

**UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**LICENCIATURA EN MEDICINA**

Comparación de la triple terapia convencional con la terapia secuencial, en infecciones por *Helicobacter pylori*. Estudio realizado en un centro de gastroenterología privado en Guatemala, marzo 2015.

**TESIS DE GRADO**

**HUGO SEBASTIAN DE MARINO HERRERA**  
CARNET 20353-08

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, ABRIL DE 2015  
CAMPUS CENTRAL

**UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
LICENCIATURA EN MEDICINA

Comparación de la triple terapia convencional con la terapia secuencial, en infecciones por *Helicobacter pylori*. Estudio realizado en un centro de gastroenterología privado en Guatemala, marzo 2015.

TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD

POR

**HUGO SEBASTIAN DE MARINO HERRERA**

PREVIO A CONFERÍRSELE

EL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADO

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, ABRIL DE 2015  
CAMPUS CENTRAL

## **AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR**

RECTOR: P. EDUARDO VALDES BARRIA, S. J.  
VICERRECTORA ACADÉMICA: DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO  
VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN: DR. CARLOS RAFAEL CABARRÚS PELLECCER, S. J.  
VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA: P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.  
VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS  
SECRETARIA GENERAL: LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

## **AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

DECANO: DR. CLAUDIO AMANDO RAMÍREZ RODRIGUEZ  
VICEDECANO: MGTR. GUSTAVO ADOLFO ESTRADA GALINDO  
SECRETARIO: DR. CLAUDIO AMANDO RAMÍREZ RODRIGUEZ  
DIRECTOR DE CARRERA: MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

## **NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN**

LIC. PEDRO JORGE VINICIO MENDEZ JEREZ

## **TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN**

MGTR. MA. TERESA GUADALUPE SOTELO GUZMAN DE AGUILAR  
LIC. JOHANNA DEL ROSARIO MELENDEZ MOLLINADO  
LIC. SAMUEL ALEJANDRO JOVEL BANEGAS



Universidad  
Rafael Landívar  
Tradición Jesuita en Guatemala

Facultad de Ciencias de la Salud  
Departamento de Medicina  
Comité de Tesis

**VISTO BUENO INFORME FINAL DE TESIS  
ASESOR DE INVESTIGACION**

Guatemala, 10 de abril de 2015

Comité de Tesis  
Departamento de Medicina  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me place informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado: **COMPARACIÓN DE LA TRIPLE TERAPIA CONVENCIONAL CON LA TERAPIA SECUENCIAL EN INFECCIONES POR *HELICOBACTER PYLORI***, del estudiante **HUGO SEBASTIAN DE MARINO HERRERA** con **N° 2035308**, el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,

GASTRO, S.A.  
Dr. Pedro Vinicio Méndez  
Colegiado No. 7782

*Dr. Pedro Vinicio Méndez Jerez*  
Tutor de Investigación  
(Firma y sello profesional)

- Archivo
- Gestor Académico de FCS



Universidad  
Rafael Landívar  
Tradición Jesuita en Guatemala

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
No. 09309-2015

### Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado del estudiante HUGO SEBASTIAN DE MARINO HERRERA, Carnet 20353-08 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09246-2015 de fecha 27 de abril de 2015, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

Comparación de la triple terapia convencional con la terapia secuencial, en infecciones por *Helicobacter pylori*. Estudio realizado en un centro de gastroenterología privado en Guatemala, marzo 2015.

Previo a conferírsele el título de MÉDICO Y CIRUJANO en el grado académico de LICENCIADO.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 29 días del mes de abril del año 2015.



MGTR. GUSTAVO ADOLFO ESTRADA CALINDO, VICEDECANO  
CIENCIAS DE LA SALUD  
Universidad Rafael Landívar

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** En Guatemala existe un alta prevalencia de infección por *helicobacter pylori* (*H.pylori*) y enfermedades asociadas, por lo que se ha tomado como mayor importancia la curación efectiva para disminuir y eliminar futuras complicaciones por dicha infección. En recientes estudio se ha evidenciado un amplio espectro de tasas de resistencia en diferentes regiones por lo que se toma como importante elaborar estudios en cada región para evidenciar resultado de tasas de erradicación con las terapias estandarizadas para la erradicación de *H.pylori*, para concluir con la terapia óptima para la región de Guatemala. **OBJETIVOS:** Los objetivos del estudio fue proporcionar datos sobre la tasa de erradicación utilizando la triple terapia convencional (TTC) y comprara los resultados con la tasa de erradicación de la terapia secuencial (TS) en pacientes que consulten a la unidad de Gastroenterología con infección por *H.pylori* vírgenes a tratamiento para erradicación de *H.pylori*. En paralelo se investigó las características personales y factores de riesgo de los pacientes. **METODOLÓGIA:** Se realizó un estudio cuantitativo longitudinal prospectivo analítico experimental en la unidad de Gastroenterología de Gastro S.A en el que se solo se ingresó a pacientes mayor de 18 años que se les diagnostico infección por *H.pylori* por medio de biopsia. Se asignó aleatoriamente a los pacientes en dos grupos de estudio. Un grupo de recibió terapia convencional por 14 días (TTC; n=94) y el segundo la terapia secuencial por 10 días (TS; n=95). Se lleve un seguimiento estricto con direcciones apropiadas para ambos esquemas. Al finalizar el tratamiento se daba un periodo de 2 meses para confirmar la erradicación por medio de detección de antígeno de *H.pylori* en heces. **RESULTADOS:** Al obtener los datos del estudio se analizaron de dos maneras, por diseño según protocolo y por intención de tratar para encontrar la valoración clínica. Al finalizar el análisis se logró demostrar que la tasa de erradicación para la terapia convencional en la población estudiada fue de un; 89%(IC 84.6% to 96.8%) y 84%(IC 79.86% to 93.76%) utilizando el análisis por protocolo y análisis de intención de tratar respectivamente. Con la terapia secuencial se demostró una tasa de erradicación; 95%(IC 88.04% a 98.46%) y 90%(IC 78.76% to 92.62%) utilizando respectivamente el análisis por protocolo y análisis de intención de tratar. **CONCLUSIONES:** Se evidencio que para la población estudiada existe una mayor tasa de erradicación utilizando la terapia secuencial ( $P < 0.10$ ), a. Al finalizar se elaboró un modelo de regresión logística en la que no evidencia una diferencia entre las variables estudiadas y las diferentes terapias. Un hallazgo significativo en el estudio fue el hecho que la terapia secuencial cuenta con la misma tasa de abandono con respecto a la terapia convencional.

# Índice

1. INTRODUCCION .....	1
2. MARCO TEORICO.....	3
2.1 Historia.....	4
2.2 Microbiología.....	4
2.3 Adaptación gástrica.....	5
2.4 Epidemiología.....	6
2.4.1 Factores Ambientales.....	6
2.5 Transmisión.....	6
2.6 Fisiopatología de la infección.....	7
2.6.2 Tipos de afectaciones.....	7
2.6.3 <i>H.pylori</i> y AINES.....	10
2.6.4 Gastritis atrófica-metaplasia intestinal-CA gástrico.....	10
2.6.5 <i>H.pylori</i> y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) .....	12
2.7 Histopatología.....	13
2.8 Diagnóstico y tratamiento.....	13
2.8.1 Diagnostico.....	13
2.8.2 Tratamientos.....	14
2.8.2.2 Tratamientos para erradicación de <i>H.pylori</i> .....	16
3 Objetivos.....	19
3.1 Objetivo General.....	19
3.2 Objetivos especifico.....	19
4. Metodología.....	20
4.1 Definición y operacionalización de variables.....	20
5. Materiales y Métodos.....	23
6. Resultados.....	26
7. Análisis y discusión.....	34
8. Conclusiones.....	37
9. Recomendaciones.....	38
10. Anexos. ....	40
11. Bibliografías.....	45

## 1. INTRODUCCION

El *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) es una bacteria Gram-negativa que presenta una cualidad de mecanismos microbiológicos que le permiten sobrevivir dentro del estómago y colonizar el antro.(1,2) Expresa altos niveles de enzimas ureasas con el cual produce el mecanismo de ácido aclimatación para permanecer en el epitelio gástrico. El *H. pylori* fue identificado por primera vez en 1982 y en 1989 ya se había establecido la relación entre la infección por *H.pylori* y el desarrollo de sus consecuencias; gastritis crónica y úlceras pépticas. En los años 90's surgió la evidencia de su rol en el Cáncer gástrico. (3,4)

La infección de *H. pylori* es la mayor causa de gastritis establecida mundialmente y junto con ella repercuten las consecuencias crónicas que se pueda desarrollar al adquirir la infección.(5) La triple terapia con inhibidores de bomba de protones, claritromicina y amoxicilina propuesto desde el primer consenso de Maastricht se ha vuelto el tratamiento universal desde que fue recomendado por todas las conferencias mundiales de Gastroenterología.(6,7) Pero se ha desarrollado un cambio a escala mundial en el cual el porcentaje de éxito para erradicación del tratamiento inicio con una eficacia >90% en los años 90's a <60% en la actualidad.(8) En varios estudios se ha evidenciado un alto porcentaje de resistencia a la claritromicina, en el estudio de escala mundial de De Franscesco et.Al " The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis Rev." demostró que un 17.2% presentaban resistencia a la claritromicina. (5) El aumento de la insatisfacción de la triple droga es por el aumento de uso de antibióticos a nivel nacional y la mutación propia del microbio. Recientemente se ha publicado en un meta-analysis comprendido de estudios en Europa, Asia y E.E.U.U. los cuales utilizaron las terapias convencionales y llegaron a una conclusión que mundialmente la tasa de éxito que refleja la tripe terapia convencional es solo un 79.8% de éxito.

Debido a esta nueva resistencia y fracaso en el tratamiento para erradicación de *H. pylori*, se inició nuevos estudios para su erradicación. En el inicio del 2007 se incluyó una nueva terapia al protocolo de erradicación de *H. pylori*. La terapia secuencial es un régimen que se basa en una estrategia en el que se ataca en una manera sinérgica al microorganismo. La terapia secuencial se inicia con un inhibidor de bomba de protones b.i.d. más 1 g. de amoxicilina b.i.d. por los primeros cinco días, seguido por cinco días de una triple terapia con: un inhibidor de bomba b.i.d., claritromicina 500mg b.i.d. mas tinidazol b.i.d. La ventaja que genera la terapia secuencial sobre el régimen convencional es su eficacia para eliminar de una manera estratégica al *H.pylori*, que al iniciar con una penicilina que inhibe la formación de la pared bacteriana, al hacer esto se remueven las bombas de flujo



que son el mecanismo por el cual el *H.pylori* transfiere el antibiótico hacia su extracelular siendo el causante de su alta resistencia hacia la claritromicina, al dañar la integridad de la capa celular se previene la existencia de los canales y una mejor eficacia de erradicación. (8)

De esa manera se inició el estudio en una muestra de pacientes con infección por *H.pylori* confirmado por tinciones en un laboratorio de patología, en el que se asignó aleatoriamente una de dos terapias; la terapia convencional y la terapia secuencial. Por lo que se dio seguimiento a los pacientes para verificar el apego hacia los dos terapias, se inició con la confirmación del diagnóstico y a asignación del tratamiento en el que se recitaba a los pacientes o por vía telefónica se confirmaba si el paciente tomo el esquema completo luego se le asignaba una cita de re consulta en 2 meses y se entregaba una orden y orientación para realizarse el examen de antígeno de *H.pylori* en heces para confirmar la erradicación.

El fin de este estudio es comparar y verificar si en verdad el tratamiento de primera línea está siendo efectivo en la sociedad de Guatemala y compararlo con un tratamiento el cual según los estudios actuales presenta una mayor sensibilidad para erradicación de *H.pylori* y una menor resistencia hacia el mismo. Así establecer nuevos esquemas de tratamiento para *H. pylori* en el que se ayuda al paciente a reducir los costos de la terapia. Estimando con el tiempo de tratamiento que se emplearía reduce el costo de la terapia y el uso de terapias de rescate adicionales por fracaso del tratamiento inicial Así poder establecer un régimen de tratamiento local de nuestra sociedad para *H. Pylori*.

Este estudio pretende presentar comparar los tratamientos para la erradicación de cepas endémicas de Guatemala de *H. Pylori* y comparar los resultados de satisfacción del tratamiento entre ambas terapias, así como también establecer la efectividad de las dos terapias y al mismo tiempo comparar si existe alguna más efectiva ,con más alto porcentaje de erradicación de *H. pylori*. En pacientes de Guatemala que sufren de infección por h. pylori vírgenes a tratamiento pasado para *H.pylori* que consulten al centro de Gastro S.A. para diagnóstico y tratamiento, Positivas para *H.Pylori* en test de antígeno para *H.pylori* en heces.(10) A los cuales se les dará seguimiento terapéutico iniciando por una confirmación de la infección por biopsia endoscópica y antígeno en heces, después de un consentimiento informado por parte del paciente y futuro seguimiento para verificar que no existan recaídas.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 Historia

*H.pylori* es una bacteria la cual ha sido descubierta recientemente. En un principio se estableció como una nueva especie del género *Campylobacter* por su tinción de Gram y el medio de cultivo en que se multiplica. Sin embargo al indagar en su estructura y características se analizó que el *Helicobacter* era diferente género al *Campylobacter* (14).

