

300627

4



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

INCORPORADĀ A LA U.N.A.M.

HELICOBACTER PYLORI: BACTERIA QUE
REVOLUCIONA EL CONCEPTO Y TRATAMIENTO
DE LA ENFERMEDAD ACIDO PEPTICA

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :

MARA ZEPEDA AMEZCUA

ASESOR DE TESIS: O.F.B. ENRIQUE CALDERON GARCIA

MEXICO, D.F.

273459

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

Este trabajo lo dedico con todo mi amor, mi corazón y admiración a mi padres Ricardo Zepeda y Eloisa Amezcua por darme la vida, por apoyarme, motivarme y enseñarme siempre a ser mejor persona mediante el ejemplo de su gran cariño. Gracias por brindarme todo lo mejor de ustedes y sentirme la hija más afortunada de este mundo.

También a ti Ricardo, mi hermano, por que eres mi mejor amigo. Te quiero mucho.

A Bernardo, mi esposo, porque llenas mi vida y la iluminas con tu forma de ser, gracias por caminar siempre a mi lado.

No olvido a mis amigas con las que he compartido muchos momentos importantes en mi vida, ni tampoco a todos los profesores que con su dedicación me brindaron lo mejor de ellos en cada una de sus clases para ser la mejor profesionista.

Desde El Colegio La Florida, con el ejemplo de Santa Teresa de Jesús; la Sec. No.8 Tomás Garrige Masaryk, donde en muchas de sus aulas comenzó la vocación de esta profesión y donde pasé una de las etapas más bonitas e imborrables de mi vida; la preparatoria Motolinía y la Universidad La Salle; les dedico este trabajo como resultado de todos esos años que contribuyeron en mi formación.

Pero sobre todo te agradezco a ti Padre Dios por darme esta segunda oportunidad de vida donde hay tanta felicidad sin merecérmele, por la maravillosa familia que me diste, por contar con las mejores amigas y por poner en mi camino al mejor de tus hijos como mi esposo y con todos ellos compartir las cosas hermosas que me das. Gracias por no soltarme nunca de tu mano y tocar siempre mi corazón.

***Helicobacter pylori*: bacteria que revoluciona
el concepto y tratamiento de la enfermedad
ácido péptica**

Objetivo: Recopilar en forma clara y ordenada la información más reciente sobre *Helicobacter pylori* y su relación con la nueva perspectiva de la enfermedad ácido péptica

INDICE

RESUMEN	1
GENERALIDADES	3
1.- Estructura y función del estómago	3
a) anatomía	3
b) histología	3
2.- Proceso secretor:	6
a) Células secretoras	7
b) Receptores:	7
- receptores colinérgicos	8
- receptores de la gastrina	8
- receptores de la histamina	9
c) Hormonas gastrointestinales	9
- gastrina	10
- colecistocinina-pancreocimina (CCC-P)	10
- secretina	10
- péptido gástrico inhibidor (PGI)	11
- péptido intestinal vasoactivo (PIV)	11
d) Otras secreciones:	11
- enzimas digestivas	11
- pepsina	11
- amilasa	11
- lipasa	11
- moco	11
- bicarbonato	12
e) Fases de la secreción de ácido:	12
- fase cefálica	12
- fase gástrica	12
- fases intestinal	12
f) Patrones de la secreción de ácido	13
3.- Factores defensivos o de citoprotección:	13
a) producción de gel de moco	13
b) Secreción de bicarbonato	13
c) Flujo sanguíneo de la mucosa	13
d) Recambio celular y síntesis de prostaglandinas	14
4.- Patología	14

CAPÍTULO I.- FISIOPATOLOGÍA DEL *Helicobacter pylori*

1.- Antecedentes	15
2.- Fisiología:	18
a) Motilidad	19
b) Proteínas superficiales: adhesinas	19
c) Enzimas	20
d) Citotoxinas	22
e) Aspectos inmunológicos	23
3.- Patología	24
a) Influencia del <i>H. pylori</i> en gastritis y duodenitis	24
b) Influencia del <i>H. pylori</i> en la enfermedad ulcerosa péptica	26
c) Influencia del <i>H. pylori</i> en enfermedad no ulcerosa (ERGE)	28
d) Influencia del <i>H. pylori</i> en cáncer gástrico	29
e) Influencia del <i>H. pylori</i> en Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE)	32
f) Influencia del <i>H. pylori</i> en la secreción de hormonas gástricas: gastrina y somatostatina	33
g) Influencia del <i>H. pylori</i> en la secreción de ácido y pepsina	35
h) Influencia del <i>H. pylori</i> en la secreción de histamina	36

CAPÍTULO II.- EPIDEMIOLOGÍA DEL *Helicobacter pylori*

a) Incidencia	39
b) Principales factores de riesgo	49
c) Mecanismos de transmisión	50

CAPÍTULO III.- DIAGNÓSTICO

1.-Técnicas directas o invasivas	51
a) Pruebas histológicas	53
b) Cultivo bacteriano	55
c) Prueba rápida de la ureasa (CLOtest®)	56
2.- Técnicas indirectas o no invasivas:	58
a) Pruebas serológicas	58
b) Prueba de la ureasa en el aliento (UBT)	59

CAPÍTULO IV.- PAUTAS PARA LA ERRADICACIÓN DEL *Helicobacter pylori*

1.- Pacientes que deben ser tratados	67
a) pacientes con úlcera duodenal	67
b) pacientes con úlcera gástrica	68
c) pacientes con linfoma tipo MALT y enfermedad de Ménétrier	69

d) Pacientes con terapia de mantenimiento prolongada con IBP's	69
2.- Pacientes que no deben ser tratados	69

CAPÍTULO V .- TRATAMIENTO

1.- Reseña histórica del tratamiento de la enfermedad ácido péptica	72
2.- Fármacos con utilidad clínica:	75
a) Amoxicilina	75
b) Tetraciclina	75
c) Metronidazol o Tinidazol	76
d) Claritromicina	76
e) Sales de bismuto	76
f) Inhibidores de la bomba de protones (IBP's: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol)	76
g) Ranitidina	76
h) Citrato de bismuto ranitidina	76
3.- Farmacología de los antimicrobianos en el estómago:	77
a) Antibióticos con acción tópica	77
b) Antibióticos con acción sistémica	77
4.- Factores que dificultan la acción de antibióticos	77
5.- Situación actual de la sensibilidad del <i>H. pylori</i> a los antimicrobianos	79
6.- Implicaciones clínicas de la resistencia del <i>H. pylori</i> a los antimicrobianos	81
7.- Esquemas terapéuticos	84
a) Terapia dual	84
b) Terapia triple	86
c) Terapia a largo plazo	88
d) Tratamiento en niños	90
8.- Aconsejando al paciente	91

CAPÍTULO VI.- CITRATO DE BISMUTO RANITIDINA PARA LA ERRADICACIÓN DEL *Helicobacter pylori* CON MEJOR ACTIVIDAD QUE UNA MEZCLA DE CITRATO DE BISMUTO + RANITIDINA

1.- Química	92
2.- Propiedades farmacodinámicas	92
a) Efecto sobre la secreción ácida gástrica	92
b) Actividad contra el <i>Helicobacter pylori</i>	93
- actividad <i>in vitro</i>	93
- actividad <i>in vivo</i>	93
- efecto de los alimentos	93
- concentración de bismuto en el antro gástrico	94
- sinergia con la claritromicina	94
- efecto de resistencia al antibiótico	94
c) Efectos gástricos	94
- efectos sobre la gastrina y la pepsina	94
- efectos sobre el vaciado gástrico	95
- efectos sobre la protección de la mucosa gástrica y duodenal	95
3.- Propiedades farmacocinéticas	95
a) Absorción	95
- estudios de una sola dosis	95
- estudios de dosis múltiple	95
- efecto de la infección por el <i>Helicobacter pylori</i> en la absorción del bismuto	96
- absorción del bismuto en pacientes con úlcera péptica	96
b) Distribución	96
c) Eliminación	97
- eliminación en ancianos	97
- eliminación en pacientes con función renal deteriorada	97
d) Efecto de los alimentos	98
e) Estudios sobre la interacción de fármacos	98
- efectos en el metabolismo de fármacos	98
- efectos con antibióticos	98
- efectos con antiácidos	98
- efectos con el ácido acetil salicílico	99
4.- Experiencia clínica	99
a) Citrato de bismuto ranitidina como monoterapia	99
- curación de la úlcera	99
- alivio de los síntomas	100
- erradicación del <i>Helicobacter pylori</i>	100
b) Citrato de bismuto ranitidina prescrito con claritromicina y amoxicilina	100
- prescripción conjunta con claritromicina	100
- prescripción conjunta con amoxicilina	101

c) Pacientes que abandonaron los estudios	102
---	-----

CAPÍTULO VII .- IMPACTO ECONÓMICO Y RELACIÓN COSTO - BENEFICIO

1.- Impacto económico	103
-----------------------	-----

a) Impacto de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> sobre el tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo	103
--	-----

b) Costos generales de padecimiento por úlcera	105
--	-----

c) Relación costo - beneficio en el tratamiento de la úlcera duodenal	105
---	-----

2) Relación costo beneficio

a) Comparación de las propiedades farmacológicas de los diferentes medicamentos disponibles actualmente en el mercado prescritos para la terapia de erradicación del <i>Helicobacter pylori</i> .	106
---	-----

b) Seguridad clínica del citrato de bismuto ranitidina	107
--	-----

c) Comparación de costo por tratamiento diario de la terapia de erradicación	108
--	-----

CONCLUSIONES	123
---------------------	-----

BIBLIOGRAFÍA	126
---------------------	-----

RESUMEN

Desde inicios de siglo se han tratado de implicar factores causales específicos para los casos de la enfermedad ulcerosa péptica, en dicha época se afirmaba que el estrés y la dieta eran la posible génesis de esta patología, por lo que el tratamiento incluía hospitalización, reposo y dietas especiales; pero la recurrencia era la regla.

El siguiente factor causal implicado, fue la secreción ácida gástrica, por lo que el tratamiento con antiácidos se generalizó, con la persistencia, sin embargo, de la recurrencia cíclica en sintomatología.

Posteriormente, al identificarse que los receptores histamínicos H_2 eran los principales mediadores de la secreción de ácido, el tratamiento se dirigió a bloquear estos receptores; las conclusiones sobre estos inhibidores incluyeron que eran seguros y efectivos. El uso de la cimetidina y lo que se vendió de la misma constituye una de las historias más comunes en cuanto a éxito económico se refiere, no así en erradicar la úlcera péptica, que como se ha anotado antes, persistió con su característica de recurrente a pesar de los tratamientos mal llamados efectivos.

Después de estos tipos de inhibidores se han desarrollado una gran cantidad de fármacos con la intención de curar estas patologías y, sobre todo, evitar la recurrencia.

La contribución más importante la hicieron Warren y Marshall en 1982 al descubrir la presencia de un microorganismo en la mucosa gástrica de pacientes con gastritis, al que se le llamó *Helicobacter pylori*. Desde entonces, la enfermedad ulcerosa péptica es considerada como etiología infecciosa.

Los nuevos tratamientos para la erradicación del *Helicobacter pylori* afectan profundamente el manejo de la úlcera péptica y pueden llegar a tener impacto en aquellas consideradas como riesgo para desarrollo de cáncer gástrico.

Desafortunadamente los tratamientos no son sencillos, pues implican la administración simultánea de varios fármacos. Estos deben prescribirse con cuidado, llevando un adecuado registro y seguimiento de los resultados para evitar caer en confusiones.

También es de suma importancia la actualización de las nuevas técnicas de diagnóstico y nuevos tratamientos para la patología gastrointestinal que han influido en la práctica diaria, no sólo por los riesgos potenciales del tratamiento, sino también por el rápido surgimiento de cepas resistentes del *Helicobacter pylori*, ocasionando muchas de las veces que los resultados del tratamiento, en las situaciones en las que se carece de indicadores válidos, decepcionan tanto al médico como al paciente.

Hace apenas 12 años no se sospechaba ni siquiera la presencia del *Helicobacter pylori*, y hoy en día la OMS lo ha clasificado como cancerígeno tipo I, lo que nos da una idea sobre el desarrollo acelerado de las investigaciones en este tema.

El descubrimiento de Marshall y Warren, hace más de una década, ha venido ha revolucionar muchos conceptos que se tenían sobre enfermedades del tracto gastrointestinal y su enfoque fisiopatológico y clínico hacia las enfermedades del aparato digestivo.

En una área de cambios rápidos, gran cantidad de información nueva se da a conocer en todo el mundo con un ritmo progresivamente acelerado año con año, y aunque las reseñas en la mayoría de las publicaciones médicas salen ocasionalmente, para entonces ya no están actualizadas. Incluso los gastroenterólogos, a menos que estén involucrados en el campo de la investigación del *Helicobacter pylori*, encuentran difícil mantenerse al día en el tema.

Por lo que se ha tratado de recopilar, ordenar y exponer en forma clara y actualizada toda esa información en este trabajo.

GENERALIDADES

1.- Estructura y función del estómago

a) Anatomía

El estómago es un órgano hueco, formado por el ensanchamiento del tubo digestivo y se ubica debajo del diafragma. Se une a través del esfínter esofágico superior con el esófago y con el píloro se une al duodeno. Cuando se llena puede dilatarse y su revestimiento mucoso es liso, al vaciarse la pared muscular se contrae para poner en contacto ambos lados y la mucosa se pliega formando rugosidades.

Se divide en tres porciones Fondo (fundus), cuerpo y antro pilórico. La zona redondeada arriba del cardias es el fundus. Abajo de éste, en la gran porción central se localiza el cuerpo. Después está un angostamiento, es el antro pilórico. Al final está el píloro. El cuerpo está limitado por dos curvaturas: la curvatura mayor y la curvatura menor.

b) Histología

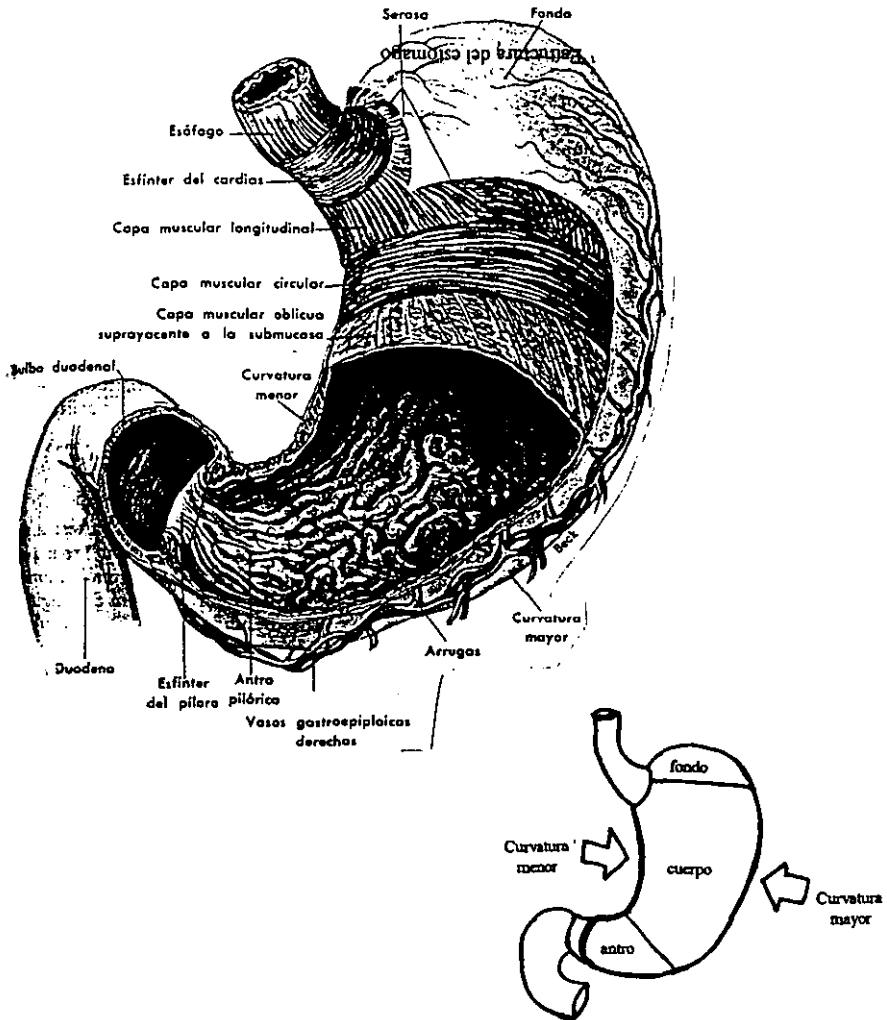
La pared del estómago tiene las cuatro capas características del tracto gastrointestinal: mucosa, submucosa, muscular y serosa.

Mucosa.- Consiste de tres capas: células epiteliales, lámina propia y muscularis mucosa. Entre las células epiteliales existen muchas pequeñas aberturas que se extienden hasta el tejido conectivo de la lámina propia. Estas aberturas son llamadas criptas gástricas y es por donde las glándulas vacían su contenido. La muscularis mucosa es importante para mantener la rugosidad del estómago.

Submucosa.- Está compuesta de tejido conectivo que une la mucosa con la muscular. Contiene vasos sanguíneos y linfáticos y terminaciones nerviosas. Debido a que contiene colágena es la capa más fuerte del estómago.

Muscular.- Está formada por tres capas, una de fibras longitudinales (externa), una de fibras circulares (interna) y una de fibras acomodadas oblicuamente entre las otras capas. Esta estructura le permite al estómago contraerse en gran variedad de formas para mezclar y fraccionar adecuadamente los alimentos y pasarlos al duodeno.

Serosa.- Esta capa recubre al estómago y es parte del peritoneo que a su vez cubre los órganos del abdomen. (fig.1)



(Fig.1) Estructura del estómago. Fuente: Ganong, W.F. Fisiología Médica, Editorial El Manual Moderno

Entre estas capas del estómago existen tres clases de glándulas gástricas:

- glándulas cardias
- glándulas fúndicas, gástricas o principales
- glándulas pilóricas

Glándulas cardias.- Se encuentran en una pequeña área alrededor de la entrada del estómago y secretan moco principalmente.

Glándulas fúndicas.- Son las más importantes del estómago y se encuentra en todo el fundus y cuerpo; secretan moco, ácido clorhídrico (HCl) y pepsinógeno.

Glándulas pilóricas.- Están limitadas al antro pilórico y secretan moco y gastrina.

Los cinco tipos de células que conforman las glándulas del estómago son:

Células mucosas.- Se encuentran en las glándulas cardias. Producen moco gelatinoso para proteger las paredes del estómago de las abrasiones mecánicas y del ácido.

Células serosas, principales, de la pepsina o cimógenas.- Se encuentran principalmente en las glándulas fúndicas. Producen pepsinógeno el cual cuando se convierte en pepsina en presencia de HCl degrada proteínas.

Células parietales u oxínticas.- Se encuentran en las glándulas fúndicas y son más abundantes en el cuerpo del estómago. Producen HCl y factor intrínseco.

Células G o de la gastrina (también llamadas argentafines o enteroendócrinas).- Estas células se encuentran en las glándulas pilóricas del estómago y del duodeno y producen hormona gastrina. La gastrina es absorbida y estimula la secreción de pepsinógeno (vía torrente sanguíneo, llega a las células cimógenas o pépticas) y HCl en las células parietales.

Células productoras de histamina (células cebadas o mastocitos y células enterocromafines).- Estos dos tipos de células se encuentran en las glándulas fúndicas y son las encargadas de producir y liberar la histamina que contienen.

El estómago desempeña las siguientes funciones:

1. Actúa como reservorio al almacenar los alimentos que pueden ser digeridos parcialmente y continuar por el aparato gastrointestinal.
2. Secreta jugo gástrico cuyas enzimas digieren los alimentos
3. Por contracciones de la túnica muscular produce movimientos de batido mezclando los alimentos, disgregándolos en partículas pequeñas y mezclándolas con el jugo gástrico. En el momento adecuado el contenido gástrico pasa por contracción al duodeno.
4. Secreta el factor intrínseco.

5. El estómago sirve como un compartimento temporal para el alimento, revuelve, fracciona y mezcla el bolo con jugo gástrico y se produce el factor intrínseco necesario para la absorción de vitaminas. La masa semilíquida resultante se llama quimo.

El HCl degrada las proteínas hasta cierto límite y al disminuir el pH gástrico activa el pepsinógeno convirtiéndolo en pepsina. La regulación de la secreción ácida es controlada por mediadores que actúan sobre receptores específicos en la célula parietal.

El factor intrínseco es necesario para la absorción de vitamina B₁₂ necesaria para la producción de eritrocitos. Una ausencia de vitamina B₁₂ produce anemia perniciosa. Es importante anotar que este tipo de anemia está presente en pacientes con aclorhidria.

Por lo anterior, puede decirse que el jugo gástrico es una combinación de secreciones de las glándulas del estómago, que contiene moco, pepsina, HCl, agua, algunos aniones como HPO₄⁻, SO₄⁻; y cationes como los de Na⁺, K⁺ y Mg⁺; y además factor intrínseco.

2. Proceso secretor

En el estómago, el proceso de digestión química es iniciada por la secreción de HCl y la enzima digestiva pepsinógeno. La secreción de HCl es importante además para mantener relativamente baja la cantidad de microorganismos en el tracto gastrointestinal superior y para fraccionar los alimentos; también es requerido para convertir el pepsinógeno en pepsina activa. El HCl, la pepsina, el moco y el agua constituyen el jugo gástrico.

La digestión química se lleva a cabo principalmente en el estómago e intestino delgado. El HCl, enzimas y otras sustancias responsables del rompimiento de productos alimenticios y protección del tracto gastrointestinal son liberados como una parte del proceso secretor normal. Estos procesos son regulados por mecanismos hormonales y nerviosos.

El HCl, secretado por el estómago, es esencial para la digestión. Rompe las proteínas hasta cierto grado y cambia el pepsinógeno a pepsina activa. La regulación de la secreción de ácido es controlada por mediadores que actúan sobre receptores específicos en la célula parietal.

El control de la actividad muscular del estómago y secreciones gástricas se mantiene por dos mecanismos. El primero consiste en los estímulos nerviosos y el segundo se refiere a los mensajes químicos u hormonas que viajan en el torrente sanguíneo.

Los estímulos nerviosos del proceso digestivo son mediados por dos juegos de nervios; el vago y las terminaciones nerviosas locales del estómago. Estos nervios son parte del sistema nervioso parasimpático del Sistema Nervioso Autónomo, el cual regula procesos que permiten al cuerpo recolectar y conservar energía. Así, mientras la estimulación vagal incrementa la actividad digestiva (por ejemplo, la secreción de HCl), disminuye el ritmo cardíaco y otros procesos que gastan energía.

La regulación hormonal de la digestión implica a la gastrina y a la histamina, ambas estimulantes de la secreción de ácido, y otras hormonas reguladoras secretadas principalmente por células del intestino delgado. Estas hormonas actúan en los receptores celulares, que dan lugar a cambios en la actividad celular.

a) Células secretoras

Existen 5 tipos de células secretoras en la mucosa gástrica:

- células mucosas: productoras de moco.
- células principales: productoras de pepsinógeno
- células G: productoras de gastrina
- células parietales: productoras de HCl
- células cebadas y enterocromafines: productoras de histamina

La célula blanco para los estímulos nerviosos y hormonales que modulan la secreción de ácido es la célula parietal. Las células parietales secretan HCl a niveles basales en ausencia de factores estimulantes, pero la proporción de ácido puede aumentarse por la combinación de varios factores estimulantes (por ejemplo, alimentos, fármacos, estrés). El aumento y disminución de la secreción de HCl gástrica total, depende del número de células funcionales. La población total de células parietales se llama masa celular parietal. Después de una estimulación máxima, la cantidad de ácido liberada correlaciona con la masa celular parietal.

b) Receptores.

Existen tres tipos de receptores en la célula parietal relacionados con la secreción de ácido:

- receptores colinérgicos
- receptores de la gastrina
- receptores de la histamina

La estimulación de cualquiera de estos receptores por sus respectivos mediadores (acetilcolina, gastrina e histamina) resultan en una secreción de ácido.

Ya que los antagonistas de la histamina inhiben la secreción de ácido estimulada por cualquiera de estos tres agonistas, se piensa que la vía final común de estimulación de la célula parietal es la liberación de histamina por los mastocitos. (Los mastocitos se encuentran en varios tejidos, como tejido conectivo, el encontrado a lo largo de los vasos sanguíneos, en los pulmones y mucosa gástrica; secretan heparina y sustancias vasoactivas tales como la histamina y la serotonina).

Podemos pensar en los mediadores como si fueran llaves, y los receptores como si fueran cerraduras. De tal forma que una llave en particular es necesaria para abrir una cerradura específica, así también se requieren mediadores específicos para ocupar y activar receptores específicos. Es importante recordar que la ocupación y la activación de los receptores celulares no son cosas iguales. Es posible que una sustancia tenga las

características físicas necesarias para ocupar un receptor, pero carece de las características químicas necesarias para activar el proceso intracelular mediado por dicho receptor. Además, ciertas moléculas pueden ser capaces de ocupar un receptor y bloquear la respuesta celular usual.

Receptores colinérgicos.

La acetilcolina es un neurotransmisor liberado cerca de la célula parietal que actúa sobre los receptores colinérgicos. En el estómago, la acetilcolina transmite los mensajes a partir de los siguientes puntos:

- desde el nervio vago
- desde las terminaciones nerviosas locales en el estómago.
- después de la distensión del estómago, a partir de los receptores de distensión en la pared del estómago.

La acetilcolina estimula directamente a las células parietales para que secreten HCl al ocupar su receptor e indirectamente por liberación de histamina por los mastocitos.

La histamina entonces estimula a la célula parietal para secretar HCl. La acetilcolina también sensibiliza a la célula parietal a la secreción de otras hormonas como la gastrina y la histamina, y además juega un papel importante en la liberación colinérgica de gastrina por las células G del antro.

La actividad colinérgica puede ser bloqueada por la droga anticolinérgica atropina.

Receptores de la gastrina.

La gastrina es una hormona que se produce en las células G ubicadas en las glándulas pilóricas del antro gástrico. Se libera en respuesta a la presencia de fragmentos proteicos (particularmente aminoácidos) en el antro, por distensión gástrica y por estimulación vagal. La gastrina se absorbe a través de las paredes del estómago y pasa hacia la circulación general, regresando al estómago por la vía arterial. La gastrina, al igual que la acetilcolina, es capaz de estimular directa e indirectamente a las células parietales para secretar HCl. Ejerce un efecto directo al ocupar sus propios receptores en la célula parietal, y un efecto indirecto al estimular al mastocito para que libere histamina.

Existen otras acciones que ejerce la gastrina:

- estimulación moderada de la secreción de pepsinógeno
- estimulación moderada del flujo de bilis, liberación de insulina y secreciones pancreáticas.
- estimula la motilidad gástrica e intestinal.
- incrementa la presión del esfínter esofágico inferior, promueve el cierre del esfínter.

El inhibidor más importante de la liberación de gastrina es la presencia de gran cantidad de ácido en el antro.

Cuando el pH en el antro disminuye a menos de 3, la liberación de gastrina se inhibe significativamente, y cuando el pH disminuye por debajo de 1, la secreción de gastrina cesa.

Receptores de la histamina.

La histamina se encuentra casi en cualquier parte del cuerpo. En el estómago, la histamina se encuentra principalmente en los mastocitos que se encuentran en la pared gástrica muy cerca de las células principales. La histamina lleva a cabo su efecto sobre la actividad celular al unirse a los receptores de ciertas células y con ello catalizando o activando una respuesta celular específica. El tipo de respuesta que se despierta depende del tipo de célula sobre la que actúa. En la mucosa gástrica, la respuesta a la histamina se traduce en un aumento de la secreción de ácido.

Existen otros efectos de la histamina, mediados por los receptores H_2 , el más importante de estos efectos es la acción de la histamina en la secreción ácida gástrica. Otros efectos atribuibles a los receptores H_2 , son la cardioaceleración y la relajación del útero, tal y como se ha observado en preparaciones de tejido aislado.

Existen dos tipos de receptores de la histamina. Los que son bloqueados por los antihistamínicos convencionales llamados receptores H_1 , mientras los que no son bloqueados se les llama receptores H_2 . Los receptores H_1 están implicados principalmente en las respuestas alérgicas. Los receptores H_2 pueden encontrarse en glándulas endócrinas, exócrinas, sistema pulmonar, cardiovascular, inmunológico, genitourinario, en la piel y en el sistema gastrointestinal.

En algunos casos la estimulación de varios receptores H_2 provoca respuestas opuestas a aquellas que llevan a cabo los receptores H_1 , en otros casos son muy similares. En el estómago, los receptores H_2 están principalmente relacionados con la secreción de HCl por las células parietales.

La histamina se forma por la descarboxilación de la histidina. La reacción puede ocurrir dentro de la luz del intestino (derivando la actividad enzimática de los organismos coliformes) o dentro de muchos tipos de células.

c) Hormonas gastrointestinales.

Se han aislado muchos polipéptidos con actividad hormonal en la mucosa gastrointestinal regulando la secreción y motilidad. En base a su semejanza estructural y funcional muchas de ellas quedan en dos familias:

- familia de la gastrina: conformada por la gastrina y la colecistocinina (CCC).
- familia de la secretina: conformada por la secretina, el glucagon, la glicentina (GLI), el péptido intestinal vasoactivo (PIV) y el péptido gástrico inhibidor (PGI).

Gastrina

Es producida principalmente por las células G que se encuentran en las paredes laterales de las glándulas de la porción del antro. Las células G tienen forma de frasco, con una amplia base que contiene muchos gránulos de gastrina y un vértice estrecho que llega a la superficie mucosa.

Un segundo tipo de célula productora de gastrina es la célula TG, que se encuentra en todo el estómago y el intestino delgado. También se llegan a encontrar en páncreas tumores secretores de gastrina, llamados gastrinomas, pero aún no se sabe con certeza si se produce gastrina en el páncreas de adultos normales. Las gastrinas son inactivadas principalmente en el riñón e intestino delgado.

