectivo en situaciones de alta resistencia. ³ Gisper y Calvet en 2012 realizaron un meta análisis donde comparaban terapia concomitante (481 pacientes) y terapia triple estándar (503 pacientes), el porcentaje de erradicación fue **90% versus 78%, respectivamente**. Con un OR de 2.36 (IC 95%, 1.67 - 3.34). La tasa de curación es mayor en

tratamientos de 7-10 días versus 3-5 días. El tratamiento cuádruple (concomitante) sin bismuto es un tratamiento eficaz, seguro, y una alternativa bien tolerada a la terapia triple la cual ha disminuido su eficacia por la resistencia a la claritromicina.²⁶

Cuadrado y Salcines 2015 compararon la tasa de erradicación de la terapia híbrida (20 mg de omeprazol dos veces al día y 1 g de amoxicilina dos veces diariamente durante 10 días, agregando 500 mg de claritromicina dos veces al día y 500 mg de metronidazol cada 8 horas durante los últimos 5 días; OA-OACM) con un régimen concomitante de 10 días que consiste en tomar los cuatro medicamentos dos veces al día cada día (incluidos 500 mg de metronidazol cada 12 h; OACM). Un brazo de 10 días con triple terapia estándar (OAC; 20 mg de omeprazol / 12 h, 1 g de amoxicilina / 12 h y 500 mg de claritromicina / 12 h). Este estudio incluyó 300 pacientes consecutivos asignados al azar (1: 2: 2) en uno de los tres regímenes: (i) OAC (60); (ii) OA-OACM (120); y (iii) OACM (120). Se confirmó la erradicación mediante una prueba de aliento con urea [¹³C] al menos 4 semanas después del final del tratamiento. Los eventos adversos y el cumplimiento fueron evaluados. Las tasas de curación de ITT fueron: OAC, 70.0% (42/60) (95% CI: 58.3–81.7); OA-OACM, 90.8% (109/120) (IC 95%: 85.6–96.0); y OACM, 90.0% (107/119) (IC 95%: 84.6–95.4). Los tratamientos cuádruples sin bismuto mejoraron significativamente la tasa de erradicación en comparación con la OAC (P 0.01). La frecuencia de eventos adversos en los dos brazos cuádruples (OACM, 65.8%; OA-OACM, 68.6%; OAC, 46.6%; P <0.05) no mostraron diferencias significativas. Como conclusión los regímenes híbridos y concomitantes en este estudio mostraron una buena tasa de erradicación contra la infección por H. pylori con un perfil de seguridad aceptable.²⁷

Molinda et al. 2015 compararon la eficacia y seguridad de la terapia triple y concomitante sin bismuto, un estudio prospectivo multicéntrico en 16 centros españoles. Se incluyeron 777 pacientes consecutivos. Los primeros 402 pacientes recibieron una terapia OPT-TRI [esomeprazol (40 mg b.d.), amoxicilina (1 g b.d) y claritromicina (500 mg b.d) durante 14 días] y en los últimos 375 pacientes recibieron tratamiento **OPT-CON** [terapia OPT-TRI más metronidazol (500 mg b.d)]. La terapia OPT-CON logró tasas de erradicación significativamente más altas en el protocolo [82.3% (IC 95% 78-86%) vs. 93.8% (IC 91-96%), (P <0.001) e ITT [81,3% (78–86%) vs. 90,4% (87–93%), p <0,001]. Los eventos adversos (97% leve / moderado) fueron significativamente más frecuentes con la terapia OPT-CON (39% vs. 47%, P 0.016). Pero el cumplimiento total con la terapia fue similar entre los grupos (94% vs. 92%, P 0.4). La terapia OPTCON fue el único predictor significativo de erradicación exitosa (OR 2.24; IC del 95%: 1.48-3.51, P <0.001). La terapia empírica con OPT-CON logró tasas de curación significativamente más altas (> 90%) en comparación con la terapia con OPT-TRI. La adición de metronidazol a la terapia OPT-TRI aumentó las tasas de erradicación en 10%, lo que resulta en efectos adversos más leves, pero sin ocasionar falla en el cumplimiento con la terapia. ²⁸