En los estudios de 1893 Bizzozero y en 1896 Salomon dieron inicio al descubrimiento y análisis del *Helicobacter* que hasta el día de hoy se siguen desarrollando nuevos estudio sobre el microorganismo. Doenges en 1939, en un análisis de necropsias encontró organismos espirales en el estómago del 43% de los pacientes estudiados. En 1979 John Robin Warren pudo observar y detallar sobre bacterias en forma de espiral por debajo de la mucosa gástrica. Finalmente en 1981 el medico Gastroenterólogo Barry Marshal se unió al estudio de este organismo con Warren y en 1983 identificaron la Bacteria *H. pylori* (15).

### 2.2 Microbiología

El *H.pylori* es una microorganismo espiral, Gram Negativo de evolución lenta, microaerofílico, con una longitud de aproximadamente 3.5 micrones y un espesor de 0.5 micrones, con una característica importante de producir ureasa (16). Esta importante cualidad del *H.pylori* de producir esta enzima es el factor esencial que le permite vivir y crecer en un ambiente acido como el del estómago y también sirve como marcador importante para la detección del organismo ya se por prueba de ureas por biopsia, prueba de aliento y también la prueba de detección de antígeno en heces. El *H. pylori* presenta un alto tropismo por la mucosa gástrica mejor localizado en las áreas de producción de ácido (antro y cuerpo). Fig.1

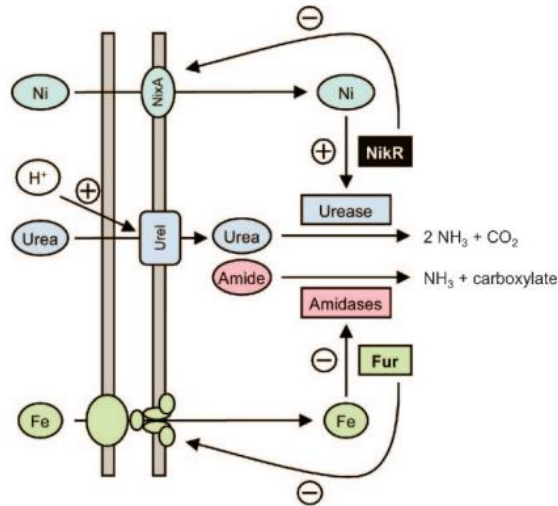


Fig.1 Representación esquemática de la secuencia de resistencia al ácido gástrico del *H.pylori*.

En el que se representa de como la enzima de ureasa combina los iones de hidrogeno del ácido gástrico para producir amonio y CO<sub>2</sub>. (The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. AUMobley HLSOAliment Pharmacol Ther. 1996;10 Suppl 1:57.)

### 2.3 Adaptación gástrica

Las cualidades de movilidad, producción de ureasa y la habilidad de adherirse a la mucosa gástrica son los 3 factores principales en la supervivencia y proliferación en la mucosa gástrica. El primer paso de invasión es la secreción de ureasa, la ureasa hidroliza la urea que secreta el *H.pylori* y lo convierte en amonio el cual favorece a la neutralización de ácido gástrico alrededor del organismo, de esa manera permitiendo la penetración a la mucosa gástrica. Existe un gen específico del *H.pylori* (ureI) el cual codifica la producción de canales de urea dependientes de pH, los cuales se activan al encontrarse en un nivel de bajo de pH, de esa manera permitiendo la sobrevivencia en el medio ácido(17).

Su cuerpo espiral al igual que sus enzimas mucolíticas le facilitan la entrada a través de la mucosa, enseguida adhiriéndose a las células epiteliales (18).

## 2.4 Epidemiología

La infección por *H.pylori* es la infección crónica más común a nivel mundial (19). La prevalencia del *H.pylori* ha sido un enfoque importante en la epidemiología médica por su alto porcentaje de incidencia a nivel mundial, en un meta-análisis recientes se concluyó que la prevalencia varía según las regiones del mundo y según el nivel económico de los países. En países desarrollados se demostraron menores tasas de prevalencia que en países sub-desarrollados esto se atribuye a los estilos de vida de la pobreza que aumenta la probabilidad de contagio entre habitantes, por lo mismo ha ido disminuyendo en países desarrollados con amplios planes de estilos de vida más higiénicos. En un meta-análisis reciente se concluyó que existe una prevalencia del 50% a nivel mundial. En estudio recientes de Porras Et. al sobre la tasa de infección de *H.pylori* en países latino Americanos se concluyó que los estilos de vida y bajo nivel socioeconómica correlacionaban con mayor prevalencia de infección por *H.pylori*, presentando una tasa de prevalencia por arriba del 70% en de todos los países estudiados.

La prevalencia del *H.pylori* ha sido evaluada en varias ocasiones en Guatemala en un inicio se reportaron cifras según un estudio de un 50% (20), la prevalencia de la infección por *H.pylori* en Guatemala siempre ha sido de importancia por el hecho que es un país en vías de desarrollo y el alto índice de pobreza el porcentaje de individuo infectados es mayor de en otras áreas la falta de higiene en el hogar predispone a el contagio e infección del organismo, en un reciente estudio se concluyó que en Guatemala existe una prevalencia de un 65% en pacientes adultos y 51% en infantes (21).

### 2.4.1 Factores Ambientales

Se ha establecido que la infección por *H.pylori* ocurre en la niñez, solamente el 0.5% de adultos se infectan al año (22).

## 2.5 Transmisión

Se desconoce la ruta directa de infección. Se infiere que la manera de infección es oral/fecal u oral/oral (23).

Los humanos son el principal reservorio pero recientemente se ha evidenciado algunos casos en el que se ha aislado en organismo en la saliva de gatos domésticos y algunos primates (24). Otro reservorio en el cual se han aislado espécimen es en los estanque de agua de algunos países en vías de desarrollo, por lo que evidencia la alta prevalencia del *h.pylori* en estos países, esto sucede por la falta de cuidado del agua que conlleva a que cuando los infantes llegan a estar en contacto con agua municipal contaminada, al bañarse en ríos, lagos o en algunos casos con comida irrigado con tal agua ocurra la infección desde corta edad y así transmitiendo a el resto de las personas o infantes cercanos a él (25,26).

## 2.6 Fisiopatología de la infección

### 2.6.1 Aspectos clínicos del *H.pylori*

La colonización por el *H.pylori* no es una enfermedad de por si es una condición en la cual se eleva el riesgo de padecer de varias afectaciones clínicas a nivel gastrointestinal y posiblemente en el tracto hepatobiliar. De esta manera la búsqueda activa por este organismo no es de relevancia clínica por el hecho que se solo se investiga en el caso de pacientes con úlceras gástricas o duodenales para tratar eliminar la causa de la afectación. En los únicos pacientes que se lleva un monitoreo y detección del *H.pylori* es en pacientes con historia de cáncer gástrico hereditario.

### 2.6.2 Tipos de afectaciones

Aunque la colonización de la mucosa gástrica se da en todos los pacientes con un grado leve de gastritis no todo los pacientes llegan a manifestar signos clínicos aparente de la infección. Se estima que solo el 20% al 10 % de los pacientes con *h.pylori* positivo manifiestan enfermedad y de es solo el 1% al 2% tiene el riesgo de adquirir CA Gástrico en el transcurso de sus vidas.

#### 2.6.2.1 Gastritis aguda y crónica

Al colonizar la mucosa gástrica el *H.pylori* infiltra el antro al igual del cuerpo del estómago llevando a una inflamación localizada en el área de infección el cual conlleva a una gastritis activa crónica la cual es la condición primaria que lleva como resultado la un proceso inflamatorio crónico en la mucosa gástrica (27).

#### 2.6.2.2 Gastritis Aguda

La información sobre la gastritis aguda por el *H.pylori* ha sido recolectada de diferentes estudios en el cual a propósito infectan a pacientes sanos una sepa elaborada en el laboratorio para futuro estudio, siempre con el consentimiento de estos pacientes (28, 29,30, 31). Con estos estudios se ha demostrado toda la cadena de infección inicial del *H.pylori* en el cual coloniza e infiltra en la mucosa gástrica la gastritis aguda de sea reportado en estos estudio es una patología con signos inespecífico con dispepsia, náusea y vómitos. Conjunto con estos síntomas se ha visualizado abundante inflamación en el área proximal y distal de la mucosa gástrica a acompañado de una inflamación generalizada (pangastritis). En esta etapa también se reporta un estado de hipoclorhidria, de tal manera que representa un paso importante en el cual se ha justificado la razón por la cual después de la primo infección algunos pacientes logran combatir la infección de una manera idiopática. La hipótesis es soportada por los datos de los estudios en pacientes jóvenes en países en vías de desarrollo que han sido expuestos al organismo y nunca manifiestan enfermedad (32, 33, 34).

### 2.6.2.3 Gastritis Crónica

Cuando existe una colonización persistente con una asociación con una disminución de la secreción de ácido se manifiesta una distribución de gastritis crónica en el estómago. Existe una muy fuerte correlación entre la secreción de ácido y la colonización por *H.pylori*, esta integración influye mucho en el progreso de la infección. En estudios recientes se ha logrado concluir que en diferentes pacientes en el cual sus niveles de ácido variaban influía en la progresión de la infección. En estudios histopatológicos de la mucosa gástrica en donde las células parietales funcionaba de manera adecuada solo se observaba leve inflamación crónica y moderada colonización en el antro donde se encuentran en menor número las células parietales, y en pacientes con una baja producción de ácido se encuentra una amplia distribución del *H.pylori* sobre la mucosa gástrica llevando a una pangastritis (35).

La reducción de la secreción de ácido puede ser resultado por muchos problemas, ya sea desde la disminución de las células parietales por un gastritis atrófica, a supresiones vágales o antiácidas por la utilización de medicamentos (IBP) (35). Luego de la activación de la inflamación por la infección progresiva de la mucosa gástrica en la fase aguda de la colonización con lleva la activación y proliferación de los factores locales de inflamación como la Interleuquina 1-B(IL-1 $\beta$ ) , el cual tiene un efecto inhibitor de las células parietales aumentando la distribución de la infección. Como resultado de estas observaciones se concluyó que la infección por *H.pylori* es una serie de pasos que solo se dan en sujetos ya predispuesto a una colonización e infección eficaz y progresiva. Como otro aspecto de las conclusiones de estudios recientes también se demostró que en pacientes con genotipos proinflamatorios están a mayor riesgo de padecer de una pangastritis por *H.pylori* y predisponiéndolos a una gastritis atrófica – metaplasia intestinal y como último resultado a CA gástrico (36).

### 2.6.2.4 Enfermedad de ulcera péptica

La enfermedad se define como un defecto en la mucosa gástrica o duodenal de al menos 0.5cm de diámetro que compromete la mucosa muscular. El sitio anatómico en el que comúnmente se encuentra las úlceras gástricas es en la curvatura menor en particularmente en la unión del antro con el cuerpo del estómago. La úlceras duodenales se localizan solamente en la primera porción del duodeno por su alta exposición al ácido gástrico. En varios estudios se correlacionando que existe una más alta prevalencia de úlceras gástricas que úlceras duodenales solo en países Europeos se encuentra una prevalencia invertida en el cual es más común las úlceras duodenales que las gástricas.

Existe una alta relación entre la úlceras gastrointestinales y el *H.pylori*, en un reporte de un meta-análisis se concluyó de aproximadamente el 95% de las úlceras duodenales y el 85% de la gástricas son causadas por una infección de *H.pylori*.

En un estudio de cohorte demuestra que sujetos con *h.pylori* positivo son 3 a 10 veces más propensos a padecer de úlceras gástricas que sujetos con *h.pylori* negativo (37), aun no se conoce esta proporción en países en vías de desarrollo pero si se ha logrado evidenciar que existe una alta asociación entre el *H.pylori* y las úlceras gástricas por lo que se su erradicación es sumamente importante para prevenir futuras recurrencias (38). Esta nueva evidencia a dado un gran paso para el tratamiento de úlceras pépticas por lo que la asociación de la erradicación del *H.pylori* con sukralfato ha llevado a un gran descenso progresivo en la recurrencia de úlceras pépticas, se estimaba que aproximadamente el 50% de pacientes diagnosticado con úlceras pépticas sufrían una recaída en el primer año. Esto cambio de manera dramática al combinar la triple terapia para erradicación de *h.pylori* al disminuir el porcentaje de recaída casi a 0 en el primer año.

La aparición de úlceras con la presencia de *h.pylori* es influenciado por diversos factores tanto del hospedero como de la bacteria. La localización de la úlceras se dan mayormente en lugares donde existe la inflamación de la mucosa más severa que por lo regular se localizan en la zona transicional del cuerpo con el antro (39).

#### 2.6.2.5 Complicaciones de las Úlceras

Entre las complicaciones se puede encontrar; Sangrado, perforación y cicatrices a tensión. El sangrado ulceral es la complicación más comúnmente vista, se reporta que entre el 10% al 20% de los pacientes con úlceras gástricas van a presentar sangrado. El sangrado de úlceras gástricas representa en 40% de los casos de sangrado digestivo alto dándole la causa principal de sangrado digestivo alto, otras causas pudieran ser una esofagitis erosiva o varices esofágica. El tratamiento principal es por vía endoscópica en la que se puede utilizar varios métodos un de los métodos más comúnmente utilizados es el de inyección con adrenalina, están otros métodos como es de electrocauterio o endoclip. A continuación de la terapia endoscópica se recibe un tratamiento de supresión del ácido gástrico con Inhibidor de bomba de protones (IBP) conjunta con la erradicación de *h.pylori*. Después de la etapa aguda del sangrado es fundamental investigar sobre la causa del sangrado para prevenir futuras recurrencias, como primero esta descartar una infección por *H.pylori* (tomar muestra en la intervención endoscópica anterior a la terapia antibiótica (40, 41, 42). Las recurrencias de sangrado han disminuido por la nueva evidencia de su asociación con el *H.pylori* por lo que la aparición de re sangrado o perforación son mínimas después de una adecuado terapia endoscópica. Como último plan es el reducir o suprimir el uso de anti-inflamatorio no esteroides (AINES) por su estrecha relación con el *h.pylori* para desarrollar úlceras (43, 44).