A grandes dosis, la gastrina tiene varios efectos, pero sus principales acciones farmacológicas son la estimulación de la secreción gástrica de HCl y de pepsina, la estimulación del crecimiento de la mucosa gástrica y la estimulación de la motilidad gástrica. La secreción de gastrina es modificada por el contenido del estómago, la frecuencia de descarga de los nervios vagos y por factores provenientes de la sangre. Esta secreción también aumenta por la presencia de productos de la digestión proteica (aminoácidos, particularmente fenilalanina y triptofano), que actúan directamente sobre las células G.

El ácido en el antro inhibe la secreción de gastrina como parte del mecanismo de retroalimentación negativa; la gastrina estimula la producción de ácido, al aumentar éste, él mismo inhibe la secreción de gastrina.

Colecistocinina - pancreocimina (CCC-P o CCC)

Antes se pensaba que una hormona llamada colecistocinina producía la contracción de la vesícula biliar, mientras que otra llamada pancreocimina incrementaba la secreción de jugo pancreático. Ahora se sabe que es una sola hormona, secretada por las células de la mucosa del intestino delgado alto, la que tiene ambas actividades, por lo que la hormona ha sido llamada colecistocinina - pancreocimina o CCC-P o CCC. Además, aumenta la secreción de la secretina. También inhibe el vaciamiento gástrico, ejerce un efecto trófico sobre el páncreas, aumenta la secreción de enterocinasa y puede reforzar la motilidad del intestino delgado y del colon. Existe evidencia de que junto con la secretina aumenta la contracción del esfínter pilórico e impide de este modo el reflujo del contenido duodenal al estómago.

Secretina.

Es secretada por las células situadas en las glándulas de la mucosa de la porción superior del intestino delgado. Aumenta la secreción de bicarbonato por las células del páncreas y vías biliares. Así, provoca la secreción de un jugo pancreático acuoso y alcalino. También aumenta la acción de la CCC-P.

La secreción de esta hormona aumenta por los productos de la digestión de proteínas y por el HCl que está en contacto con la mucosa de la parte superior del intestino delgado.

Es otro ejemplo de retroalimentación negativa; el ácido aumenta la secreción de esta hormona, y ésta a su vez, estimula el flujo del jugo pancreático alcalino que neutraliza el ácido inhibiendo la secreción de la hormona.

Péptido gástrico inhibidor (PGI).

Contiene 43 aminoácidos. Se encuentra en la mucosa duodenal y del yeyuno. Su secreción es estimulada por la glucosa y la grasa en el duodeno, inhibe la secreción gástrica y la motilidad. La acción integrada de gastrina, CCC, secretina y PGI, facilitan la digestión y utilización de los nutrimentos absorbidos.

Péptido intestinal vasoactivo (PIV).

Contiene 28 aminoácidos. Se encuentra en los nervios del aparato digestivo. Estimula intensamente la secreción intestinal de electrolitos, produce dilatación de los vasos sanguíneos periféricos y la inhibición de la secreción de ácido gástrico. Se desconoce la relación del PGI y del PIV con la enterogastrona, hormona que inhibe la motilidad y secreción de ácido.

Otras secreciones

1. Enzimas digestivas.- Son las responsables de convertir los alimentos complejos en sustancias simples que pueden absorberse y usarse en el cuerpo para la producción de energía.

Pepsina.

Es una enzima muy activa responsable del rompimiento de las proteínas en polipéptidos pequeños.

Su precursor, el pepsinógeno, es secretado por las células principales de las glándulas gástricas y es activado solamente en presencia de HCl. La secreción de pepsinógeno y su conversión en pepsina son controlados por los factores ya discutidos.

Amilasa.

Es una enzima secretada principalmente por el páncreas hacia el intestino delgado. Su función es convertir los carbohidratos en azúcares simples. La secreción pancreática de amilasa está regulada tanto por factores hormonales como nerviosos, estimulados por la presencia de quimo en el intestino delgado.

Lipasa.

Es una secreción del estómago, páncreas e intestino delgado encargada de la conversión de grasas en ácidos grasos y glicerol.

La lipasa funciona mejor en un pH alcalino, por lo que es más activa en el intestino delgado.

2. Moco.- Es un material gelatinoso secretado por las células mucosas localizadas en la superficie de todo el tracto gastrointestinal, incluyendo las glándulas gástricas. Es

importante porque lubrica las paredes del esófago, estómago, intestinos delgado y grueso, y reduce el daño a las células epiteliales causados por la abrasión mecánica y secreciones ácidas.

3. Bicarbonato.- El bicarbonato de sodio, es una sustancia alcalina secretada por el páncreas y las células de la mucosa gástrica. Produce un medio alcalino de forma tal que los productos de la digestión no causen erosión a la mucosa del estómago o intestino delgado. También detiene la acción de la pepsina en el estómago y crea un medio ambiente para las enzimas digestivas del intestino delgado.

e) Fases de la secreción de ácido.

Por conveniencia, la regulación fisiológica de la secreción gástrica se discute en términos de influencias cefálica, gástrica e intestinal.

Fase cefálica.- En esta fase, la secreción de saliva y jugo gástrico ocurre como resultado de una estimulación refleja del nervio vago al ver, oler, degustar o pensar en comida. Esta respuesta es condicionada y se establece a edad temprana.

Otra parte de esta fase no está condicionada y es iniciada por el contacto entre el alimento y la boca durante la masticación. Ambas respuestas aumentan las secreciones para preparar al estómago para recibir el alimento.

La fase cefálica es mediada por los nervios vagos por dos mecanismos:

- estimulación colinérgica directa de las células parietales
- liberación colinérgica de gastrina de las células G.

Los antagonistas o bloqueadores H_2 inhiben la secreción del ácido en la fase cefálica.

También si el nervio vago es seccionado o se administra un anticolinérgico, como por ejemplo, la atropina, las glándulas gástricas no responden.

- Fase gástrica.- La llegada del bolo alimenticio al estómago inicia la fase gástrica de la digestión. Un reflejo nervioso, inducido por la distensión estomacal y la presencia de factores químicos en el alimento parcialmente digerido, estimula a las células parietales de las principales glándulas gástricas para que secreten ácido. Ambos, la distensión y los factores químicos operan vía los mismos mecanismos citados para la fase cefálica.

Nuevamente, la histamina sirve como un intermediario en estas vías. La presencia de ácido proporciona una retroalimentación negativa para secreciones posteriores de gastrina. Cuando el pH del contenido estomacal alcanza cierto nivel, la liberación de gastrina es inhibida. Si en la ausencia de gastrina no hay un estímulo cefálico continuo, la secreción de ácido se detiene.

- Fase intestinal.- Desde hace mucho se ha observado que la presencia de ciertas sustancias alimenticias en el intestino delgado estimulan la secreción gástrica, la cual se piensa es mediada en parte por la liberación de gastrina intestinal. El periodo

de latencia de la fase intestinal es de 2 a 3 horas, pero una vez que se inicia la secreción, ésta puede durar de 8 a 10 horas. Esta fase se caracteriza por tener menos actividad secretora que las fases cefálica o gástrica. Esta fase proporciona menos del 20% del total del ácido secretado por el estómago.

Las grasas, carbohidratos y ácido en el duodeno inhiben la secreción de ácido y pepsina y la motilidad gástrica, probablemente vía hormonas inhibitorias secretadas por la mucosa intestinal. Así, el duodeno tiene la capacidad para disminuir la secreción gástrica y la motilidad para protegerse de ser sobrecargado y evitarle daño a su mucosa por acción del ácido.

Es importante recordar que los nombres de las tres fases de la digestión son dados por los sitios en los cuales los diferentes estímulos inician el reflejo y no por los sitios donde las fibras nerviosas llevan a cabo su actividad.

f) Patrones de la secreción de ácido

La secreción basal de ácido promedio es de 1.0 a 10.0 mEq por hora en hombres, y un poco menos en mujeres. El intervalo normal, sin embargo, varía ampliamente desde 1.0 hasta 10.5 mEq por hora en hombres y de 0 a 5.6 mEq por hora en las mujeres.

Cuando se estimula al máximo, la proporción de secreción puede aumentar hasta 50 mEq por hora en hombres y hasta de 30 mEq en mujeres. Un ritmo circadiano de secreción ácida ocurre entre las 6 p.m. y la 1 a.m. Este ritmo es la base para la dosificación nocturna de los antagonistas H_2 .

Los factores responsables para la secreción basal de ácido se desconocen. La estimulación vagal y la liberación constante de pequeñas cantidades de gastrina probablemente juegan un papel importante en ésta. La secreción basal de ácido, es disminuida por vagotomía (cortando el nervio vago) o por antrectomía (remoción del antro del estómago).

3. Factores defensivos o de citoprotección

- a) Producción de gel de moco.- El moco es un producto secretorio que forma un recubrimiento delgado, protector, parecido a un gel, sobre las células superficiales. La producción y la pérdida de moco están en equilibrio constante. El moco actúa como una barrera física, un lubricante y un humectante de las células epiteliales.
- b) Secreción de bicarbonato.- Las células superficiales del epitelio y las glándulas de Brunner secretan un líquido rico en bicarbonato. La mayor parte de éste se mezcla con la capa de moco o permanece debajo de la misma. El bicarbonato neutraliza los iones de hidrógeno (ácidos) y mantienen una barrera de gradiente del pH entre el lumen y las células epiteliales.
- c) Flujo sanguíneo de la mucosa.- El tracto gastrointestinal está altamente vascularizado para proporcionar en forma continua flujo sanguíneo y oxígeno a las células del tracto

gastrointestinal. Los diminutos vasos capilares llevan sangre hasta las células del epitelio para ayudarles a mantener sus funciones defensivas vitales. Sin ese flujo sanguíneo, la isquemia (falta de oxígeno) impide el crecimiento y la función celular normales, lo cual resulta en el desarrollo de erosiones y úlceras.

- d) Recambio celular y síntesis de prostaglandinas (PG).- Las células normales del tracto gastrointestinal son destruidas y reemplazadas continuamente. La renovación celular debe de ser continua y rápida porque el trastorno del proceso de renovación de las células altera la integridad de la mucosa y se forman erosiones.

Las prostaglandinas (PG) también mantienen la integridad de las defensas, al mantener el flujo sanguíneo de la mucosa, promover la renovación celular y estimular la secreción de moco.

4. Patología

Las principales patologías del sistema gastrointestinal se refieren principalmente al daño ocasionado en la mucosa. A continuación se enlistarán cada una de ellas, pero no se profundizará en detalles sino hasta en capítulos posteriores en relación con la presencia del *H. pylori*.

- Gastritis
- duodenitis.
- Úlcera gástrica
- Úlcera duodenal
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Síndrome de Zollinger-Ellison

Las patologías anteriores descritas son promovidas por un desequilibrio entre los factores de protección y los de agresión, principalmente.^{1,2,3,4}

CAPÍTULO I

Fisiopatología de *Helicobacter pylori*

1. Antecedentes

Un hito importante, no sólo en la gastroenterología, sino también en el estudio de las enfermedades infecciosas, se consiguió en el año de 1983, gracias al descubrimiento del *Helicobacter pylori* por dos investigadores australianos trabajando juntos en el Royal Hospital de Perth, el Dr. Warren (patólogo) y el Dr. Marshall (Gastroenterólogo) (Fig. I-1)



(Fig.I-1) Fotografía del Dr. Warren y el doctor Marshall en su laboratorio (izquierda y derecha, respectivamente). Fuente: The Helicobacter Foundation, U.S.A.

Desde entonces el *Helicobacter pylori*, ha sido motivo de múltiples investigaciones como agente causante de patologías como úlcera duodenal y úlcera gástrica, las cuales más del 90% y 70%, respectivamente, son causadas por esta bacteria.

La presencia de un microorganismo espiral en la mucosa del estómago fue descrita por primera vez hace 100 años.⁵⁻⁶

Sin embargo, este hecho no fue tomado muy en serio hasta 1970, cuando Jonh Warren, en Western Australia, descubrió la forma espiral de una bacteria que se encontraba en la mucosa gástrica de un tejido inflamado.

Previamente se habían descrito a partir de 1940, espiroquetas en muestras de gastrectomía en el 37% de los casos, y posteriormente, en 1975 Steer y Collin-Jones encontraron un bacilo gram negativo en el 80% de los pacientes con úlcera gástrica.

En 1982, Warren y Barry Marshall hicieron cultivos de este microorganismo a partir de muestras tomadas de pacientes que padecían gastritis⁷ y publicaron en 1983 la existencia de un bacilo curvo espiral en 58 de 100 pacientes en quienes se había tomado biopsia de la mucosa gástrica.

El bacilo se cultivó en 11 de estas biopsias y se encontró que era un gram negativo, flagelado, y microscópicamente parecía ser una nueva especie del género *Campylobacter*. Originalmente se nombró a esta nueva entidad *Campylobacter pyloridis*, más tarde se cambió el nombre a *Campylobacter pylori* y al final se registró a la bacteria espiral, mótil, gram negativa, catalasa y ureasa positiva como *Helicobacter pylori*.

Posteriormente, Marshall y col., publicaron un trabajo en el cual un voluntario ingirió un cultivo de *Campylobacter* y 14 días después desarrolló un síndrome caracterizado por malestar epigástrico, náusea y vómitos, halitosis y lengua saburral.

La gastroscopía inicial había sido normal, el cultivo de la biopsia fue también negativo y 10 días después se repitió la gastroscopía con toma de biopsia.

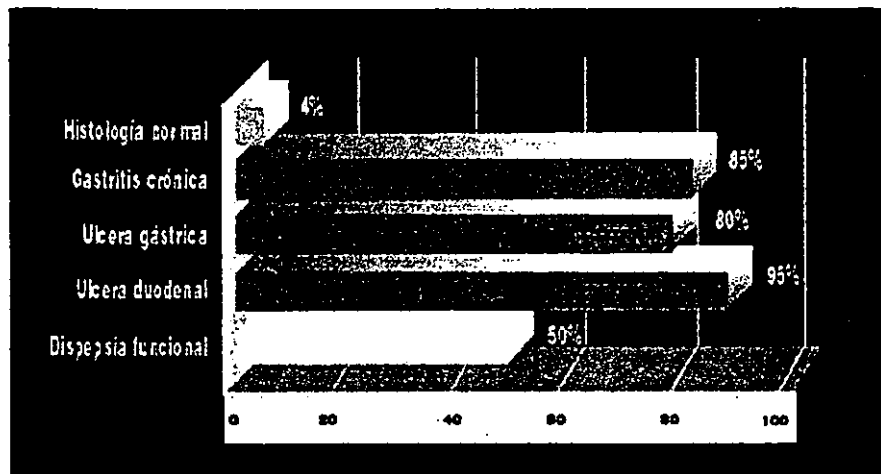
En la mucosa, lo único que se apreció fue que el tejido era más blando, con infiltración acentuada de polimorfonucleares en la lámina propia de la mucosa.

Además de células epiteliales anormales, y ausencia de moco intracelular, se encontraron en la mucosa antral a los bacilos espirales adheridos a la superficie y al epitelio glandular.

Marshall y Warren demostraron una estrecha asociación entre la presencia de *H. pylori* y la inflamación de tejido gástrico en muestras de biopsias de pacientes con gastritis.⁸ Después de numerosos estudios se encontró que aquellos pacientes que no presentaban gastritis no estaban infectados por la bacteria (tabla 1-1)^{9,10}

Esta bacteria se encontró en todos los pacientes con gastritis activa crónica, úlcera duodenal o úlcera gástrica, por lo tanto, se consideró la posibilidad de que el *H. pylori* desempeñara un papel importante en la etiología de estas enfermedades.

Tabla I-1 En esta tabla se muestra la relación entre la infección por *H. pylori* y la presencia de diferentes patologías. Fuente: Pérez-Pérez GI et al. *Campylobacter* antibodies in humans. *Annals of Internal Medicine* 1988; 109



Existen evidencias que relacionan la presencia de *H. pylori* con el desarrollo de gastritis y úlcera péptica, como son las siguientes:

- La ingestión voluntaria de *H. pylori* produce gastritis crónica
- Todos los pacientes *H. pylori* positivos tienen gastritis antral
- La erradicación del *H. pylori* resuelve la gastritis antral
- Los estudios realizados con animales también muestran resultados similares al equivalente humano de infección por gastritis .
- La terapia con antibióticos muestra aminorar la infección y por consiguiente aminorar la gastritis.
- *H. pylori* sólo invade preferentemente el epitelio gástrico.
- La presencia de *H. pylori* está asociada con sólo ciertos tipos de inflamaciones gastroduodenales, principalmente en la gastritis por hipocloridia o acloridia, que a su vez está presente en casi todos los casos de úlceras duodenales.
- Casi todas las úlceras duodenales y 85% de las gástricas son *H. pylori* positivos.

- Se presentan menos del 10% de recurrencias al erradicar la infección^{11,12,13,14,15,16}
- La mayoría de pacientes o individuos sanos, libres de esta bacteria, no desarrollan úlcera.¹⁷
- Existe una respuesta inmunológica ante la infección por *H. pylori*
- La presencia de anticuerpos para *H. pylori* disminuyen notablemente después de la administración de antibióticos.
- La inflamación del epitelio gástrico disminuye con la administración de sales de bismuto, ya que estas sales presentan propiedades antimicrobianas.
- La presencia de *H. pylori* se asocia con gastritis epidémicas e hipocloridia.^{18,19}

2.- Fisiología

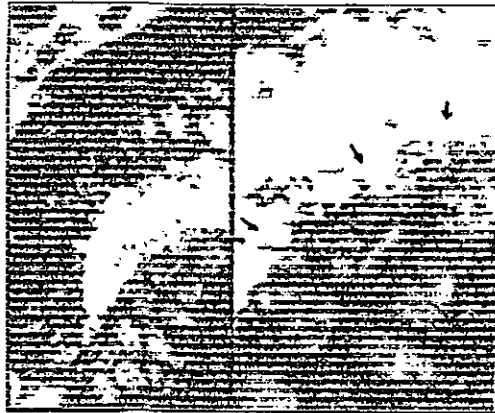
Este microorganismo es una bacteria gram negativa espirilar, microaerofílica, posee múltiples flagelos polares e inicialmente se llamó *Campylobacter pylori*, pero en base a diferencias en ultraestructura, composición de ácidos grasos, quinonas respiratorias, características de crecimiento, secuencia de RNA y enzimas que produce, se le asignó el nuevo nombre de *Helicobacter pylori*. (Fig. 1-2)



(Fig.1-2) Micrografía electrónica del *H. Pylori*. Fuente: The Canadian *Helicobacter pylori* Foundation

a) Motilidad

Gracias a su forma curva o espiral y a sus múltiples flagelos polares, el *H. pylori* se adapta bien para moverse en la mucosa gástrica, es capaz de recorrer grandes distancias en comparación con otras bacterias que no tienen esta forma, y por la presencia de sus flagelos, puede atravesar con rapidez la cavidad gástrica.²⁰ (Fig.I-3)



(Fig.I-3) Micrografía donde se aprecian unos bacilos curvos en la mucosa gástrica, correspondientes al *H. Pylori*. Fuente: Servicio del Aparato Digestivo del HUVM, España.

Además es capaz de sintetizar gran cantidad de la enzima ureasa, que desdobla la urea endógena produciendo amonio, creando un microambiente alcalino que protege a la bacteria de la acidez del estómago y le permite recorrer sin ningún peligro la capa viscosa de moco que recubre al epitelio gástrico.

b) Proteínas superficiales: adhesinas

Entre los factores de virulencia del *H. pylori* se cuentan las proteínas superficiales, algunas de las cuales están implicadas en los fenómenos de adhesión, y en la alteración de la arquitectura del epitelio mucoso gastroduodenal, relacionándose con la actividad endotóxica del germen.

Se ha sugerido que dicha toxicidad estaría ligada a un lipopolisacárido (LPS) de la superficie del *H. pylori*. La caracterización de las proteínas del *H. pylori* ha permitido detectar el carácter antigénico de los LPS del core y de las cadenas laterales de las proteínas del germen. Algunas particularmente, las de 56 y 62

kDa, presentan reactividad antigénica cruzada con ciertas especies de *Enterobacteriaceae* como los *Campylobacter*²¹

En lesiones digestivas mediadas por LPS bacterianos, han sido implicados fosfolípidos de bajo peso molecular, como el factor activador plaquetario (PAF), cuya actividad se ha detectado en cultivos de *H. pylori*, con las mismas propiedades biológicas y fisicoquímicas que el PAF liberado por diversas células eucariotas.

Las adhesinas del *H. pylori*, están constituidas por una hemaglutinina radiante desde la superficie de la bacteria, con una estructura de tipo afimbrial y un diámetro de 2nm y perteneciente al grupo de los sialoconjugados. Es detectable utilizando eritrocitos de una variedad de especies, con las propiedades de una sustancia antigénica, termolábil y sensible a la acción de la pronasa, la papaína y la neuraminidasa; resistente a la pepsina y, parcialmente, a la tripsina.

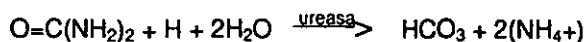
Se han detectado anticuerpos circulantes a la hemaglutinina del *H. pylori*, sin la relación con las estructuras flagelares de la bacteria. La hemaglutinina, se une preferentemente a un componente (N-acetil-neuraminil-lactosa), ampliamente representado entre las sialoproteínas, tanto de las células epiteliales, como sanguíneas.

Se han señalado cambios cualitativos y cuantitativos en el moco intracelular, en relación con la adherencia del *H. pylori*: depleción de gránulos o vacuolas de moco, descenso de carbohidratos neutros e incremento de glicoproteínas ricas en ácido siálico, en la región apical del citoplasma de las células mucosas.

En general, la adhesión es ventajosa, para la supervivencia del patógeno y para favorecer la liberación de las toxinas de los gérmenes directamente sobre las células epiteliales (Fig. 1-4)

c) Enzimas

La ureasa metaboliza la urea presente en el jugo gástrico, generando bicarbonato e iones amonio alrededor del *H. pylori* para formar un microambiente que lo protege de las propiedades bactericidas del ácido:

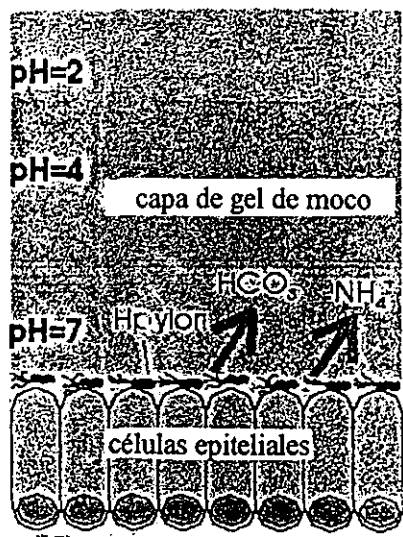


De esta forma, la bacteria es capaz de sobrevivir en el jugo gástrico antes de penetrar la capa de moco.

La catalasa es otra enzima que el *H. pylori* produce en grandes cantidades, y que lo protegen de metabolitos tóxicos al destruir a los neutrófilos.

La facilidad que tiene esta bacteria para colonizar selectivamente a las células epiteliales secretoras de moco se debe a su capacidad de unión a fosfolípidos y glicoproteínas dentro de la mucosa gástrica.

Otras enzimas relacionadas, como las fosfolipasas A₂ y C y proteasas, pueden ser responsables del daño subsecuente.



(Fig.1-4) El *H. pylori* tiene la capacidad de desplazarse por la viscosa capa de moco gracias a sus flagelos polares y al microambiente que forma a su alrededor que neutraliza el ácido del epitelio gástrico. Fuente The Helicobacter Foundation, Charlottesville, VA, U.S.A.

Como consecuencia de la actividad de la ureasa del *H. pylori*, el moco procedente de estómagos infectados, tiene una concentración de amoníaco unas cuatro veces superior a la del moco no infectado.

El amoníaco puede ser un lesionante directo, pero también es el ocasionante de un aumento del pH, lo que puede alterar la interacción entre las fracciones lipídica y proteica del moco, responsable de la estabilización de la estructura micelar del mismo.

Como consecuencia, se produce una alteración de la viscosidad que puede contribuir a una disminución de la capacidad para retrasar la difusión de H⁺.

Después de 12 horas de incubación, la permeabilidad del moco a los hidrogeniones aumenta en un 10% y en un 32% al cabo de 18 horas.

Es discutido si la infección por *H. pylori* se acompaña de una actividad mucolítica apreciable.

Se ha sugerido que dicha actividad podría afectar tanto a la porción carbohidratada como proteica de la cadena de mucina. Ello tendría como consecuencia la aceleración del recambio normal del moco gástrico.

d) Citotoxinas

El *H. pylori*, como otras bacterias patógenas, produce daño al tejido mediante la liberación de toxinas:

La toxina tipo 1 presenta una citotoxina vacuolizante (VacA) y un antígeno asociado a la citotoxina (Cag A).

La toxina tipo 2 no tiene relevancia clínica.

Actualmente se postula que existen dos tipos de cepas de *H. pylori*. Una denominada tipo I que expresa la citotoxina vacuolante (VacA) y el antígeno asociado a citotoxina (CagA) y que predispone a la aparición de úlcera péptica gastroduodenal por su agresividad, y la tipo II, que no expresa ambos marcadores, y se asocia más bien con la existencia de gastritis crónica sin ulceración.

Se ha detectado la producción de un factor citotóxico, en el filtrado de cultivos de *H. pylori*, capaz de producir efectos citopáticos no letales, *in vitro*, en líneas celulares de cultivo.

Los estudios con microscopía electrónica han revelado vacuolización intracelular y necrosis, como respuesta a la acción de dicho factor. El 66.6% de las cepas aisladas de pacientes con enfermedad ulcerosa péptica produce una citotoxina, activa *in vitro* contra células de mamífero, frente al 30.1% solamente en el grupo con gastritis crónica.²²

La citotoxina vacuolizante corresponde a una fracción proteica de 87 kDa cuyo genotipo ha sido clonado y denominado VacA (vacuolizante)²³

Otra proteína, de 120 a 128 kDa, asociada a la expresión de la citotoxina, y codificada por el gen CagA (cytotoxin associated gene)²⁴ no representa toxicidad por sí misma, pero parece intervenir en la expresión de la citotoxina vacuolizante.

El gen VacA está presente en la mayoría de las cepas, mientras que el CagA sólo lo estaría en el 80% de ellas. Se configura así en un genotipo, por el que ambos genes deberían estar presentes para dar lugar a un fenotipo de bacteria patógena.

El *H. pylori* produce grandes cantidades de una poderosa enzima ureasa que hidroliza la urea y la convierte en amoníaco. El amoníaco generado por la ureasa del *H. pylori* puede trabajar con la citotoxina para inducir la formación de vacuolas.

Se ha clonado y se ha seguido la secuencia del gene Cag A (gene asociado con la citotoxina) -clasificado en una proteína 128 kDa asociada con la producción de citotoxina, pero no directamente con la mediación de la actividad de la citotoxina- Los anticuerpos para el Cag A y la citotoxina vacuolante son más comunes en pacientes con úlcera duodenal que en pacientes sin úlceras.

En la actualidad contamos con la metodología de laboratorio para caracterizar las cepas de *H. pylori* en por lo menos dos lugares: El Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS y la Facultad de Medicina de la UNAM, llamando la atención la frecuencia por cepas mixtas de *H. pylori* para el gen VacA.

Se ha propuesto establecer centros de referencia nacional en la ciudad de México y desarrollar otros semejantes en ciudades como Guadalajara, Monterrey y Mérida para poder llevar a cabo un protocolo de investigación que permitan un muestreo amplio y poder caracterizar las cepas de *H. pylori* y la relación con tipo de patologías específicos.

d) Aspectos inmunológicos

La persistencia del *H. pylori* en la mucosa gástrica es un fenómeno que se asocia con la perpetuación de los cambios histopatológicos y la presencia de infiltrado inflamatorio de tipo crónico. En la infección por *H. pylori* se produce una importante respuesta, local y general, contra la proteína de 120 kDa de la bacteria, que se asocia con la actividad citotóxica y con la severidad de la gastritis.

Un efecto llamativo de la infección por *H. pylori* es la activación de polimorfonucleares neutrófilos (PNN), que se traduce en un profuso infiltrado inflamatorio de las áreas superficiales de las mucosas. Este efecto está mediado por interleucina-8 (IL-8)²⁵, así como por una proteína de la propia bacteria con potente capacidad quimiotáctica.²⁶

La activación da lugar a la producción de citoquinas, aumento de los fenómenos oxidativos locales y de la expresión de moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1).

Las células mucosas gástricas también expresan ICAM-1, lo que, junto a la producción de IL-8, puede constituir el núcleo de los fenómenos inflamatorios inducidos por la infección de *H. pylori*.²⁷

Aproximadamente la tercera parte de las cepas inducen fuerte actividad oxidativa mediada por PNN. Las cepas que tienen esta capacidad son significativamente más frecuentes en pacientes con enfermedad ulceropéptica, que en aquellos con gastritis crónica activa solamente.²⁸

La presencia de mecanismos lesionantes gástricos mediados por T- linfocitos es otro factor de importancia. Se ha comprobado que, asociado a la infección por *H. pylori*, se produce un incremento pronunciado de la población linfocitaria T CD4+, una importante fracción de las cuales expresan en su superficie receptores para IL-2, acompañado de un aumento de expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Proteínas bacterianas pueden estimular también, directa o indirectamente, la proliferación y diferenciación de la población de CD4+, dando lugar a la producción de un exceso de citoquinas y sustancias con toxicidad directa como el factor de necrosis tumoral (TNP).

3.- Patología

Hasta el momento actual esta bacteria sólo se ha encontrado en el epitelio gástrico, donde tiende a agruparse en racimos entre las uniones celulares; nunca invade o penetra las células; y nunca se ha encontrado en la sangre.

La alteración en el equilibrio de los mecanismos de defensa y los factores de agresión, desencadenan la patología ácido péptica.

La primera línea de defensa contra *H. pylori*, la constituyen los mecanismos inespecíficos del estómago como son: HCl, pepsina, componentes de la alimentación y lisozimas que colaboran a destruir partículas y bacterias. También existe una segunda línea de defensa que se basa en respuestas inmunológicas.

a) Influencia de *H. pylori* en Gastritis y duodenitis.