Chen et al. En 2018 realizaron una revisión sistemática, recolectaron ECA'S que comparaban eficacia de terapia concomitante y terapia triple administrada durante 5 a 14 días, en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con infección por Hp publicados desde 1990 hasta enero de 2018. Veintitrés ECA's con 3,305 pacientes en el grupo terapia concomitante y 3,327 pacientes en el grupo de terapia triple fueron elegibles. En general, la terapia concomitante fue superior a la terapia

triple con un RR 1.15 (IC 95%: 1.09–1.21); $p < 0.001$; la terapia concomitante de 5 días fue superior a la terapia triple de 5 días RR 1.30 (IC del 95%: 1.04-1.62, $P < 0.02$), la terapia concomitante de 5 o 7 días fue superior a la triple terapia de 7 días RR 1.16 (IC 95% 1.2-1.21, $p < 0.001$), y 5 ó 7, ó 10 ó 14 días la terapia concomitante fue superior a la terapia triple de 10 días RR 1.15 (IC del 95%: 1.08-1.23 $p < 0.001$).

29

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México desconocemos la eficacia de erradicación de la terapia cuádruple, los estudios realizados en población mexicana han analizado eficacia de terapia triple, falla al tratamiento y resistencia a claritromicina. Actualmente la tendencia de terapias de erradicación a nivel mundial por las resistencias a claritromicina prefieren esquemas cuádruples que han demostrada eficacia de erradicación mayor al 90% con o sin bismuto.

JUSTIFICACIÓN

En el consenso mexicano no recomienda el esquema triple con IBP, amoxicilina y claritromicina en regiones con tasas de resistencia a claritromicina iguales o superiores al 15%³⁰ por lo que se debe indicar esquemas cuádruples con o sin bismuto, que han demostrado ser eficaz a nivel mundial.

Existen dos opciones de primera línea en terapia cuádruple con duración de 10-14 días: a) Con subcitrato de bismuto, IBP, tetraciclina y metronidazol b) Sin bismuto (terapia concomitante): IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol. Existe poca disponibilidad de subcitrato de bismuto y tetraciclina a nivel institucional, por lo que la opción viable es utilizar terapia concomitante con IBP, amoxicilina, claritromicina

y metronidazol. Los efectos adversos de terapia triple y cuádruple son similares y no condicionan un pobre apego al mismo. En México la eficacia de tratamiento cuádruples con o sin bismuto aún no ha sido reportada, es necesario determinar la eficacia de erradicación así como la frecuencia de eventos adversos, el apego o abandono del tratamiento, para poder instaurar estrategias eficientes en la implementación de todos los niveles de atención y las indicaciones de tratamiento.

Hp está considerado de acuerdo a la OMS como carcinógeno del grupo 1 para ACG y es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de MALT, aunque el ACG es multifactorial, es claro que la inflamación crónica asociada a Hp y la subsecuente progresión a lesiones premalignas (atrofia, metaplasia intestinal y displasia) es fundamental para el desarrollo de ACG. La expresión de la citotoxina CagA codifica para una proteína antigénica, que induce inestabilidad genética, activación de protooncogenes y alteraciones en el microbioma gástrico, de acuerdo a los estudios epidemiológicos se ha demostrado la fuerte correlación de Hp y ACG, reportándose hasta 6 veces incremento del riesgo de ACG en pacientes infectados por HP. La agencia internacional para la investigación del cáncer estima que el 36 y 47% de todos los ACG en países desarrollados y en vías de desarrollo (respectivamente) son únicamente atribuibles a la infección por Hp. Esto representa casi 350, 000 ACG por año en todo el mundo. En el 2008 de los 12.7 millones de nuevos casos de ACG más del 16% fueron atribuidos a infección por HP.³¹ Y ya que en México no se determinan las cepas que expresan CaGA, y actualmente solo se realiza en protocolos de investigación mediante biología molecular, no es practico a nivel de estrategias eficientes de salud, debemos erradicar a todos los pacientes

con infección por HP, por la alta incidencia de ACG en nuestro país y debido a las resistencias reportadas al tratamiento triple la erradicación debe realizarse con terapia cuádruple.