### 2.6.3 *H.pylori* y AINES

Las dos mayores causas de úlceras gastrointestinales es el *h.pylori* y los AINES, y sus asociación paralela aumenta en un factor exponencial la aparición de dichas úlceras. (45) en un estudio reciente elaborado en Hong Kong se analizaron dos grupos de pacientes los cuales presentaba un uso obligatoria crónico con AINES en el cual un grupo se le asignó la erradicación del *H.pylori* y al otro un tratamiento placebo, en el cual evidenciaron que después de 6 meses la incidencia de úlceras en el grupo de tratamiento de erradicación era del 12%(95% IC, 3.1 a 21.1) y en el grupo placebo fue de 34%(95% IC, 21.1 a 47.7). Se concluyó que las probabilidades de presentar úlceras en el primer grupo era de 4.2%(95% IC, 1.3 a 9.7) y en el grupo placebo era de 27.1%(95% IC, 14.7 a 39.5). Estos datos son congruentes con la evidencia que la erradicación del *h.pylori* disminuye la prevalencia de úlceras gástricas en pacientes con uso crónico de AINES pero aunque presenta una disminución en la aparición de Úlceras gástricas la erradicación del *h.pylori* por sí solo no es suficiente para prevenirlas y por eso el uso paralelo con inhibidor de bomba de protones es indispensable (46).

### 2.6.4 Gastritis atrófica-metaplasia intestinal-CA gástrico

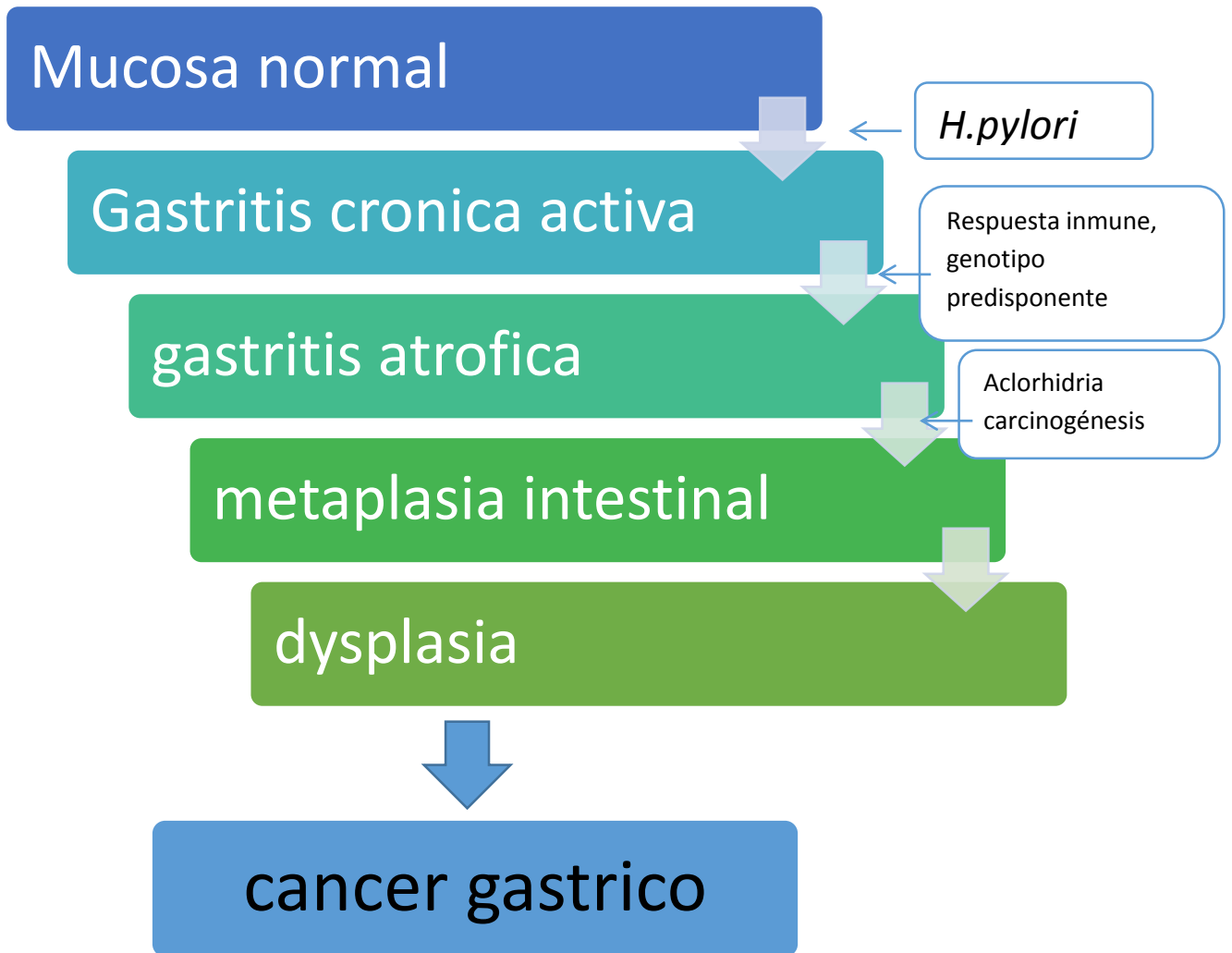
La inflamación crónica inducida por la infección con *H.pylori* lleva eventualmente a la pérdida de la mucosa gástrica habitual, con pérdida de las glándulas gástricas y la reposición del tejido con fibrosis y un epitelio de "tipo intestinal". En aproximadamente la mitad de los sujetos con infección se da la reposición de la mucosa normal con tejido fibrosa que con lleva a un gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Todo este proceso depende del grado de inflamación que ocurra y la cantidad de secreción de ácido del hospedero. Entre más propenso está el sujeto, como en el caso de paciente con genotipos pro inflamatorios y con disminución idiopática de secreción acida más rápida es la proliferación y el daño de la mucosa gástrica (47). En donde se encuentra más propenso a obtener alguna displasia gástrica es en las áreas de pérdida de glándulas gástricas y la aparición de metaplasia intestinal, dependiendo de la extensión del daño sobrelleva a un incremento del riesgo de Ca Gástrico (48).

Con la reciente evidencia del alto riesgo de la asociación del *h.pylori* con en cáncer gástrico vía la secuencia de atrofia y metaplasia. Se han elaborado nuevos estudios en el cual se investiga si existe una alta asociación del *h.pylori* con cáncer gástrico en un estudio en el cual se investigó la aparición de cáncer gástrico en pacientes *h.pylori* positivo vs. *H.pylori* negativo se concluyó de los *h.pylori* positivo presentan esta enfermedad en una proporción mayor (49) esta información más todos los datos de la estrecha relación de la colonización por *H.pylori* que aumenta el riesgo de Cáncer gástrico se llegó a clasificar al *h.pylori* como un carcinógeno de clase 1 según la World Health Organization (WHO) (50). En varios estudios de casos y controles en los cuales se a indagado en infecciones pasadas en pacientes con



cáncer gástrico ha logrado influir en la correlación del *h.pylori* en la aparición de cáncer gástrico (51). Como siempre en todo los estudio se enfatiza el hecho que no solo la colonización es el factor causal, se demuestra que existe un diversidad de factores ya se de la bacteria como la sepa del *H.pylori* cag-A positivo pero también en predisposiciones genéticos como en la producción elevado de IL-1 por parte del hospedero que llevan a una amplia distribución de la inflamación que conlleva a la aparición de gastritis atrófica dando para a la reposición de la mucosa gástrica habitual por la metaplasia intestinal futuramente desarrollándose a displasia o cáncer gástrico (52, 53). Se estima que en 60% al 80 % de pacientes con cáncer gástrico en países europeos existe una relación con la presencia de infección crónica por *h.pylori*, estos datos se relaciona aún más por el hecho que al enfatizar en la disminución de la prevalencia de la bacteria en dicho países a disminuido significativamente la incidencia de cáncer gástrico. Pero aun con esta disminución el cáncer gástrico lleva el cuarto lugar a nivel mundial, haciéndose aún más alta en regiones como el Este de Asia y Suramérica (54).

Como resultado de su alto índice de prevalencia en esto países que llevan una población pirámides de base ancha lleva a estimar que el número de casos va a aumentar en los próximos 20 años. Por esta razón se ha llevado a enfocar la estrecha relación del *h.pylori* para así implementar una estrategia preventiva con la erradicación del *h.pylori*. como inicio a esta estrategia se han publicado estudios en los cuales reportaron que la erradicación del *h.pylori* pone un freno a la progresión de las lesiones gástricas que hasta en algunos casos induce una regresión de la atrofia de la mucosa gástrica. Como meta-análisis de los estudios para evidenciar el efecto preventivo de la erradicación de *h.pylori* para cáncer gástrico concluyeron que hubo aparición de cáncer en 29(1.5%) de los 1896 pacientes que recibieron placebo y solo 25(0.9%) de 2,754 pacientes que recibieron tratamiento preventivo de la infección. Esto correlaciona con un odds ratio de 0.54 para el desarrollo de cáncer gástrico después de la erradicación de *h.pylori* comparado con el placebo, en lo que los datos sugieren que la erradicación del *h.pylori* disminuye la aparición de cáncer gástrico distal.



Modelo que representa el rol de *h.pylori* y otros factores en la carcinogénesis gástrica propuesto por Correa et al. (55)

### 2.6.5 *H.pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

A relación de ERGE con la infección por *h.pylori* han llevado a una estrecha asociación entre ambos por el hecho de que en los primeros estudios se demostró una asociación paralela de la infección en pacientes con ERGE (56). Luego se demostró que esta relación de que la infección por *h.pylori* causaba ERGE no existía si no que eran inversamente proporcionales. Por el hecho de que el estado inflamatorio de la mucosa gástrica inhibe la secreción de ácido por las células parietales, beneficiando a los pacientes que padecen de ERGE el estado de hipoclorhidria que causa la

infección por *h.pylori* disminuye los síntomas generales de los pacientes con ERGE y de esto se evidencio que la incidencia de ERGE aumentado con la erradicación de *H.pylori* (57) en un principio se concluyó que la erradicación del *h.pylori* desarrollaba la ERGE en pacientes pero luego se falseo esa hipótesis y se evidencia que la ERGE ya era preexistente en estos pacientes por lo que no se debe de frenar la erradicación del *h.pylori* en pacientes con ERGE. (58).

## 2.7 Histopatología

El resultado de la infección por el *h.pylori* conlleva a una secuencia de eventos que produce el desarrollo de múltiples patologías gástricas. La secuencia de pasos descritos en la fig. 2 fue propuesto por Correa et al. (56) la cual ha sido apoyado por nuevos estudios. La colonización de la mucosa gástrica por el *h.pylori* resulta en la inducción de un estado inflamatoria, predominantemente de tipo Th1. De la fase aguda de la gastritis pasa a una gastritis crónica activa, la cual dura de por vida si no se trata la infección (57). Desde un principio lo pacientes infectado no están conscientes de la infección por el hecho que no existen síntomas clínicos en esta fase de la infección. En este estado de gastritis crónica existe una inflamación local mediada por neutrófilos, células mononucleares y células Th1 las cuales tiene como objetivo la eliminación de infecciones intracelulares. Pero el hecho que el *h.pylori* no es un patógeno intracelular existe una amplia destrucción de las células de la mucosa gástrica dejando a un lado al *h.pylori* para su proliferación. El la colonización crónica da como resultado un estado pro inflamatorio en la mucosa gástrica con reposición del tejido gástrico por epitelio metaplasico. Todo este proceso de inflamación y destrucción lleva a un daño en el ADN de las células de la mucosa gástrica el cual induce la mutación inicial para la cascada de la carcinogénesis gástrica (58).

## 2.8 Diagnóstico y tratamiento

### 2.8.1 Diagnostico

Para la detección del *h.pylori* se han desarrollado múltiples exámenes diagnostico los cuales se dividen en dos grandes grupos de invasivos y no invasivos. Cada examen con sus propias ventajas y desventajas, en un principio se planeó el método de utilizar dos diferentes exámenes el cual hoy en día es adecuado solo el uso de un examen diagnóstico, como principal examen es la histología de la toma de biopsia dela mucosa gástrica (59, 60).