La inflamación superficial de la mucosa puede tener lugar en el estómago (gastritis) o en el duodeno (duodenitis). Estas alteraciones inflamatorias pueden comprender lesiones localizadas o difusas, e incluso en áreas específicas la inflamación puede ser localizada o difusa. Este tipo de proceso inflamatorio puede ser de naturaleza aguda o crónica. Se considera que la enfermedad aguda es

auto limitada, mientras que la enfermedad crónica tiende a ser persistente y a estar asociada con complicaciones.

La inflamación de la mucosa gástrica o duodenal resulta de la alteración de las barreras mucosas protectoras normales o de un ataque agresivo abrumador. El contacto de los tejidos gastrointestinales expuestos al ácido gástricos, las sales biliares o sustancias exógenas, produce las alteraciones inflamatorias características de la gastritis y duodenitis.

La gastritis aguda se presenta repentinamente y de cuando en cuando es de comienzo violento.

Generalmente es de duración breve. La gastritis crónica persiste y puede recurrir frecuentemente. Casi todos los pacientes con úlceras gástricas y duodenales crónicas tienen gastritis crónica como resultado.

Los resultados típicos de la gastritis son náusea, falta de apetito, dispepsia y molestias en la parte superior del abdomen. Si no son tratados estos síntomas, pueden progresar a náuseas, vómito y hemorragia. La duodenitis tiene apariencia de inflamación epitelial, y la capa muscular se visualiza irritable y con espasmo.

Dos complicaciones importantes son los episodios hemorrágicos y una predisposición a las úlceras. La enfermedad de larga duración es acompañada por la inflamación crónica y la frecuencia de ésta aumenta con la edad. Las lesiones superficiales pueden abrirse paso dentro de los vasos sanguíneos y los tejidos gástricos o duodenales. Por lo tanto, la gastritis y la duodenitis pueden progresar a ulceropatía.

Se han reportado asociaciones entre la gastritis crónica y el desarrollo de úlceras gástricas benignas y de cáncer de estómago.

Los tejidos mucosos pueden revertir a la normalidad de 24 a 48 horas después que el sangrado ha cesado. Sin embargo, las alteraciones histológicas pueden requerir meses para normalizarse.

La distribución del *H. pylori* en el estómago es al parecer muy importante, pues podría determinar el resultado patológico de la gastritis.

Los sujetos con gastritis predominantemente antral tienden a presentar una secreción normal o elevada de ácido gástrico y al parecer se incrementa el riesgo de desarrollar una úlcera duodenal. Los pacientes en los que es colonizado predominantemente el cuerpo tienden a desarrollar inflamación que puede derivar es gastritis atrófica, que a su vez tiende a desarrollar úlcera gástrica o cáncer.

El *H. pylori* puede colonizar únicamente el epitelio de tipo gástrico y no se encuentra en el duodeno normal. Es un organismo magníficamente adaptado a su nicho ecológico, descansando en la superficie de las células epiteliales gástricas bajo la capa de moco adherente. La forma espiral y la motilidad conferida por sus múltiples flagelos posiblemente la ayuden a distribuirse sobre la mucosa gástrica.

Micrográficas electrónicas muestran evidencia contundente del daño producido por esta bacteria al epitelio gástrico. (Fig. 1-5)

b) Influencia de *H. pylori* en enfermedad ulcerosa péptica

La asociación entre úlcera duodenal y el *H. pylori* ha sido repetidamente confirmada en estudios provenientes de todo el mundo. Aunque en un nivel poco menor, la misma asociación existe en el caso de la úlcera gástrica. En un análisis de datos provenientes de 15 trabajos, el 92% de los pacientes con úlcera duodenal tenían *H. pylori* en la mucosa gástrica antral.²⁹

En otro estudio realizado en Chile, 98 de 100 pacientes consecutivos con úlcera duodenal portaban *H. pylori* en la mucosa gástrica antral. Esto ha llevado a plantear una relación causal entre ambas condiciones,³⁰ lo que se ve apoyado por el efecto de la erradicación sobre la actividad y recidiva de la enfermedad ulcerosa.

Sin embargo, la uniformidad de los ulcerosos duodenales a este respecto contrasta significativamente con la ya señalada variabilidad en la prevalencia de infección por *H. pylori* en población asintomática de diversas áreas geográficas y/o niveles socioeconómicos y la falta de correlación entre la prevalencia de infección por este microorganismo y la prevalencia de úlcera duodenal y úlcera gástrica en diversas poblaciones.³¹

La simple asociación no garantiza causalidad, lo que es especialmente cierto cuando existe una alta prevalencia de infección en población asintomática.³²

Las úlceras gástricas son la forma menos común de la enfermedad ácido péptica.

Las úlceras gástricas son rupturas bien definidas en la mucosa gástrica. Aunque las úlceras gástricas pueden presentarse en cualquier lugar del estómago, se encuentran más frecuentemente en la curvatura menor del antro gástrico. Las úlceras son generalmente redondas, pero ocasionalmente son ovaladas, alargadas o elípticas. Se distinguen de las erosiones superficiales porque penetran por lo menos hasta la mucosa muscularis. Las úlceras gástricas varían en dimensión desde unos milímetros hasta varios centímetros.

La úlcera gástrica es un padecimiento generalizado, que afecta principalmente a los adultos de edad avanzada que exhiben predisposición genética.

Rara vez las úlceras gástricas son indoloras. El síntoma usual es dolor abdominal generalizado. Desafortunadamente, inicialmente también pueden verse pacientes con síntomas y complicaciones de enfermedad más crónica (penetración, perforación y obstrucción pilórica).

La úlcera duodenal es un tipo crónico de enfermedad gastrointestinal inflamatoria. Se consideraba que la enfermedad de úlcera duodenal era causada por cantidades excesivas de pepsina. La opinión más reciente, extensamente aceptada, es que el ácido gástrico es el responsable de la úlcera duodenal. El aumento de la secreción de ácido y pepsina, combinado con la disminución de la resistencia de la mucosa crea un ambiente propicio para la inflamación.

En general, las úlceras duodenales son más comunes en los hombres que en las mujeres.

La enfermedad de úlcera duodenal entre los parientes cercanos es tres veces más común que en la población en general, lo cual indica que la herencia es un factor predisponente.

Aproximadamente el 90% de todas las úlceras del tracto gastrointestinal son duodenales. La enfermedad tiende a seguir un curso de los síntomas de 10 a 15 años que alcanzan su máximo y luego remiten.

Hoy se acepta que la infección por *H. pylori* es causa de la mayoría de los casos de gastritis crónica no inmune, (aproximadamente un 70%) . La erradicación de *H. pylori* conduce a la curación de la gastritis y al retorno del aspecto histopatológico normal de la mucosa del antro. La gastritis puede predominar en el antro o en el cuerpo, o puede afectar ambas áreas del estómago (pangastritis).

Alrededor del 90% de las úlceras duodenales se deben a la presencia de *H. pylori* y aproximadamente un 5% es consecuencia de tratamientos con AINES y otros factores como la edad y el tabaco.³³

Las úlceras duodenales se presentan en la primera parte del intestino. La mayoría de este tipo de úlceras está presente en pacientes infectados por *H. pylori*. Si una úlcera duodenal es tratada sólo con fármacos como Tagamet®, Azantac® o Pepcid®, es decir con fármacos que disminuyen o suprimen la secreción de ácido, es muy común que la úlcera vuelva a reincidir.

La producción de ácido gástrico se incrementa en la úlcera duodenal, siendo esta anomalía el resultado de la colonización del antro gástrico por la bacteria.

Algunos médicos señalan que la úlcera duodenal puede considerarse como una úlcera gástrica que se presenta en la capa duodenal. Sin embargo, esto no debe

llevarse demasiado lejos, ya que las úlceras gástricas propiamente dichas son una enfermedad diferente, que debe atenderse siguiendo los lineamientos específicos. Los hallazgos asociados con la presencia de los anticuerpos para CagA sugieren que cepas específicas de *H. pylori* están asociadas con la úlcera duodenal.

Los pacientes con úlcera duodenal presentan casi de manera invariable el tipo 1 de *H. pylori*. Casi todos los pacientes con carcinoma gástrico también tienen anticuerpos contra Cag A.

Los estudios indican que la infección con cepas de *H. pylori* con Cag A positivo aumentan el riesgo de desarrollar gastritis atrófica y cáncer gástrico. Parece ser entonces, que la úlcera péptica y tal vez el cáncer gástrico pueden ser el resultado de infección por cepas de *H. pylori* con Vac A y Cag A.

El desarrollo de pruebas de diagnóstico para detectar anticuerpos para el Cag A simplificará en el futuro el diagnóstico de la úlcera duodenal.

La sobrevivencia de estos microorganismos susceptibles al ácido en la luz gástrica, parece deberse principalmente a los efectos protectores de la capa mucosa así como a una ureasa poderosa generadora de amoníaco.

La presencia de *H. pylori* recubriendo el tejido gástrico se asocia frecuentemente con infiltrados agudos de neutrófilos y otras células inflamatorias.

Hasta ahora no se ha resuelto si estos microorganismos producen o no gastritis, simplemente colonizan el tejido inflamado.

Sin embargo, estudios en voluntarios humanos, ensayos de tratamiento antibiótico y modelos animales, sugieren que tienen un papel patogénico en la gastritis aguda y crónica. La asociación del *H. pylori* con metaplasia gástrica y duodenitis aporta una posible explicación para su asociación constante con la enfermedad ulcerosa péptica.

Una vez adquiridos, estos microorganismos persisten durante años, sino es que por toda la vida, y los huéspedes infectados desarrollan respuestas serológicas de larga duración.³⁴

c) Influencia de *H. pylori* en enfermedad no ulcerosa: Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Se refiere a las alteraciones inflamatorias del tejido esofágico. En condiciones fisiológicas normales, el reflujo del contenido gástrico y duodenal en el esófago es prevenido por barreras anatómicas, mecánicas y fisiológicas. Cuando fallan estas barreras, puede presentarse inflamación del esófago (esofagitis) y otras condiciones esofágicas anormales.

El reflujo gastroesofágico se presenta transitoriamente en las personas normales durante todas las horas de vigilia, este reflujo es benigno, no produce síntomas clínicos ni alteraciones celulares en el esófago, se conoce como reflujo gastroesofágico fisiológico. En contraste, la ERGE patológico es la afección donde el movimiento retrógrado del contenido gástrico y duodenal en el esófago puede producir esofagitis y otras complicaciones médicas conexas.

Aunque el síntoma clásico del reflujo gástrico es la pirosis, no todos los pacientes con esofagitis experimentan dolor. Por otra parte, otros pacientes experimentan dolor, sin evidencia de inflamación.

d) Influencia de *H. pylori* en cáncer gástrico

El *H. pylori* es un factor de riesgo asociado al carcinoma gástrico y de manera análoga a otras neoplasias, no es un factor único, sin embargo, al parecer, existe suficiente evidencia para aceptar que es capaz de inducir cambios inflamatorios crónicos con respuesta reparativa anormal, alteración del proceso de apoptosis y que puede producir displasia y cáncer.

El *H. pylori* induce la migración de los leucocitos polimorfonucleares, desde los capilares a la lámina propia y a la zona glandular de la mucosa, especialmente en las proximidades de los cuellos glandulares, donde se encuentran las células germinales. Los polimorfonucleares son activados por factores citotóxicos del propio *H. pylori* y por IL-8 procedente de las propias células epiteliales mucosas tras la adhesión bacteriana. El *H. pylori* también provoca directamente activación de polimorfonucleares, probablemente mediante la liberación de N-formilmetionil-leucil-fenilalanina.

Los polimorfonucleares activados liberan proteasas y metabolitos reactivos del oxígeno, provocando un estallido oxidativo, que puede dañar el DNA e inducir mutaciones en la células germinales mucosas. La alteración del DNA puede dar lugar a la inactivación de genes supresores de oncogenes. Se ha observado un mayor grado de proliferación celular en mucosa gástrica de sujetos con gastritis por *H. pylori* que en el caso de las lesiones producidas por AINES o en sujetos control, posiblemente por un aumento en la producción del factor de crecimiento epidémico (FCE).

Se ha sugerido que el consumo de vitamina C tiene un efecto protector frente al cáncer gástrico, probablemente contribuyendo a la neutralización de los nitritos. El consumo de frutas y verduras frescas, ricas en agentes antioxidantes (por ejemplo, la vitamina C y vitamina E), podría contribuir, por lo tanto, a la prevención de dicho daño. De las dos formas químicas de la vitamina C, ácido ascórbico y ácido deshidroascórbico, sólo la primera parece disminuir la actividad mutagénica en jugo gástrico, por reducción de N-nitrosaminas y radicales libres. Existe un

mecanismo activo de transporte de vitamina C desde el plasma a la luz gástrica, por lo que su concentración es superior en jugo gástrico.

Dicha concentración disminuye en situaciones como la gastritis crónica y la hipoclorhidia. Recientemente, además, se ha observado la disminución de la concentración de ácido ascórbico en relación con la infección por *H. pylori*. Tras los tratamientos de erradicación se produce un aumento de la concentración gástrica y plasmática. Posiblemente, la infección por *H. pylori* lesione el mecanismo de transporte activo de vitamina C en la mucosa gástrica, que se restauraría tras un tratamiento de erradicación.

No se ha podido demostrar que el *H. pylori* produzca agentes carcinógenos lesivos directos sobre la mucosa gástrica, pero se supone que estarían implicados diversos mecanismos indirectos, que se detallan en el capítulo siguiente. Para algunos autores esta acción indirecta se basa en la producción de amonio, procedente de la gran actividad ureasa del germen. En animales de experimentación se ha demostrado que, la administración de un carcinógeno conocido (83 mg/ml de N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina), asociado con amonio (concentrado al 0.01% en el agua de los animales), mostró un aumento significativo de la incidencia de cáncer gástrico, comparado con un grupo de ratas a cuya agua no se había añadido amonio. La concentración de amonio a nivel del jugo gástrico en sujetos infectados por *H. pylori* es superior a la de los no infectados (0.015% frente a menos 0.005%). Además, estudios realizados *in vitro* indican que el amonio induce alteración celular porque inhibe la parte de la actividad mitocondrial de la célula incluso los mecanismos de respiración intracelular y por otra parte produce las citotoxinas en las células mucosas gástricas, lo que se traduce en estímulo de la proliferación celular en mucosa gástrica.

En este sentido, se ha demostrado que el amonio, a concentraciones de 0.01% produce, en animales de experimentación, una aceleración de la migración epitelial, especialmente en el antro, que desemboca en la atrofia de la mucosa. Los cambios en la proliferación celular de la mucosa entrañan con toda la probabilidad un aumento en el riesgo de cáncer gástrico. En el mismo sentido, otro aspecto a tener en cuenta es el efecto trófico sobre la mucosa gástrica que puede tener la hipergastrinemia mantenida, asociada a la infección por *H. pylori*. En cualquier caso, la totalidad de los mecanismos carcinogénicos estaría estrechamente interrelacionada y, posiblemente, su efectividad es, además, interdependiente.

Por otra parte, hoy sabemos que no todas las cepas de *H. pylori* son igualmente patógenas y que es la conjunción de factores ambientales con las cualidades geno y fenotípicas de cada cepa en cuestión, la condición necesaria para el desarrollo de patología: enfermedad ulcerosa péptica o cáncer gástrico.

Se han publicado recientemente estudios japoneses que al resecar el cáncer *in situ* y erradicar el *H. pylori* en un grupo de pacientes, se eliminó la recurrencia de un segundo tumor primario.

El grupo identifica que existe un importante sobre registro de las diferentes neoplasias gastrointestinales, lo que impide conocer de manera confiable la magnitud de este problema, sugiriendo establecer una comunicación con la Secretaría de Salud, la Sociedad Mexicana de Patología y la Asociación Mexicana de gastroenterología, para mejorar el programa existente de registro de neoplasias.

La presencia de adenocarcinomas gástricos está frecuentemente asociada en un 70-90% de los casos a la presencia de *H. pylori*.

Esto es debido a que los pacientes infectados por esta bacteria y que no son tratados anteriormente para la erradicación de *H. pylori* presentan gastritis crónica que degenera a gastritis atrófica y posteriormente a cáncer gástrico.

Estudios realizados a partir de muestras de biopsias de pacientes que padecen linfoma gástrico o maltomas demuestran que el 90% está asociado a la presencia de *H. pylori* y que el 50% fue curable después de seguir un tratamiento para erradicar esta bacteria.

Se ha descrito en biopsias gástricas de pacientes que, endoscópicamente, presentaban pequeños nódulos irregulares, nódulos aftoides, con patrón submucoso y erosiones superficiales, que le confieren un aspecto varioliforme, endoscópicamente gastritis varioliforme.

Estudiando un grupo de pacientes con gastritis crónica, negativas para *H. pylori*, se observó que en algunos de esos casos, correspondían a gastritis linfocitarias, pero también algunas de estas gastritis eran *H. pylori* positivas. Por otra parte, se observaban altos títulos de IgG anti *H. pylori* en algunos pacientes con gastritis linfocitaria, en cuyas muestras de biopsia no se pudo identificar la bacteria. Los casos de gastritis linfocitaria se definen histológicamente por la presencia de infiltrado linfoplasmocitario, con presencia de folículos, gastritis, folicular, e incluso nódulos linfoides, en regiones superficiales y foveolares, lo que contrasta con la escasa presencia de elementos linfoides en la gastritis tipo B. Los estudios inmunohistoquímicos ponen de manifiesto que se trata casi exclusivamente de linfocitos T. este tipo de gastritis presenta un patrón histológico, que recuerda a la enfermedad celíaca, lo que se interpreta como una respuesta anormal a la presencia de un antígeno determinado. Por inmunofluorescencia se ha observado aumento de las células positivas para IgE. Se ignora la naturaleza del antígeno, aunque el *H. pylori* se ha propuesto como candidato, representando la gastritis linfocitaria una respuesta inmune local a los antígenos bacterianos, aunque

interviniendo otros factores, entre los que pueden contarse la edad de inicio y la duración de la infección, el tipo de cepa bacteriana y el estado inmune del huésped.

En pacientes pediátricos se describe un patrón endoscópico muy característico para la hiperplasia nodular linfoide asociada a infección por *H. pylori*, caracterizado por la presencia de nódulos irregulares en la mucosa gástrica de los niños. Algunos de estos pacientes desarrollan tumores linfoides que no difieren de los que se presentan en adultos.

Las lesiones linfoepiteliales podrían representar, al menos en algunos casos, el estadio más precoz en el desarrollo de un linfoma de bajo grado o tumor linfoide tipo MALT (mucosa associated lymphoid tissue). Las lesiones gástricas de estos pacientes muestran la presencia de linfocitos tipo B infiltrando las glándulas y dando lugar a la destrucción de las células epiteliales. Se ha sugerido la presencia de un factor antigénico, unido por los receptores específicos en la célula epitelial, que desempeña el papel de factor desencadenante en el proceso tumoral. Se sugiere que el *H. pylori* puede ser dicho factor antigénico, apoyándose especialmente en la elevada frecuencia (92%) de asociación de la bacteria con este tipo de lesiones. Por otra parte, se han comunicado excelentes resultados terapéuticos de linfomas tipo MALT con tratamiento de erradicación de *H. pylori*.

Es por eso que The International Agency for Research on Cancer incluyó a *H. pylori* dentro del Grupo I de carcinógenos.³⁵ Los pacientes infectados por la cadena de la citotoxina CagA del *H. pylori* presentan el riesgo de presentar cáncer gástrico es seis veces mayor.³⁶

La metaplasia gástrica (el reemplazo de las células columnares que normalmente cubren el vello duodenal por epitelio de tipo gástrico rico en mucina neutral) se presenta en más del 90% de los pacientes con úlcera duodenal y permite al *H. pylori* colonizar el bulbo duodenal. La colonización de la mucosa duodenal por *H. pylori* produce inflamación (duodenitis crónica), que vuelve a la mucosa duodenal vulnerable al ataque por ácido, pepsina o bilis, con la ulceración subsecuente.

Debe recordarse que el grado de la metaplasia gástrica en la capa duodenal está directamente relacionado con el nivel de la secreción de ácido gástrico (Fig. 1-6)

e) Influencia de *H. pylori* en Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE)

Este síndrome es una rara enfermedad ácido péptica causada por la hipersecreción de HCl. Esta secreción excesiva de ácido gástrico es estimulada por tumores múltiples secretores de gastrina (gastrinomas). Excepto por las formas avanzadas de enfermedad metastásica, el SZE puede ser tratado con cirugía e intervención farmacológica agresiva.

EL SZE es una enfermedad rara, menos del 1% de los pacientes con enfermedad ácido péptica tienen SZE. Se presenta más frecuentemente entre los 35 y 65 años de edad y es más común entre los hombres que en las mujeres.

Los factores que predisponen a esta enfermedad no han sido identificados. Alguna evidencia indica que podría ser un padecimiento hereditario. La neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN-I), un trastorno dominante autosómico caracterizado por tumores y órganos endocrinos hiperplásicos, ha sido asociada con los gastrinomas. Aproximadamente el 20 a 30% de los pacientes con gastrinomas también tienen MEN-I, y por lo tanto, posiblemente SZE.

f) Influencia del *H. pylori* en la secreción de hormonas gástricas

Gastrina y Somatostatina

La infección por *H. pylori* produce anomalías importantes en la secreción de hormonas del polipéptido gastrointestinal por el antro gástrico. Estas anomalías tienen consecuencias de gran alcance en la fisiopatología gástrica y en las causas de la ulceración.

La gastrina es una hormona péptida producida por las células G, que se encuentran principalmente en el antro del estómago. Las dos formas biológicamente activas de gastrina son la G₁₇ y la G₃₄, siendo sus pesos moleculares la diferencia entre ellas. La gastrina estimula la secreción de ácido gástrico y también actúa como una hormona trópica ante las células parietales secretoras de ácido en el cuerpo gástrico. Una prolongada hipergastrinemia subsiguiente a una infección por *H. pylori* puede dar por resultado un incremento en el número de células parietales. Esta condición es conocida desde hace tiempo como presente en los pacientes con úlcera duodenal, pero su origen apenas ha empezado a comprenderse con el descubrimiento de los efectos del *H. pylori* en la fisiología gástrica. Otro acertijo resuelto es el de traslape entre la secreción de ácido entre sujetos de control y pacientes con úlcera duodenal.

Empleando controles adecuados, es decir, sujetos *H. pylori* negativos, así como el péptido liberador de gastrina (PLG) como estimulante para la producción de ácido, este traslape entre sujetos normales y pacientes con úlceras duodenales desaparece.

La síntesis y liberación de gastrina de las células G está bajo el control inhibitorio de paracrina por la somatostatina, que es liberado por las células D.

La infección por *H. pylori* está asociada con un incremento en las concentraciones de gastrina sérica. Comparado con sujetos voluntarios sano *H. pylori* negativos, sujetos con presencia positiva de esta bacteria han incrementado las

concentraciones basales de gastrina estimuladas por el PLG y por los alimentos, en el torrente sanguíneo. Este incremento en gastrina circulante se debe sobre todo a un incremento en la G₁₇, que se origina principalmente en la mucosa del antro, en donde predomina la infección por *H. pylori*. La erradicación de la infección produce una remisión completa de la hipergastrinemia. La concentración de somatostatina en el antro y la densidad de células D se reducen en pacientes infectados por *H. pylori* con úlcera duodenal. La erradicación del *H. pylori* está asociada con un incremento en la densidad en el antro de las células D y en la concentración de somatostatina. La somatostatina tiene acciones inhibitorias bien investigadas. Por lo tanto, estos hallazgos son consistentes con la teoría de que la reducción en la inhibición de células G por la somatostatina incrementa los niveles de gastrina.^{37,38,39,40} (Tabla 1-2)

Condición	# de estudios	# pacientes	<i>H. pylori</i> positivos%
no gastritis	9	230	9
gastritis crónica activa	9	401	88
úlcera duodenal	8	246	85
úlcera gástrica	8	178	64

Tabla 1-2 . Relación entre la presencia del *H. pylori* y el padecimiento de gastritis crónica en pacientes de diferentes edades. Fuente: Perez-Perez et al (1988), Vaira et al, (1990) and the Oxford Textbook of Medicine

Numerosas observaciones confirman que existe una hipergastrinemia inapropiada en pacientes *H. pylori* positivos, especialmente significativa ante un estímulo alimentario. La gastrinemia basal aumenta, aproximadamente, en un 50% y la postprandial en un 100%. Además, se ha demostrado la reducción de los niveles de gastrina tras los tratamientos de erradicación.

La hipergastrinemia, asociada a la infección por *H. pylori* en úlcera duodenal, representa una situación paradójica desde el punto de vista fisiopatológico, ya que 2/3 de los pacientes que padecen úlcera duodenal tienen niveles de secreción por

encima de la media. De algún modo, el *H. pylori* altera los mecanismos reguladores antrales, propiciando la producción inapropiada de gastrina.

Se han sugerido diversas hipótesis, para explicar este efecto. Una de ellas supone que la hipergastrinemia es el resultado de la actividad ureasa de la bacteria que llevaría al aumento de la concentración de iones amonio y, como consecuencia, del pH produciendo una señal continua sobre los sensores de pH. Sin embargo, al añadir urea al medio gástrico produce un aumento de la concentración de iones amonio, pero no aumento paralelo de la gastrinemia.

Otra hipótesis sugiere que la hipergastrinemia observada en pacientes con infección antral por *H. pylori* obedecería a una alteración de la liberación de gastrina, inducida por los mecanismos lesionantes de la gastritis antral.

La alteración estructural que el *H. pylori* provoca en la mucosa gástrica puede potenciar los mecanismos ulcerogénicos, como la inhibición de la somatostatina. Una disminución de células D, asociada a la infección por *H. pylori*, sería causa de disregulación en la producción de gastrina observada en la enfermedad úlcero-péptica. Estudios más recientes, que investigan el número de células D y G, así como la producción de RNAm de somatostatina, en la úlcera duodenal asociada a *H. pylori*, han obtenido resultados contradictorios.⁴¹

Por ello se ha sugerido una tercera hipótesis, según la cual, la hipergastrinemia asociada a la infección por *H. pylori* se relacionaría con alteración de los mecanismos locales que regulan las células neuroendócrinas G y D. El rápido descenso de los niveles de gastrina, como respuesta al tratamiento de erradicación, concuerda mejor con una disregulación entre células D y G, que con la alteración en el número de estos elementos.

g) Influencia de *H. pylori* en la secreción de ácido y pepsina

La producción pico de ácido basal, estimulada por el PLG y el pentagastrín, es significativamente más elevada en pacientes positivos con úlcera duodenal que en los sujetos de control sanos, *H. pylori* negativos. La producción basal de ácido en pacientes infectados y úlcera duodenal disminuye significativamente tras su erradicación.

La producción de ácido estimulada por el PLG se incrementa seis veces en los pacientes infectados con úlcera duodenal, pero cae a 66% al mes y vuelve a la normal al año de la erradicación de la bacteria. Estos cambios en la secreción de ácido se acompañan con cambios similares en la producción de pepsina. Estas observaciones respaldan la hipótesis de que la infección por *H. pylori* daña el control inhibitorio de la secreción de ácido gástrico, que es mediada en gran parte por la somatostatina.

El incremento en la secreción de ácido gástrico puede dar por resultado un incremento en la carga de ácido duodenal y la aparición de una duodenitis subsiguiente a la colonización por ulceración debida al *H. pylori*.

Aunque la hipergastrinemia de los pacientes con enfermedad ulcero-péptica disminuye de forma rápida cuando se erradica el *H. pylori*, no ocurre lo propio con la secreción de ácido, aunque se supone que tendría lugar un retorno gradual a niveles secretorios normales. Estudios sobre el rendimiento ácido gástrico en pacientes con enfermedad úlcero-péptica, han mostrado patrones diferentes para la úlcera duodenal o la combinación de úlcera duodenal más úlcera gástrica, de los observados para la úlcera gástrica sola, en relación con la infección por *H. pylori*.

Los pacientes con úlcera duodenal o úlcera gástrica y/o combinados, muestran producción de ácido similar, independientemente de la presencia o ausencia de *H. pylori*. Sin embargo, los pacientes con úlcera gástrica e infección por esta bacteria presentaron un BAO y MAO significativamente superiores a los de pacientes sin infección.⁴²

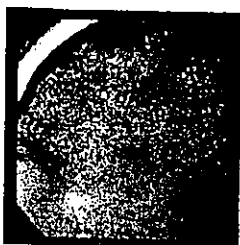
Recientemente, utilizando como estímulo factor liberador de gastrina (GRF), en lugar de pentagastrina o g17 se ha observado una reducción de hasta el 66% de la secreción ácida, en pacientes con úlcera duodenal, como resultado de los tratamientos de erradicación y en respuesta a un descenso de los niveles séricos de gastrina.⁴³

Se ha demostrado que la concentración de Pg I es significativamente más elevada en presencia de *H. pylori*, que en pacientes no infectados por este microorganismo. Los niveles de PG I se consideran un buen marcador de la gastritis, que puede ser utilizado como un índice de la severidad de la misma en pacientes *H. pylori* positivos. Además, la erradicación mediante el tratamiento, de la infección por *H. pylori*, origina una disminución marcada de los niveles séricos de PG I. La estimulación de la secreción de PG por las glándulas gástricas, en el curso de la gastritis crónica, estaría mediada por un péptido producido por el *H. pylori*.⁴⁴

h) Influencia de *H. pylori* en la secreción de histamina

En la enfermedad úlcero-péptica se ha observado una disminución del contenido de histamina en los reservorios mucosos de los pacientes comparados con sujetos sin infección por *H. pylori*. Además, los tratamientos de erradicación repusieron a sus niveles normales el contenido de dicho reservorio.

El porcentaje de incremento se correlacionó con el porcentaje de disminución de los niveles séricos de gastrina.⁴⁵



La endoscopia revela el caso de gastritis antral erosiva en una paciente de 39 años de edad que padecía anemia por sangrado gastrointestinal. Las biopsias mostraron la presencia de *H. pylori*.



La endoscopia revela el caso de gastritis difusa que envuelve al cuerpo y al antro del estómago de un paciente de 44 años de edad con dolor abdominal y sangrado gastrointestinal. La prueba de CLOtest® resultó positiva para *H. pylori*.