Con este trabajo se obtendrán datos reales de la eficacia de erradicación y seguridad de la terapia concomitante en población mexicana, donde no se han descrito estudios de esta índole. Aportando así, datos concretos. Lo que conllevaría a elegir adecuadamente la primera línea de tratamiento, evitando complicaciones de la infección persistente por HP, disminuyendo costos para el paciente y la institución de las complicaciones y de la administración de una segunda terapia de rescate y mejorando su calidad de vida.

HIPÓTESIS

El presente trabajo es un estudio observacional, por lo que no requiere de elaboración de hipótesis.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la eficacia de erradicación de helicobacter pylori en población adulta atendida en el departamento de gastroenterología del C.M.N 20 Noviembre que recibió tratamiento concomitante sin bismuto (amoxicilina, claritromicina, IBP, metronidazol).

Objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia de erradicación de H. pylori con esquema de tratamiento cuádruple concomitante (amoxicilina, claritromicina, IBP, metronidazol).
2. Frecuencia de falla al tratamiento concomitante.
3. Determinar la frecuencia de eventos adversos al tratamiento
4. Frecuencia de abandono y adherencia al tratamiento cuádruple.
5. Frecuencia de cáncer in situ, ACG y MALTOMA.
6. Describir antecedente y falla de tratamiento de erradicación distinto al concomitante previo a la administración de terapia cuádruple concomitante sin bismuto.
7. Correlación de mejoría de los síntomas dispépticos posterior al tratamiento de erradicación. .

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: observacional, retrospectivo, transversal.

Técnicas y procedimientos empleados: Se incluirán los expedientes de los pacientes con infección por Hp diagnosticada por estudio histopatológico mediante biopsias obtenidas por panendoscopia o prueba de aliento con urea marcada. Las variables a determinar son: tratamiento erradicador con terapia concomitante, edad, sexo, frecuencia de erradicación de la infección, frecuencia de eventos adversos, frecuencia de abandono y apego a tratamiento, frecuencia de pacientes que recibieron tratamiento de erradicación previo a recibir esquema cuádruple,

correlación de mejoría de síntomas dispépticos posterior a tratamiento concomitante.

Procesamiento y análisis estadístico: La información se recopilara en Excel para Windows 10. Y se analizara en SPSS versión 20.

Se determinara frecuencias, desviación estándar, prueba de chi cuadrada para variables cualitativas. Se tomara como significativa una $p < 0.05$. Y se determinará correlación de Spearman en las variables con diferencia significativa.

Población de estudio: Pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años atendidos en la consulta externa de gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E. Con diagnóstico de infección por *H. pylori* por biopsia o por prueba de aliento con urea marcada

Universo de trabajo: Pacientes atendidos en la consulta externa de gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E.

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico o por prueba de aliento marcada con urea positiva para infección por *Hp*.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento concomitante para erradicación durante 14 días.
- Pacientes que tengan prueba histológica o de aliento para determinar erradicación posterior al termino de tratamiento concomitante

Criterios de exclusión:

- Paciente sin prueba diagnóstica de erradicación posterior a tratamiento, biopsia gástrica o prueba de aliento.
- Pacientes que no hayan completado 14 días de tratamiento (abandono, defunción).
- Pacientes con alergia comprobada a cualquiera de los componentes del esquema cuádruple