<b>Método diagnóstico</b>	<b>Sensibilidad y especificidad</b>	<b>Aplicación clínica</b>
<b>Invasivos</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Histología</li> <li>- Cultivo de biopsia</li> <li>- Prueba rápida de ureasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;95% - &gt;95%</li> <li>&gt;95% - &gt;95%</li> <li>&gt;90% - 87%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Gold estándar”</li> <li>- Gold estándar alternativo</li> <li>- Costo-efectivo</li> <li>Prueba rápida</li> </ul>
<b>No invasivos</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prueba de aliento de urea</li> <li>- Antígeno en heces</li> <li>- Serología</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;95% - 93%</li> <li>&gt;90% - 91%</li> <li>80%-90%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gold estándar alternativo</li> <li>-Uso científico</li> <li>-Uso epidemiológico</li> </ul>

### 2.8.2 Tratamientos

El *H.pylori* es una patógena importante a nivel mundial por las diversas patologías gástricas importantes que se manifiesta por parte de la infección de dicho microorganismo. Se le ha asociado la manifestación de gastritis crónica, úlcera péptica, cáncer gástrico, mucosa gástrica asociada a linfoma y en algunos pacientes

anemias por deficiencia de hierro. Por estas mismas razones se ha vuelto sumamente importante la erradicación completa para disminuir la prevalencia a nivel mundial.

#### 2.8.2.1 Principios de la terapia antimicrobiana para *h.pylori*

##### 2.8.2.1.1 Volumen y pH gástrico

Como principal factor para el tratamiento adecuado esta la capa de moco gástrico que protege la mucosa gástrica es delgado pero viscosa capa limita la penetración de los antibióticos a la mucosa gástrica donde se encuentra en organismo, por esa razón se le ha sumado a terapia los inhibidores de bomba de protones, el cual aumenta la carga antibiótica a través del moco gástrico. El inhibidor de bomba de protones disminuye el volumen del jugo gástrico y de esta manera aumenta la concentración del antibiótico en la cámara gástrica como otro factor también al disminuir el ácido disminuye la viscosidad de la capa de moco de esa manera ayudando a la permeabilidad del antibiótico hacia la mucosa (61, 62, 63).

##### 2.8.2.1.2 Adherencia al tratamiento

Como nueva evidencia se ha demostrado altas tasas de resistencia hacia los antibióticos por lo que la adherencia estricta al tratamiento es sumamente importante para una erradicación exitosa. En las terapias para la erradicación del *h.pylori* existen varios obstáculos como:

- Se ha reportado que aproximadamente en el 50% de los casos existe efectos secundarios.
- El régimen de las terapias pueden ser complicados y conllevan una atención meticulosa, como en la terapia cuádruple que requiere la ingestión de 4 medicamentos 4 veces al día.
- La terapia secuencial puede causar confusión a la hora del relevo por la segunda terapia al quinto día.
- En países con alta prevalencia ocurre un 80% de recurrencia en pacientes tratados pero no alejados del factor contaminante.
- El fracaso con el tratamiento inicial produce alta resistencia y uso de terapias de rescate más prolongadas.

##### 2.8.2.1.3 Resistencia a Antibióticos

Desde el inicio indiscriminado del uso de antibióticos ha ocurrido un aumento en las tasas de resistencias del *h.pylori*. En el caso de la claritromicina se empezado a desarrollar resistencia por su amplio uso en el tratamiento de infecciones respiratorias altas (64, 65). En un estudio de De Francesco et al. Demostró tasas de resistencia a nivel mundial de la claritromicina en un 17.2%, un 26.7% al metronidazol, un 11.2% a la amoxicilina y un 16.2 a la levofloxacina (66). En

estudios microbiológicos se manifestó que el *h.pylori* tiene la cualidad de desarrollar bombas de flujo para la claritromicina, en donde transporta al antibiótico hacia afuera y de esa manera inhibe su efecto (67) se ha especulado que al comprometer la pared celular de la bacteria con la amoxicilina la cual no ha presentado altas tasas de resistencia ayuda a prevenir la formación de las bombas de flujo en la pared celular y así permitiendo la función de la claritromicina (68). Con la conclusión de un reciente meta-análisis en el cual reportaron una disminución de la tasa de erradicación por debajo del 60% con la terapia convencional en regiones con alta resistencia, se generalizó que no debería de ser utilizado en estas regiones (69).

Existen otros factores a parte de los mecanismos de resistencia de la bacteria que influyen en la disminución del porcentaje de erradicación los cuales se presentan en menor proporción como la obesidad, tabaquismo, poca complacencia y la reinfección por reservorio contaminados. (70, 71-73).

#### 2.8.2.2 Tratamientos para erradicación de *H.pylori*

##### *2.8.2.2.1 Triple terapia convencional*

La triple terapia convencional o "original" consiste de un régimen de 10 a 14 días en el cual se administra; un inhibidor de bomba de protones, amoxicilina 1g y claritromicina 500mg todos dos veces al día. Es la terapia más ampliamente usada en los pasados años pero estudio recientes han demostrado altas tasa de fracaso con tratamiento (74-79). Las guías más actualizadas del Maastricht recomiendan el abandono del uso de la terapia convención en regiones con una prevalencia mayor al 20% de resistencia hacia claritromicina (80).

En recientes resultados de estudios elaborados en Latino América han demostrado hallazgos un poco sorprendentes por la alta tasa de éxito comparado con otras regiones, en países latino americanos se logró un 82.2% de eficacia con la triple terapia convencional.

##### *2.8.2.2.2 La terapia cuádruple sin bismuto*

Se refiere a la terapia en la cual a la convencional de; IBP-claritromicina-amoxicilina se le añade nitroimidazole (tinidazole o metronidazole). A esa terapia también se le conoce como la terapia concomitante por el hecho que concibe todos los medicamentos posibles para la erradicación, esta opción de tratamiento se desarrolló para el uso de países en los cuales no tiene el acceso al bismuto. Un meta-análisis de estudios randomizados de esta terapia reportaron una tasa de erradicación del 90% comparado con un 78% con la terapia convencional. En un estudio experimental reciente se elabora una nueva terapia cuádruple con

Levofloxacin-omeprazole-nitazoxanide y doxyciclina en la reportaron una alta tasa de erradicación pero esta terapia aún no se ha validado (81, 82).

Como toda tratamiento también presenta unas desventajas, una siendo que como es un buen tratamiento de segunda línea se prefiere dejar solo en el caso que no hubiese éxito con la terapia convencional como segunda desventaja dado el caso que si la cuádruple terapia fracasa las opciones de rescate son muy limitadas dado el hecho que ya se utilizaron varios medicamentos con diferentes mecanismos de acción.

#### 2.8.2.2.3 Terapia cuádruple con bismuto

En las guías del Maastricht II (83) y en el segundo Consenso de Asia-Pacific (84) ambos recomiendan el uso de la cuádruple terapia con bismuto con tratamiento alternativo de primera línea al régimen convencional. En tres estudio randomizados utilizando esta combinación reportaron una tasa de erradicación <90% (85-86). En un estudio compararon la tasa de éxito con la terapia convencional en la cual revelaron que la terapia cuádruple tenía mayor tasa de éxito (93% vs 70%)

#### 2.8.2.2.4 Terapia Secuencial

La terapia secuencial es un tratamiento relativamente nuevo el cual ha demostrado excelentes resultados desde su aprobación para la erradicación de *h.pylori* en 2010(87).

Esta se caracteriza por; es una tratamiento de 10 días que consiste con IBP y amoxicilina 1g ambos dos veces al día por 5 días, seguido por continuar con el IBP y se reemplaza la amoxicilina por claritromicina 500mg y tinidazole 500mg dos veces al día por los siguientes 5 días (88).

En un Meta-Análisis en el cual se evaluaron 10 ensayos clínicos randomizados en el cual sumaban un número de 1200 pacientes en donde se comparaba la terapia convencional versus la secuencial. (89) la tasa de erradicación con la terapia secuencial fue de un 91%(95% IC, 89.6-92.1) y la de la terapia convencional fue de un 75.7%(95% IC,73.6-77.7). El odds ratio(OR) para la erradicación del *h.pylori* con la terapia secuencial comparada con la terapia convencional fue de 2.99(95% IC, 2.47-3.62) en regiones en donde no existía una alta resistencia a claritromicina. El OR de la erradicación con la terapia secuencial fue de 10.21(95% IC, 3.01-34.58) comparado con la terapia convencional en regiones donde existía una alta resistencia a claritromicina.

Las mayores desventajas de la terapia secuencial son que: los resultados de los ensayos clínicos varía entre regiones.

Como conclusiones que se han derivado de los reportes de los estudios con la terapia secuencial es que muestra alto potencial para reemplazar a la terapia convencional en regiones donde existe moderada resistencia a la claritromicina. Pero de igual manera se propuso que en regiones donde existe alta prevalencia de resistencia a la claritromicina sería mejor implementar una terapia cuádruple.

#### *2.8.2.2.5 Terapias de rescate*

En el caso en el que exista un fracaso en uno o en dos de los tratamientos iniciales se puede acudir a dos medicamentos de rescate que son la levofloxacina y la rifabutina. Existen grandes diferencias entre estos dos medicamentos, como por ejemplo con la levofloxacina se desarrolla un incremento rápido en la resistencia en poblaciones en el que el agente es utilizado con frecuencia. La levofloxacina se puede usar de alternativo en la terapia convencional o cuádruple reemplazando la claritromicina. En ensayos clínicos recientes se han presentado datos en donde se ha utilizado la terapia basada en levofloxacina como de primera línea concluyeron con resultado impresionantes en donde existían una tasa de erradicación de 83% vs. el 66% con la terapia convencional.(90). Aunque este tratamiento presente resultado prometedores aún no se recomienda el uso por la aparición repentina de patógenos resistentes a quinolonas como en el caso de tuberculosis e infecciones urogenitales.

La rifabutina es un medicamento anti-tuberculosis el cual también es muy efectivo para erradicar el *H.pylori*. (91) la duración óptima de la terapia aún no se ha estandarizado pero lo recomendado oscila entre 10 a 12 días. No se asocia el riesgo beneficio de este medicamento por su alto efecto secundario de mielotoxicidad y afectación ocular. Por lo que no se recomienda su uso solo en casos especiales.



### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo General

Determinar si existe una diferencia significativa entre el uso de la terapia convencional vs. la terapia secuencial para la erradicación de *H.pylori*

#### 3.2 Objetivos específico

Determinar las características personales como edad, sexo, uso de AINES de los pacientes que presenta infección por *H.pylori*

## 4. Metodología

Ensayo clínico comparativo prospectivo. La unidad de análisis fue pacientes mayores de 18 años que consultaron a la unidad de Gastroenterología de Gastro S.A de Guatemala a quienes se les diagnosticó infección por *H.pylori* con técnica de biopsia de la mucosa gastrointestinal, los cuales fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento para erradicación de *H.pylori*, que no presente criterios de exclusión.

### **Hipótesis**

- *Existe una diferencia significativa entre la tasa de la triple terapia convencional y la terapia secuencial para la erradicación de H.pylori.*

### 4.1 Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Tipo de Variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
<b>PACIENTE</b>				
<b>Sexo</b>	Diferencia biológica entre hombres y mujeres basada en sus características sexuales	Dato obtenido de papeleta	Cualitativa dicotómica nominal	Hombre Mujer
<b>Edad</b>	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento	Se calculará la edad a partir de la fecha de nacimiento, indicada en papeleta	Cuantitativa discreta, de razón	Años

<b>Raza</b>	Cada uno de los grupos en que se subdividen algunas especies biológicas y cuyos caracteres diferenciales se perpetúan por herencia.	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa nominal	Indígena Ladina Garífuna
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de alguna enfermedad diferente a la estudiada	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Uso de AINES</b>	Utilización crónica de medicamentos AINES	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Infección por h.pylori</b>	Colonización y proliferación en la mucosa gástrica por el microorganismo Helicobacter pylori	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Hallazgos Macroscópicos</b>				
<b>Úlcera gástrica</b>	Es un defecto del revestimiento del estómago o la primera parte del estomago	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Gastritis Crónica</b>	Es una inflamación del revestimiento del estómago que se presenta gradualmente y que persiste durante un tiempo considerablemente	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa nominal	Si NO

	prolongado. Las hay de un mes y hasta de un año.			
<b>Gastritis Atrófica</b>	Puede ser el paso final de una gastritis crónica que puede causar: desaparición de los pliegues (se observan los vasos sanguíneos de la submucosa); la pared de la mucosa se ha perdido en partes o en su totalidad.	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Úlcera Duodenal</b>	Es un defecto del revestimiento del estómago o la primera parte del intestino delgado, un área llamada duodeno.	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Tratamiento</b>				
<b>Tratamiento Convencional</b>	Erradicación de <i>H.pylori</i> utilizando el tratamiento que consiste de IBP BID + amoxicilina (500mg) BID+ claritromicina (500mg) BID por 14 días	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa nominal	SI NO
<b>Tratamiento secuencial</b>	Erradicación de <i>H.pylori</i> utilizando el tratamiento que consiste de IBP BID + Amoxicilina	Dato obtenido de la papeleta	Cualitativa nominal	SI NO

	por 5 días, seguido de : IPB BID + tinidazole (500mg) BID + Claritromicina (500mg) BID por 5 días			
<b>Erradicación</b>	refiere la extracción total o la eliminación del agente patógeno del cuerpo humano	Dato obtenido de papeleta	Cualitativa nominal	SI NO

## 5. Materiales y Métodos

El estudio se realizó entre el periodo de febrero del 2014 y enero 2015. Los pacientes que consultaron por dispepsia u otro síntoma de malestar gástrico fueron asignados a una gastroscopia en la unidad de Gastroenterología de Gastro S.A, en la que se tomaron 6 biopsias de la mucosa gastrointestinal las cuales fueron llevadas a un centro de patología para ser evaluar bajo la tinción de Giemsa y confirmar el diagnóstico, todos los pacientes con resultados positivos para *H.pylori* y que nunca habían tomado tratamiento previo para *H.pylori* fueron reclutados al estudio, al obtener el resultado se citaba al paciente para informar sobre el diagnóstico de la biopsia, en donde se realizaba una historia clínica y se registraba la información al instrumentó de recopilación de dato.