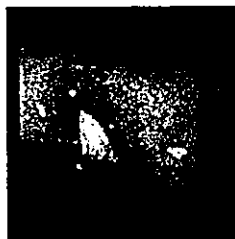


Se puede observar en esta endoscopia un proceso inflamatorio presente en el cuerpo y antro del estómago y una pequeña úlcera de una paciente de 72 años de edad con hematemesis. Las pruebas de CLOtest® y las biopsia fueron positivas para *H. pylori*.

(Fig.1-5) Endoscopías que muestran diferentes casos de gastritis y donde las pruebas para el *H. pylori* resultaron positivas. Fuente: GI Endoscopy Atlas: Stomach



Endoscopia de un paciente de 77 años de edad donde se aprecia hematemesis por presencia de úlcera sangrante, de hecho se aprecia sangrado reciente.



Se muestra por endoscopia el caso de un paciente de 72 años de edad con una pequeña úlcera sangrante; las biopsias resultaron positivas para *H. pylori*.



(Fig.1-6) Las dos primeras endoscopías muestran casos de úlcera sangrante; el último caso muestra una endoscopia de cáncer gástrico avanzado. Fuente: GI Endoscopy Atlas: Stomach

CAPITULO II

EPIDEMIOLOGIA

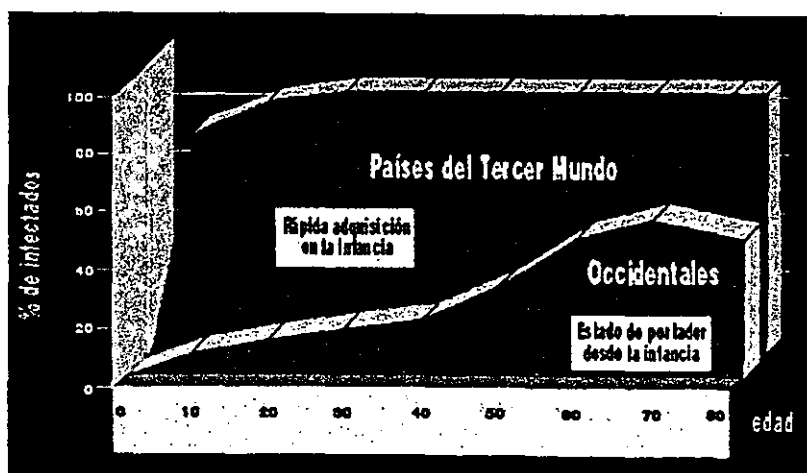
La infección por *H. pylori* es la enfermedad gastrointestinal causada por bacterias más frecuente en el mundo. Es el factor etiológico más importante de gastritis crónica, úlcera gástrica, úlcera duodenal y al parecer tiene participación en otras patologías como el cáncer gástrico.

a) Incidencia

En la epidemiología de *H. pylori* existen dos patrones claramente diferenciados:

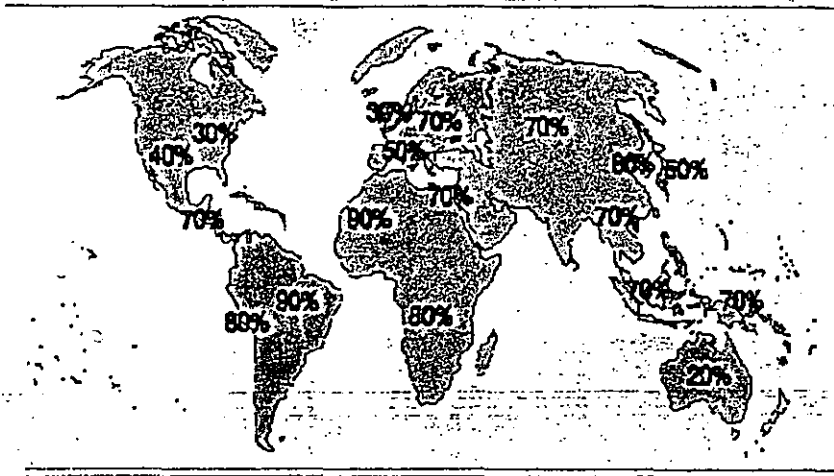
Uno que se presenta en los países subdesarrollados que se caracteriza por una elevada prevalencia junto con una rápida adquisición en la infancia, y otro patrón característico de los países desarrollados, en que la prevalencia es media y la infección se adquiere más tardíamente en la vida. (fig.II-1)

En el primero parece predominar la transmisión oral-fecal, y en el segundo, el mecanismo fundamental parece ser oral-oral.⁴⁶



(Fig. II-1) Epidemiología del *H. pylori* a nivel mundial. Fuente: Megrand F. Epidemiology of *H. Pylori*. some fundamental questions

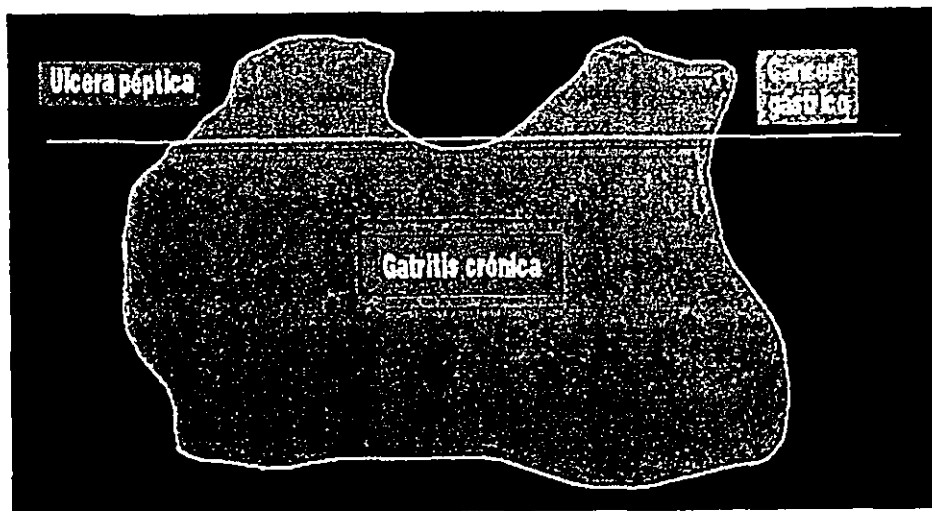
La incidencia de individuos infectados por *H. pylori* a nivel mundial está directamente relacionada con el nivel socioeconómico y con la raza. Por ejemplo, para el caso de Estados Unidos, la mayor incidencia de infección la presentan individuos mayores de 50 años; en el caso de grupos minoritarios en este mismo país, la incidencia es para los africano-americanos, del 40-50%, para los inmigrantes de países latinoamericanos es mayor del 60% y para los inmigrantes del este de Europa, la incidencia es menor al 50%, y del 20% en individuos caucásicos (fig.II-2)



(Fig. II-2) Porcentaje de infección por *H. pylori* en diferentes países. Los índices de infección son mayores en los países del tercer mundo y menor en los países del primer mundo. Fuente: The *Helicobacter pylori* Foundation, Charlottesville, VA, U.S.A.

La infección por *H. pylori*, aunque silente en la mayor parte de los casos, por ser completamente asintomática, a lo largo de su historia natural puede manifestarse como úlcera péptica, la cual la desarrollan uno de cada seis infectados aproximadamente. Otra patología importante, es el desarrollo de carcinoma y linfomas en el estómago, que se ha confirmado en diferentes estudios. Este índice es hasta 6 veces mayor que en la población no infectada.⁴⁷ (fig.II-3)

Muy pocas veces se encuentra una mucosa gástrica normal en pacientes con infección asociada por *H. pylori*, lo que sucede a lo sumo en el 4% de los casos. Lo más habitual es que presenten una gastritis crónica activa asintomática.



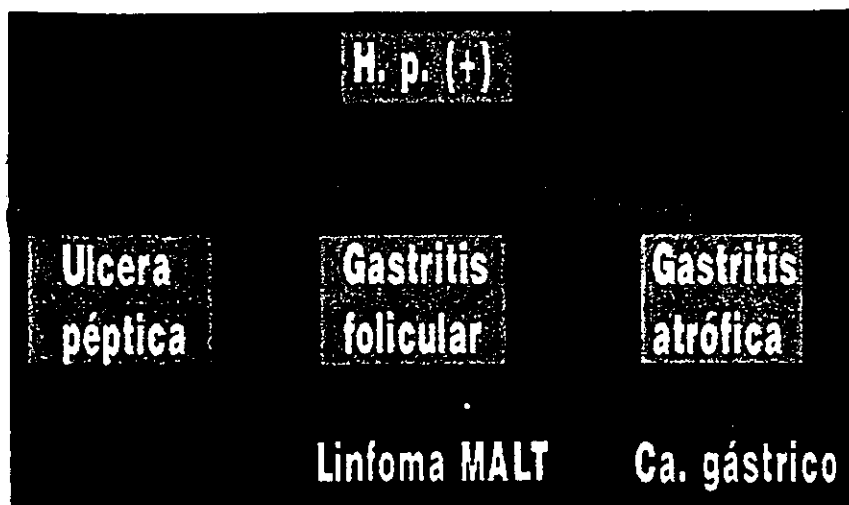
(Fig. II-3) Relación de la infección por *H. pylori* y patología gastroduodenal. Fuente: Eurogast Study Group. An International Association between *H. Pylori* infection and gastric cancer.

La gastritis crónica antral frecuentemente se asocia con la aparición de folículos linfoides y en algunos individuos susceptibles, puede al cabo de muchos años, dar a la aparición de linfomas. Su asociación con el cáncer gástrico se establece según la teoría de Pelayo-Correa, (fig.II-4) a través del paso de gastritis crónica activa a gastritis atrófica, neoplasia intestinal, displasia y desarrollo de adenocarcinoma.⁴⁸

El cáncer gástrico es uno de los tipos de cáncer más frecuente en el mundo. Aunque en los últimos 60 años se ha producido un importante descenso en países de Europa occidental y estados Unidos, en otras regiones del mundo permanece relativamente elevada, como Japón, China, Chile e Irlanda. En general, la mayor prevalencia de cáncer gástrico ocurre en los países en vía de desarrollo, aunque sigue siendo muy prevalente en algunos países desarrollados.

Se han propuesto numerosas clasificaciones del cáncer gástrico, pero han sido las de Lauren y Ming, las de mayor utilidad, ya que presentan una buena correlación clínico patológica y pronóstica. Estos autores distinguen dos tipos de

cáncer gástrico: el intestinal expansivo y el difuso infiltrativo, que morfológicamente se diferencian por la presencia o no de cohesión celular.



(Fig.II-4) Trayectoria natural de la infección por *H. Pylori*. Fuente: Servicio de Aparato Digestivo del HUVM, España.

Los estudios realizados en regiones del mundo con alta incidencia de cáncer gástrico han fracasado en la identificación de factores etiológicos específicos. Sin embargo, se manejan datos, preferentemente de índole epidemiológico, que sugieren la existencia de ciertos factores que podrían influir en la patogenia del cáncer gástrico.

Desde el punto de vista medio ambiental, los datos epidemiológicos sugieren que la incidencia de cáncer gástrico varía considerablemente de una región geográfica y de una generación a otra. Estudios realizados en inmigrantes, demuestran que, el riesgo incrementado en este colectivo, se asocia fuertemente a exposición a factores medio ambientales durante la infancia. Por ejemplo, tras la migración desde países de alta incidencia a otros de baja incidencia de cáncer gástrico, se observa un significativo descenso de la enfermedad, lo que sugiere que la causa se relaciona con la influencia de ciertos factores ambientales en las primeras décadas de la vida. En concreto, la forma intestinal de cáncer gástrico, es más propensa a variaciones regionales y temporales en un medio ambiente relacionado con condiciones de malignidad.

La forma menos frecuente de cáncer gástrico, el tipo difuso, parece verse menos influenciada por estos factores. Los factores dietéticos deben considerarse una pieza importante del entorno del medio ambiente. Existe una relación muy estrecha entre los distintos patrones dietéticos y el desarrollo de cáncer gástrico. Entre otros, se ha señalado que la ingestión a largo plazo de elevadas concentraciones de nitratos en alimentos secos, ahumados y salados puede estar relacionada con un mayor riesgo de cáncer gástrico. Por acción de las bacterias, los nitratos se convierten en nitritos (nitrosaminas/nitrosamidas), que se consideran sustancias con capacidad mutagénica y carcinogénica.

Por otra parte, es sabido que, el consumo elevado de sal da lugar a la aparición de gastritis, que se acompaña de un elevado índice de replicación celular, lo que constituye un paso crítico del proceso de carcinogénesis. Además, la sal también puede intervenir en otras etapas del proceso, ya que se ha demostrado que aumenta la efectividad de carcinógenos conocidos como la N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina.

Un aspecto señalado con frecuencia es que la hipoacidez o aclorhidia, mantenida durante mucho tiempo, podría favorecer el sobrecrecimiento bacteriano. El ácido desempeña funciones defensivas inespecíficas en la luz gastroduodenal; sin embargo, en condiciones de hipo o aclorhidia, de diversa etiología, se produce sobrecrecimiento bacteriano gástrico con numerosas consecuencias fisiopatológicas.

Entre otras, dicha actividad bacteriana puede ser causante de un desdoblamiento de los compuestos nitrogenados de la dieta y de su conversión en nitritos y nitrosaminas, potenciales carcinógenos. Ello podría relacionarse con la mayor frecuencia de cáncer gástrico asociado a patologías como la pangastritis atrófica y la anemia perniciosa, así como el aumento de riesgo de cáncer diferido (15 a 20 años), observado tras determinados tipos de cirugía gástrica, que conllevan una situación fisiopatológica como la descrita. En cualquier caso, parece claro que la atrofia gástrica da lugar a hipoclorhidia, lo que puede conducir a sobrecrecimiento bacteriano, con generación de compuestos N-nitroso, y la disminución en la concentración luminal de ácido ascórbico.

La asociación de factores genéticos con el cáncer gástrico está escasamente definida, aunque esta posibilidad ha sido señalada a partir de la observación de familias con una mayor incidencia, que en familiares de pacientes afectados es dos o tres veces superior. Sin embargo en estas observaciones es difícil desligar claramente la presencia de posibles factores ambientales, comunes a todos los miembros de las familias. También se han comunicado casos en gemelos univitelinos. Por otra parte, se ha señalado que el cáncer gástrico, en especial la forma difusa, es más frecuente en personas portadoras del grupo sanguíneo A, aunque se desconoce el verdadero significado de esta asociación. Por otra parte,

no se ha detectado ningún grupo específico del antígeno HLA en los pacientes con esta afección maligna.

De manera que, al nivel actual de conocimientos, el desarrollo de cáncer gástrico aparece más claramente ligado a factores ambientales que genéticos. Los estudios serológicos confirman, así mismo, esta tendencia: se observa una alta prevalencia de anticuerpos frente a *H. pylori* en zonas donde la incidencia de cáncer gástrico es más elevada.

Hasta hace pocos años, las investigaciones en relación con la etiopatogenia del cáncer gástrico se habían centrado, generalmente, en el estudio de los factores ambientales. Sin embargo, desde la identificación del *H. pylori* en procesos inflamatorios crónicos del estómago. Se ha manejado la posibilidad de que desempeñe un papel importante en la carcinogénesis gástrica.

Las primeras investigaciones epidemiológicas que examinaron los efectos de la migración desde Japón (con elevado riesgo de cáncer gástrico) a Hawai y California (bajo riesgo), pusieron ya de manifiesto que el riesgo de cáncer gástrico estaba ligado a la influencia de factores ambientales en las primeras décadas de la vida.

Por demás, en relación con la infección por *H. pylori*, todo parece indicar que, el mayor riesgo de cáncer gástrico, en una población concreta, se asocia con adquisición precoz de la misma y, por tanto, con una elevada prevalencia en la infancia. En este sentido, teniendo en cuenta que la infección persiste a lo largo de los años y nunca cura espontáneamente, podría especularse con que un factor ambiental podría ser, precisamente, la infección por *H. pylori* en la infancia.

Desde hace tiempo es sabido, que la gastritis crónica superficial (evolutivamente, la primera alteración histopatológica crónica asociada a la infección por *H. pylori*), puede evolucionar a gastritis atrófica, en el contexto de la cual son frecuentes las áreas de metaplasia enteroide, y que dicha condición representa un aumento del riesgo para la aparición de cáncer gástrico, especialmente del tipo intestinal, con predominio en varones. Además, se ha señalado que la gastritis crónica superficial (sin atrofia) representa también, por sí misma, un mayor riesgo de carcinoma; aunque dicho aumento es menos que en las gastritis atróficas (riesgo relativo de 2.5 frente a 9.1, respectivamente) y sólo es significativo si se compara con el riesgo en sujetos con mucosa gástrica normal (con riesgo relativo 1).

La gastritis por *H. pylori* parece relacionarse con todos los tipos de tumores gástricos. Sin embargo, se ha sugerido que el cáncer gástrico de tipo difuso se relaciona especialmente con la gastritis crónica superficial no atrófica, mientras que el tipo intestinal lo estaría con la gastritis crónica atrófica, con una mayor presencia de metaplasia enteroide. Teniendo en cuenta que ambos tipos de

gastritis suponen estadios consecutivos de un proceso crónico dependiente de la infección por *H. pylori*, la aparición de uno u otro tipo de cáncer gástrico se relacionaría con factores ambientales que actuando en una u otra fase del proceso. El tipo difuso de cáncer gástrico es más común en pacientes jóvenes, sin embargo, el tipo intestinal es más frecuente en pacientes de más edad, en los que es más común la gastritis atrófica.

Es decir, tras la iniciación del cáncer (relacionado con factores genéticos o ambientales), la morfogénesis del mismo en uno u otro tipo histológico, dependería del estadio en que se encuentre el curso natural de la gastritis, de la inflamación superficial a atrofia.

La gastritis crónica superficial puede progresar en el curso de los años hacia una gastritis crónica atrófica tipo B, con o sin fenómenos de metaplasia intestinal asociados, lesiones que se consideran precursoras del cáncer gástrico.

Concretamente el tipo IIB (también tipo III), de metaplasia enteroide incompleta, que desde el punto de vista histoquímico muestra un predominio de sulfomucinas, se ha relacionado más directamente con el cáncer gástrico. La infección por *H. pylori* induce cambios de características premetaplásicas, desde el punto de vista ultraestructural, con microerosiones, alteración y pérdida de microvellos y abultamientos en la superficie luminal del glicocáliz. En algunos casos se pueden observar elementos de características morfológicas claramente metaplásicas que presentan restos lisados de bacterias adheridos al glicocáliz. También se ha señalado la aparición de nidos de elementos celulares mucosos en la zona foveolar, con citoplasma homogéneo, abultado y eosinofílico, que rechaza al núcleo hacia la periferia (glassy cells), en casi el 6% de muestras de biopsia procedentes de pacientes con gastritis crónica asociada a infección por *H. pylori*, que previamente han sido descritas en glándulas antrales de pacientes de orígenes diversos: japoneses, suecos y hawaianos de origen japonés, así como en un caso de enfermedad de Menètrier.

Estas consideraciones podrían resumirse en varios argumentos:

- La infección por *H. pylori* es la causa de gastritis crónica en el 100% de los casos, si se excluyen los casos relacionados con procesos autoinmunes.
- La evolución histológica de la gastritis lleva a la atrofia y la metaplasia intestinal en un alto porcentaje de casos.
- La atrofia y la metaplasia intestinal, y la gastritis en general, se asocian con un incremento del riesgo de cáncer gástrico, que se estima de 3 a 6 veces superior en pacientes con panatrofia gástrica, comparados con estómagos sin lesiones atróficas.

Se ha señalado, no obstante, que la progresión hacia la atrofia depende no tanto de la presencia de la bacteria, como de otros factores concomitantes, ambientales y quizás genéticos. En definitiva, esta progresión es probablemente multifactorial, siendo influenciada por factores genéticos o ambientales en conjunción con la infección por *H. pylori*. Para algunos autores, la infección por *H. pylori* es la lesión básica de los pacientes con cáncer gástrico en el 70-80% de los casos; en el 10-15% aparece en un estómago normal, posiblemente en relación con algún factor genético no definido, y en otro 10-15% con la presencia de lesiones atróficas limitadas al cuerpo gástrico (gastritis crónica tipo A), que no coexisten con la infección por *H. pylori*.

Recientemente la OMS clasificó al *H. pylori* como carcinógeno de categoría 1, entre los que se incluyen aquellos factores con capacidad carcinogénica probada. Han sido propuestos diversos mecanismos carcinogénicos en relación con la infección por *H. pylori*, que actuarían sobre la mucosa gástrica durante el largo periodo de exposición de la misma infección.

La úlcera péptica fue poco frecuente antes del siglo XIX. A partir de entonces, la incidencia de úlcera gástrica en Europa se incrementó, primero en mujeres jóvenes y después en varones. A comienzos del siglo XX, la incidencia de úlcera duodenal superó a la incidencia en úlcera gástrica y continuó aumentando hasta 1960, en que comenzó a disminuir. Como la epidemiología de la úlcera péptica, la de la infección por *H. pylori* sigue en el denominado efecto cohorte, según el cual los nacidos a principios del siglo, presentan más infección por *H. pylori*, que los que nacieron después. La prevalencia de la infección se explica por el bajo nivel socioeconómico y el hacinamiento en las condiciones de vivienda.⁴⁹

La epidemiología de la úlcera duodenal está íntimamente relacionada con la infección crónica por *H. pylori*, adquirida tempranamente en la vida, lo que ocurre en el 95% de los casos aproximadamente.

El mecanismo condicionante es a través de una inflamación crónica gastroduodenal, con gastritis crónica activa, duodenitis congestiva y erosivas e hipergastrinemia asociada, bien de forma espontánea o agravada por factores exógenos. Todo ello lleva a la conclusión de que el *H. pylori* es el principal agente responsable de la aparición y mantenimiento de la úlcera duodenal, que debe ser considerada fundamentalmente como una infección.

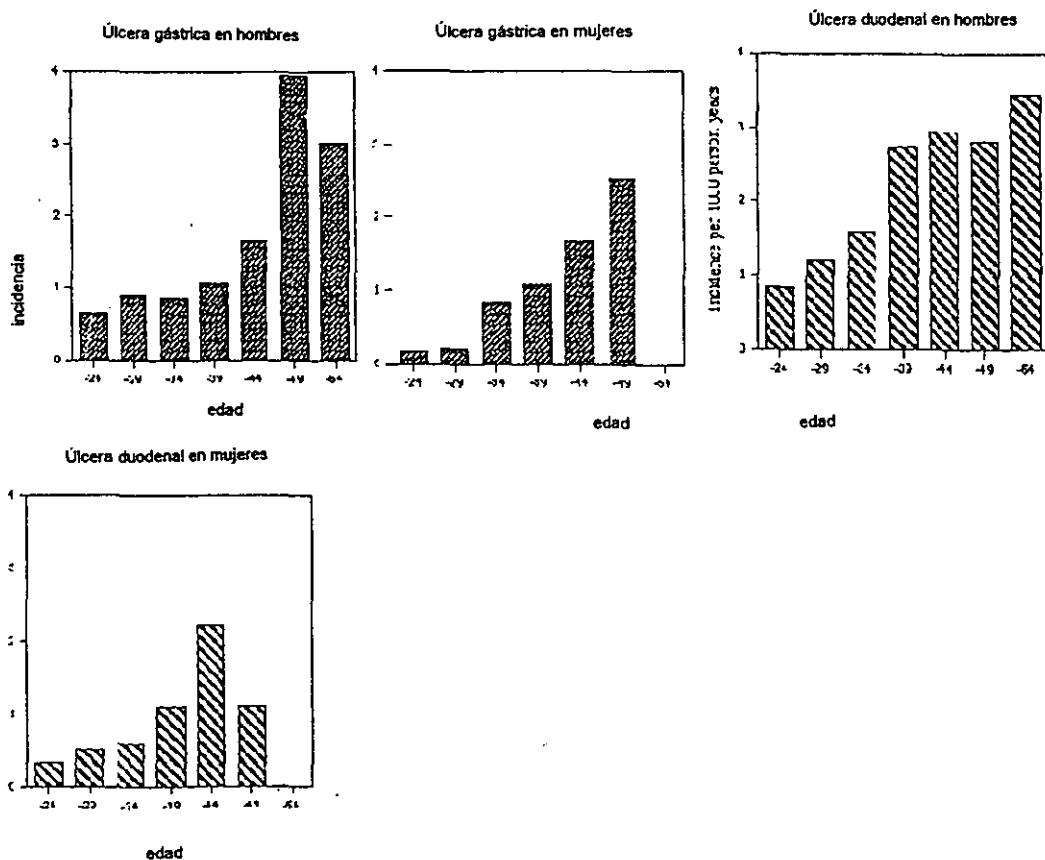
Después de numerosos estudios y reportes se ha observado que la incidencia de úlcera gástrica y úlcera duodenal registrada en Estados Unidos anualmente demuestran que por cada 1000 habitantes a partir de los 15 años el 2.2 % de los hombres y el 0.6 de las mujeres presentan úlcera duodenal, y el 0.5 y 0.3, respectivamente, presentan úlcera gástrica. Estos resultados implican que la

incidencia total de enfermedad ulcerosa en Estados Unidos anualmente es de 1.8 por cada 1000 habitantes.

Un estudio más reciente realizado en Noruega ⁵⁰ con 21 440 individuos entre los 20 y 54 años de edad nos permite analizar que la incidencia de úlcera péptica en hombres es ligeramente mayor que en las mujeres. (tabla II-1)

En Alemania se efectuó un estudio para evaluar la incidencia de úlcera péptica sangrante ⁵¹ de Marzo de 1989 a Febrero de 1990, observándose que la incidencia de úlcera péptica sangrante es directamente proporcional a la edad.

Tabla II-1 Incidencia de úlcera sangrante en pacientes de diferente sexo y edad. Johnsen et al (1992) Fuente: Ohman C. et al. Incidence and pattern of peptic ulcer bleeding in a defined geographical area.



En la dispepsia funcional no ulcerosa, la prevalencia de infección por *H. pylori* es similar a la de la población general y se sitúa alrededor del 50% de los casos.⁵²

Los estudios de investigación epidemiológica en nuestro país han hecho evidente una elevada frecuencia de infección en población aparentemente sana y en pacientes con enfermedad gastroduodenal. Vale la pena mencionar los resultados de una encuesta nacional de seroprevalencia en población abierta que incluye casi 12 000 sujetos, (Torres J y Col, enviado a publicación), la que confirma los resultados de varios estudios previos y además establece posibles factores de riesgo.

Se sugirió realizar varios proyectos de investigación, entre ellos: un estudio de cohorte de inicio (incipiente) en población infantil, idealmente en una comunidad que refleje las características de nuestro país, en el que se pretende averiguar la edad de contagio, el cambio secular y la relación con el estado de infección de los padres y hermanos. Este grupo de niños debería ser evaluado en forma periódica, idealmente hasta los 10 años y establecer la asociación del estado del *H. pylori* con una escala validada de síntomas.

Evaluación del estado de *H. pylori* en el suero de pacientes con cáncer gástrico en una muestra de más de 200 pacientes que se han colectado en los estados de Yucatán, Puebla y México, en la que se dispone además de los datos de tipo demográfico y de hábitos dietarios, pudiendo definir la presencia de anticuerpos contra *H. pylori* y específicamente la de anticuerpos CagA+ utilizando para ello la prueba de Elisa (Torres y col) con tres cepas mexicanas y que está en proceso de patente y producción en gran escala, se podría llevar a cabo una evaluación de tipo casos-control con la muestra de sueros congelados de la encuesta epidemiológica nacional antes mencionada.

En resumen, los diversos estudios epidemiológicos sugieren que la infección se adquiere con mayor frecuencia en la niñez temprana y es muy crónica, persistiendo probablemente durante toda la vida de los individuos, a menos que sea erradicada inadvertidamente por antibióticos suministrados por otra razón, o que se presente una atrofia gástrica como resultado de la colonización de la mucosa gástrica por muchas cepas de *Helicobacter*, misma que progresa a tal grado que el organismo se vea privado de su hábitat.

Esta persistencia es notable si se toma en cuenta que la bacteria provoca respuestas inmunes humorales y en tejido bien definidas en el huésped humano, las cuales, sin embargo, son insuficientes para erradicarlo del tracto gastrointestinal.

La infección por *H. pylori* es adquirida generalmente durante la infancia y persiste indefinidamente si no es tratada. La incidencia en niños de 2 a 8 años énfasis en desarrollo, se calcula en un 10% por año, por consiguiente la mayoría de la población

está infectada cuando alcanza la edad adulta. Sin embargo, en países desarrollados la prevalencia de la infección por *H. pylori* aumenta con la edad siendo menos frecuente en niños. Se calcula que más del 50% de la población mundial está colonizada e infectada por esta bacteria

En países desarrollados es muy rara la infección recurrente tras una erradicación exitosa; la incidencia es probablemente menor del 1%, aunque es más elevada en niños.

b) Principales factores de riesgo

La infección por *H. pylori* está muy difundida en el mundo, aunque es mucho más común en países en vía de desarrollo, en los que más de la mitad de la población está infectada a la edad de 10 años y la incidencia se eleva al más del 80% en adultos jóvenes.

En los países desarrollados hay un incremento gradual en el predominio a lo largo de la vida, alcanzando el 70% a partir de los 70 años.

Además de la edad, el factor de riesgo más importante es el de las carencias socio económicas.

Se han investigado muchos factores, pero todos tienen como denominador común el bajo nivel económico.

El hacinamiento, la vivienda insalubre y el agua contaminada, la promiscuidad y la consanguinidad están involucrados. El residir en comunidades cerradas, tales como hogares para pacientes con retardos mentales, hospitales de estancia prolongada para enfermos crónicos, orfanatos, etc., es otro factor de incidencia.

En estas circunstancias, el contacto entre individuos es más cercano que el normal y las normas de higiene pueden ser menores.

De hecho, se ha insistido en que la infección por *H. pylori* es un mejor indicador de las carencias que las carencias mismas.

c) Mecanismos de transmisión

Se desconoce el mecanismo de transmisión preciso. No parece transmitirse de especies animales al hombre y el reservorio natural es el estómago humano; pero los datos epidemiológicos apoyan las rutas de diseminación fecal-oral u oral-oral, muy semejante a la de la hepatitis por virus A, a través de la ingestión de alimentos o bebidas contaminadas con esta bacteria y guardando siempre una relación inversa con las condiciones higiénicas, económicas y culturales de la población examinada.