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no tengan registro del resultado de la prueba de final de tratamiento (biopsia o prueba de aliento marcada con urea durante el desarrollo del protocolo)

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
Sexo	Condición de hombre o mujer	Cualitativa, dicotómica.	Masculino, femenino
Edad	Tiempo transcurrido del nacimiento a la fecha actual.	Cuantitativa, continúa.	Años
Infección por <i>Helicobacter pylori</i> positiva	Colonización por <i>H. pylori</i> en el ser humano que induce un proceso inflamatorio en la mucosa gástrica, visualización de HP por tinción con HE o detección por prueba de aliento con urea marcada	Cualitativa, dicotómica	Presente ausente

Infección por <i>Helicobacter pylori</i> positiva en prueba no invasiva (prueba de aliento)	Prueba de aliento con urea marcada para detección de HP	Cuantitativa, dicotómica	Positiva Negativa
Infección por <i>Helicobacter pylori</i> positiva en Pruebas invasivas (Histología)	Panendoscopia con toma de biopsias gástricas de acuerdo al protocolo de Sídney para diagnóstico de HP y análisis histopatológico y visualización directa de HP con tinción HE	Cualitativa	Presencia o ausencia de bacilo Gram negativo
Esofagogastro-duodenoscopia	Examen que utiliza un endoscopio para visualizar esófago, estómago y duodeno. El cual puede ser diagnóstico o permitir intervenciones terapéuticas	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
Efectos adversos	Cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento.	Cualitativa	Presente Ausente
Tratamiento cuádruple concomitante	Esquema de erradicación de infección por HP que contiene IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol	Cualitativa	Presente Ausente
Tratamiento de erradicación de primera línea triple.	Primer tratamiento utilizado para erradicar la infección por HP; Esquema triple con claritromicina, régimen triple con levofloxacino, cuádruple con bismuto, cuádruple concomitante sin bismuto	Cualitativa	Si /no

Infección persistente	Falla a un tratamiento de primera línea	Cualitativa	Presente Ausente
Curación de infección	Confirmación de erradicación de HP, mediante prueba invasiva o no invasiva	Cualitativa	Si/no
Adherencia al tratamiento concomitante	De acuerdo a la OMS se define como cumplimiento del mismo; en términos de duración, dosis e intervalo de administración del tratamiento farmacológico de acuerdo al programa prescrito.	Cualitativa	Si/no
Abandono de tratamiento concomitante	Incumplimiento terapéutico y suspensión del mismo antes de completar la duración del mismo	Cualitativa	Si/no
Lesiones malignas	Neoplasias gástricas malignas (Cáncer in situ, Adenocarcinoma gástrico, MALTOMA).	Cualitativa	Si/no
Mejoría de los síntomas	Resolución de los síntomas dispépticos posterior a finalizar tratamiento.	Cualitativa	Si/no

Abreviaturas:

IBP- Inhibidor de la bomba de protones, Hp- Helicobacter pylori, MALT- Linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica, AINES- Anti inflamatorios no esteroideos, ECA- Ensayo clínico aleatorizado, IC- Intervalo de confianza, EGD-

Esofagogastroduodenoscopia, OMS- Organización Mundial de la Salud, ITT- Intención a tratar, ACG- adenocarcinoma gástrico, HE- Hematoxilina-eosina, OR- Odds ratio.

RESULTADOS

Tabla 1. Efectos adversos relacionados al tratamiento concomitante.

EFECTOS ADVERSOS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	36	100.0	100.0	100.0

Tabla 2. Adherencia al tratamiento concomitante en pacientes con infección por Helicobacter Pylori.

ADHERENCIA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	35	97.2	97.2	97.2
	NO	1	2.8	2.8	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Gráfico 1.