Pacientes que presentaban una historia en la cual estuvieron tomando IBP, bloqueadores H2 y bismuto en los últimos 4 meses fueron excluidos del estudio. Ninguno de los pacientes presentaban comorbilidades de mayor importancia a tratar (ej. Adenocarcinoma gástrico avanzado, Zollinger-Ellison o cardiopatías severas). El estudio también excluyo a toda paciente femenina embarazada o dando lactancia, así como también a los pacientes con alergias a un medicamento utilizado en el estudio.

Los pacientes fueron interrogados para recopilar información sobre datos personales e historia médica. Al confirmar el diagnóstico se asignó aleatoriamente a una de las dos terapias. Las terapias utilizadas; terapia convencional [IBP (20mg) BID + amoxicilina (500mg) BID+ claritromicina (500mg) BID por 14 días], y la terapia secuencial [IPB (20mg) BID + Amoxicilina por 5 días, seguido de: IPB BID + tinidazole (500mg) BID + Claritromicina (500mg) BID por 5 días]. Los pacientes

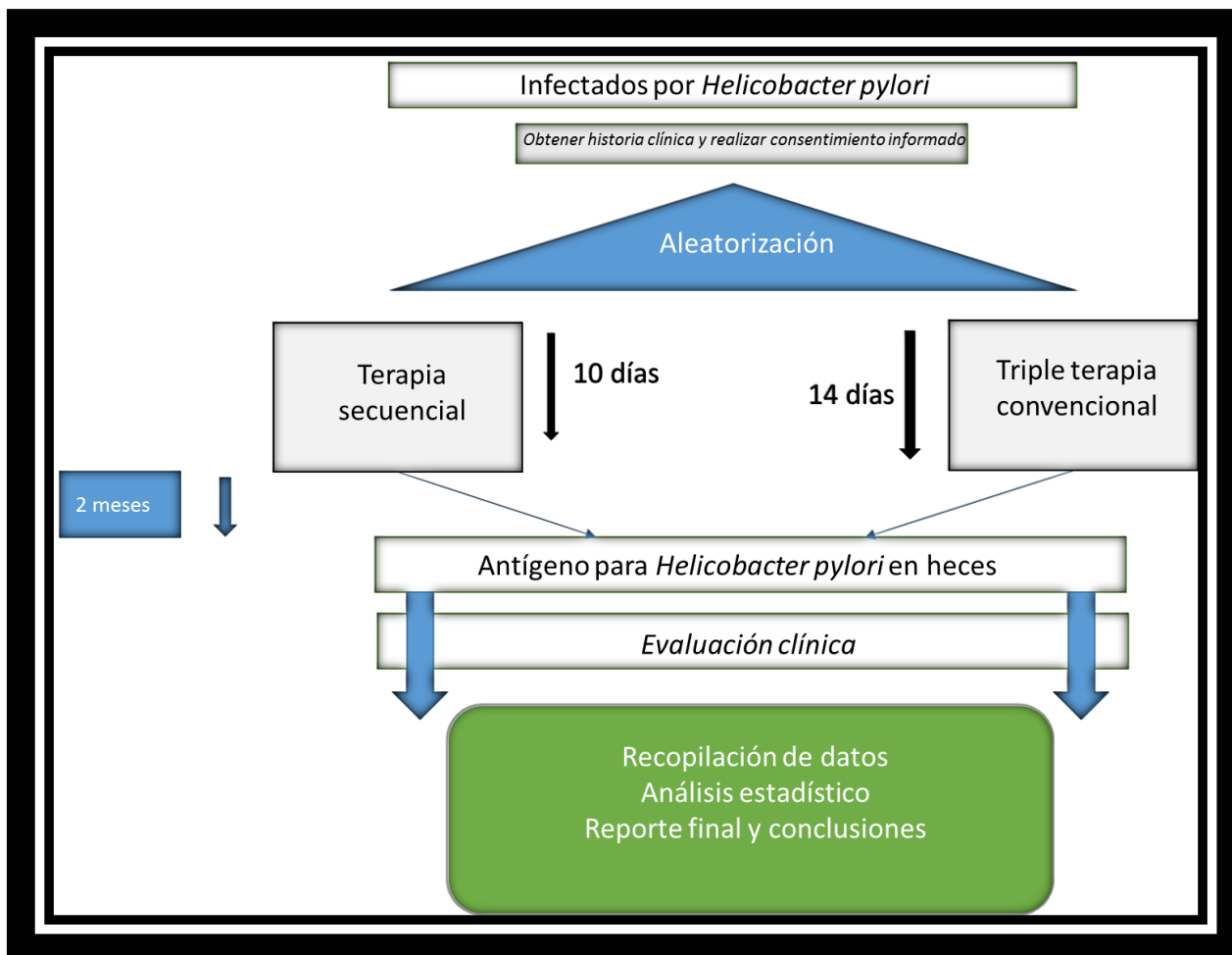
fueron entonces asignados a dos grupos (T1 y T2), los cuales eran asignados aleatoriamente y el investigador no tenía conocimiento sobre que terapia fue asignada a cada grupo. Al asignar el paciente se tomaba la fecha de diagnóstico e inicio de tratamiento y se daba un seguimiento estricto para verificar cumplimiento con el tratamiento, al finalizar el tratamiento se citaba al paciente o por vía telefónica se confirmaba si el paciente había completado el esquema luego se programaba en 2 meses al paciente para realizarse el examen de antígeno de *H.pylori* en heces en el que se daban direcciones sobre que medicamentos y tipos de alimentos que no se podía ingerir antes de realizar el examen, para confirmar erradicación de *H.pylori*.

Al obtener el resultado se asignaba un re consulta con el médico para informar al paciente sobre el resultado y retroalimentación por parte del paciente sobre el tratamiento.

Pacientes con falla terapéutica fueron sometidos a un régimen de segunda opción a criterio del médico tratante.

Se consolido los datos utilizando el programa de “doForms” en el que se tabulo la información y fue analizada por el programa de SPSS y Excel. Como objetivo del estudio experimental en el que se quería evaluar las diferencias entre las terapias, se analizaron los dos grupos por separado principal se analizaron las tasas de erradicación por separado. Se utilizaron dos métodos para evaluar, el análisis de intención de tratar y análisis por protocolo.

Diagrama 1. Diagrama del diseño del estudio de los pacientes tratados para erradicación de *H.pylori* en la clínica de Gastroenterología de febrero 2014 a enero 2015.

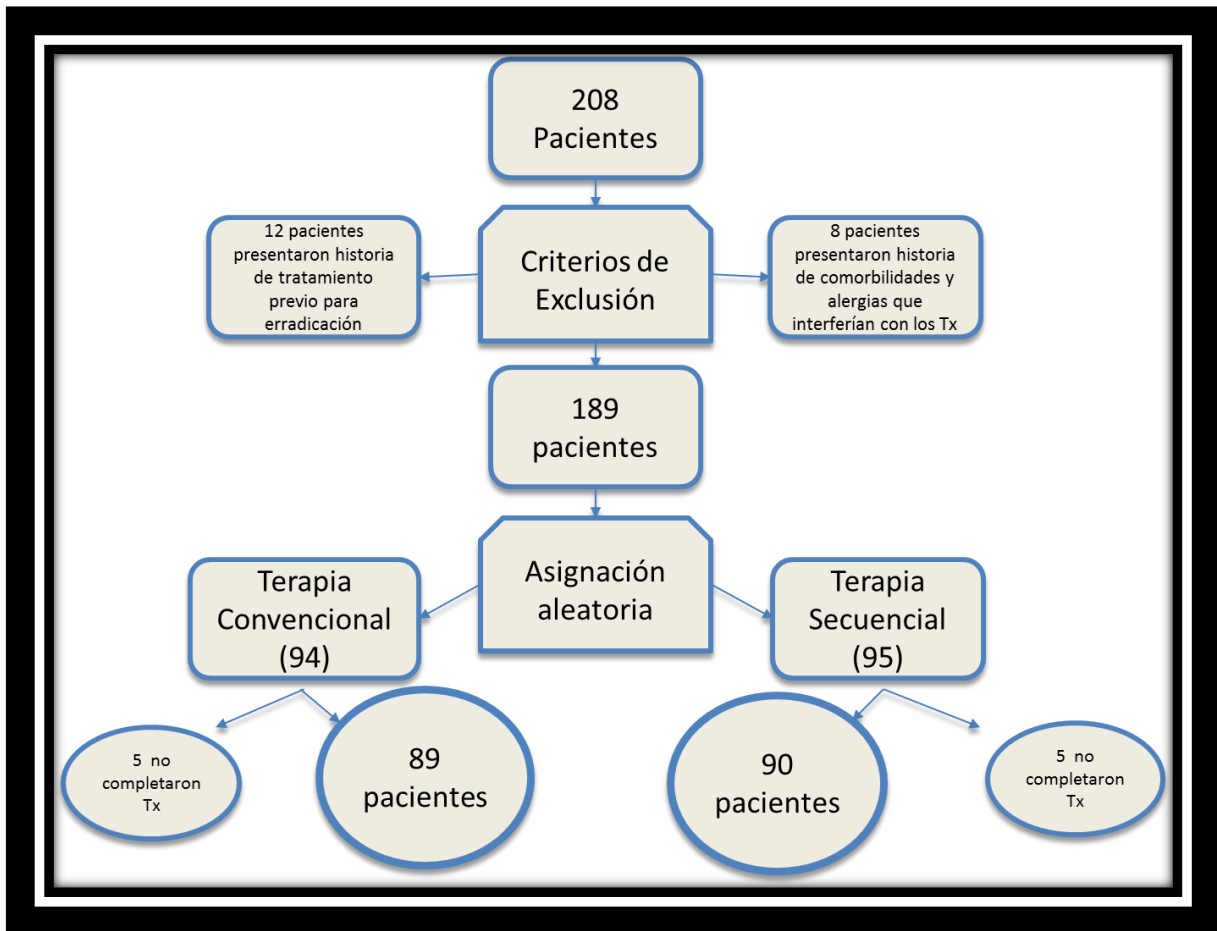


Como objetivos secundarios se analizaron los datos personales de la población y se analizó posibles asociaciones entre sí. Se analizaron en conjunto las dos terapias con la prueba de Xi Cuadrado en un cuadro de 2X2 utilizando un nivel de confianza del 90%.

## 6. Resultados

El estudio se dio a cabo en un periodo de 11 meses en el que se fueron reclutando los pacientes y a los mismos se les dio su apropiado seguimiento. La muestra fue de 189 pacientes lo cuales se asignaron aleatoriamente a las dos diferentes terapias.

**Diagrama 2. Representación en diagrama de flujo de los pacientes ingresados al estudio en la clínica de Gastroenterología, de febrero 2014 a enero 2015.**



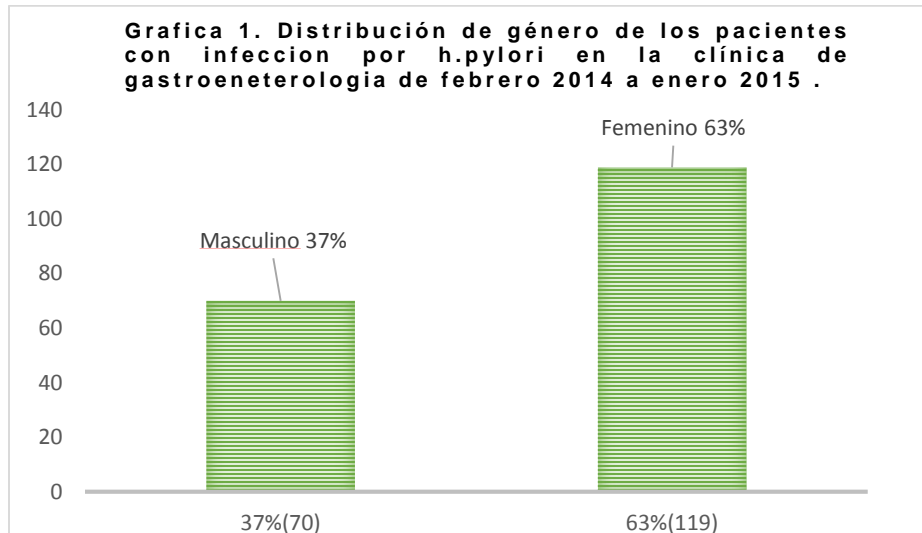


**Tabla. 1 Características demográficas de los pacientes asignados aleatoriamente al estudio para erradicación de *H.pylori* utilizando terapia convencional vs. Terapia secuencial, febrero 2014 a enero 2015 en la clínica privada de Gastroenterología.**

<b>Parámetros</b>	<b>Triple terapia Convencional</b>	<b>Terapia Secuencial</b>	<b>P</b>
<b>Pacientes</b>	94	95	
<b>Masculino</b>	30 (32%)	32 (34%)	0,757°
<b>Femenino</b>	64 (68%)	62 (66%)	
<b>Edad</b>	±40.6	±42.75	0,478°
<b>Uso de AINES</b>	23 (24%)	25 (27%)	0,739°

°Prueba de T de Student y chi<sup>2</sup>.