En estudios realizados en endoscopistas han encontrado una prevalencia ligeramente superior a la población control, debido al frecuente contacto con saliva y contenido gástrico de los pacientes explorados.⁵³

Sin embargo, en países en desarrollo se cree que la falta de un adecuado saneamiento (vía oral-fecal) puede ser la ruta de transmisión más frecuente. Por otro lado, en países desarrollados la vía oral-oral, es el mecanismo de transmisión más viable.

El *H. pylori* presente en el jugo gástrico, puede eventualmente ser eliminado por las heces y el agua. Los alimentos contaminados pueden ser los vehículos transmisores de esta bacteria. Alternativamente, el reflujo del jugo gástrico puede colonizar en la cavidad oral y en partícula en una placa dental, siendo la saliva un vehículo de transmisión.

La infección por *H. pylori* no tiene portadores naturales o animales.^{54,55}

Es importante anotar que ante todas las evidencias es difícil no concederle un rol etiopatogénico a *H. pylori*, pero existen algunas corrientes en contra, derivadas del hecho de encontrar esta bacteria en el 60% de las personas sanas mayores de 65 años; estas corrientes en contra plantean que hay una colonización coincidente.⁵⁶

CAPITULO III

DIAGNÓSTICO

Al igual que en cualquier otra condición, el diagnóstico es esencial antes de iniciar el tratamiento.

Existen diversos métodos de diagnóstico para detectar si un paciente está infectado o no, por *H. pylori*, estas pruebas difieren en costo y en la complejidad para su realización.

Los métodos empleados para el diagnóstico son de alta especificidad y sensibilidad, se clasifican en dos grupos: 1) los directos o invasivos, que precisan de la realización de una endoscopia y son tres: la histología, el cultivo bacteriológico y la prueba de la ureasa en tejido a partir de muestras obtenidas por biopsia; y 2) los indirectos o no invasivos, que se dividen en dos grupos: pruebas serológicas y la prueba del aliento, la cual utiliza urea marcada con C^{13} o C^{14} , siendo el primero de ellos el más utilizado por emplear un método no radioactivo.

Todos los métodos de diagnóstico tienen una elevada sensibilidad y especificidad, que oscila de 90 a 100%. Su correcta utilización depende de diversos factores tales como el lugar de trabajo, la experiencia, costo, etc.⁵⁷

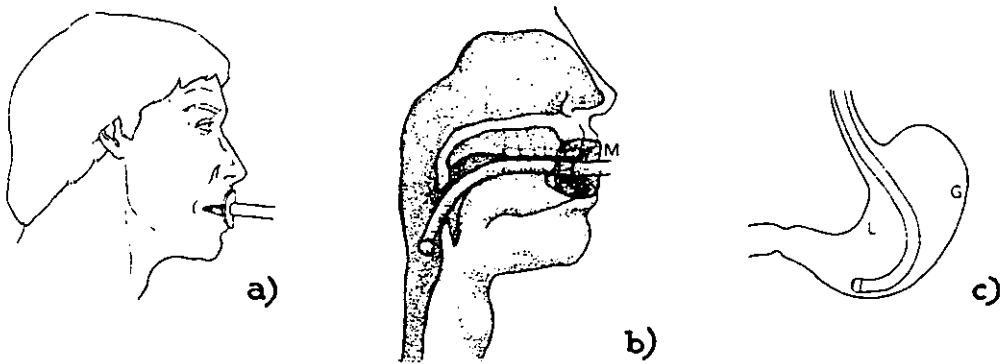
1.- Técnicas directas o invasivas.

Son aquellas técnicas donde es necesario realizar una biopsia por esofagogastroduodenoendoscopia (EGD).

Cualquier gastroenterólogo puede realizar este estudio.

La EGD se realiza por medio de un tubo flexible que es introducido por la boca, después de aplicar la anestesia local, y un sedante vía intravenosa, se examina el interior del esófago, estómago y duodeno; (fig. III-1) posteriormente se toman muestras de tejido para examinar si están infectadas o no por *H. pylori*.

Una vez que la biopsia ha sido practicada, (alrededor de 15 minutos), las muestras son examinadas bajo el microscopio y se les practican una o más pruebas: pruebas histológicas, cultivo bacteriano, o detección directa de la actividad de la ureasa, (por ejemplo, el CLOtest[®]).



d)

(Fig. III-1) Para la realización de la endoscopia se le introduce al paciente un tubo flexible por la boca, a) atraviesa el esófago b) y llega hasta el estómago c). El procedimiento puede ser observado por los médicos a través de monitores de video d) Fuente: GI: Endoscopy Atlas: Stomach

Respecto del diagnóstico de displasia, existen dificultades para categorizar el grado de la misma en la clasificación actual de tres estadios: leve, moderada y grave, por lo que se propone redefinir la displasia de bajo grado (leve) y de alto grado (moderado y grave) con la finalidad de tener mayor reproductibilidad inter observador.

La histología proporciona también información relacionada con la severidad de la gastritis y la posible presencia de alteraciones premalignas, tales como metaplasia intestinal o displasia de la mucosa gástrica. Aunque por su costo ha sido reemplazada por la prueba rápida de la ureasa y por las pruebas serológicas, y en el caso de la confirmación de la erradicación de *H. pylori* muchas veces se prefiere la prueba del aliento por su carácter no invasivo.

c) Cultivo bacteriano

El *H. pylori* puede ser cultivado, siempre y cuando se encuentre en el tejido tomado de la biopsia.

Las biopsias gástricas se colocan en un medio de transporte de Stuart congelado, en un caldo de *Brucella* o salino estéril.

Dentro de las 24 horas siguientes se inoculan medios selectivos y no selectivos.

Las placas se incuban con 5% de O₂ y 5 a 10% de CO₂ a 37°C durante 10 días; posteriormente pueden identificarse microorganismos móviles en forma de coma o de S, que son oxidasa y catalasa positivos.

La sensibilidad y la especificidad de esta prueba son de 77-94% y 80-90% respectivamente; sin embargo el éxito del cultivo depende de la técnica empleada en particular.⁵⁹

Actualmente el cultivo de *H. pylori* no tiene un papel importante en el diagnóstico, debido a su lentitud y a que en muchos laboratorios su sensibilidad es menor que la obtenida por histología. Incluso en laboratorios muy competentes hay una considerable incidencia de falla (20%), esto es debido a que el *H. pylori* no es una bacteria fácil de cultivar.

Este método es el indicado cuando es necesario determinar la sensibilidad de la bacteria a los antibióticos, por ejemplo, tras un tratamiento fallido de erradicación.

En la siguiente tabla se muestran las principales características microbiológicas de este microorganismo que ayuda a su diferenciación.

(Tabla III-1) Características microbiológicas del *H. Pylori* para su diferenciación. Fuente: Madan E. et al. J. Evaluation of staining methods for identifying *Campylobacter pylori*. Am Journal of Clinical Pathology 1988; 90

oxidasa:	(+)	esterasa de caproato	(+)
catalasa:	(+)	esterasa de caprilato	(+)
ureasa:	(+)	esterasa de noanoato	(+)
reducción de nitrato microaeróbico	(-)	esterasa de caprato	(+)
producción de H ₂ S en TSI	(-)	motilidad en caldo BHI	(+)
gammaglutamiltranspeptidasa	(+)	motilidad en placa	(-)
N-benzoil leucina	(+)	crecimiento microaeróbico a 25°C	(-)
S-benzil-cisteina	(+)	crecimiento microaeróbico a 30°C	(+)
L-fenilalanin-L-prolina	(+)	crecimiento microaeróbico a 37°C	(+)
fosfatasa ácida	(+)	crecimiento microaeróbico a 42°C	(-)
fosfatasa alcalina	(+)	crecimiento en incubadora de CO ₂	(+)
esterasa de butirato	(+)	crecimiento en NaCl al 3.5%	(-)
esterasa de valerato	(+)	crecimiento en agar BHI	(+)

c) Prueba rápida de ureasa (CLOtest[®])

La prueba de Clotest[®] (Campylobacter Like Organism) fue patentada en 1985 y es manufacturada por Try-Med en Perth, Australia.

La prueba consiste en detectar la presencia de *H. pylori* en las biopsias tomadas por endoscopia cuando son sobrepuestas en el CLOtest[®].

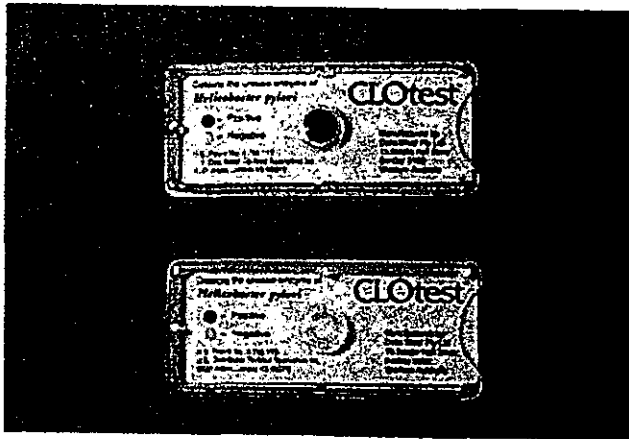
El fundamento de la prueba de la ureasa en biopsia gástrica y de la prueba del aliento se basan en la actividad de la ureasa del *H. pylori*, desarrollada por un

sustrato de urea (existente en un porta objetos preparado en el primer caso, e ingerido por el paciente en el segundo, previo marcaje con un isótopo)

Para el caso de la biopsia se aprovecha la formación de amonio, y en la prueba del aliento se determina la concentración en el aire expirado de CO_2 marcado con el isótopo.

La prueba de la ureasa en biopsia gástrica presenta la ventaja de que al mismo tiempo que se hace el diagnóstico de la lesión endoscópica, en el caso más frecuente, digamos una úlcera duodenal, permite saber si está o no relacionada con la infección por *H. pylori*. Para ello se toma una muestra del antro y se introduce en un posillo que contiene un sustrato de urea con un colorante de fenoftaleína, que ante la presencia de la bacteria y en función del amonio generado hace cambiar el pH y virar el sustrato de coloración desde amarillo (negativo) a rojo (positivo) en alrededor de unos 15 a 30 minutos (fig. III-3)

Hay que advertir que se pueden producir reacciones tardías, incluso al cabo de 24 horas, en algunos casos.



(Fig. III-3) Prueba rápida de la ureasa. El color amarillo (negativo) vira a color rojo cuando la prueba resulta positiva para *H. Pylori*. Fuente: Tri-Med Specialties, Inc

Las posibles causas de resultados falsos negativos de la prueba de la ureasa pueden ser frecuentemente el tratamiento previo con antiseoretos potentes, como lo son los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol), así como la terapia previa con antibióticos orales de amplio espectro.

Otras causas pueden ser el tamaño insuficiente de la muestra y la caducidad del reactivo, ya que tanto el sustrato de urea como el colorante, pueden alterarse al permanecer conservados varias horas a temperatura normal.

También pueden presentarse resultados falsos positivos por la presencia de otros organismos productores de ureasa (estreptococos y estafilococos).

Equipos caseros para esta prueba se pueden hacer fácilmente en un laboratorio de patología. Esta prueba da un resultado instantáneo, que puede comunicarse al médico mientras se prepara el informe de la endoscopia.

La prueba de la ureasa presenta una sensibilidad del 86-97% y especificidad del 86-98%. Una ventaja, es el precio accesible del CLOtest[®] aunque para realizar esta prueba es necesario una endoscopia previa.

Las pruebas descritas anteriormente pueden proporcionar resultados falsos negativos si se toman sólo biopsias de antro durante la semana siguiente de haber tomado inhibidores de bomba de protones, antibióticos o bismuto. En esos casos, las biopsias deberán tomarse también del cuerpo del estómago.

2.- Técnicas indirectas o no invasivas: Se refiere a aquellas técnicas que no implican una biopsia por endoscopia previa.

a) Pruebas serológicas

Existen dos pruebas serológicas comercializadas para la detección de anticuerpos circulantes frente al *H. pylori* del tipo IgG. Uno de ellos es denominado rápido, se puede llevar a cabo en la propia consulta, a través simplemente de la obtención de una gota de sangre pinchando en el pulpejo del dedo. Se lleva a cabo por un cambio en el tipo de coloración y se basa en la técnica de ELISA.

Ello es de utilidad para el médico general y también para el propio especialista, también para realizarlo en pacientes jóvenes preferentemente, con antecedentes ulcerosos conocidos que acuden a la consulta para poder confirmar la presencia de *H. pylori* y ponerles en tratamiento oportuno.⁶⁰

El otro método serológico comercial es el test de ELISA de laboratorio que permite cuantificar la tasa de anticuerpos circulantes frente a *H. pylori* del tipo IgG y también IgA y que ofrece una buena sensibilidad y especificidad (88-96% y 89-99%, respectivamente).

Esta prueba se ha empleado mucho para la realización de estudios epidemiológicos para estudiar la prevalencia de la infección en un determinado grupo de la población. También permite realizar el diagnóstico de la infección si no

se dispone en ese momento de otros medios de diagnósticos al alcance. Sin embargo, no es útil para confirmar la erradicación.⁶¹

Estas pruebas pueden detectar la presencia de anticuerpos IgG e IgA en la sangre o en la saliva, que no están presentes en el caso de otros microorganismos gram negativos. Son más económicas y sencillas comparadas con las técnicas invasivas,⁶² los resultados se obtienen rápidamente y es la única prueba que no puede dar resultados falsos negativos aún en pacientes que han tomado antibióticos, inhibidores de la bomba de protones (IBP's) o sales de bismuto,⁶³ sólo pueden presentarse resultados falsos negativos en niños, ancianos y en sujetos inmunocomprometidos que no han desarrollado una respuesta inmunológica a la infección.

Los dos tipos de pruebas tienen una muestra control para comparar el resultado positivo del negativo y ambas son confiables.^{64,65,66}

Sin embargo, todos los equipos serológicos comerciales deben evaluarse en forma independiente en la población a estudiar mediante pruebas contra un panel de sueros bien definido, ya que los valores de corte proporcionados por el fabricante con frecuencia no son válidos.

Las pruebas realizadas con la saliva no son tan confiables como las que se realizan con el suero de la sangre, ya que la cantidad de anticuerpos detectables no es la misma.

La cantidad de anticuerpos contra *H. pylori* no está relacionada con en el tipo de enfermedad ácido péptica que presenta el paciente, sin embargo se están efectuando estudios sobre este aspecto.^{67,68}

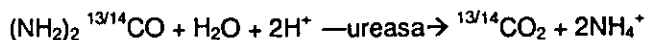
La desventaja de esta prueba es que juega un papel limitado en la confirmación de la erradicación de *H. pylori*, ya que lleva de 6 a 12 meses para que el título de las inmunoglobulinas en el suero, descendan al 50%, (porcentaje tomado generalmente como indicador de erradicación),⁶⁹ o menos del valor de pre-tratamiento en la mayoría de los pacientes, a menos que se presenten complicaciones (como una hemorragia reciente).

Por el contrario, algunos estudios han reportado que el 87% de pacientes cuya muestra se tomó de la saliva, el título de las inmunoglobulinas, descendió al 50% en un mes.⁷⁰

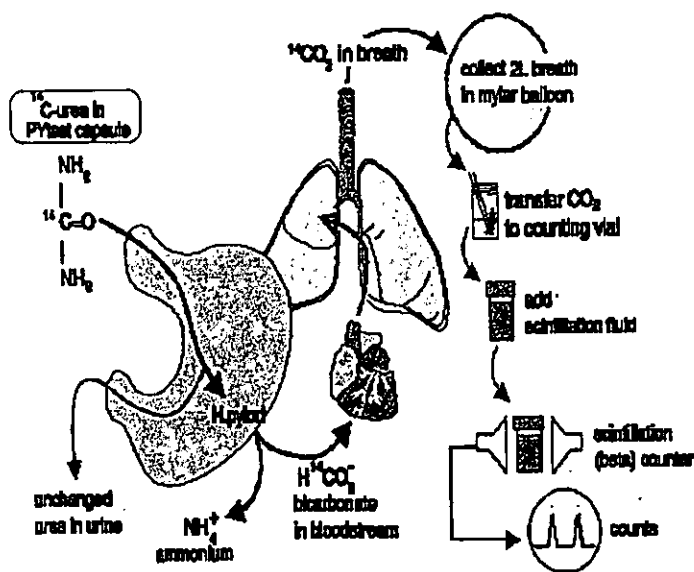
b) Prueba de ureasa en aliento (UBT)

La prueba de aliento en urea implica la recolección de una muestra de aliento antes, y otra después, de beber una solución con isótopos de ¹³C o ¹⁴C. Si *H.*

pylori está presente, su enzima ureasa hidrolizará la urea en $^{13/14}\text{CO}_2$, que finalmente será excretada en el aliento: (fig. III-6)



La ureasa no se produce en las células humanas, así que la presencia de ureasa en el estómago es evidencia de infección por *H. pylori*. Sin embargo, la presencia de ureasa no es exclusiva de *H. pylori*, pero generalmente otras bacterias productoras de esta enzima no se encuentran en el estómago.



(Fig.III-4) Esquema del principio básico de la prueba del aliento. Fuente: *Helicobacter* Foundation, Charlottesville, VA, U.S.A.

En la atmósfera existe ^{12}C en una proporción predominante del 98.9% con un peso molecular de 44, y una pequeña cantidad de ^{13}C del orden de 1.1% y de peso molecular de 45, cuya proporción aumenta en los pacientes infectados y que este aparato es capaz de cuantificar.

La interpretación de los resultados de la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C corresponde a la diferencia obtenida de la medición de la radioactividad entre la muestra postdosis y la basal, expresándose exceso de unidades delta de ^{13}C , de manera que el paciente es *H. pylori* positivo cuando la diferencia es mayor de 5 por 1000 (0.0055 átomos de exceso) que discrimina perfectamente entre pacientes infectados y no infectados o erradicados.

La prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C es muy sensible y constituye actualmente el método de elección para determinar la eficacia del tratamiento. Se debe realizar a partir de las cuatro semanas después de finalizado éste. También se puede emplear en estudios epidemiológicos a amplia escala. Dada su ausencia de radioactividad se puede emplear también en niños y en mujeres embarazadas (aprobado por la FDA en 1996).

En la prueba con ^{14}C se ingiere una cápsula Pytesti[®] o una solución de urea que contiene un microCurie de ^{14}C (dosis recomendada por The Nuclear Regulatory Commission), radiación menor que la empleada en las mamografías o placas de rayos-x.

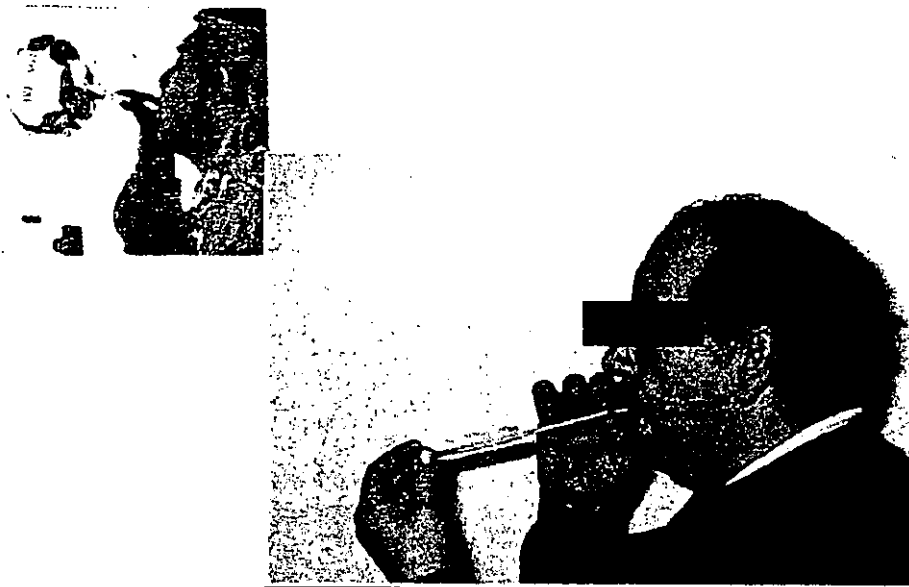
Después de 10-20 minutos de haber ingerido la cápsula o la solución, el paciente exhala en un globo (fig.III-6), o bien, burbujea en un tubo previamente preparado con un líquido colector que contiene hyamina (1ml de solución 1 molar), metanol (2.5 ml) e indicador de pH.

Si el valor es menor a 50 DPM (desintegración por minuto), el resultado es negativo; de 50-199 DPM, es indeterminado; y a partir de 200DPM, el resultado es positivo. (tabla III-2)

La urea que no fue hidrolizada se excreta por la orina en las próximas 12 horas, hasta su eliminación completa en 40 días aproximadamente.

Las pruebas de ureasa que emplean isótopos ^{13}C (no radiactivo) o ^{14}C (radioactivo) son fáciles de realizar, seguras, de alta sensibilidad (90-98%) y especificidad (80-99%).

La causa más frecuente de resultados falsos positivos es la presencia de otras bacterias productoras de ureasa en el estómago, lo cual es poco habitual (por ejemplo el *Helicobacter heilmanni*) y en casos de pacientes que sufren de aclorhidria debido a una sobrepoblación de bacterias en el estómago.



(Fig III-6) Prueba del aliento recolectando la muestra en un globo (izquierda) y recogiénola en un recipiente colector (derecha). Fuente: Tri-Med Specialities, Inc.

Pueden presentarse resultados falsos negativos si la prueba se hace dentro de la semana siguiente de haber tomado inhibidores de bomba de protones, bismuto o antibióticos, en estos casos la prueba se debe efectuar dentro de 1 ó 4 semanas después de haber terminado el tratamiento de erradicación.

En el caso de que el paciente se haya sometido recientemente a una cirugía gástrica, la prueba del aliento también puede dar resultados falsos negativos, debido a que el estómago realiza rápidamente el vaciado del isótopo previamente ingerido.

La tasa de resultados falsos negativos se cifra alrededor de un 5% aproximadamente.

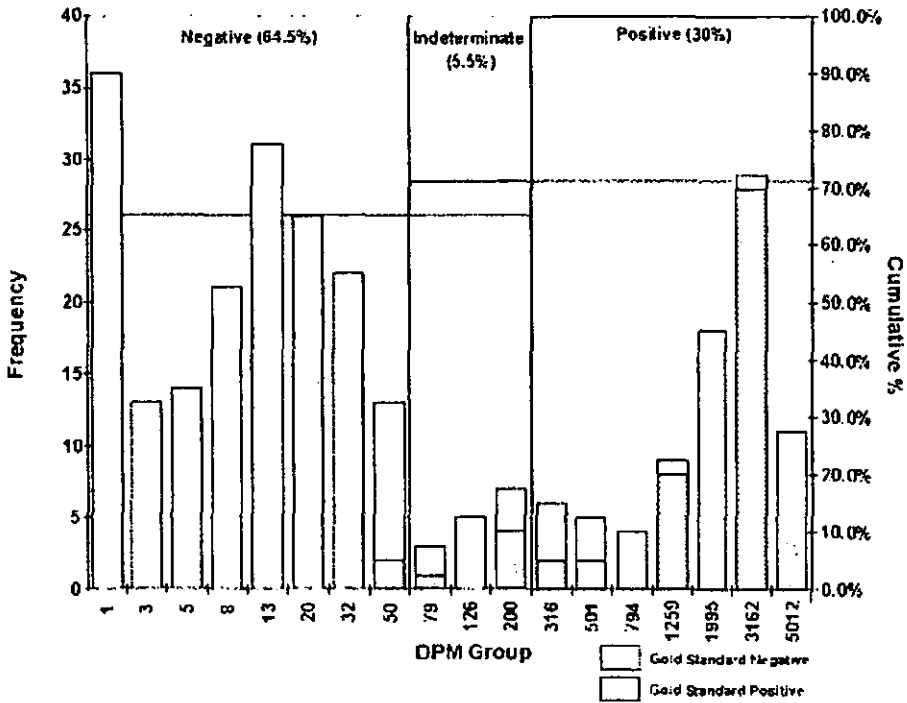
Cuando se ha ingerido alimentos antes de la prueba, éstos impedirán que el isótopo se ponga en contacto con la mucosa del estómago y el resultado será falso.

Esta prueba no se realiza en mujeres embarazadas o que estén lactando, sólo será así, bajo la responsabilidad del médico.

El desarrollo creciente de técnicas no invasivas, incluyendo la detección de ^{13}C urea en el aliento y especialmente la determinación de anticuerpos séricos contra los antígenos del *H. pylori* facilitarán el diagnóstico de la infección. No se encuentra disponible en todas partes, pero su disponibilidad va en rápido aumento.

En la (tabla III-3) se resume cada una de las pruebas, la especificidad, sensibilidad, costo y disponibilidad de cada una de ellas.

(Tabla III-2) Histograma que muestra la relación de unidades DPM medidas por la prueba del aliento. Fuente: Tri-Med Specialities, Inc



(Tabla III-3) Sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diagnósticas. En Médica Sur se encuentra la única máquina instalada en América Latina. Fuente: Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos 1995.

Método	Técnica	Sensibilidad	Especificidad
Directos o invasivos (Necesitan endoscopia)	Histología	93-99%	95-99%
	Cultivo	77-94%	85-90%
	Prueba rápida de ureasa	86-97%	86-98%
Indirectos o no invasivos (No necesitan endoscopia)	Serología	88-96%	89-99%
	Prueba de aliento con ^{14}C (radioactivo)	90-98%	92-100%
	Prueba de aliento con ^{13}C (no radioactivo)*	90-98%	80-99%

Fuente: Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos 1995.

*Aprobado por la FDA en 1996 (Food and Drug Administration) de Estados Unidos.
En Médica Sur, se encuentra la única máquina instalada en América Latina

CAPITULO IV

PAUTAS PARA LA ERRADICACIÓN DEL *Helicobacter pylori*

La pregunta obligada que surge es: ¿a quién tratar?

1.- Pacientes que deben ser tratados:

a) Pacientes con úlcera duodenal

Existe un consenso generalizado de que se debe tratar con finalidad erradicadora de *H. pylori*, todo paciente que presenta una úlcera péptica gastroduodenal *H. pylori* positivo.⁷²

Los pacientes con historia pasada o evidencia presente de úlcera duodenal o gástrica deben recibir tratamiento antimicrobiano para erradicar *H.pylori*.⁷³ Si el tratamiento falla se puede producir una recurrencia de la úlcera por lo que se recomienda tratamiento de mantenimiento con antisecretores hasta estar seguro de haber erradicado la bacteria. La reinfección en adultos parece ser rara en los países desarrollados.^{74,75,76,77}

En el nivel más simple, un paciente con un diagnóstico bien documentado de úlcera duodenal, que no esté tomando medicamentos ulcerogénicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), puede considerarse con posible presencia de *H. pylori* en el tracto gastrointestinal y debe prescribirse un tratamiento de erradicación sin hacer más pruebas.

Aquí el hecho importante es el diagnóstico confiable de úlcera duodenal por endoscopia (los estudios radiológicos no son confiables en este caso). Si hay duda, debe hacerse una confirmación endoscópica antes de prescribir el tratamiento. Algunos médicos pueden preferir establecer una presencia positiva de *H. pylori* antes del tratamiento; esto puede hacerse mediante serología, la prueba de urea en aliento o una biopsia endoscópica.

Tras un tratamiento de erradicación puede argumentarse que es suficiente esperar los resultados clínicos más que hacer una prueba formal de ausencia o presencia de la bacteria. Sin embargo, consideramos que es preferible confirmar el éxito o fracaso del tratamiento, ya que los síntomas pueden no ser eliminados por completo y a menos que se conozca el resultado del tratamiento, podría no estar claro el manejo posterior del paciente. Otra forma es esperar los resultados clínicos y hacer la prueba para detectar el *H. pylori* si se encuentran síntomas residuales.

Más del 95% de los pacientes con úlcera duodenal están colonizados por *H. pylori* y la erradicación de esta infección lleva a una disminución dramática en la tasa de reincidencia, del 80% tras el alivio de la úlcera con otros agentes, a menos del 5% cada año. Todos los pacientes con úlceras duodenales e infección por *H. pylori* deben tratarse con una terapia para erradicación de *H. pylori*, sin importar si se encuentran en la fase inicial de la enfermedad o en una reincidencia. Los pacientes sin síntomas, con tratamientos de largo plazo (de mantenimiento) con un tratamiento antisecretoirio, también deben considerarse para tratamiento de erradicación. La erradicación exitosa hará innecesaria la terapia de mantenimiento, con un ahorro significativo en los costos de prescripción.

Las úlceras duodenales sanan rápida y completamente tras la erradicación de *H. pylori*, y no es necesario un tratamiento antisecretoirio separado de curación.

Las complicaciones de la úlcera duodenal, tales como el sangrado y la perforación, están asociadas con una alta morbilidad y mortalidad.

Estudios preliminares indican que la erradicación de esta bacteria podría evitar la recurrencia del sangrado de la úlcera, pero no la perforación. Hasta que se confirmen estos estudios, tras la erradicación de *H. pylori* debe iniciarse una terapia antisecretoirio de mantenimiento, en aquellos pacientes que han tenido perforación.

b) Pacientes con úlcera gástrica

El manejo de la úlcera gástrica difiere del de la úlcera duodenal, principalmente por la necesidad de excluir la presencia de malignidad en una úlcera gástrica aparentemente benigna. Esto se hace mediante múltiples biopsias endoscópicas con tal propósito, antes y después de la curación de una úlcera gástrica. En más, las úlceras gástricas no asociadas con AINES no pueden asumirse como *H. pylori* positivas, ya que sólo aproximadamente 80% de las úlceras gástricas están colonizadas por la bacteria. Por lo tanto, es necesaria la confirmación positiva de *H. pylori* antes de prescribir el tratamiento. Esto se hace mejor con el diagnóstico endoscópico. Es costumbre repetirla endoscopia en pacientes con úlceras gástricas entre las 8 y 12 semanas después del tratamiento, para confirmar la curación y obtener más biopsias. También puede establecerse la presencia de *H. pylori*, al mismo tiempo, mediante histología. La prueba de urea en aliento también puede emplearse en forma adicional con este fin.