ERRADIACION HP CON TX. CUADRUPLE CONCOMITANTE

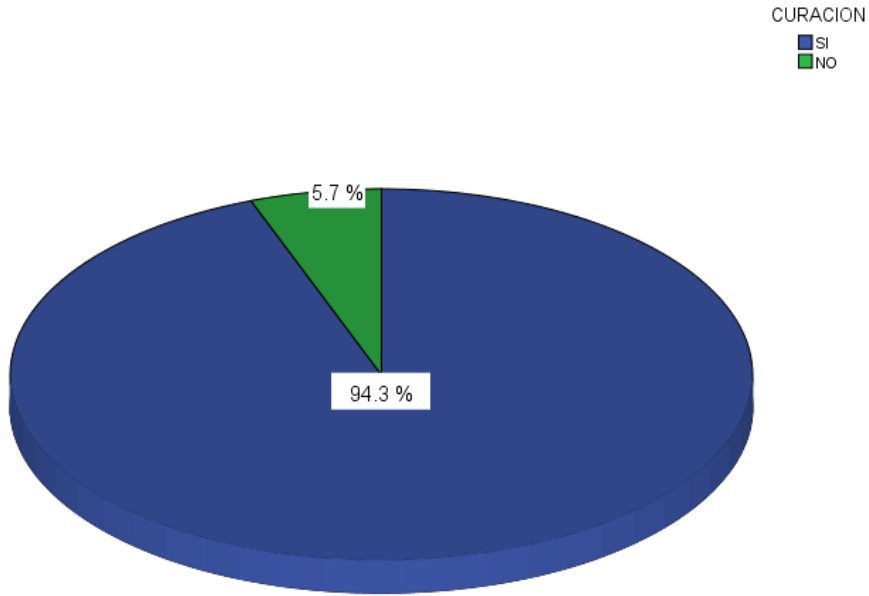


Grafico 2.