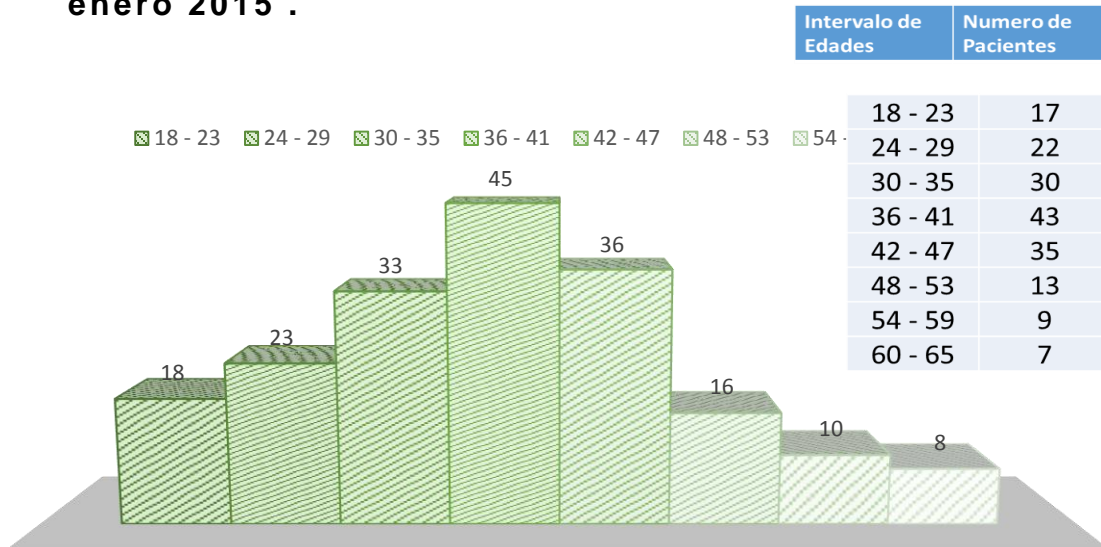
Se dio como resultado en el trabajo que la distribución de género no fue pareja, se encontró una mayor distribución del género femenino. Esto da correlación con estudios previos de pacientes con infección por *H.pylori*, se ha llegado a relacionar que existe mayor proporción del género femenino en esta población de pacientes en países en vías de desarrollo. Se realizó un análisis en el que no se relacionó la tasa de fracaso con el género por lo que el género no presenta un factor de riesgo en pacientes tratados para erradicación de *H.pylori*. En la siguientes graficas se especifica las variables a estudio de la población de pacientes.



Los pacientes estudiados se agruparon en un intervalo de 18 a 65 años, con una edad promedio de 41 años  $\pm$  7,85 años.

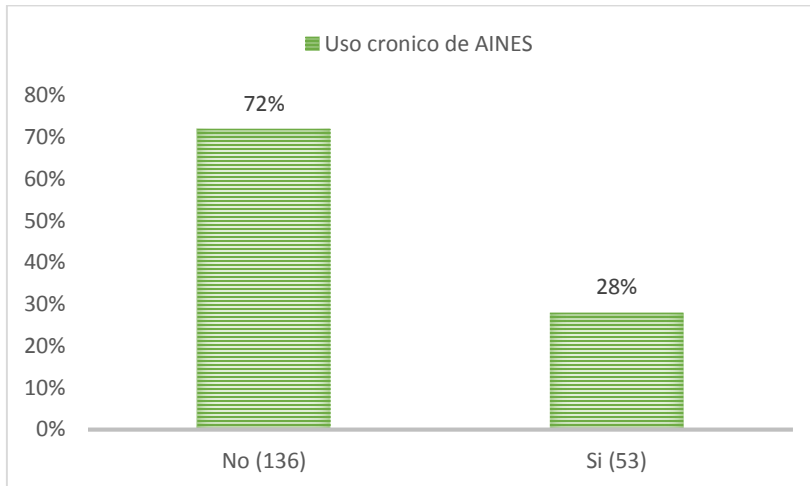
Se pudo observar que la infección por *H.pylori* fue superior en los rangos de edades entre 31-41 años. La distribución de edad con respecto a la infección de *H.pylori* se correlaciona con el tiempo de aparición de los síntomas dado que se describió que el 80% de la población de pacientes infectados se infecta antes de los 5 años, y el desarrollo de los síntomas recurre hasta que existe un factor de riesgo que predispone a la infección de la mucosa gástrica. Se describe que el inicio de síntomas recurre desde la adolescencia hasta la tercera edad con mayor distribución en adultos jóvenes y pacientes de la cuarta década. En la siguiente tabla se describe la distribución de edades de pacientes tratados para la erradicación de *H.pylori*.

**Grafica 2. Histograma de frecuencias de edades en los pacientes con infección por *h.pylori* en la clínica de gastroenterología de febrero 2014 a enero 2015 .**



Como una variable crucial con respecto a pacientes infectos con *H.pylori* es el uso de AINES. En recientes meta-análisis se ha llegado a evidenciar que el uso crónico de AINES es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de patología gástrica en pacientes infectados por *H.pylori*, al discontinuar el uso crónico de AINES se ha evidenciado como factor protector. Se tomó en cuenta esta variable para tomar en cuenta su distribución, entre los pacientes infectados se encontró que el 28% de los pacientes tratados para erradicación de *H.pylori* presentaban uso crónico de AINES. Al incorporar la variable en el análisis no se encontró una relación entre el fracaso terapéutico y el uso de AINES, por lo que se concluyó que el uso crónico de AINES no presenta riesgo para el fracaso terapéutico en pacientes tratados para la eliminación de *H.pylori* en la siguiente grafica se presenta la distribución de la población de uso de AINES.

**Grafica 3. Diagrama en el que se distribuye a los pacientes que utilizan AINES crónica vs. pacientes que no toman AINES, en la clínica de Gastroenterología de febrero 2014 a enero 2015.**

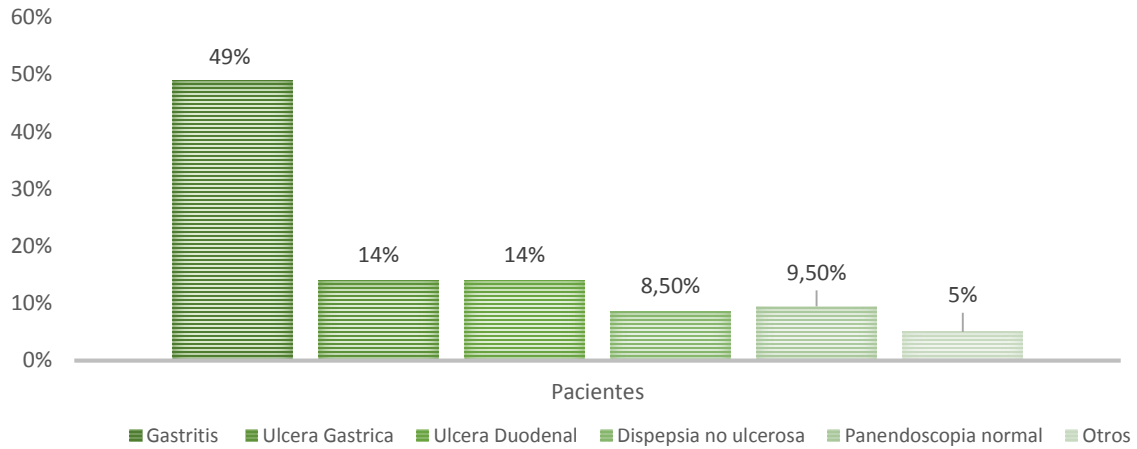


Al realizar la endoscopia de vía alta a los pacientes, se estadifico el hallazgo macroscópico visualizado para establecer un cuadro sobre las lesiones asociadas a la infección por *H.pylori*, al concluir se evidencio que no existe ninguna diferencia significativa entre los hallazgo macroscópicos, que la proporción de hallazgos es variable en los pacientes infectados. En diferentes estudios se ha concluido que aunque existe una distribución específica de hallazgos macroscópicos en pacientes infectados no se ha evidenciado relacionar un hallazgo específico. En la siguiente grafica se describe la distribución de los hallazgos endoscópicos evidenciado en el estudio.

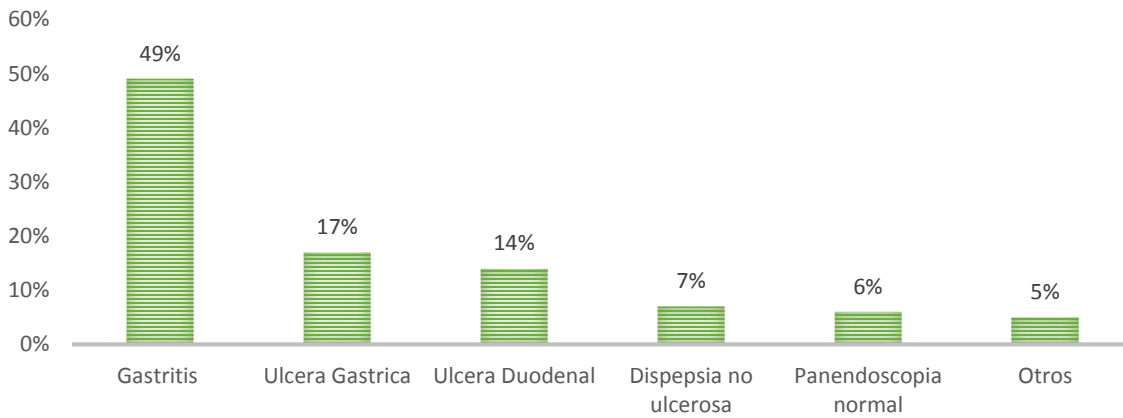
**Tabla 2. Diagrama en el que se distribuyen los hallazgos macroscópicos evidenciados en la gastroscopias de los, en la clínica de gastroenterología de febrero 2014 a enero 2015.**

Hallazgos macroscópicos	Terapia Convencional	Terapia Secuencial
Gastritis eritematosa antral	47 (49%)	46 (49%)
Panendoscopia normal	16 (17%)	13 (14%)
Dispepsia no ulcerosa	13 (14%)	14 (14%)
Úlcera Gástrica	7 (7%)	8 (8.5%)
Úlcera Duodenal	6 (6%)	9 (9.5%)
Otros	5 (5%)	5 (5%)

**Grafica 4. Diagrama en el que se distribuyen los hallazgos macroscópicos evidenciados en la gastroscopias de los paciente asignados al grupo de la terapia Secuencial, en la clínica de gastroenterología de febrero 2014 a enero 2015.**



**Grafica 4. Diagrama en el que se distribuyen los hallazgos macroscópicos evidenciados en la gastroscopias de los paciente asignados al grupo de la triple terapia convencional, en la clínica de gastroenterología de febrero 2014 a enero 2015.**



Al recopilar toda la información se hizo un análisis de las proporciones de erradicación de ambos grupos por separado utilizando el análisis por protocolo. La cual se describe en la siguiente tabla.

Tipo de terapia	Número de pacientes	Pacientes que completaron el tratamiento	Pacientes que no completaron el tratamiento	Tasa de erradicación utilizando análisis por protocolo
<b>Terapia convencional</b>	94	89	5	88,77% 95% Intervalo de Confianza (84.6 a 96.8 )
<b>Terapia secuencial</b>	95	90	5	95,68% 95% intervalo de Confianza (88 a 98.5)

Al obtener las proporciones de la erradicación de cada grupo de las terapias se realizó una prueba de chi cuadrado para valorar si existía alguna diferencia entre las tasas de erradicación de las terapias. La cual se presente en la siguiente tabla.

**Tabla 3. Representación de los valores de erradicación de los grupos de pacientes que recibieron terapia convencional y terapia secuencial.**

	No erradicado	Erradicado	Totales
Terapia Convencional	10	79	89
Terapia secuencial	4	86	90
	14	165	179

$\chi^2$

2.863

P= 0.0906

Al realizar la prueba estadística y obtener los resultados se hizo una segunda evaluación del protocolo y el nivel de confiabilidad en el que se justificó con las bases bibliográficas de estudios anteriores similares, en que al no encontrar una diferencia se estaba cometiendo un error de tipo 2 por el hecho que se concluyó y autorizo que al aumentar el poder del estudio y disminuir la probabilidad de un error

de tipo dos se encuentra un resultado que se justifica por los estudios previos, por lo que se utilizó un nivel de confiabilidad a un  $p < 0.1$ .

En lo que se evidencia que se rechaza la hipótesis nula ( $p < 0.1$ ), por lo que “Existe una diferencia significativa entre la tasa de erradicación de *H.pylori* utilizando la terapia convencional vs. La terapia secuencial en la población de pacientes tratados por infección con *H.pylori* que consultaron a la unidad de gastroenterología de Gastro S.A. Guatemala.

$$P(S/X) = \frac{1}{1 + e^{-(0.1545 + 0.0344 * edad + 0.6819 * sexo)}}$$

**- Tabla 4. Representación de los resultados de la regresión logística con relación a los pacientes curados y no curados de los pacientes ingresados al estudio para erradicación de *H.pylori* en la clínica de Gastroenterología, de febrero 2014 a enero 2015-----**

Curado	Coef.	Std. Err.	z	<b>P&gt; z </b>
Edad	0.034271	0.0186008	1.85	<b>0.065</b>
Sexo	0.6819198	0.4498916	1.51	<b>0.130</b>
_cons	0.1545069	0.8395694	0.19	<b>0.854</b>

Se elaboró un modelo de regresión logística con las variables independientes que se recopilaron de las características de los pacientes en el estudio, de todas las variables que se analizaron se demostró que utilizando un nivel P de 90% existe una relación entre la edad y probabilidad de curación de los pacientes. Con la variable de género no se encontró una relación significativa entre la curación y el sexo.