Más del 80% de los pacientes con úlceras gástricas benignas, no asociadas con AINES, están colonizadas por *H. pylori*. La erradicación de ésta lleva a la curación de la úlcera y disminuye significativamente la incidencia de recaídas. Se debe ofrecer el tratamiento de erradicación a los pacientes con infección por *H. pylori* y úlcera gástrica. Hasta ahora se desconoce el efecto de la erradicación de esta

bacteria en las complicaciones de úlcera gástrica, por lo que tras la erradicación exitosa de la bacteria debe iniciarse un tratamiento antisecretor de mantenimiento en aquellos pacientes con úlcera gástrica que tengan una historia de hemorragia o perforación. La erradicación de *H. pylori* y la curación de úlcera gástrica deben confirmarse por endoscopia por lo menos 4 semanas después del término del tratamiento.

c) Pacientes con linfoma gástrico tipo MALT y Enfermedad de Ménétrier

El linfoma de estómago diferente del de Hodgkin es un desorden poco común que representa sólo el 3% de los tumores gástricos malignos. La información epidemiológica sugiere que la infección por *H. pylori* está asociada con esa enfermedad, pero no se tienen datos disponibles sobre el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre esta condición.

El muy raro tejido primario linfoide asociado a la mucosa gástrica también parece estar asociado a la infección crónica por esta bacteria; se ha reportado que su erradicación conduce a la regresión de esos tumores. La enfermedad de Ménétrier (gastropatía hipertrófica) se caracteriza por pliegues gástricos alargados y tortuosos y por la pérdida de proteína. La infección por *H. pylori* se encuentra en más del 90% de los casos y se ha reportado un retorno del estómago y de los niveles de proteína a la normalidad con la erradicación de la bacteria.

Los folículos linfoides disminuyen de manera importante después de un tratamiento eficaz para erradicar *H. pylori*. Se han publicado remisiones de linfoma tipo MALT de bajo grado al erradicar la bacteria de la mucosa gástrica, por lo que, aunque la situación actual sobre este tema es algo confusa, puede ser recomendable tratar a los pacientes con antimicrobianos para erradicar *H. pylori* antes de someterlos a quimioterapia o cirugía.^{78,79,80,81}

d) Pacientes con terapia de mantenimiento prolongada con inhibidores de la bomba de protones

Se les debe administrar tratamiento para erradicar *H. pylori* porque la terapia prolongada con omeprazol se asocia con un desarrollo acelerado de gastritis atrófica si no se erradica la infección.^{82,83,84,85}

2.- Pacientes que no deben ser tratados

- No se deben de tratar a pacientes con sintomatología de enfermedad ácido péptica en ausencia de lesión demostrada.
- Pacientes con dispepsia no ulcerosa

En estos pacientes no se ha aplicado el tratamiento de forma general, ya que no existe evidencia suficiente de que la erradicación de la bacteria mejore la dispepsia. Sin embargo, puede realizarse el tratamiento a petición del paciente, en casos especiales.⁸⁶

El predominio de la infección no es mayor en pacientes con dispepsia funcional que en la población en general. Aunque puede existir un subgrupo de pacientes con dispepsia funcional (dispepsia similar a la úlcera) cuyos síntomas estén relacionados con la presencia de *H. pylori*, hasta ahora hay poca evidencia que demuestre algún beneficio clínico tras la erradicación de ésta. Hasta que estén disponibles los resultados de los estudios más extensos y bien controlados, la erradicación de *H. pylori* en la dispepsia funcional no está indicada. Los pacientes con esta situación continuarán manejándose según los lineamientos usuales.

- Pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) sólo si son sujetos con esofagitis sin opción quirúrgica.

- Pacientes con tratamiento previo con AINES

- Pacientes con cáncer gástrico

La infección crónica por este microorganismo incrementa de 3 a 6 veces el riesgo de desarrollar cáncer de estómago distal (cuerpo y antro). *H. pylori* no se considera directamente cancerígena, pero probablemente permite a otros cancerígenos actuar en una mucosa dañada por una gastritis crónica debida a la bacteria. Menos del 1% de los individuos infectados por *H. pylori* desarrollarán cáncer gástrico. Hasta ahora no hay evidencia que sugiera que la erradicación de reduzca el riesgo de cáncer gástrico.

Puede surgir un problema clínico con el paciente ocasional que está consciente del riesgo de cáncer, o que proviene de una familia con tendencia al cáncer, o que tiene parientes en primer grado con cáncer gástrico. Estos individuos podrían solicitar una determinación sobre la presencia de *H. pylori* y, de resultar positiva, pedir el tratamiento correspondiente. En estas circunstancias, después de una explicación adecuada debe ofrecerse el tratamiento de erradicación.

- Familiares de pacientes con *H. pylori*

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* el posterior tratamiento puede ser conveniente en los familiares directos de enfermos con cáncer gástrico, ya que éstos pueden tener una mayor incidencia de dicho cáncer⁸⁷. En enfermos con reinfecciones o fallos repetidos del tratamiento debe considerarse la reinfección a partir de un miembro próximo de la familia (esposo/a); en este caso tiene sentido buscar *H. pylori* en el cónyuge, independientemente del estado clínico, y tratarlo si se detecta.

(Tabla IV-1) Se resumen las indicaciones de la erradicación de *H. pylori*. Fuente: Hospital General de México, Gastroenterología.

ENTIDAD	BUSQUEDA	1a. ELECCION	OTROS
Asintomáticos	NO *		
Úlcera péptica previa (asintomática)	**		
Úlcera péptica previa c/síntomas		Endoscopia con ureasa o histología	
Con factores de riesgo (> 40 años de edad; Epoc, IRC, AINES complicación previa.	SI	Prueba de aliento	Serología
Sin factores de riesgo	SI		
Úlcera previa recurrente o úlcera activa por SEG D sin riesgo	SI	Prueba de aliento	Serología
Úlcera péptica activa por endoscopia	SI	Ureasa-Hx	Aliento
Úlcerapéptica c/hemorragia	SI	Endoscopia + Hx	Serología
Gastritis distal endoscópica	SI	Histología	
Gastritis distal nodular	SI	Hx + ureasa	
Gastritis atrofica	SI	Histología Ureasa **	
Dispepsia no ulcerosa	NO		
ERGE	NO ***		
Historia familiar Ca gástrico	NO *		
Previo Tx con AINES	NO		
MALT	SI	Histología	
Ca gástrico	NO *	(ver anexo)	
Gastropatía congestiva	NO *		

* Solo protocolos de investigación

** NO hubo consenso

*** Solo en sujetos con esofagitis sin opción quirúrgica

CAPITULO V

TRATAMIENTO PARA LA ERRADICACIÓN DEL *Helicobacter pylori*

1.- Reseña histórica del tratamiento de la enfermedad ácido péptica

El camino para encontrar el tratamiento adecuado para la enfermedad ácido péptica ha sido sinuoso:

- Principios del siglo XX.

Se pensaba que las úlceras eran causadas por factores de tensión emocional y de dieta. El tratamiento se enfocaba en la hospitalización, el descanso en cama y la recomendación de seguir dietas blandas. Posteriormente, se culpó al ácido gástrico por la aparición de úlceras. Los antiácidos y los medicamentos para bloquear la producción de ácido se convirtieron en la terapia de uso más común. A pesar de estos tratamientos, la recurrencia de úlceras fue elevada.

- 1982

Los médicos australianos Robin Warren y Barry Marshall identificaron por primera vez el vínculo entre la bacteria *H. pylori* y las úlceras y llegaron a la conclusión que era la bacteria y no la tensión ni la dieta lo que causaba este padecimiento. La comunidad médica acepta esta información con suma lentitud.

- 1994

En la conferencia para lograr un consenso realizada por los Institutos de Salud se concluye que existe una relación directa entre la bacteria *H. pylori* y los padecimientos ulcerosos y se recomienda que los pacientes con úlceras reciban tratamiento con antibióticos.

-1995

Los datos muestran que el 75% de los pacientes con úlceras continúan siendo tratados principalmente con medicamentos antiseoretos y sólo el 5% recibe terapia con antibióticos.

La investigación con personas en grupos focales realizada por la "American Digestive Health Foundation" encuentra que casi el 90% de las personas con úlceras culpa a la tensión y a las preocupaciones y el 60% culpa al tipo de dieta que llevan.

-1996

La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos aprueba el primer antibiótico para el tratamiento de las úlceras.

- 1997

Entidades gubernamentales, instituciones académicas y de la industria privada, lanzan una campaña de educación para informar a los proveedores de atención médica y a los consumidores sobre la relación entre la bacteria *H. pylori* y las úlceras. Esta campaña reitera la noticia de que las úlceras son causadas por una infección curable; asimismo, reitera, el hecho de que el difundir esta información sobre esta bacteria puede mejorar la salud y ahorrar dinero.

Los investigadores médicos establecen la secuencia del genoma del *H. pylori*. Este descubrimiento puede ayudar a que los científicos tengan un mejor entendimiento de la bacteria y puedan crear un fármaco más eficaz para combatirla.

El propósito del tratamiento contra *H. pylori* en cualquier contexto terapéutico es la erradicación del microorganismo del tracto gastrointestinal. A la hora de hablar de un tratamiento erradicador, hay que distinguir muy bien los conceptos de erradicación y aclaramiento para evitar confusiones.

Se entiende por erradicación, cuando el germen no se detecta un mes después de finalizado el tratamiento puede darse un desplazamiento de *H. pylori* durante el tratamiento, por lo que puede haber errores para detectarla en pruebas hasta dentro de las cuatro semanas siguientes al término del mismo, reportando resultados negativos falsos, esto es porque el desplazamiento o supresión son seguidos por una rápida reincidencia de la infección original.

Hablamos de aclaramiento ante la imposibilidad de detectar el germen durante el tratamiento o poco después de finalizado éste.⁸⁸

La mayoría de los microorganismos *H. pylori* son susceptibles a distintos agentes antimicrobianos incluyendo a la amoxicilina, nitrofuranos, metronidazol y sales de bismuto. El tratamiento con estos agentes ha conducido a la desaparición de los microorganismos y a la mejoría de la histología gástrica, pero luego de concluido el tratamiento, los microorganismos, generalmente vuelven a aparecer y el aspecto histológico de los tejidos retorna al estado pre-tratamiento.

El tratamiento antibacterial para *H. pylori* es difícil, porque el hábitat ocupado por el organismo está bajo la capa de moco adherente a la mucosa gástrica. Por lo tanto, el acceso de los agentes antimicrobianos a este punto está limitado, tanto desde el lumen del estómago como desde el suministro sanguíneo gástrico.

Otro factor adverso importante es la resistencia de este microorganismo a los agentes antimicrobianos, especialmente a los imidazoles, que pueden desarrollarse rápidamente durante el tratamiento. La incidencia de la resistencia al metronidazol o tinidazol varía según el género y el grupo étnico. Las mujeres son más propensas que los hombres a alojar cepas resistentes y dichas cepas son más comunes en pacientes de países en vía de desarrollo. La razón de esto es la medicación previa con nitroimidazoles para atender infecciones pélvicas o diarreas, misma que desarrolla un rápido surgimiento de bacterias resistentes.

También puede desarrollarse resistencia a otros antibióticos diferentes de los nitroimidazoles, pero es mucho menos frecuente.. El *H. pylori* no se vuelve resistente a la ampicilina y la resistencia a la claritromicina es poco común. El problema de las cepas resistentes es muy importante y se desarrolla fácilmente con un tratamiento de medicamento único, por lo que esta modalidad no debe emplearse nunca para atacar al *H. pylori*.

Estos factores nos llevan al uso concurrente de múltiples agentes, como es el caso de los regímenes dobles o triples. Son tratamientos eficaces, sin embargo, esta eficacia puede disminuir al enfrentar una baja aceptación, por tratarse de esquemas de tratamiento más complejos y por los efectos colaterales indeseables de los medicamentos.

Ningún tratamiento actual de agente único se ha asociado con la erradicación prolongada del *H. pylori*. El tratamiento de los pacientes con úlceras duodenales con agentes efectivos contra *H. pylori*, prolonga la duración de la cicatrización de la úlcera hasta la recaída, en comparación con los agentes dirigidos solamente contra la secreción de ácido.

Se recomendaba efectuar la evaluación del tratamiento antimicrobiano en los pacientes con lesiones gastroduodenales inflamatorias antes de poder efectuar recomendaciones firmes de tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, sobre la base del conocimiento actual en los pacientes con gastritis que se hallan sintomáticos a pesar del tratamiento médico apropiado, puede justificarse la inclusión de *H. pylori*.

El tratamiento para *H. pylori* debe proporcionarse sólo después de hechas las consideraciones adecuadas para el diagnóstico clínico y dadas las indicaciones para la erradicación. Prescribir varias combinaciones de bismuto, antibióticos y supresores de ácido en dosis variables y horarios diferentes para pacientes con dispepsia puede ocasionar efectos colaterales y el surgimiento de organismos resistentes, lo que no hará ningún bien al paciente. La monoterapia con cualquier agente está prescrita, ya que es ineficaz y tiende a producir organismos resistentes.

A la hora de elegir un tratamiento para erradicar *H. pylori* de la mucosa gástrica del estómago es necesario considerar diferentes factores, como la actividad de los antimicrobianos, su farmacología y su acción tópica o sistémica, así como otros posibles factores de la bacteria o de nicho ecológico del estómago donde se produce la infección.

El *H. pylori* es muy sensible a muchos agentes antibacterianos en el laboratorio; sin embargo, en la práctica clínica es difícil erradicar la bacteria del estómago.⁸⁹ Continuamente se están desarrollando nuevos regímenes terapéuticos aunque todavía no se ha encontrado la estrategia ideal, no sólo en cuanto a los antimicrobianos a utilizar, sino también respecto a las dosis y la duración del tratamiento.⁹⁰

Actualmente parece establecida la necesidad de utilizar una combinación de al menos dos o tres compuestos, incluyendo antimicrobianos y sustancias utilizadas para el tratamiento de las úlceras, como sales de bismuto, antagonistas de los receptores H₂ o IBP's de las células parietales gástricas. Estos compuestos actúan de forma sinérgica con los antimicrobianos, aunque no se conocen las razones de ello. Existen trabajos *in vitro* que demuestran sinergia en algunas combinaciones de antibióticos y compuestos como el omeprazol, el lanzoprazol y las sales de bismuto,⁹¹ y este efecto parece correlacionarse con la posibilidad de erradicar mejor la bacteria cuando se utilizan antimicrobianos junto con otros compuestos en la práctica clínica.⁹²

Entre los fármacos que han mostrado erradicar al *H. pylori* de la mucosa gástrica del estómago podemos destacar los que a continuación se comentan:

2.- Fármacos con utilidad clínica

a) Amoxicilina

Es el betalactámico más activo frente a *H. pylori* tanto en estudios realizados en el laboratorio como en ensayos clínicos, y no se han descrito resistencias en ningún lugar del mundo, aunque su uso puede verse restringido debido a las alergias a las penicilinas.

b) Tetraciclina

Es también muy activa y existen pocos problemas de resistencias, pues los porcentajes son menores del 1%. No puede usarse en niños ni en mujeres embarazadas. Aunque se ha utilizado durante mucho tiempo, actualmente se incluye con menos frecuencia en los regímenes terapéuticos recomendados para el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

c) Metronidazol o tinidazol

Es ampliamente recomendado en muchos de los regímenes terapéuticos utilizados para tratar la infección por *H. pylori*, pero puede existir resistencia primaria al parecer ésta durante el tratamiento. El cumplimiento del tratamiento por parte del paciente también puede ser un problema debido a los efectos secundarios.

d) Claritromicina

Es el macrólido más efectivo frente *H. pylori*, y aunque puede presentar problemas de resistencia, como gran parte de los antimicrobianos, actualmente los porcentajes de resistencia de *H. pylori* a este fármaco son bajos.

e) Sales de bismuto

Tienen cierta actividad antibacteriana frente al *H. pylori*, se han utilizado frecuentemente para el tratamiento de la infección producida por este microorganismo.

f) Inhibidores de la bomba de protones (IBP's) : Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol

Tienen actividad frente a *H. pylori*, aunque por sí sólo no erradica a la bacteria; en asociación con otros antimicrobianos ofrece una buena posibilidad de tratamiento.

g) Ranitidina

No tiene actividad antibacteriana, pero su acción antisecretora aumenta la eficacia de los antimicrobianos. Bloquea los receptores H_2 de la histamina en las células parietales del estómago, disminuyendo la secreción de ácido en un 33% aproximadamente.

h) Citrato de bismuto ranitidina

El citrato de bismuto ranitidina es una nueva molécula que posee las propiedades antisecretoras gástricas de la ranitidina y las propiedades mucoprotectoras y anti *H. pylori* del bismuto, en una misma entidad química.

El citrato de bismuto ranitidina proporciona una curación eficaz y alivio de los síntomas, tanto en la úlcera duodenal como en la úlcera gástrica.

Está bien demostrado que la ranitidina, por sus propiedades antisecretoras gástricas, cura la úlcera péptica y da un rápido alivio a los síntomas asociados. Los compuestos que contienen bismuto también curan las úlceras pépticas y, lo más importante, retardan su reincidencia. El mecanismo de acción del bismuto probablemente sea multifactorial. Incluyendo la actividad anti *H. pylori*, la

aportación de un recubrimiento protector del cráter de la úlcera, la protección de la mucosa al estimular la producción endógena de prostaglandinas, así como la inhibición de la actividad de la pepsina.

3.- Farmacología de los antimicrobianos en el estómago

No es suficiente que el antibiótico sea activo *in vitro* frente a *H. pylori*, sino que también hace falta que alcance el nicho ecológico donde se encuentra la bacteria. La mayoría de los antibióticos están diseñados para que atraviesen rápidamente el estómago y sean absorbidos en el intestino, y por lo tanto no se concentran en el estómago.

a) Antibióticos con acción tópica

Algunos antibióticos actúan en el estómago de forma tópica, como la amoxicilina. Cuando ésta se administra por vía intravenosa, la concentración alcanzada en la mucosa del estómago es mucho menor que cuando se administra por vía oral.⁹³

Las sales de bismuto también actúan tópicamente, y en este caso, la acidez gástrica favorece la acción del bismuto al producirse una alteración de las membranas bacterianas.

b) Antibióticos con acción sistémica

Los nitroimidazoles muestran una acción sistémica ya que, administrados por vía intravenosa, son secretados en el estómago a concentraciones significativas⁹⁴, además su actividad no se ve afectada por el pH.

En un estudio realizado para analizar la difusión de los antimicrobianos en el moco gástrico, se observó que las concentraciones de ciprofloxacino y clindamicina eran superiores en el moco gástrico que en el suero.⁹⁵

4.- Factores que dificultan la acción de antibióticos

Las condiciones que se producen en la mucosa gástrica del estómago no se pueden simular en el laboratorio; este hecho puede explicar las diferencias que se observan con antimicrobianos que aparentemente son activos *in vitro*, pero que cuando se aplican en la clínica se observa un fallo del tratamiento. Algunos factores que afectan son:

- Existe un gradiente de pH entre el lumen gástrico (pH 2) y la mucosa gástrica (pH 7), y algunos antimicrobianos pueden desactivarse a pH ácido. La amoxicilina pierde su actividad rápidamente a pH 2 y para ejercer su acción y para ejercer su

acción tiene que ponerse en contacto con las bacterias durante un periodo largo y en cantidad suficiente. El antibiótico debe actuar sobre las bacterias que se encuentran en la mucosa gástrica (donde el pH es próximo a 7), pero también sobre las que se encuentran en la capa de moco. A pH 5.5 la actividad de la amoxicilina es 10 veces mayor que a pH 7. La sensibilidad a los macrólidos se ve afectada por cambios de pH. Sin embargo, la actividad bactericida del metronidazol y la tetraciclina es similar a los diferentes pH estudiados.⁹⁶

- La presencia de moco gástrico en el sitio de la infección dificultará la difusión de los antimicrobianos, y por lo tanto, éstos pueden no alcanzar todas las zonas que la bacteria coloniza.

- Los antibióticos sistémicos pueden no difundir hacia el exterior y los tópicos pueden no alcanzar los espacios intercelulares y las glándulas profundas. Uno de los principales problemas asociados al tratamiento de la infección por *H. pylori* es que la bacteria se encuentra en la mucosa gástrica en una especie de nicho protector, y es difícil que los antimicrobianos se concentren en esa zona en cantidad suficiente para erradicarla.

- No es posible predecir el comportamiento de los antimicrobianos en presencia de bacterias adheridas al epitelio celular, en bacterias que no se dividen, que crecen de forma lenta o que se encuentran en fase estacionaria. Los antibióticos son generalmente menos eficaces sobre bacterias sésiles (adheridas) que sobre bacterias en suspensión, y el *H. pylori* se encuentra fijado a las células de la mucosa gástrica al menos en un 20%. La amoxicilina presenta una actividad disminuida sobre las formas adheridas de *H. pylori*, efecto que también se ha observado con otros antibióticos. Esto puede deberse a que las bacterias adheridas son menos accesibles a la acción de los antimicrobianos o a que se dividen más lentamente, por lo que no son eficaces los antimicrobianos que actúan interfiriendo en la división celular.

- El pH gástrico es ácido, pero las pruebas de sensibilidad *in vitro* se realizan generalmente a pH neutro. Para la infección por *H. pylori*, probablemente más que para otras infecciones, las condiciones de los medios de cultivo del laboratorio son muy diferentes de las encontradas *in vivo*.

- La capa de glucocálix de *H. pylori* puede actuar como barrera para algunos antibióticos.

El antimicrobiano ideal para erradicar al *H. pylori* no se ha encontrado aún por todo lo anteriormente expuesto; sin embargo, las características farmacológicas y de la actividad antimicrobiana de la claritromicina la convierten en un fármaco de primera elección.

5.-Situación actual de la sensibilidad a los antimicrobianos. Estudios de sensibilidad.

El *H. pylori* es sensible a un gran número de antimicrobianos *in vitro*, con la excepción de vancomicina, cotrimoxazol, ácido nalidíxico, cefsulodina y polimixina.

No obstante, este amplio espectro de sensibilidad no se correlaciona con los resultados *in vivo*. Los agentes más utilizados en el tratamiento para la erradicación del microorganismo son amoxicilina, metronidazol, claritromicina y tetraciclina.

La determinación de la sensibilidad *in vitro* frente a los agentes antimicrobianos es importante puesto que parece que la resistencia primaria o adquirida puede ser la causa de la no erradicación de la bacteria en el estómago. No existe, hasta el momento, un modelo estándar ni un método óptimo para la realización de las pruebas de sensibilidad y tampoco se ha determinado el punto de corte entre resistencia y sensibilidad.

El método de difusión en disco es un técnica fácil, sencilla y cómoda de realizar cuando se tienen pocos aislamientos, aunque no aparece aplicable en este caso por ser *H. pylori* un microorganismo de crecimiento lento y no siempre se encuentra correlación con el método de dilución en agar.

El método considerado de referencia es la prueba de dilución de agar. Tiene como inconvenientes que es cara, de larga duración y no recomendable cuando se debe probar un número pequeños de aislamientos. Además, el método a seguir no es estándar. Se han utilizado diferentes medios de cultivo y condiciones de incubación.

Como medios de cultivo se han empleado agar Müller.Hinton e Isosensitest, con suplementos como sangre de caballo o suero fetal bovino. Las condiciones de incubación óptimas son un ambiente microaerofílico o con una concentración de CO₂ del 5% al 10%; el tiempo de incubación varía de 2 a 5 días.

Diferentes factores afectan la realización de las pruebas *in vitro*, modificando de alguna manera las CIM obtenidas. Así, se ha estudiado el efecto de la concentración de oxígeno sobre la actividad de metronidazol frente al *H. pylori*, encontrándose que cepas resistentes pierden la resistencia si, previamente, la incubación del antibiótico se ha realizado en condiciones anaeróbicas. Por otro lado, también se ha estudiado la influencia del pH sobre la actividad de los diferentes antimicrobianos. Observándose que la sensibilidad del microorganismo a la amoxicilina y a algunos macrólidos a pH 5.9, es marcadamente inferior que a pH 7.2 y 7.9, pero las actividades bactericidas del metronidazol y la tetraciclina son similares a los diferentes pH estudiados.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

La aparición de resistencias al metronidazol y más recientemente a la claritromicina, tanto de forma primaria como después de su uso en el tratamiento, pueden provocar fallos en la erradicación del microorganismo.

Se han propuesto diferentes mecanismos de resistencia frente al metronidazol, como la falta de activación del antimicrobiano en condiciones de microaerofilia y una disminución en la captura del agente antiinfeccioso.

La terapia triple con amoxicilina o tetraciclina no es muy eficaz para la erradicación de esta bacteria resistente al metronidazol, con una tasa de éxito de sólo 50% de los casos. Tras el fracaso de un tratamiento de erradicación aparentemente eficaz y con buena aceptación, puede ser necesario hacer cultivos de *H. pylori* a partir de biopsias endoscópicas, para evaluar la situación y prescribir la combinación de medicamentos más adecuada. En algunos casos la bacteria derrota todos los intentos de erradicación y es necesario abandonar un tratamiento definitivo. Afortunadamente, estos casos no son frecuentes.

Las tasas de resistencia al metronidazol varían en función de la población y de los diferentes lugares donde se realiza el estudio. Asimismo, si estudiamos las resistencias en diversos puntos de nuestro país podemos observar diferencias.

En distintos estudios se observa que la incidencia de la resistencia varía según el lugar de procedencia: Bangladesh 90%, otros países 67% en Inglaterra 37%, o el caso de un trabajo realizado en Bélgica en el que se encuentran diferencias entre las cepas aisladas de africanos (44%) y de europeos (27.1%)

Así mismo se han reportado porcentajes diferentes de resistencia entre cepas aisladas de pacientes con úlcera (31.8%) y sin úlcera (80%)

De igual forma, se han estudiado las posibles diferencias en la resistencia al metronidazol entre ambos sexos: en algunos trabajos las diferencias no son importantes (19.4% en mujeres y 20.5% en hombres) y en otros sí lo son (36% y 73% en hombres y mujeres, respectivamente)

El seguimiento del desarrollo de las resistencias del microorganismo al metronidazol a lo largo del tiempo revela resultados dispares, entre los cuales existen datos que avalan su aumento.

La sensibilidad a la claritromicina es de gran interés y las tasas de resistencia son hasta el momento más bajas que frente al metronidazol. Los datos de resistencia a la claritromicina en otros países son 6% en Bélgica, 2.3% en Alemania y 8.6% en Irlanda.

El mecanismo de resistencia a la claritromicina más usual es mediante una mutación en la región 23S del RNAr en la posición 2058 ó 2059, la cual, actualmente, es detectable mediante técnicas de biología molecular.

6.- Implicaciones clínicas de la resistencia del *H. pylori* a los antimicrobianos.

La implicación del *H. pylori* como agente etiológico de gastritis y úlceras gastroduodenales ha supuesto una auténtica revolución en el enfoque y la actitud terapéutica frente a estas enfermedades, pasando a un primer plano el empleo de los agentes antimicrobianos.

El tratamiento de la infección es complejo y el objetivo principal al aplicarlo es conseguir la completa erradicación del microorganismo, que se define como la ausencia de infección por *H. pylori* un mes después de terminar el tratamiento. La erradicación efectiva de este microorganismo tiene una importante implicación clínica, ya que mejora el pronóstico de los pacientes con enfermedad ulcerosa, disminuye el riesgo de recurrencias en la úlcera duodenal y da lugar a una remarcada reducción de los síntomas y a un descenso del resangrado en pacientes con úlcera sangrante. Además, normaliza la histología y la secreción ácida de los que padecen gastritis crónicas.

Los regímenes terapéuticos están bajo continuo desarrollo y todavía no se ha encontrado una estrategia ideal; a pesar de ello, la combinación de fármacos antisecretores, principalmente inhibidores de la bomba de protones, con antibióticos ha sido unánimemente aceptada como tratamiento eficaz para la erradicación del *H. pylori* y el régimen más racional para la curación de las úlceras. La triple terapia que incluye dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones, con una semana de tratamiento a 10 días se ha propuesto como un régimen terapéutico más razonable y con buenos resultados.

Un problema importante de la triple terapia es la aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos, especialmente al metronidazol. Esta resistencia está relacionada con el uso previo del fármaco (tratamiento de protozosis, infecciones por anaerobios) y con el desarrollo de una rápida resistencia in vivo, cuyo riesgo disminuye cuando se utiliza en asociación con otros fármacos. La aparición de resistencias es un hecho tan importante que va a condicionar el éxito de la terapia instaurada.

Teniendo en cuenta la alta tasa de resistencia al metronidazol, especialmente en algunas poblaciones, es interesante relacionar los resultados de erradicación con la sensibilidad al metronidazol que presentan antes del tratamiento. En un estudio se compararon estos parámetros en un grupo de 86 pacientes que recibieron el tratamiento triple y observan que los pacientes con cepas sensibles al metronidazol antes del tratamiento alcanzan una tasa de erradicación significativamente mayor con respecto a los que presentaban cepas resistentes antes de iniciar el tratamiento. Estos resultados han sido corroborados por otros autores. En otro estudio de 40 casos se encuentran tasas de erradicación del 90.5% en pacientes con cepas sensibles al metronidazol después de dos semanas de tratamiento con triple terapia y sólo un 31.6% entre los pacientes

infectados con cepas de *H. pylori* resistentes al metronidazol. Sin embargo, hay investigaciones que han comunicado tasas de erradicación aceptables después de 2 semanas de tratamiento triple con aislamientos resistentes al metronidazol (tasa de erradicación del 71% o del 63%, respectivamente)

Todavía no es habitual en la práctica clínica determinar la sensibilidad al metronidazol antes de iniciar la terapia, pero el clínico debe de conocer los patrones de resistencia locales a la hora de elegir la pauta de tratamiento. Así, se puede optar por la sustitución de fármacos como, por ejemplo, el metronidazol por la tetraciclina, que aunque es menos eficaz, todavía presenta un alto porcentaje de erradicación y debe ser considerada una alternativa válida para los pacientes con resistencias al metronidazol.