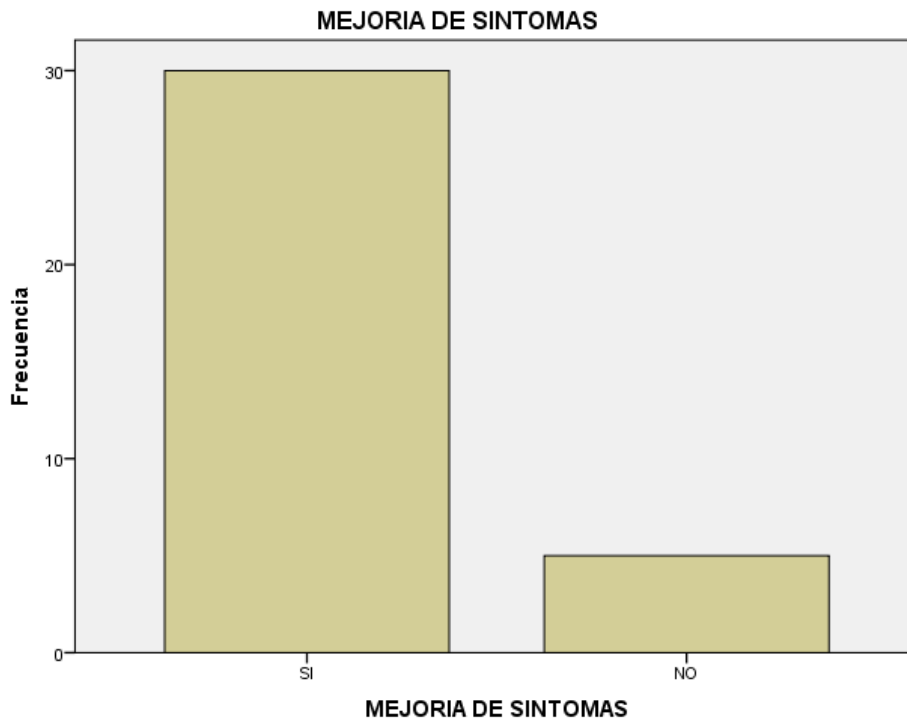
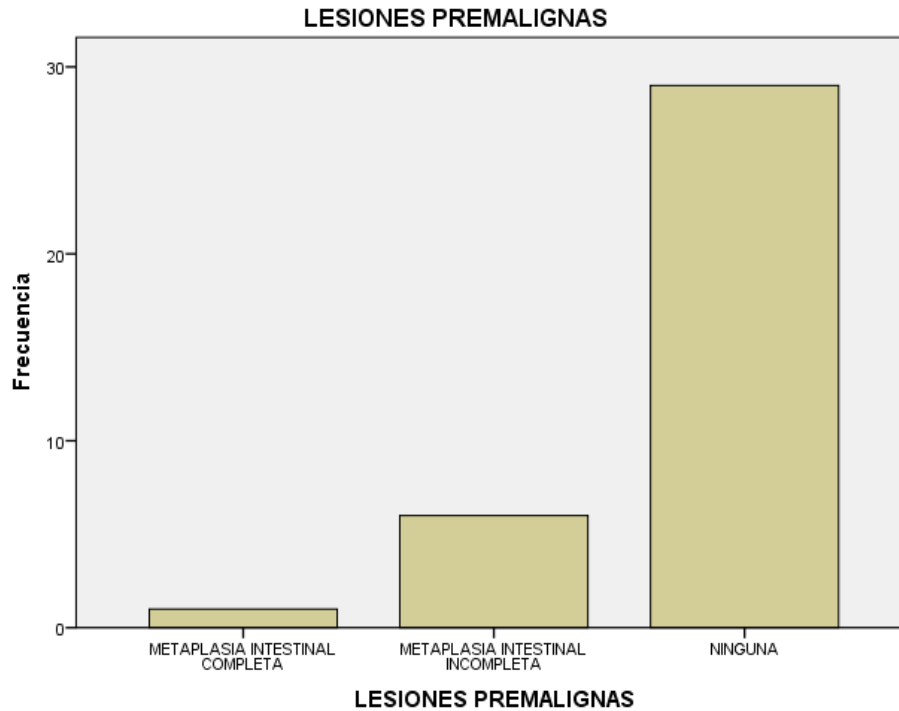


Grafico 3.



Obtuvimos una población total de estudio de 36 pacientes con diagnóstico establecido de infección por helicobacter pylori, de los cuales la edad promedio fue 53.97 ± 13.22 . El 72.2 % (n=26) fueron mujeres y el 27.8 % (n=10) hombres. En esta muestra y por disponibilidad del recurso solo un paciente se diagnosticó con prueba de aliento y el 97.2% por histología. La adherencia al tratamiento fue del 97.2% (n=35), solo hubo un paciente que olvido algunas tomas del tratamiento (Tabla 2). Solo un paciente abandono el esquema de 14 días. En lesiones histológicas asociadas solo un paciente presento linfoma B; 16.7% (n=6) presento metaplasia intestinal incompleta y un paciente metaplasia intestinal completa (Gráfica 3). El 83.3% (n= 30) presento mejoría sintomática y solo un 13.9% (n=13.9) sin mejoría (Gráfica 2). Solo dos pacientes con falla al tratamiento (Gráfica 1).

Ningún paciente presentó efectos adversos relacionados al tratamiento concomitante (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Existen avances importantes en el tratamiento y diagnóstico de la infección por *Helicobacter Pylori*, la creciente evidencia disponible han justificado las modificaciones en las guías de manejo recientes (American College of gastroenterology, asociación Mexicana de gastroenterología, IV conferencia Española de consenso sobre el tratamiento por HP, entre otras). La alta tasa de prevalencia de infección por Hp en México y a nivel mundial así como el papel en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la úlcera péptica y el cáncer gástrico, obligan a tener un rendimiento alto al utilizar las estrategias diagnósticas disponibles y un tratamiento eficaz exigiendo tasas de curaciones por arriba del 90%.²