**Tabla 4. Síntomas de efectos adversos en pacientes asignados aleatoriamente a la terapia convencional o la terapia secuencial en la clínica de gastroenterología de febrero 2014 a enero 2015.**

	Terapia secuencial	Terapia convencional
Sabor metálico	36%	25%
Nausea	44%	37%
Dolor abdominal	32%	24%
Diarrea	9%	32%
Anorexia	4%	3%
Otros	3%	2.5%
Ninguno	18%	24%

Al finalizar el estudio se hizo una recopilación de los síntomas de los efectos adversos evidenciado por los pacientes en la última consulta. En ambas terapias se experimentaron efectos adversos, los efectos adversos más comunes presentados fueron; sabor metálico al deglutir el medicamento donde se con más porcentaje en el grupo de la terapia secuencial al igual que el síntoma de nausea que fue el segundo efecto adverso más común. En ninguno de los dos grupos se evidencio algún efecto adverso severo en el que el paciente hubiese tenido que discontinuar el tratamiento.

Como efecto adverso sustancial en la terapia convencional fue el de diarrea, el cual se presentó en mayor porcentaje en comparación con la terapia secuencial.

## 7. Análisis y discusión

Como finalización del trabajo se concluyó que los pacientes de estudio tuvieron ciertas variables que se expresaban en más proporción. De los pacientes infectados con *H.pylori* en la clínica de gastroenterología de Gastro S.A. se encontró que el 63% era de género femenino, lo cual se ha evidenciado con otros estudios y meta-análisis que el género femenino presenta una mayor proporción de enfermedad péptica asociado a *H.pylori* que el género masculino y por el hecho que también se conoce que el género femenino acude con más frecuencia a los servicios de salud que el género masculino en poblaciones como las de Guatemala y otro países en vías de desarrollo.



Con respecto a las tasas de erradicación se encontró que con la terapia convencional, la cual ha sido la terapia principal por muchos años para la erradicación de *H.pylori*. En recientes estudios de diferentes regiones del mundo se ha iniciado a evidenciar nuevas cepas resistentes de *H.pylori*. Se ha encontrado un leve fracaso en su utilización en la clínica por lo que se han creado nuevas terapias para poder cubrir con mayor espectro la infección de dicha bacteria, estas conclusiones se realizaron con resultados de los meta-análisis desarrollados para verificar el fracaso. Con respecto a la terapia convencional se llegó a concluir que en ciertas regiones existen altas tasas de resistencia a diferentes antibióticos la cual contribuye al fracaso de las terapias utilizadas. Se ha demostrado que el fracaso terapéutico viene por el abuso de ciertos antibióticos o por el mal compromiso al esquema de tratamiento y no cumplir con los días requeridos, se ha evidenciado la mutación de la bacteria la cual ha llevado a al desarrollo de nuevas cepas resistentes en ciertas regiones del mundo.

En el estudio se logró demostrar que la tasa de erradicación para la terapia convencional en la población estudiada fue de un; 89% y 84% utilizando el análisis por protocolo y análisis de intención de tratar respectivamente, de esta manera se evidencia que las nuevas cepas de *H. pylori* en la población estudiada aún no existe alta tasa de fracaso del tratamiento, sin embargo los criterios elaborados por los consensos mundiales se establece que la tasa de erradicación de una terapia eficaz debe de ser mayor al 90%. La elaboración del estudio se llevó a cabo por el hecho que existe una amplia distribución de tasas de erradicación utilizando la terapia convencional y secuencial a un nivel mundial con se describió anteriormente. Esto ha llevado al pensamiento de establecer nuevos datos sobre las tasas de erradicación de diferentes terapias en la población de Guatemala, por lo que se llevó a cabo su relación con la terapia secuencial. La nueva terapia secuencial en la que se utiliza las bases de los mecanismos de acción de los antibióticos para poder erradicar de una manera correcta a la bacteria *H.pylori*. y al mismo tiempo disminuir los días de tratamiento, en el estudio presentado se analizó la tasa de erradicación de paciente infectados con *H.pylori* en la clínica de Gastroenterología de Gastro S.A. la cual demostró una mejor tasa de erradicación; 95% y 90% utilizando respectivamente el análisis por protocolo y análisis de intención de tratar. Por lo que también se analizaron en conjunto los valores reportados del estudio para demostrar su valor estadístico y se encontró si existe una diferencia significativa entre los resultados de la terapia secuencial y la terapia convencional. En lo que se puede concluir que la terapia secuencial es aceptada para su uso, pero se puede tomar en cuenta diferentes variables que se concluyeron con en estudio. Como principal

variable esta la duración de los esquemas la terapia convencional tiene un tiempo de duración de 14 días y la terapia secuencial un duración de 10 días, no solo haciendo la terapia secuencial un esquema más corto y asimismo recortando el precio de la terapia, se deben de tomar en cuenta otras variables que merecen ser profundizadas para evidenciar las diferencias entre estas terapias como principal está el apego al tratamiento, la valoración del apego del tratamiento se realiza con el análisis de intención a tratar el cual toma en cuenta a los pacientes que ingresaron al estudio y de alguna manera no se tomaron el medicamento o abandonaron el estudio y no se realizaron el examen diagnóstico para confirmar erradicación. En lo que se comparó la terapia convencional y la terapia secuencial se evidencio que de los pacientes en que fracaso el tratamiento, el 33% (5/15) y 55% (5/9) respectivamente, no completaron el tratamiento.

También se analizaron otros variables de estudio con finalidad de profundizar en el asunto de infección por *H.pylori* se logró encontrar que aunque no era significativamente significativo que en un 50% de los pacientes infectados por *H.pylori* se hayo un lesión macroscópica en común la cual era de gastritis eritematosa antral. La cual no representa ninguna diferencia con respecto al tratamiento con otros tipos de lesiones macroscópicas halladas en el estudio. Esto da valoración con recientes estudios elaborados en México y el salvador en el que estudiaron lesiones causadas por infección por *Helicobacter pylori* en donde evidenciaba un mayor porcentaje de lesiones de gastritis eritematosa antral.

Con respecto al apego al tratamiento se analizó que no existe diferencia entre la tasa de abandono, es del mismo valor.

## 8. Conclusiones

1. Si existe una diferencia significativa entre las tasas de erradicación entre la terapia convencional y la terapia secuencial en pacientes mayores de 18 años que se identificaron con infección de *H.pylori* por medio de biopsia gástrica que consultaron a la clínica privada de gastroenterología.
2. La terapia secuencial presenta mayor tasa de erradicación.
3. Se evidenció que la terapia secuencial contiene la misma tasa de abandono que la terapia convencional.
4. Se evidencio un mayor porcentaje del género femenino en los pacientes infectados por *H.pylori* en la población a estudio en la clínica privada de gastroenterología.

## 9. Recomendaciones

1. Continuar con estudios para determinar las tasas de resistencia de *H.pylori* en la población guatemalteca.
2. Realizar estudios en hospitales públicos para poder establecer la tasa de resistencia en pacientes con tratamiento previo o esquemas incorrectos para la erradicación de *H.pylori*.
3. Evaluar las tasa de erradicación de nuevas terapias utilizando levofloxacinina o tetraciclina para erradicación de *H.pylori*.
4. Desarrollar protocolos de tratamiento específicos para la población Guatemalteca para eliminar la prevaencia de *H.pylori* en pacientes y prevenir futuras complicaciones por infecciones crónicas con *H.pylori*.
5. Realizar estudios para demostrar el efecto de infecciones crónicas de *H.pylori* en la población guatemalteca.
6. Evaluar el gasto económico que se da por parte del estado en pacientes infectado por *H.pylori* y sus secuelas para poder determinar la valoración en estrategias para disminuir su prevalencia en la sociedad guatemalteca.
7. Valorar el uso de los diferentes tratamientos y el gasto económico al largo plazo.





## Tratamiento para Erradicación de *H. Pylori*

### VIDEO ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL, DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

- IBP (tab)  
Tomar 30 min. Antes de la comida cada 12 horas. Por 14 días. Luego de los 14 días, tomar una vez al día 30 min. Antes del desayuno por \_\_\_\_ días.

Fecha: \_\_\_\_\_.

- Amoxicilina (tab)  
Tomar 1 g. cada 12 horas por 14 días.
- Claritromicina (tab)  
Tomar 500 mg cada 12 horas por 14 días.



# Tratamiento para Erradicación de H. Pylori

## VIDEO ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL, DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

- **IBP (tab)**  
Tomar 30 min. Antes de la comida cada 12 horas. Por 10 días. Luego de los 10 días tomar 30 min. Antes del desayuno por \_\_\_\_\_ días.

**Fecha:** \_\_\_\_\_.

- **Amoxicilina (tabl)** Tomar 1 g cada 12 horas por los primeros 5 días.

- LUEGO de los 5 días

- Continuar con IBP
- **Claritromicina (tab)** Tomar 500mg cada 12 horas por 5 días.
- **Tinidazole (tab).**  
Tomar 500mg. Cada 12 horas por 5 días.



**GASTRO. S. A.**

## Instrumento de recolección de datos

<b>Paciente</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>	<b>Comorbilidad</b>	<b>Uso de AINES</b>
		M F		SI NO
<b>Hallazgo Macroscópico</b>	1 2 3 4 5			
<b>Fecha de Dx de H.pylori</b>	/ /	<b>Fecha Inicio de Tx</b>		/ /
<b>Tratamiento</b>	Tipo 1		Tipo 2	
<b>Fecha de Re-consulta</b>	/ /	<b>Anti. En heces</b>		<b>Pos. Neg.</b>
<b><u>Observaciones</u></b>				
_____:				
_____:				
_____:				





## CONSENTIMIENTO INFORMADO

^ El presente estudio tiene como finalidad evidenciar la tasa y porcentaje de éxito del tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes que presenten resultados positivos en las biopsias tomadas. Por este medio se le invita a con numero de DPI \_\_\_\_\_.

A participar de manera voluntaria en el presente estudio en el que se va dar un seguimiento del paciente diagnosticado con infección por *Helicobacter pylori*, y de manera aleatoria se va asignar un tratamiento para su erradicación y rehabilitación del paciente. Se utilizar dos tratamientos certificados por la “*American Gastroenterology Asociation*” los cuales ambos han evidenciado excelentes tasas de erradicación, por lo que se va realizar el estudio para demostrar su eficacia en la población del país de Guatemala.

El estudio es un estudio comparativo para determinar si existe una diferencia entre la terapia secuencial y la terapia convencional para la erradicación de *H.pylori* en pacientes infectados por *H.pylori* que consulten a la Unidad de Gastroenterología Gastro S.A. y colaboradores de Guatemala.

El tiempo de duración del paciente en el estudio es de 2 meses, el cual inicia desde el tiempo del diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* por medio de biopsia endoscópica seguido de la duración del tratamiento en el cual se va dar dos citas para seguimiento en el que se discutiría el apego al tratamiento y los posibles efectos secundarios que se pudieran manifestar, continuando con este seguimiento se va realizar un laboratorio de examen de heces para evidenciar la erradicación de *Helicobacter pylori* a las 6 semanas de haber finalizado el tratamiento con una última cita para confirmar con el paciente que hubo erradicación y sus observaciones sobre el estudio. En el caso de falla terapéutica se utilizaría tratamientos de rescate certificados por la “*American Gastroenterology Asociation*”.

Como todo estudio se solicita a los pacientes cumplir con los criterios de inclusion del estudio por lo que no se van a reclutar pacientes que padezcan de comorbilidades que presenten mayor privilegio como en el caso de infecciones sistémicas, enfermedades autoinmunes o neoplasias. También se va a omitir pacientes que tomen medicamentos en el cual está contraindicado dar alguno de los tratamientos establecidos en el estudio. (Informar sobre medicamentos utilizados en rutina diaria). Todo paciente que quisiera abandonar el estudio lo puede hacer en cualquier momento del estudio. Para potenciar el valor del estudio se va excluir todo paciente que por motivos personales no complete el esquema de tratamiento utilizado, pero se va tomar en cuenta la razón por que el paciente no complete el estudio. Como fin se le solicita al paciente apoyo para proporcionar los datos y la asistencia por la duración del estudio.

El tratamiento que se va a utilizar ha sido certificado por la American Gastroenterology Association (ACA), y por meta-análisis de nivel mundial sobre su alto éxito en la erradicación de H.pylori. El objetivo del estudio es elaborar datos sobre su éxito en la población de Guatemala. Toda información será de tipo confidencial en el cual no se va a presentar la información personal de los pacientes seleccionados para el estudio

Estoy enterado y de acuerdo con el tratamiento, al cual autorizo la realización del estudio.

Fecha: \_\_\_\_\_.

Nombre: \_\_\_\_\_.

DPI: \_\_\_\_\_.