La claritromicina es el antibiótico más eficaz *in vivo* como monoterapia, pero la mayoría de los tratamientos únicos o dobles produce sólo un aclaramiento del microorganismo y no eliminan completamente la infección. Este hecho es muy importante a la hora de pautar el tratamiento, ya que la monoterapia, además de no parecer eficaz, da lugar a tasas de erradicación de sólo un 8% a un 15% y con frecuencia favorece el desarrollo de resistencias.

Con un tratamiento doble o triple que incluya claritromicina, la erradicación del *H. pylori* depende de la sensibilidad de la cepa al antimicrobiano.

El grado de cumplimiento de una terapia concreta es para algunos autores un factor más decisivo que la composición del régimen de tratamiento. Va a depender de una serie de factores subjetivos, como la personalidad del paciente, su adecuación y la intensidad de los síntomas, pero también de otros factores objetivos, como el número y la cantidad de fármacos prescritos, la duración, la complejidad del tratamiento y la aparición de efectos adversos.

Por otra parte, el tiempo invertido por el médico en explicar el tratamiento es crucial para su buen seguimiento. Con respecto a los efectos secundarios, está bien documentado que los imidazoles son la medicación peor tolerada, con las consecuencias que eso conlleva en el cumplimiento y en el resultado final. En un estudio, se demostró que los pacientes que toman más del 60% de la medicación prescrita tienen tasas de erradicación del 90%, mientras que aquellos que tomaron menos del 60% de la medicación tienen una erradicación de sólo el 69%. Esta afirmación ha sido confirmada por otros autores.

Con la intención de evitar en la medida de lo posible los efectos secundarios y la aparición de resistencias, se han puesto en marcha los tratamientos de corta duración, y ya existen numerosos estudios que avalan altos porcentajes de erradicación, un mejor cumplimiento por parte del paciente y una alta eficacia de estas pautas.

Estos altos porcentajes parecen deberse a la disminución de los efectos secundarios, al mejor cumplimiento por parte del paciente y al sinergismo entre todos los antibióticos.

En cuanto a las implicaciones clínicas de la resistencia del *H. pylori* frente al citrato de bismuto ranitidina y antibióticos, se llevó a cabo un estudio piloto para determinar la eficacia del citrato de bismuto ranitidina junto con antibióticos para la erradicación de *H. pylori*.⁹⁷ Noventa y nueve pacientes dispépticos positivos a *H. pylori* recibieron un tratamiento de dos semanas con 800 mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día más uno de los antibióticos.

La erradicación de la bacteria se determinó por lo menos cuatro semanas después del término del tratamiento, mediante la prueba de aliento con urea- C^{13} .

De los cinco antibióticos solos prescritos junto con los 800mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día, las tasas de erradicación de *H. pylori* fueron mayores con 500mg de amoxicilina cuatro veces al día, y con 400mg de metronidazol cuatro veces al día, en pacientes con cepas de *H. pylori* sensibles al metronidazol. En base a estos resultados, se han llevado a cabo estudios posteriores con combinaciones de citrato de bismuto ranitidina más claritromicina o amoxicilina.

Más de 1400 pacientes con úlcera duodenal fueron asignados aleatoriamente para tratamiento en los ocho estudios con citrato de bismuto ranitidina más amoxicilina, llevados a cabo en el programa de estudio clínico.^{98,99,100}

El período total de tratamiento fue de cuatro semanas, para facilitar la curación de la úlcera. Para las dos primeras semanas de tratamiento los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día (monoterapia o con un antibiótico), u 800mg dos veces al día (sólo con un antibiótico). En el segundo período de dos semanas, los pacientes recibieron 400mg de citrato de bismuto ranitidina solo, dos veces al día. Cuatro de los estudios, realizados en los EUA, también incluyeron monoterapia con antibiótico y tratamiento con placebo.^{101, 102, 103, 104}

Generalmente se empleó una prueba rápida de ureasa (CLOtest[®]), para la evaluación rápida del estado de *H. pylori* al momento del ingreso al estudio y posteriormente confirmada mediante la prueba de aliento y/o histología. La erradicación de *H. pylori* 28 días después de haber terminado el tratamiento se determinó empleando CLOtest[®], prueba del aliento, cultivo o histología. Se requirieron los resultados de por lo menos dos de estas pruebas, ambas negativas, para confirmar la erradicación.

La demostración de una fuerte conexión entre la erradicación del *H. pylori* y curación de la úlcera tiene importantes implicaciones. Es más probable que

aqueellos pacientes en quienes no se produce una curación de la úlcera después de una terapia erradicadora tengan infección persistente por *H. pylori* que aquellos con úlcera curada; por otra parte, también es probable que los pacientes con infección persistente después de dicha terapia tengan úlceras no curadas que aquellos que han recibido un tratamiento eficaz para *H. pylori*. Pero la demostración de la conexión entre erradicación y curación, además de sus implicaciones prácticas, también suministra otra conexión en la cadena causal entre la infección por *H. pylori* y la enfermedad ulcerosa péptica.

En cuanto al tratamiento de los pacientes con gastritis o dispepsia no ulcerosa, no existe realmente un acuerdo a la hora de pautar o no un tratamiento antibiótico. Por todo ello, se debe identificar en primer lugar la posible relación entre los síntomas y la existencia o no de infección por este microorganismo, que pueda justificar la aplicación de un régimen terapéutico con antibióticos en estas infecciones.

7.- Esquemas terapéuticos

El tratamiento ideal para la erradicación de *H. pylori* deberá ser sencillo, seguro, sin efectos colaterales, con una eficacia de 100% y de bajo costo.

a) Terapia dual:

IBP's + antibiótico
(70% de curación en dos semanas)

Omeprazol

Amoxicilina

o

o

Pantoprazol

+

Metronidazol

o

o

Lanzoprazol

Claritromicina

o bien:

Citrato de bismuto ranitidina 400 mg bid + claritromicina 500 mg bid

(80% de curación en dos semanas)

La inhibición de la secreción de ácido, por ejemplo, con inhibidores de la bomba de protones (IBP's), eleva el pH intragástrico a 5.0 o más y disminuye significativamente la CIM₅₀ (concentración inhibitoria mínima de 50%) de algunos antibióticos, como la claritromicina y los hace más eficaces.

Los mejores resultados se han obtenido empleando 20 mg de omeprazol dos veces al día en combinación con 2 g de amoxicilina al día (1 g dos veces al día o 500 mg cuatro veces al día) durante dos semanas. Esta combinación está asociada con efectos colaterales mínimos, de los cuales la diarrea es el más común. Sin embargo, los resultados dependen mucho de la aceptación del paciente. Otro régimen eficaz (hasta un 80%) en la erradicación de *H. pylori* es el de 40 mg diarios con 500 mg de claritromicina tres veces al día durante dos semanas. Esta elevada dosis de claritromicina está asociada a efectos colaterales frecuentes, siendo los principales las alteraciones del gusto y náuseas.

En lo que se refiere a la segunda opción de tratamiento, ésta consiste en administrar 400 mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día asociado con claritromicina de 500mg, también dos veces al día, durante dos semanas para erradicación de la bacteria, y posteriormente, para asegurar la cicatrización de la úlcera, se administra el citrato de bismuto ranitidina sin el antibiótico, durante otras dos semanas. (Tabla V-1)

Terapia	Omeprazol + amoxicilina	Omeprazol + claritromicina
Dosificación	20 mg bid + 1 g bid (500 mg qid)	40 mg día + 500 mg tid
Duración	2 semanas	2 semanas
Efectos colaterales	Común: diarrea	Frecuentes: alteraciones del gusto, náuseas, diarrea
Erradicación de <i>H. pylori</i>	50-90%	60-80%

(Tabla V-1).- Terapia dual para la erradicación del *H. Pylori*. Fuente: Pounder RE. et al Ranitidine bismuth citrate with clarytromicine for the eradication of *H. Pylori*. Gut 1995; 37 Suppl1:A42

b) Terapia triple

SBC + Ranitidina o IBP's + antibiótico
(80% de curación en dos semanas)

	Ranitidina		metronidazol
	u		o
	Omeprazol		amoxicilina
	o		o
SBC	+	Pantoprazol	+ tetraciclina
		o	o
		Lanzoprazol	tinidazol

La terapia triple es probablemente el tratamiento más usado para la erradicación de *H. pylori*. Fue el primer tratamiento múltiple ampliamente investigado y empleado en la práctica clínica. La terapia triple clásica consiste en 120 mg de subcitrato de bismuto coloidal (SBC), 400 mg de metronidazol o tetraciclina cuatro veces al día y 500 mg de amoxicilina o tetraciclina. Desafortunadamente, los efectos colaterales como náusea y diarrea son frecuentes y el régimen es difícil de seguir, con más de 11 tabletas a tomar diariamente. (Tabla V-2)

La ranitidina en combinación con la amoxicilina y el metronidazol, es un tratamiento eficaz con el que se ha reportado erradicación de *H. pylori* hasta en el 89% de los casos. La combinación no sólo ha dado por resultado un incremento en la tasa de curación de la úlcera duodenal aguda, sino que la erradicación también se ha asociado con una remisión prolongada de la úlcera duodenal.

El régimen de terapia triple más eficaz reportado hasta la fecha es el llamado de dosis baja, de una semana, que combina 20 mg diarios o dos veces al día de omeprazol con 250 mg de claritromicina dos veces al día y 500 mg de tinidazol o 400 mg de metronidazol dos veces al día durante una semana. Tiene pocos efectos colaterales, buena aceptación y una incidencia de erradicación notablemente elevada. El número de pacientes estudiado en pruebas controladas con este régimen aún es bajo, y se esperan con interés más resultados. Sin embargo, hay suficiente información disponible para recomendarlo como una alternativa al esquema clásico de terapia triple.^{105,106,107}

Los avances en el tratamiento de las úlceras duodenales y gástricas no pronostican el fin de la terapia de supresión de ácido en el manejo de la enfermedad del tracto gastrointestinal relacionada con el ácido. La enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) no ha sido, por lo que se sabe hasta ahora, afectada significativamente por la erradicación de *H. pylori*, por lo que la disminución de la liberación de ácido gástrico sigue siendo la piedra angular del tratamiento para ERGE. Como ya se mencionó, los síntomas residuales de la ERGE tras la erradicación en pacientes con úlceras duodenales puede requerir de un tratamiento supresor de ácido. En algunos pacientes fallarán todos los intentos de erradicación debido a los efectos colaterales de la medicación, que conducen a un bajo cumplimiento, o debido a que la bacteria es resistente. En tales pacientes el recurso podría ser el manejo con agentes inhibidores de ácido. La inhibición de ácido también es necesaria en el tratamiento de úlcera duodenal o gástrica asociada a los AINE's, independientemente del status del *H. pylori*. Episodios aislados de dispepsia aguda podrían ser atendidos con antiácidos, o compuestos inhibidores de ácido; estos medicamentos podrían tener que emplearse en pacientes con complicaciones de sus úlceras, por ejemplo, hemorragia gastrointestinal aguda.

Terapias triples para la erradicación de <i>H. pylori</i>			
Terapia	SBC + metronidazol + amoxicilina o tetraciclina	Ranitidina + amoxicilina + metronidazol	Omeprazol + claritromicina + tinidazol o metronidazol
Dosificación	120 mg qid + 400 mg tid + 500 mg qid	300 mg día + 750 mg tid + 500 mg tid	20 mg día + 250 mg bid + 500/400 mg bid
Duración	2 semanas	2 semanas	1 semana
Efectos colaterales	Frecuentes: náuseas, diarrea	No comunes: diarrea	No comunes: náuseas, diarrea
Erradicación de <i>H. pylori</i>	60-90%	89%	> 90%
bid: dos veces al día; tid: tres veces al día; qid: cuatro veces al día; SBC: subcitrato de bismuto coloidal			

Tabla V-2 Terapia triple para la erradicación del *H. pylori* Fuente: Pounder RE. et al Ranitidine bismuth citrate with claritromicine for the eradication of *H. Pylori*. Gut 1995; 37 Suppl1:A42

b) Terapia a largo plazo

La terapia continua con antagonistas de los receptores H_2 es una vía bien establecida para la prevención de la recurrencia de la úlcera sintomática. La terapia a largo plazo provee un tratamiento efectivo y conveniente en pacientes en riesgo, con el fin de disminuir la posibilidad de recaída, su morbilidad y complicaciones asociadas. Muchos ensayos clínicos han probado la eficacia de los antagonistas de los receptores H_2 en el tratamiento a largo plazo para evitar las recaídas de las úlceras duodenales o gástricas.

Walan y cols., informaron que 68% de los pacientes permanecieron libres de recurrencia de úlcera sintomática después de tres años de tratamiento continuo con cimetidina, mientras que Bardhan y cols., demostraron que 72% de sus pacientes estaban en remisión después de cinco años. En los estudios en los que se utilizó ranitidina, más de 80% de los pacientes permaneció libre de recurrencia de úlcera, durante cinco años de terapia continua.

Recientemente, Penston y Wormsley demostraron que 81% de los pacientes permanecían libres de recurrencia de úlcera sintomática, durante el tratamiento continuo con ranitidina en un lapso de nueve años; mientras que apenas 20% de los pacientes no tratados permaneció libre de recurrencia durante los cinco años de seguimiento.

El tratamiento continuo con antagonistas de los receptores H_2 parece disminuir en forma significativa el riesgo de sufrir complicaciones de úlcera péptica. En el estudio de Dundee, el riesgo en hemorragia en pacientes no tratados fue de 12.4% después de cinco años, comparado con un riesgo de 1.4% después de nueve años de terapia continua con ranitidina.

De forma similar, en estudios europeos, el riesgo de hemorragia fue de 1.2% y el de perforación, menor de 0.5% durante tres a cinco años de terapia continua con cimetidina.

Una pregunta inquietante desde la introducción de los antagonistas H_2 es si la terapia a largo plazo reducirá la recurrencia, una vez que el tratamiento haya sido suspendido. Después de un año de terapia continua los rangos de recaída permanecen altos después que el tratamiento ha sido suspendido. No es sorprendente que después del tratamiento con antagonistas H_2 , rangos elevados de recaída hayan sido informados después de dos a tres años de tratamiento continuo. Tales estudios sugieren que el tratamiento a largo plazo con antagonistas H_2 deberán continuarse por lo menos durante 10 años y probablemente de manera indefinida.

Aunque el alivio de los síntomas es importante, el objetivo de la terapia a largo plazo de la úlcera péptica es prevenir complicaciones, con el fin de disminuir la

mortalidad, de modo que es imperativo identificar los riesgos de hemorragia y/o perforación. Hay que mencionar que se encuentran en riesgo elevado los individuos mayores de 60 años, pues la mayoría de las muertes por úlcera péptica ocurren en los pacientes mayores. Se demostró que durante 10 años posteriores al diagnóstico de úlcera péptica en pacientes jóvenes, el riesgo de hemorragia era de 15%, pero este riesgo aumentaba a 30% en los ancianos. Diferencias similares fueron encontradas para la perforación; 2% en los jóvenes y 15% en los ancianos. Los antiinflamatorios no esteroideos y la aspirina son asociados con un riesgo incrementado de complicaciones o muerte en úlcera péptica. Penston y Wormsley encontraron un riesgo de desarrollo de hemorragia a 10 años, después del diagnóstico de úlcera péptica de 15%, pero el riesgo de desarrollar resangrado en pacientes sin hemorragia previa fue casi de 50%. La perforación, por su parte, es dos veces mayor en pacientes con perforación previa, comparando con los pacientes con úlcera péptica previa no complicados.

El tabaquismo es asociado con disminución en la curación de la úlcera y con recaídas. Además, el rango de recurrencia en úlcera duodenal está directamente relacionado con el número de cigarrillos fumados al día. La recaída de úlcera duodenal en fumadores de más de 30 cigarrillos al día es universal, mientras que en aquellos fumadores de menos de nueve cigarrillos al día, la recaída es similar a la de los no fumadores.

Los pacientes ancianos con enfermedad ulcerosa, que están recibiendo antiinflamatorios no esteroideos, aspirina o anticoagulantes, aquellos con condiciones médicas coexistentes y aquellos con complicaciones previas de úlcera, deberán recibir tratamiento continuo a largo plazo (más de 10 años) con antagonistas H_2 y deberán dejar de fumar, aunque con frecuencia esto es imposible.

Durante más de 20 años, se ha acumulado amplia experiencia clínica con antagonistas H_2 . Estos medicamentos tienen un vasto perfil de seguridad y sus efectos adversos, cuando son usados en altas dosis son poco frecuentes y casi siempre leves y transitorios.

Se ha dicho que los pacientes con úlcera péptica pueden ser tratados mediante cursos intermitentes de antagonistas de los receptores H_2 , tomándolos en respuesta a sus síntomas. Muchos estudios que han utilizado cursos intermitentes de dosis totales con antagonistas H_2 han mostrado que un número significativo de pacientes han experimentado al menos una recurrencia de la úlcera durante el primer año de seguimiento. Otros estudios mostraron rangos elevados de complicaciones después de siete años de terapia intermitente (hemorragia en 11%, perforación >1%), pero los sujetos del estudio fueron pacientes no seleccionados. ¿Existe el paciente ideal para la terapia intermitente?. Mientras no exista una garantía para identificarlos con seguridad, los pacientes ideales para alguna forma de terapia intermitente podrían ser los pacientes > 60 años sin

historia de hemorragia o perforación, sin trastornos médicos coexistentes y sin manifestar síntomas frecuentes de recurrencia son elegibles.

Existen pocos datos publicados acerca de la terapia a largo plazo con otra clase de medicamentos. Los inhibidores de la bomba de protones curan la úlcera rápidamente y el alivio de los síntomas por lo general se obtiene también con mayor rapidez; sin embargo la verdadera ventaja de los inhibidores de la bomba solamente ha sido vista en aquellas úlceras que persisten a pesar de por lo menos ocho semanas con terapia de bloqueadores H₂.

Después de la curación y suspensión del tratamiento, los rasgos de recurrencia con los inhibidores de la bomba de protones parecen ser comparables con los obtenidos con antagonistas H₂.

El sucralfato es un medicamento efectivo y seguro para la curación de la úlcera con el mismo rango que los bloqueadores H₂; sin embargo, no hay estudios a largo plazo que lo apoyen, pero se puede anticipar que es una opción razonable de tratamiento. La prevención de la recaída ulcerosa mediante terapia a largo plazo no es solamente un objetivo razonable; no obstante, la posibilidad de adquirir un tratamiento definitivo y curación permanente mediante la erradicación de *H. pylori* parece ser ahora una realidad.

d) Tratamiento en niños

El tratamiento no debe administrarse si no se han cumplido los requisitos del diagnóstico, ya que no está exento de efectos colaterales, además de la posibilidad de inducir resistencias bacterianas en forma innecesaria, independientemente del elevado costo directo de los medicamentos.

Omeprazol: 0.5-1 mg/kg de peso/día en una o dos dosis por dos a cuatro semanas, seguido de:

Ranitidina 3-6 mg/kg de peso/ día en dos dosis, durante dos semanas.

Asociados a dos antimicrobianos, del siguiente tipo, por dos semanas:

Amoxicilina: 30-50 mg/kg de peso/día, en tres dosis.

Metronidazol: 30 mg/kg de peso/día, en tres dosis

Claritromicina: 15-20 mg/kg de peso/día, en dos dosis

Subcittrato de bismuto: 8 mg/kg de peso/día, en tres dosis, por dos semanas.

Subsalicilato de bismuto: 1 ml/Kg /día en tres dosis por dos semanas.

8.- Aconsejando al paciente

Es necesaria una conversación exhaustiva con el paciente antes de iniciar un tratamiento anti *H. pylori*. Deben explicarse las razones para prescribir el tratamiento y darse a conocer las posibilidades de éxito del mismo. El paciente debe estar al tanto de los posibles efectos colaterales de los medicamentos y se le debe enfatizar la necesidad de un cumplimiento estricto del régimen de tratamiento, a pesar de dichos efectos. También deben mencionarse los procedimientos para confirmar los resultados de la terapia.

Aunque la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal experimentan una notoria mejoría en sus síntomas tras una erradicación exitosa, algunos de estos pueden continuar y será necesario un tratamiento específico para ellos. Estos síntomas pueden deberse a una enfermedad de reflujo gastroesofágico, aunque la disminución en la secreción de ácido tras la erradicación de *H.pylori* puede facilitar su control. Otro grupo de síntomas puede deberse a condiciones no relacionadas, como el síndrome de colon irritable, que también requerirá de un manejo específico. El dolor intenso persistente del abdomen superior tras la erradicación de la úlcera duodenal o gástrica da lugar a la posibilidad de otros diagnósticos, por ejemplo, cálculos biliares, pancreatitis crónica, los cuales deben investigarse adecuadamente.

Las características del tratamiento ideal es que éste presente una eficacia mayor del 90%, debe ser de corta duración (una semana o similar), con resultados consistentes y reproducibles en diferentes partes del mundo, con escasos efectos secundarios y de fácil cumplimiento.^{108,109}

Los problemas relacionados con la terapia triple clásica (sales de bismuto, metronidazol y tetraciclina) consisten por un lado, en la elevada incidencia de aparición de efectos secundarios, y por otro lado, en la gran cantidad de fármacos que tiene que tomar diariamente el paciente, características que lo alejan del tratamiento ideal. Por estas razones su uso es muy limitado y se está progresivamente eliminando por completo.¹¹⁰

Los problemas relacionados con el tratamiento erradicador han surgido hasta hace poco tiempo, se derivaban del empleo de excesivas pautas personales, de numerosas publicaciones en forma de abstractos y con series cortas sobre el tema, por lo que resultaba más fácil salir del error que de la confusión. Afortunadamente la situación ha cambiado al simplificarse notablemente en los últimos años.

CAPITULO VI

CITRATO DE BISMUTO RANITIDINA PARA LA ERRADICACIÓN DEL *Helicobacter pylori* PRESENTA MEJOR ACTIVIDAD BIOLÓGICA QUE UNA MEZCLA DE CITRATO DE BISMUTO + RANITIDINA

1.- Química

Químicamente, el citrato de bismuto ranitidina es un complejo de ranitidina y de citrato de bismuto. Se trata de un nuevo compuesto con propiedades químicas y físicas únicas que no puede ser sustituido por la simple prescripción conjunta de un antagonista de los receptores H_2 y un compuesto que contenga bismuto.

A continuación se muestran las diferencias fisicoquímicas entre el citrato de bismuto ranitidina y una mezcla de ranitidina + citrato de bismuto.

Nombre químico: N-[2-(5-dimetilaminometil-furan-2-ilmetil-sulfanil)-etil]-N'-metil-2-nitro-1, 1-éteno diamino citrato de bismuto

Nombre internacional farmacológico: Citrato de bismuto ranitidina

Fórmula molecular aproximada: $C_{13}H_{22}N_4O_3S.Bi.C_6H_8O_7$

Solubilidad:

El citrato de bismuto ranitidina es sumamente soluble a un pH de más de 4.0. A un pH de 4.9 la solubilidad es de más de 1 g/ml y a pH 4.0 es de más de 150 mg/ml.

Hay un descenso notable en la solubilidad por debajo de un pH de 4.0 (por ejemplo, son 5 mg/ml a un pH de 3.6). Sin embargo, las concentraciones de bismuto de aproximadamente 1 a 2 mg/ml, que se consideran biológicamente activas contra *H. pylori*, permanecen en solución libre incluso a pH 2.0¹¹¹

2.- Propiedades farmacodinámicas

a) Efecto sobre la secreción ácida gástrica

El citrato de bismuto ranitidina produce una inhibición de la acidez intragástrica durante 24 hrs, relacionada con la dosis. En un estudio doble ciego llevado a cabo con 20 voluntarios sanos no hubo diferencia entre 391 mg de citrato de bismuto ranitidina

y 150 mg de ranitidina. Estas dosis contienen cantidades equivalentes de ranitidina base.

El citrato de bismuto ranitidina también inhibe, proporcional a la dosis, la secreción ácida estimulada por los alimentos, la cual es independiente del estado de *H. pylori*.

En sujetos sanos que recibieron 200mg, 400mg u 800 mg de citrato de bismuto ranitidina, 150 mg de ranitidina o placebo, el flujo ácido promedio 4 hrs después de alimentación con peptona fue de 1.2, 0.6,0.4,0.6, y 7.3 mmol/h, respectivamente.¹¹²

b) Actividad anti *H. pylori*

Actividad *in vitro*

Se evaluaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) del citrato de bismuto ranitidina, citrato de bismuto y la mezcla de citrato de bismuto ranitidina, para 14 cepas diferentes de *H. pylori*. La CIM del citrato de bismuto ranitidina fue aproximadamente la mitad que la de la mezcla de ranitidina/citrato de bismuto.¹¹³

El análisis de tiempo de destrucción en caldos de cultivo de *H. pylori* mostró que el citrato de bismuto ranitidina (31 mg de bismuto/l) fue un bactericida más rápido que la concentración equivalente de una mezcla ranitidina/citrato de bismuto.

Después de 24 hrs no hubo bacterias detectables en los cultivos que contenían citrato de bismuto ranitidina, mientras que con la mezcla se observaron aproximadamente 10^3 /ml

Actividad *in vivo*

En sujetos sanos con infección con *H. pylori*, un tratamiento de 7 días con 400 mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día, eliminó a la bacteria en el 71% de los sujetos. El citrato de bismuto (240 mg dos veces al día) mostró una actividad semejante, dando porcentajes de erradicación en 78% de los sujetos.¹¹⁴

Efecto de los alimentos

La eliminación de *H. pylori* es significativamente mayor si el citrato de bismuto ranitidina se toma 30 min. Después del alimento, en comparación con la administración antes del alimento. 400 mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día durante siete días eliminaron a *H. pylori* en 55% de voluntarios en ayuno, en comparación con 95% de voluntarios alimentados.¹¹⁵

Concentración de bismuto en el antro gástrico

Los resultados preliminares de un estudio aleatorio, doble ciego, en 26 voluntarios tratados con una sola dosis oral de 800 mg de citrato de bismuto ranitidina o con placebo, 30 min. Antes de una endoscopia, señalan que el bismuto se concentra en el antro del estómago.¹¹⁶ Aunque *H. pylori* coloniza tanto el antro como el cuerpo del estómago, el antro está más densamente poblado y la gastritis es más grave en esta región. La concentración de bismuto en el antro puede facilitar la eliminación de *H. pylori*.

Sinergia con la claritromicina

Estudios tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado la interacción sinérgica entre el citrato de bismuto ranitidina y la claritromicina.¹¹⁷ La sinergia *in vitro* se determinó usando una valoración de "tablero de control" bidimensional, junto con estudios de citometría de flujo y de tiempo de destrucción. En un modelo de ratones con infección de *H. pylori*, ésta fue erradicada en 50% de los animales que recibieron claritromicina sola y en 10% de los que recibieron citrato de bismuto ranitidina solo. Una combinación de citrato de bismuto ranitidina y claritromicina a la mitad de las dosis empleadas como agentes únicos dio por resultado una tasa de erradicación de 80%

Efecto de resistencia al antibiótico

Se ha demostrado *in vitro* la capacidad del citrato de bismuto para reducir el desarrollo de resistencia al antibiótico. La resistencia al metronidazol disminuyó significativamente en dos cepas de *H. pylori* probadas en presencia de citrato de bismuto ranitidina. El desarrollo de resistencia a la claritromicina se redujo de manera significativa en una de las cepas probadas.¹¹⁸

c) Efectos gástricos

Efectos sobre la gastrina y pepsina

Las concentraciones de gastrina en plasma estimuladas por los alimentos, se elevaron en grado semejante en pacientes con historia de úlcera duodenal positiva a *H. pylori* que recibieron 800mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día durante siete días, y en quienes recibieron 300mg de ranitidina dos veces al día. No hubo cambio significativo en las concentraciones medias de pepsinógeno I o pepsinógeno II derivado en plasma (4 hrs), después de siete días de administración, ni con citrato de bismuto ranitidina, no con ranitidina.¹¹⁹

Efectos sobre el vaciado gástrico

Dosis orales únicas de 800 mg de citrato de bismuto ranitidina y de 300 mg de ranitidina no tuvieron efecto en el vaciado gástrico de un alimento líquido, cuando se les comparó con placebo en un estudio con 12 sujetos sanos.¹²⁰

Efectos sobre la protección a la mucosa gástrica y duodenal

El citrato de bismuto ranitidina aporta una protección substancial contra el daño inducido por aspirina a la mucosa gástrica y duodenal de voluntarios sanos, según se determinó tanto por evaluación endoscópica como por las tasas de microsangrado. Se obtuvieron resultados similares en otros dos estudios.¹²¹

3.- Propiedades farmacocinéticas

a) Absorción

Estudios de una sola dosis

- La farmacocinética de la ranitidina del citrato de bismuto es proporcional a la dosis. Las concentraciones de bismuto en plasma no son proporcionales a la dosis hasta los 800mg.
- Las concentraciones pico de bismuto en plasma después de dosis únicas de hasta 1600mg en voluntarios sanos, está por debajo de 77ng/ml (nivel de alerta de Hillemnad en todos los sujetos).^{122, 123}
- La absorción sistémica del bismuto del citrato de bismuto ranitidina, medida por recuperación urinaria, es de menos del 1% de la dosis de bismuto administrada.
- La absorción del bismuto es rápida, con tiempos típicos para alcanzar concentración pico en plasma de 15-60 min. Las concentraciones pico en plasma de la ranitidina se dan de 1 a 3 hrs. después de la dosificación oral.
- Existe una considerable variación entre sujetos en lo que se refiere a la farmacocinética del bismuto.¹²⁴

Estudios de dosis múltiple

En dos estudios separados, voluntarios sanos recibieron 800mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día o placebo, durante 10 días o durante 28 días. En un tercer estudio, los voluntarios recibieron 500 o 1000mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día, ó 240 mg de bismutato dicitrato tripotásico dos veces al día o placebo, durante 10 días.¹²⁴

- Al igual que en los estudios de una sola dosis, la absorción de la ranitidina del citrato de bismuto ranitidina se elevó en forma proporcional a la dosis.
- Los niveles pico de bismuto en plasma estuvieron por debajo de 77 ng/ml en todos los sujetos .
- La absorción sistémica del bismuto, medida por recuperación urinaria, fue menos del 1% de la dosis de bismuto administrada en todos los sujetos.
- La mayor parte de la acumulación de bismuto se dio dentro de los primeros 14 días de dosificación.