En nuestro medio encontramos que el tratamiento concomitante es una opción eficaz y segura como primera línea de erradicación de HP, con un porcentaje de curación mayor al mostrado en las diferentes publicaciones a nivel internacional. Molinda et al. 2015 comparó la tasa de erradicación de HP evaluando terapia triple (IBP, amoxicilina y claritromicina) vs terapia concomitante, logrando tasas de erradicación significativamente más altas en el protocolo con terapia concomitante (82.3% vs 93.8%). Los eventos adversos fueron significativamente más frecuentes con la terapia concomitante (39% vs. 47%, P 0.016). Pero el cumplimiento total con la terapia fue similar entre los grupos de terapia triple y concomitante (94% vs. 92%, P 0.4 respectivamente). La adición de metronidazol a la terapia triple aumenta las

tasas de erradicación en 10%, lo que resulta en efectos adversos más leves, pero sin ocasionar falla en el cumplimiento con la terapia.²⁸ Lo cual se observó en nuestra población estudiada una adherencia y apego al tratamiento del 97.2% (n=35).

La erradicación de HP reduce la respuesta inflamatoria y cuando el tratamiento es oportuno disminuye el riesgo de progresión de las lesiones premalignas (gastritis atrófica, metaplasia intestinal sobre todo de tipo incompleta) por tanto es un aspecto fundamental en estrategias de prevención primaria en el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, sobre todo si se erradica cuando existen lesiones premalignas en etapa temprana.^{32 33} Aunque en este protocolo no fue incluido como objetivo de estudio la progresión de lesiones premalignas en pacientes que reciben tratamiento de erradicación es imprescindible que se continúe el seguimiento de pacientes que presentaron lesiones premalignas en el estudio histopatológico para evaluar progresión a lesiones malignas.

Se requieren más estudios prospectivos en población mexicana que comprueben la eficacia de erradicación de HP con tratamiento concomitante y comparando contra tratamiento cuádruple con bismuto. Las limitaciones del presente estudio son el tamaño pequeño de la muestra, no se realizó comparación contra terapia con bismuto que actualmente es la recomendada como primera línea en las guías del colegio americano de gastroenterología. Pero en nuestro medio se tiene acceso limitado al uso de tetraciclina, subsalicilato y subcitrato de bismuto, lo cual representa un obstáculo para desarrollar adecuados estudios de comparación.³⁴

CONCLUSIÓN

El tratamiento concomitante mostró una adecuada eficacia y seguridad de erradicación con buena adherencia, sin efectos adversos asociados a pesar de que incluye cuatro fármacos. Es una alternativa segura cuando no se cuenta con acceso a terapia cuádruple con bismuto.

La lesión pre-maligna que más se observó fue metaplasia intestinal incompleta, por lo cual es imprescindible continuar seguimiento a largo plazo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

1. De acuerdo con los artículos 16, 17 y 23 del capítulo I, Título segundo: de los aspectos éticos de la Investigación en seres humanos, del reglamento de la Ley general de Salud en materia de investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del consentimiento informado.

2. Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud. Las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y

Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

3. Los datos recabados se mantendrán de manera confidencial, solo el personal autorizado de la Coordinación de Investigación del CMN “20 de Noviembre” podrá tener acceso a la información.

- Consideraciones de bioseguridad:
 - Los procedimientos no alteran el procedimiento médico de diagnóstico o tratamiento del paciente que se haría de rutina, y están basados en la mejor práctica clínica.

RECURSOS

Todos los recursos humanos y materiales serán proporcionados por el servicio de Gastroenterología del CMN 20 de Noviembre.

Recursos humanos:

- Médico residente del tercer año de gastroenterología del CMN 20 de Noviembre: Dra. Noemi Gamboa Piña, investigador asociado.
- Profesor Investigador principal: Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez, profesor titular del Curso de Gastroenterología.