## 11. Bibliografías

1. Graham DY, Fischbach L. Gut. 2010 Aug;59(8):1143-53. Epub 2010 Jun 4. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. . Gut. 2010 Aug;59(8):1143-53. Epub 2010 Jun 4.
2. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut 2004;53:1374e84.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772 e81.
4. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007;102:1808 e25.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. European Helicobacter Study Group.
6. Gasparetto M, Pescarin M, Guariso. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Availabilities. Gastroenterol. 2012;2012:186734. Epub 2012 Jul
7. Eradication. Source Department of Gastroenterology and Hepatology, Chinese PLA General Hospital. [Gastroenterol Res Pract](#). 2012;2012:723183. Epub 2012 Jul 5
8. Angelo Zullo, Vincenzo De Francesco, Cesare Hassan, Sergio Morini, Dino Vaira The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis Rev. Gut 2007;56:1353–1357. doi: 10.1136/gut.2007.125658
9. Contreras Allred “sensibilidad antibiótica de H. pylori en Guatemala. (Tesis de pregrado) UFM Junio 1999.
10. Characo Sagastume “prevalencia y métodos diagnósticos para H.Pylori en pacientes con dispepsia en Guatemala (tesis de pregrado) USAC, Facultad de ciencias Medicas. 2001
11. Shimoyama T, Oyama T, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Fukuda S.
12. Comparison of a stool antigen test and serology for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in mass survey. Helicobacter. 2009 Apr;14(2):87-90
13. Hopkins RJ. In search of the Holy Grail of Helicobacter pylori remedies. Helicobacter 001;6:81e3.

14. Horiki N, Omata F, Uemura M, et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter* 2009;14:86e90.
15. Uemura, N. *Helicobacter pylori*, Infection and the Development of Gastric Cancer. Massachusetts Medical Society. Septiembre, 2001. Vol. 346, No. 11. Pp. 784-789.
16. Brizuela, R. et. al. *Helicobacter pylori* y enfermedad ulcerosa. *Revista Cubana Médica Milenaria*. Enero-Abril. 1999. Vol. 28. No. 1. Pp. 5-8.
17. Microbiology of *Helicobacter pylori*. AUGoodwin CS, Worsley BW SOGastroenterol Clin North Am. 1993;22(1):5. faculty of Medicine, United Arab Emirates University, Al Ain.
18. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. AUMobley HL SOAliment Pharmacol Ther. 1996;10 Suppl 1:57.
19. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. AUMobley HL SOAm J Med. 1996;100(5A):2S.)
20. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. AUCave DR SOAm J Med. 1996;100(5A):12S.
21. (Escobar, Ruano Hallazgos Histopatologicos de la mucosa duodenal y gástrica USAC 1994)
22. González MJE, Lelal VL, Guzmán LS, Guzmán TGM, González MNA *Helicobacter pylori* y enfermedad *Revista Alergia México* 2004; 51 ( 6 ): 218 – 25) .
23. malaty Hm, Evans DG GrahamDY. *Helicobacter pylori* in hispanics (comparison with black and whites of similar age and socioeconomic class)
24. AU Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, Haggerty TD, Hurst P, Perez-Perez G, TI Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households Parsonnet J SO Emerg Infect Dis. 2006;12(11):1701.
25. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:93.

26. Queralt N, Bartolomé R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol* 2005; 98:889.
27. Goodman KJ, Correa P, Tenganá Aux HJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144:290.
28. Ernst, P. B., and B. D. Gold. 2000. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu. Rev. Microbiol.* 54:615–640..... Kuipers, E. J. 1999. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13:3–12
29. Graham, D. Y., L. C. Alpert, J. L. Smith, and H. H. Yoshimura. 1988. Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. *Am. J. Gastroenterol.* 83:974–980.
31. Kabir, S. 2004. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in feces and saliva by polymerase chain reaction: a review. *Helicobacter* 9:115–123.
32. Morris, A., and G. Nicholson. 1987. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am. J. Gastroenterol.* 82:192–199.
33. Sobala, G. M., J. E. Crabtree, M. F. Dixon, C. J. Schorah, J. D. Taylor, B. J. Rathbone, R. V. Heatley, and A. T. R. Axon. 1991. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 32: 1415–1418.
34. Granstrom, M., Y. Tindberg, and M. Blennow. 1997. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J. Clin. Microbiol.* 35:468–470.
35. Malaty, H. M., D. Y. Graham, W. A. Wattigney, S. R. Srinivasan, M. Osato, and G. S. Berenson. 1999. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin. Infect. Dis.* 28:279–282.
36. Blaser. 2003. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J. Clin. Microbiol.* 41:2401–2407.
37. Kuipers, E. J., A. M. Uytterlinde, A. S. Pena, H. J. Hazenberg, E. Bloemena, J. Lindeman, E. C. Klinkenberg-Knol, and S. G. Meuwissen. 1995. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am. J. Gastroenterol.* 90:1401–1406.
38. El-Omar, E. M., M. Carrington, W. H. Chow, K. E. McColl, J. H. Bream, H. A. Young, J. Herrera, J. Lissowska, C. C. Yuan, N. Rothman, G. Lanyon, M.

- Martin, J. F. Fraumeni, Jr., and C. S. Rabkin. 2000. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 404:398–402.
39. Nomura, A., G. N. Stemmermann, P. H. Chyou, G. I. Perez-Perez, and M. J. Blaser. 1994. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann. Intern. Med.* 120:977–981.
  40. Rauws, E. A. J., and G. N. J. Tytgat. 1990. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 335:1233–1235.
  41. Veldhuyzen van Zanten, S. O. J., M. F. Dixon, and A. Lee. 1999. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and *Helicobacter* ecology. *Gastroenterology* 116:1217–1229.
  42. Gisbert, J. P., S. Khorrami, F. Carballo, X. Calvet, E. Gene, and E. Dominguez-Munoz. 2004. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19:617–629.
  43. Liu, C. C., C. L. Lee, C. C. Chan, T. C. Tu, C. C. Liao, C. H. Wu, and T. K. Chen. 2003. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. *Arch. Intern. Med.* 163:2020–2024.
  44. Sharma, V. K., A. V. Sahai, F. A. Corder, and C. W. Howden. 2001. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 15:1939–1947.
  45. Hung, L. C., J. Y. Ching, J. J. Sung, K. F. To, A. J. Hui, V. W. Wong, R. W. Leong, H. L. Chan, J. C. Wu, W. K. Leung, Y. T. Lee, S. C. Chung, and F. K. Chan. 2005. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 128:1845–1850.
  46. van Leerdam, M. E., E. M. Vreeburg, E. A. Rauws, A. A. Geraedts, J. G. Tijssen, J. B. Reitsma, and G. N. Tytgat. 2003. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am. J. Gastroenterol.* 98:1494–1499.
  47. Huang, J. Q., S. Sridhar, and R. H. Hunt. 2002. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 359:14–22.
  48. Chan, F. K., S. C. Chung, B. Y. Suen, Y. T. Lee, W. K. Leung, V. K. Leung, J. C. Wu, J. Y. Lau, Y. Hui, M. S. Lai, H. L. Chan, and J. J. Sung. 2001. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N. Engl. J. Med.* 344:967–973.

49. Kuipers, E. J., A. M. Uytterlinde, A. S. Pena, R. Roosendaal, G. Pals, G. F. Nelis, H. P. Festen, and S. G. Meuwissen. 1995. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 345:1525–1528.
50. Sipponen, P., M. Kekki, J. Haapakoski, T. Ihamaki, and M. Siurala. 1985. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int. J. Cancer* 35:173–177.
51. Kuipers, E. J. 1998. Review article: relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 12:25–36.
52. International Agency for Research on Cancer. 1994. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 61: schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
53. Ekstrom, A. M., M. Held, L. E. Hansson, L. Engstrand, and O. Nyren. 2001. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 121:784–791.
54. El-Omar, E. M., M. Carrington, W. H. Chow, K. E. McColl, J. H. Bream, H. A. Young, J. Herrera, J. Lissowska, C. C. Yuan, N. Rothman, G. Lanyon, M. Martin, J. F. Fraumeni, Jr., and C. S. Rabkin. 2000. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 404:398–402.
55. Kuipers, E. J., G. I. Perez-Perez, S. G. Meuwissen, and M. J. Blaser. 1995. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J. Natl. Cancer Inst.* 87:1777–1780.
56. Parkin, D. M. 2001. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2:533–543.
57. Xiao, S. D., W. Z. Liu, D. H. Xia, S. J. Jiang, R. N. Wang, Z. H. Zhang, and W. W. Xu. 1990. The efficacy of furazolidone and metronidazole in the treatment of chronic gastritis associated with *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori*—a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Hepato-Gastroenterology* 37:503–506.
58. Labenz, J., A. L. Blum, E. Bayerdorffer, A. Meining, M. Stolte, and G. Boersch. 1997. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 112:1442–1447.
59. Schwizer, W., M. Thumshirn, J. Dent, I. Guldenschuh, D. Menne, G. Cathomas, and M. Fried. 2001. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 357:1738–1742.
60. Kuipers, E. J., A. M. Uytterlinde, A. S. Pena, R. Roosendaal, G. Pals, G. F. Nelis, H. P. Festen, and S. G. Meuwissen. 1995. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 345:1525–1528.

61. Logan, R. P. 1998. Urea breath tests in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 43(Suppl. 1):S47–S50.
62. Vaira, D., P. Malfertheiner, F. Megraud, A. T. Axon, M. Deltenre, A. M. Hirschl, G. Gasbarrini, C. O'Morain, J. M. Garcia, M. Quina, and G. N. Tytgat. 1999. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new noninvasive antigen-based assay. *Lancet* 354:30–33.
63. Sherwood P, Wibawa J, Atherton J, et al. Impact of acid secretion, gastritis and mucus thickness on gastric transfer of antibiotics in rats. *Gut*. 2002;51:490–494.
64. Goddard A. Review article: factors influencing antibiotic transfer across the gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:1175–1184.
65. Erah P, Goddard A, Barrett D, et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and etronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39:5–12.
66. L. Perez Aldana, M. Kato, S. Nakagawa et al., “The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance,” *Helicobacter*, vol. 7, no. 5, pp. 306–309, 2002.
67. S. Padol, Y. Yuan, M. Thabane, I. T. Padol, and R. H. Hunt, “The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 101, no. 7, pp. 1467–1475, 2006.
68. V. De Francesco, F. Giorgio, C. Hassan et al., “Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review,” *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, vol. 19, no. 4, pp. 409–414, 2010.
69. S. K. Chuah, F. W. Tsay, P. I. Hsu, and D. C. Wu, “A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 17, no. 35, pp. 3971–3975, 2011.
70. J. P. Gisbert, R. Pajares, and J. M. Pajares, “Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a meta-analytical perspective,” *Helicobacter*, vol. 12, supplement 2, pp. 50–58, 2007.
71. F. Megraud, “*Helicobacter pylori* and antibiotic resistance,” *Gut*, vol. 56, no. 11, p. 1502, 2007.
72. F. Parente, C. Cucino, and G. Bianchi Porro, “Treatment options for patients with *Helicobacter pylori* infection resistant to one or more eradication attempts,” *Digestive and Liver Disease*, vol. 35, no. 8, pp. 523–528, 2003.
73. M. Selgrad and P. Malfertheiner, “Treatment of *Helicobacter pylori*,” *Current Opinion in Gastroenterology*, vol. 27, no. 6, pp. 565–570, 2011.
74. T. Kamada, K. Haruma, K. Komoto et al., “Effect of smoking and histological gastritis severity on the rate of *H. pylori* eradication with omeprazole,



- amoxicillin, and clarithromycin,” *Helicobacter*, vol. 4, no. 3, pp. 204–210, 1999.
75. M. Abdullahi, B. Annibale, D. Capoccia et al., “The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI),” *Obesity Surgery*, vol. 18, no. 11, pp. 1450–1454, 2008.
76. Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3393–3398.
77. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:562–567.
78. Laine L, Suchower L, Frantz J, et al. Twice-daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2106–2112.
79. Fennerty MB, Kovacs TO, Krause R, et al. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med*. 1998;158:1651–1656.
80. Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter*. 2003;8:626–642.
81. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, et al. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:99–107.
82. Francis Megraud, Colm A O’Morain, John Atherton, The European *Helicobacter* Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report Peter Malfertheiner, 2009 1-4
83. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:23–34.
84. Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, et al. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1970–1975.

85. P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al., "Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the maastricht III consensus report," *Gut*, vol. 56, no. 6, pp. 772–781, 2007.
86. K. M. Fock, P. Katelaris, K. Sugano et al., "Second Asia-Pacific consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 24, no. 10, pp. 1587–1600, 2009.
87. C. O'Morain, T. Borody, A. Farley et al., "Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscaltrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 17, no. 3, pp. 415–420, 2003.
88. L. Laine, R. Hunt, H. El-Zimaity, B. Nguyen, M. Osato, and J. Sp'enard, "Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 98, no. 3, pp. 562–567, 2003.
89. P. Malfertheiner, F. Bazzoli, J. C. Delchier et al., "Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial," *The Lancet*, vol. 377, no. 9769, pp. 905–913, 2011.
90. P. I. Hsu, D. C. Wu, J. Y. Wu, and D. Y. Graham, "Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days," *Helicobacter*, vol. 16, no. 2, pp. 139–145, 2011.
91. M. Berning, S. Krasz, and S. Miehke, "Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy?" *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, vol. 4, no. 2, pp. 103–114, 2011.
92. J. Molina-Infante, B. Perez-Gallardo, M. Fernandez-Bermejo et al., "Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in firstline triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 31, no. 10, pp. 1077–1084, 2010.
93. J. P. Gisbert and X. Calvet, "Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 35, no. 2, pp. 209–221,