Recursos materiales:

- Expedientes físicos y/o electrónicos de los pacientes seleccionados conforme a los criterios de inclusión
-
- Software especializado: SPSS

- Computadora con sistema de administración hospitalaria (SIAH) y conexión a internet
- Impresoras

Recursos financieros:

- No amerita recursos financieros.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Noviembre 2019
Elaboración de proyecto.					
Aprobación de proyecto					
Recolección de datos.					
Análisis de resultados					
Conclusión y presentación de resultados					
Presentación congreso semana nacional gastroenterología 2019					
Ingresar a comité editorial de revista indexada para publicación					

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. David r cave, md, Transmission and Epidemiology of Helicobacter pylori. The American Journal of Medicine. May 20, 1996; 100(100): 12S-185.
2. Pounder, R.E. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9(Suppl 2:33-9): 2:33-9.
3. Gisbert, J.P. IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. Gastroenterol Hepatol. 2016; 39(10): 697-721.
4. Gisbert, J.P, Calvet, X. Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2011; 34 (34): 604–617.
5. Hooi, J.K.Y, lai, W.Y, Ng, W.K. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology.2017 Aug; 153 (2): 420-429.
6. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(Suppl 2):33–39.
7. Langenberg W, Rauws EA, Oudbier JH, Tytgat GN. Patient-to-patient transmission of Campylobacter pylori infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy Infect Dis 1990; 161: 507-11.
8. Moayyedi P. The health economics of Helicobacter pylori infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21: 347-61.

9. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
10. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
11. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.
12. Caren, G, Solomon, M.D. *Helicobacter pylori* Infection. *The New England journal of medicine*. March 21, 2019; 378(12): 1158-65.
13. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
14. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 453-9.
15. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Keshtkar-Jahromi M, Esfahani FS. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. *Am J Hematol* 2008; 83: 376-8.
16. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-39.
17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.

18. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. Houston Consensus Conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(7): 992-1002.e6.
19. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003840.
20. Hiroi S, Sugano K, Tanaka S, Kawakami K. Impact of health insurance coverage for *Helicobacter pylori* gastritis on the trends in eradication therapy in Japan: retrospective observational study and simulation study based on real-world data. *BMJ Open* 2017; 7(7): e015855.
21. Tsuda M, Asaka M, Kato M, et al. Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan. *Helicobacter* 2017; 22(5): e12415.
22. Leung WK, Wong IOL, Cheung KS, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on incidence of gastric cancer in older individuals. *Gastroenterology* 2018; 155: 67-75.
23. Choi IJ, Kook M-C, Kim Y-I, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1085-95.
24. Leung Ki EL, Chan FK. *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use: eradication, acid reducing therapy, or both? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 831-6.

25. Sierra, F, Forero, J.D, Rey, M. Tratamiento ideal del Helicobacter pylori: una revisión sistemática. *Revista de Gastroenterología de México*.2014; 79(1): 28-49.
26. Gisbert, J.P, Calvet, X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2012; 5: 23-34.
27. Cuadrado, A, Salcines, J, Diaz , A. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against Helicobacter pylori: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 70 (8): 2376-2381.
28. Molina, J, Lucendo, A, Angueira, T. Optimised empiric triple and concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(6): 581-589.
29. Chen, M, Chen, C. Systematic Review with Meta-Analysis: Concomitant Therapy vs Triple Therapy for the First-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2018; 113(10): 1444-1457.
30. Bosques, F.J, Remes, J.M, González, M.S. IV Consenso Mexicano sobre Helicobacter pylori. *Revista de Gastroenterología de México*.2018; 83(3): 325-341.
31. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:607.
32. Romero-Gallo J, Harris E, Krishna U, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastric carcinogenesis. *Lab Invest*. 2008; 88:328-36.

33. Graham D, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut*. 2005; 54:735-8.

34. William D. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology* 2017; 112: 212-238.