Efecto por la infección de *H. pylori* en la absorción del bismuto

La comparación de las concentraciones de bismuto en plasma, así como en la mucosa gástrica y duodenal de 26 voluntarios sanos de sexo masculino, con y sin infección por *H. pylori*, señala que la infección con esta bacteria, y por lo tanto, la gastritis, no afectan la absorción sistémica o de la mucosa del bismuto del citrato de bismuto ranitidina.¹²⁵

Absorción de bismuto en pacientes con úlcera péptica

De más de 1 300 pacientes con úlcera duodenal o gástrica tratada con citrato de bismuto ranitidina en dosis de 200 mg, 400 mg u 800mg dos veces al día, por hasta 8 semanas, sólo en tres las concentraciones de bismuto en plasma fueron de más de 100 ng/ml (tras 8 semanas de tratamiento). Estas no estuvieron asociadas con ningún efecto adverso durante el tratamiento. En la mayoría de los pacientes las concentraciones de bismuto en plasma regresaron a los niveles previos al tratamiento durante de las 12 semanas siguientes al término del tratamiento.¹²⁶

b) Distribución

En humanos, la ranitidina tiene una unión baja a proteínas plasmáticas (15%), atraviesa la placenta y es secretada en la leche.¹²⁷ El bismuto está extensamente ligado a las proteínas del plasma, está asociado principalmente con la porción del plasma de la sangre total y, en animales, atraviesa la placenta entrando al feto y es secretada en leche.

c) Eliminación

La ranitidina se elimina del cuerpo principalmente por depuración renal (aproximadamente 500ml/min). Esto corresponde alrededor de 70% de la depuración total, que es de cerca de 700 mg/min. La eliminación de la ranitidina tras la dosificación oral con citrato de bismuto ranitidina es rápida, con una vida media de 3 hrs. Ha habido poca acumulación de ranitidina en plasma con una dosificación de hasta dos veces al día de citrato de bismuto ranitidina.

La mayor parte del bismuto en el citrato de bismuto ranitidina para sin ser absorbido a través del aparato gastrointestinal. La pequeña cantidad que se absorbe se elimina principalmente por depuración renal (alrededor de 60ml/min).

La vida media plasmática terminal estimada del bismuto es de aproximadamente 21 días. Tras repetir la dosificación con 800 mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día durante 28 días, en sujetos sanos, hubo alguna acumulación de bismuto en plasma, la mayor parte de la cual se dio durante los primeros 14 días de tratamiento. Sin embargo, las concentraciones pico de bismuto en plasma fueron de menos de 20ng/ml en todos los sujetos.¹²⁸

Eliminación en ancianos

Las concentraciones estables de la ranitidina en plasma fueron mayores en voluntarios ancianos (de 65 a 76 años) que en los más jóvenes (18 a 31 años), recibiendo 800mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día durante ocho días.¹²⁹ media de la ranitidina (área bajo la curva de concentración tiempo plasmática) fue 80% más alta en los sujetos de mayor edad, en comparación con los jóvenes, lo que sugiere que la absorción de la ranitidina se eleva en ancianos. Dado su amplio índice terapéutico, este hecho no es de interés clínico.

Tanto en los jóvenes como en los ancianos se obtuvieron concentraciones semejantes de bismuto en plasma. La concentración de bismuto en plasma más alta observada en los ancianos fue de 18ng/ml.

Las mujeres tendieron a concentraciones más elevadas de bismuto en plasma y con menor depuración renal del bismuto que los varones.

Eliminación en pacientes con función renal deteriorada.

La exposición a la ranitidina y al bismuto se lleva en pacientes con función renal deteriorada, como resultado de la depuración disminuida.¹³⁰ No es necesario ajustar la dosificación en pacientes con deterioro renal leve o moderado, pero el citrato de bismuto ranitidina, al igual que otros compuestos que contengan bismuto, no deben ser administrados a pacientes con deterioro renal importante.

d) Efecto de los alimentos

La absorción del bismuto se reduce cuanto el citrato de bismuto ranitidina se toma después de la comida. Se estudió la farmacocinética del bismuto con 800 mg de citrato de bismuto ranitidina, dos veces al día, durante siete días, tomado 30 min. Antes o después de la comida, en 30 sujetos sanos. La concentración máxima en plasma se redujo en 50% y el AVC (área bajo la curva concentración en tiempo plasmática, durante el intervalo de 12 horas de dosificación) se redujo 25% cuando el citrato de bismuto ranitidina se tomó después de los alimentos.¹³¹

Sin embargo, al parecer la reducción en la absorción del bismuto no afecta la actividad anti-*H. pylori* del citrato de bismuto ranitidina. Se observaron tasas de eliminación de *H. pylori* más elevadas en pacientes con úlcera duodenal cuando el citrato de bismuto ranitidina se tomó después de los alimentos.

e) Estudios sobre la interacción de fármacos

Efectos en el metabolismo de fármacos

Ni estudios *in vivo* en ratones y humanos, ni estudios *in vitro* con microsomas de hígado de rata, aportan evidencia de que el citrato de bismuto ranitidina inhibe parcialmente al CYP3A4 en microsomas de hígado humano, con la concentración más alta investigada (10uM=, no tiene efecto en las concentraciones más bajas de relevancia clínica.

Efectos en el metabolismo de antibióticos

Cuando se administraron en forma conjunta 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día y 500mg de amoxicilina cuatro veces al día, no hubo cambios en la farmacocinética de la ranitidina, del bismuto, ni de la amoxicilina.

La absorción de la ranitidina se eleva cuando el citrato de bismuto ranitidina se toma con claritromicina. El AVC de la ranitidina fue 60% mayor cuando se administraron en forma conjunta 500mg de claritromicina cada 8 hrs. Y 400mg de citrato de bismuto ranitidina, esta exposición aumentada no es de importancia clínica. Hubo tendencia hacia mayores concentraciones de bismuto en presencia de claritromicina, pero no son de importancia clínica.

Efectos sobre el metabolismo de antiácidos

La absorción de ranitidina (AVC) se redujo en 28% cuando se administraron 30 ml de Melox[®] suspensión (170mEq antiácido) en forma conjunta con una sola dosis de 400 u 800 mg de citrato de bismuto ranitidina. Se ha observado un efecto similar tras la administración conjunta de ranitidina junto con antiácidos, aunque no es de significado clínico. La administración conjunta de Melox[®] con citrato de

bismuto ranitidina da por resultado una disminución de 30-40% en la absorción del bismuto.¹³²

Efectos en el metabolismo del ácido acetil salicílico

La concentración máxima de salicilato en plasma disminuyó 14% cuando se administraron en forma conjunta 900 mg de ácido acetil salicílico dos veces al día con 800mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día, para un total de 9 dosis. Los parámetros farmacocinéticos del bismuto y la ranitidina no se alteraron con la prescripción conjunta de ácido acetil salicílico.¹³³

4.- EXPERIENCIA CLÍNICA

a) Citrato de bismuto ranitidina como monoterapia

Curación de úlcera

Los efectos del citrato de bismuto ranitidina en la curación y prevención de la recurrencia de úlcera péptica fueron estudiados en cinco estudios aleatorios, doble ciego, que involucraron a más de 5000 pacientes.

Para determinar el éxito del tratamiento se dio seguimiento a los pacientes durante 24 semanas después del tratamiento. Se decidió que fueran 24 semanas en términos generales la reincidencia mayor de las úlceras tras curación exitosa se da durante este periodo.

La forma de medición del éxito del tratamiento fue la tasa de éxito global (TEG). Esta se define como la proporción de pacientes cuya úlcera sana y que permanecen sin úlcera durante el seguimiento. Desde una perspectiva clínica, el éxito general abarca los dos objetivos más importantes en el manejo de la enfermedad de úlcera péptica, es decir, la curación y la prevención de la recurrencia de la úlcera en una sola medida.

- Se obtuvieron tasas de éxito global estadísticamente superiores con 400 mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día, en comparación con 150 mg de ranitidina dos veces al día, en todos los estudios excepto en uno.¹³⁴
- Todos los estudios mostraron una superioridad numérica de los 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día sobre 150mg de ranitidina dos veces al día, en las tasas de curación de úlcera aguda.
- Con 800mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día no tuvieron ningún beneficio clínico adicional significativo sobre la dosis de 400mg dos veces al día.

En dos estudios aleatorios, doble ciego, de dosis variables, se compararon 200, 400 y 800 mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día con 150mg de ranitidina dos veces al día. Los pacientes con úlcera duodenal recibieron cuatro semanas de tratamiento y los pacientes con úlcera gástrica recibieron 8 semanas de tratamiento.

Las tasas de curación de úlcera con 400 y 800mg de citrato de bismuto ranitidina bid fueron numéricamente mayores que con la dosis de 200mg y con los 150 mg de ranitidina dos veces al día.¹³⁵

En un estudio posterior, doble ciego, aleatorio, multicéntrico, las tasas de curación de úlcera duodenal con 800mg de citrato de bismuto ranitidina bid fueron similares a la de una dosis equivalente de 300mg de ranitidina bid (86% y 82%, respectivamente).

Las tasas de éxito general fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con el citrato de bismuto ranitidina (38%) que en los manejados con ranitidina (30%)(p0.05).¹³⁶

En los USA se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo, en pacientes con úlcera duodenal. Las tasas de curación de úlcera con 400 mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día fueron estadísticamente superiores que con 240mg de citrato de bismuto o placebo, en ambos estudios, así como estadísticamente superiores a las de ranitidina, en uno de ellos. Sin embargo, las tasas de curación a las cuatro semanas fueron más bajas que las observadas en los estudios de dosis variable. Este es un aspecto común de los estudios sobre úlcera péptica llevados a cabo en los EUA, independientemente del tratamiento empleado.¹³⁷

Alivio de los síntomas

En general, el citrato de bismuto ranitidina proporcionó un alivio de los síntomas de úlcera (dolor ulceroso, pirosis, náusea, vómito) comparable con el de 150 mg de ranitidina dos veces al día.

Erradicación de *H. pylori*

Las tasas de erradicación en pacientes tratados con citrato de bismuto ranitidina solo fueron bajas, con un rango de 8% a 33%.^{138,139}

b) Citrato de bismuto ranitidina prescrito con claritromicina y amoxicilina

Prescripción conjunta con claritromicina

- Se lograron tasas de erradicación consistentemente altas, variando de 82% a 94%, con 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día más 250mg de claritromicina cuatro veces al día o 500mg tres veces al día. La monoterapia 500mg de claritromicina tres veces al día erradicó a *H. pylori* en sólo 24% y 36% de los pacientes.¹⁴⁰
- Las tasas de curación de úlcera fueron similares en pacientes tratados con 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día más 250mg de claritromicina cuatro veces al día o 500mg tres veces al día y monoterapia con 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día.
- En dos estudios con una fase de seguimiento de 24 semanas posteriores al tratamiento, se obtuvieron grandes diferencias estadísticamente significativas en las tasas de éxito global, a favor del tratamiento de co-prescripción, sobre la monoterapia con citrato de bismuto ranitidina.
- Con 800mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día no se proporcionó ninguna ventaja clínica sobre los 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día en combinación con claritromicina.

En un estudio, 89% de los pacientes que recibieron 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día más 250mg de claritromicina cuatro veces al día curaron y permanecieron sin úlcera durante el período de seguimiento.¹⁴¹ En este estudio multicéntrico, doble ciego, fueron asignados aleatoriamente para recibir un tratamiento de dos semanas con monoterapia de 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día, 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día más 250mg de claritromicina cuatro veces al día, u 800mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día más 250mg de claritromicina cuatro veces al día. Todos los pacientes recibieron únicamente 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día, durante dos semanas más, para facilitar la curación de la úlcera.

El *H. pylori* fue erradicado en 94% (49/52) de los pacientes que recibieron 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día más claritromicina y en 84% (49/58) de los que recibieron 800mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día más claritromicina. Las tasas de curación de la úlcera también fueron altas.

Prescripción conjunta con amoxicilina

En la tabla 9 se resumen los resultados de los cuatro estudios con citrato de bismuto ranitidina prescritos con amoxicilina.

- Las tasas de erradicación con 400mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día más 500mg de amoxicilina cuatro veces al día variaron de 41% a 61%. La monoterapia con amoxicilina no erradicó a *H. pylori* en ningún paciente.¹⁴²

- Las tasas de curación de úlcera fueron similares en los pacientes con citrato de bismuto ranitidina más amoxicilina y los de monoterapia con citrato de bismuto ranitidina.

- Las tasas de éxito global para el citrato de bismuto ranitidina con amoxicilina fueron notablemente superiores a las de la monoterapia con citrato de bismuto ranitidina.¹⁴³

- No hubo una ventaja consistente de 800mg de citrato de bismuto ranitidina dos veces al día sobre 400mg dos veces al día, en términos de curación de úlcera o de tasa de éxito global.

Pacientes que abandonaron los estudios clínicos

La incidencia de pacientes que abandonaron los estudios clínicos debido a un evento adverso fue baja en todos los grupos de tratamiento. Los eventos que más condujeron al abandono fueron gastrointestinales.

CAPITULO VII

IMPACTO ECONÓMICO Y RELACIÓN COSTO-BENEFICIO

1.- IMPACTO ECONÓMICO

El impacto económico de la erradicación del *H. pylori* en nuestro país, que es de elevada prevalencia, se podrá establecer una vez que se conozca la tasa de reinfección.

Se proponen elaborar proyectos de investigación institucionales controlados, con esquemas fijos, a fin de evaluar a corto y a largo plazo la efectividad de los tratamientos propuestos y posteriormente obtener datos del aspecto económico y del costo - beneficio que ocasiona la erradicación de esta bacteria en nuestro país.

Mientras tanto, existen estudios internacionales sobre el impacto económico que logra la erradicación del *H. pylori* en países como Estados Unidos y el Reino Unido que nos ayudan a tener una visión global en este aspecto.

a) Impacto de la infección por *H. pylori* sobre el tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo alto.

El objetivo de un estudio realizado en Leeds, Inglaterra¹⁴⁴ fue conocer la conducta y las opiniones de los gastroenterólogos en este país en relación con el impacto de la infección por *H. pylori* sobre el tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo alto.

Como sucede con muchos nuevos medicamentos, la erradicación de *H. pylori* ha sido adoptada de un modo casual por entusiastas y escépticos al estar, respectivamente, más o menos convencidos acerca de la necesidad de cambiar su práctica. A los miembros médicos calificados de la British Society of Gastroenterology (BSG), se les envió un cuestionario en febrero de 1993. Fueron enviados recordatorios a todos los médicos que no respondieron después de 4-8 semanas. El cuestionario contenía 5 secciones.

La primera preguntaba acerca de la edad, especialidad, lugar de trabajo, y cantidad de éste sobre aparato digestivo realizado durante el último año.

La segunda sección preguntaba acerca de sus actitudes respecto a la etiología y al tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo alto (con énfasis particular sobre el papel del *H. pylori* y la importancia de su erradicación). La tercera sección preguntaba si los médicos se implicaban directamente en el tratamiento clínico de los pacientes y cómo tratarían seis casos (descritos en breves viñetas).

Éstas representaban a pacientes con: úlcera duodenal de primera vez; de primera recurrencia; después de recurrencia persistente; así mismo úlcera gástrica asociada con el uso de AINE's; y dispepsia no ulcerosa. La cuarta sección del cuestionario preguntaba acerca de cómo ofrecían el tratamiento contra el *H. pylori*, acerca de sus métodos de diagnóstico y los procedimientos de seguimiento. La sección final solamente preguntaba sobre su posición acerca de los estudios clínicos y protocolos de tratamiento para los pacientes con úlcera duodenal.

Los cuestionarios fueron enviados a 1037 miembros elegidos del BSG y después de dos recordatorios, fueron recibidos un total de 670 respuestas, equivalente a 65%.

De los 670 que respondieron (637 masculinos, con media edad de 47 años, rango entre 20-68), 412 (61%) eran clínicos y 155 (23%) cirujanos, mientras que los restantes pertenecían a otras especialidades. La cantidad de trabajo clínico sobre aparato digestivo alto varió ampliamente. El número anual en promedio de esofagogastroduodenoendoscopías fue de 300 por médico, 25 pacientes nuevos con úlcera duodenal, 10 con úlcera gástrica, y 50 con dispepsia no ulcerosa, durante un año.

Este es el mayor examen de los gastroenterólogos del Reino Unido sobre el impacto de la infección por *H. pylori* y sus enfermedades asociadas. Para mediados de 1993, más de uno de cada cinco gastroenterólogos estaba usando la erradicación del *H. pylori* como tratamiento de primera elección para manejo de úlcera duodenal recientemente diagnosticada, mientras que cuatro de cada cinco trataban una úlcera persistentemente recidivante con este tratamiento.

Esto representa un importante descubrimiento en la práctica clínica e indica que en un periodo de 10 años, el status del *H. pylori* ha progresado de una mera curiosidad médica, a un patógeno de enorme importancia.

A pesar del desarrollo terapéutico rápido, aproximadamente hubo 20% de médicos que nunca han utilizado la terapéutica de erradicación para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa duodenal. La ausencia de estudios clínicos prolongados y la profusión de estudios pequeños, frecuentemente no aleatorizados, estudios abiertos con resultados inciertos sobre *H. pylori*, son factores adicionales que contribuyen a la renuencia para cambiar su práctica clínica y afianzar el tradicionalismo. A pesar de la actitud conservadora acerca del uso del tratamiento para la erradicación del *H. pylori* en la enfermedad ulcerosa duodenal, un sorprendente resultado arrojado de este estudio fue que 69% de los médicos que respondieron utilizan este tratamiento para el manejo de los pacientes con enfermedad diséptica no ulcerosa. Esto contrasta con los hallazgos de que solamente 25% creen que *H. pylori* es la causa de la dispepsia no ulcerosa.

Estudios clínicos controlados han fallado consistentemente para demostrar los beneficios absolutos de la erradicación bajo estas condiciones. Es posible que la discrepancia observada entre el conocimiento y la conducta resulte de la falta de cualquier opción terapéutica alternativa.

b) Costos generales de padecimientos por úlcera ¹⁴⁵

En 1989, el año más reciente del que se poseen datos, el costo de padecimientos ácido pépticos alcanzó casi 6 mil millones de dólares en los Estados Unidos. Esta cifra combina el costo directo del tratamiento de las úlceras y el indirecto con la relación a la pérdida de horas de trabajo y productividad.

- Hospitalización (no incluye honorarios del médico): \$US 2.66 mil millones
- Atención médica ambulatoria: \$US 1.62 mil millones
- Pérdidas de horas de trabajo: \$US 1.37 mil millones

Las investigaciones demuestran que curar las úlceras toma menos tiempo y cuesta menos de una décima parte de la cantidad necesaria para dar tratamiento a una úlcera durante toda una vida: ¹⁴⁶

- El tratamiento más extremo, la vagotomía o cirugía para corregir úlceras, cuesta aproximadamente \$US17000 y requiere de 307 días de tratamiento durante un periodo de 15 años.
- La terapia de mantenimiento con medicamentos para bloquear la producción de ácido estomacal cuesta aproximadamente \$US11000 y requiere de 187 días de tratamiento durante un periodo de 15 años. Este enfoque solamente da tratamiento a los síntomas, pero no cura la úlcera.
- La terapia con antibióticos toma 17 días y cuesta menos de \$US1000. En el 90% de los pacientes, la úlcera se cura completamente y no reaparece.

c) Relación costo-beneficio en el tratamiento de úlcera duodenal

La relación de costo-beneficio en el tratamiento de úlcera duodenal, comparando el tratamiento clásico de mantenimiento con antiseoretos frente al tratamiento actual erradicador de *H. pylori*, resulta claramente favorable el segundo, por su mayor eficacia y menor duración, lo que se traduce no sólo en un gran ahorro económico, si no también en lo que es más importante, en un gran alivio para estos pacientes que a partir de entonces se encuentran completamente libres de sus molestias, pueden comer de todo y hacer una vida rigurosamente normal en el sentido amplio sin ninguna limitación.

La indicación de los estudios para el diagnóstico de *H. pylori* se han ido seleccionando cada vez más para ciertos casos, así como también el tipo de estudio a realizar, en el que se debe de considerar la disponibilidad y costo.

Generalmente cuando se suspende el tratamiento de la úlcera péptica, ésta recurre. La prevención de la recurrencia ulcerosa con tratamientos a largo plazo, usualmente con antagonistas de receptores H_2 proporciona un tratamiento efectivo y conveniente, en riesgo, con el fin de disminuir recaídas, complicaciones y la mortalidad asociada.¹⁴⁷

Los costos médicos y económicos de la úlcera péptica son elevados debido a que es una enfermedad crónica que persiste por muchos años, incluso muchas úlceras recurren dentro de los primeros cinco años de su curación. La eliminación del *H. pylori*, conduce a una dramática reducción de las recaídas de la úlcera péptica.

La erradicación de la infección, más que la supresión del ácido o de la protección de la mucosa, parece ser la vía del futuro; sin embargo la erradicación exitosa es en extremo difícil, por lo que las estrategias de tratamiento a largo plazo permanecen como una opción importante en el tratamiento de la úlcera péptica.

Un estudio en Francia demostró que un año de tratamiento con ranitidina resultaba en la disminución del uso de apoyos médicos (visitas al médico, estudios endoscópicos, estancias hospitalarias prolongadas) y en la pérdida de días de trabajo comparados con placebo, en tanto que un estudio similar de costo - efectividad para la terapia continua ha sido duplicado en Estados Unidos.

Mientras más estudios son justificados para evaluar las diferentes estrategias del tratamiento de la úlcera péptica con bloqueadores H_2 a largo plazo, en adición a su bien establecida eficacia, se fomenta una opción de manejo de relación costo-beneficio.

2.- Relación costo - beneficio

Los diferentes esquemas de tratamiento de erradicación del *H. pylori* ofrecen múltiples variedad de fármacos a prescribir que difieren en precio máximo al público, calidad, eficacia y posibles efectos secundarios.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el tratamiento ideal sería aquél que presentara una eficacia mayor del 90%, con mínimos efectos secundarios y a costo accesible.

Hoy en día existen tratamientos que cumplen con eficacia mayor del 90%, sin embargo, presentan la desventaja de numerosos efectos secundarios, otros, cumplen con la seguridad, pero no con el costo accesible, de tal manera que es importante conocer las ventajas y desventajas que ofrecen los diferentes productos en el mercado.

a) Comparación de propiedades farmacológicas entre la ranitidina e inhibidores de la bomba de protones.

En las tablas VII-2, VII-3, VII-4 y VII-5 se muestran las ventajas y desventajas entre la ranitidina e inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de erradicación del *H. pylori*.

Se han encontrado estudios en donde se demuestra la mínima diferencia en el control del ácido entre Azantac® (ranitidina) y omeprazol.

En el caso de la esofagitis severa (grados III a IV), es posible emplear dosis más elevadas de Azantac®, ya sean 150 mg 4 veces al día o hasta 1 200 mg sin comprometer la seguridad del paciente. Incluso, el primer caso deberá ser, en esofagitis, asociarse a un procinético antes de intentar emplear un inhibidor de la bomba de protones.

La experiencia clínica en el país es muy decepcionante en el control del *H. pylori*. Se han estudiado los efectos del pantoprazol en erradicación con pobres resultados. Además, la mayoría de los estudios contra la ranitidina, se realizan en pacientes con grados severos de enfermedad ácido péptica que emplean altas dosis de ranitidina. No existe prueba fehaciente de diferencias significativas entre el lanzoprazol y el omeprazol.

Es importante destacar que el lansoprazol tiene 30 mg por dosis, por lo que se piensa que ésta es muy alta, siendo que además se produce un efecto acumulativo reconocido que tiende a incrementar los niveles de gastrina en sangre. Los estudios en torno a los efectos que puede ocasionar aún son desconocidos, por lo que se debe proceder con cuidado al prescribir este fármaco.

b) Seguridad clínica del citrato de bismuto ranitidina

En estudios clínicos el citrato de bismuto ranitidina ha sido bien tolerado por pacientes que recibieron el fármaco solo o con algún antibiótico. Se ha analizado la información sobre seguridad de más de 9000 pacientes que tomaron partes en estudios clínicos (más de la mitad de los cuales recibió citrato de bismuto ranitidina). La incidencia general de eventos adversos en pacientes que recibieron citrato de bismuto ranitidina, solo o prescrito con un antibiótico (rango 25-34%) fue menor que en los pacientes que recibieron placebo (42%)¹³⁸

La población total de 20 estudios de seguridad fue de 9070 pacientes con úlcera péptica.

Los eventos adversos reportados con más frecuencia que ocurren en >5% de los pacientes en un grupo de tratamiento fueron cefalea, artralgia, diarrea, náuseas y vómito, así como alteraciones del gusto.

La incidencia de cada uno de estos eventos fue semejante en pacientes que recibieron citrato de bismuto ranitidina, ranitidina o placebo. Esta incidencia también fue semejante entre pacientes que recibieron citrato de bismuto ranitidina prescrito con

amoxicilina o claritromicina, así como citrato de bismuto ranitidina solo (tabla VI-6). Sin embargo, fue notablemente mayor el reporte de diarrea en pacientes que recibieron citrato de bismuto ranitidina con un antibiótico, y la incidencia de alteraciones del gusto fue mayor en pacientes que recibieron claritromicina sola o con citrato de bismuto ranitidina que en cualquier otro grupo de tratamiento.

La incidencia de eventos adversos considerados por el investigador clínico como relacionados con el fármaco fue baja y similar para pacientes que recibieron citrato de bismuto ranitidina solo, ranitidina, citrato de bismuto y placebo (6-8%). La incidencia de eventos adversos relacionados con el fármaco fue superior en pacientes que recibieron citrato de bismuto ranitidina con amoxicilina o claritromicina, pero fue la misma que en pacientes que recibieron estos antibióticos solos.

c) Comparación de costo por tratamiento diario entre ranitidina, inhibidores de la bomba de protones y citrato de bismuto ranitidina (Azanplus[®])

Como se puede apreciar en las tablas VII-7 y VII-8 el precio máximo al público de las diferentes marcas comerciales de ranitidinas es menor a de los IBP's, sin embargo, estos últimos son más rápidos en el alivio de los síntomas; pero no hay que olvidar que estos fármacos inhiben por completo la secreción ácida del estómago, y por lo tanto predisponen a la aparición de cáncer gástrico.

El tratamiento con citrato de bismuto ranitidina es más económico que el tratamiento donde se incluyen los IBP's, además es más seguro y cómodo para el paciente porque sólo implica tomar dos antibióticos.

Un tratamiento muy económico es la terapia triple durante 14 días con ranitidina, amoxicilina y metronidazol, sin embargo presenta la desventaja de un bajo índice de erradicación (80-90%) y alto índice de resistencia frente a la amoxicilina y metronidazol.

La terapia triple con omeprazol, claritromicina y omeprazol durante 14 días brinda el beneficio de altos índices de erradicación (85-95%) y la desventaja de un costo elevado \$ 1 321.00 aproximadamente. Otra opción es elegir este mismo esquema, pero durante la mitad de tiempo, es decir, durante 7 días, de esta manera disminuye el costo, pero también la eficacia: 85%

El tratamiento con citrato de bismuto ranitidina es relativamente nuevo en México, salió al mercado en agosto de 1997 comercializada por GlaxoWellcome como Azanplus[®]. El costo del tratamiento de citrato de bismuto ranitidina asociado a claritromicina durante 14 días es de \$750.00, con índices de eficacia del 85-95%

Existen otros tratamientos nuevos que se han desarrollado en Estados Unidos, uno de ellos consiste en la administración de Pepto-Bismol[®], metronidazol y tetraciclina ofurazolidona durante 14 días, la cual es comercializada por Procter and Gamble como

Helidac[®]. Este tratamiento es muy económico, pero los índices de eficacia son del 60-90%

El futuro de la investigación sobre el tratamiento y profilaxis de esta infección en el mundo se centra sobre el desarrollo y la consecución de nuevas vacunas, obtenidas a través de ciertos componentes de la bacteria unidos o no a ciertos determinantes antigénicos y coadyuvantes. Sobre ello se está trabajando a nivel experimental y los resultados alcanzados parecen ser muy prometedores ya en la actualidad.¹⁴⁸

La limitación en el desarrollo de una vacuna es la disponibilidad de un adyuvante de mucosas seguro y efectivo en seres humanos, que se espera esté disponible a mediano plazo.

Los científicos del Instituto para la Investigación del genoma en Rockville, Maryland, Estados Unidos, han descrito que el *H. pylori* tiene un genoma circular que consta de 1 667 867 pares de bases.¹⁴⁹

La secuencia ofrece datos importantes sobre la forma en que la bacteria, sobrevive y prolifera en el medio ácido del estómago humano.

No cabe duda que este descubrimiento cambiará por completo la manera en que se investiga el *H. pylori*, acelerando notoriamente el trabajo. Tomará la mitad de tiempo, tal vez, trazar los eslabones entre estructuras bacterianas y enzimas y los genes que las codifican, los que ofrecerían una nueva gama de blancos para el tratamiento de la enfermedad ácido péptica. Sin embargo, hay que considerar las múltiples cepas de esta bacteria y su habilidad de modificarse sutilmente en los individuos.

El tratamiento ha llegado a ser más eficaz en los últimos años, pero la resistencia a los antibióticos es un problema que va en aumento, así que hay un gran interés en encontrar tratamientos que no dependan de antibióticos.

La información contenida en el genoma ofrece rutas alternativas. Por ejemplo, la secuencia muestra que la glucosa es la única fuente de carbohidratos para esta bacteria.

El genoma, con indicios de los complejos mecanismos que utiliza el *H. pylori* para engañar al sistema inmune humano, no sólo temporalmente, sino de por vida, también abre puertas para investigar posibles vacunas.

La publicación de la secuencia completa del *H. pylori*, cambiará radicalmente las líneas de investigación y allanará el camino hacia métodos de tratamiento completamente nuevos.

Se han identificado los antígenos del *H. pylori* responsables de la respuesta inmune, utilizando para los estudios experimentales en animales de laboratorio la ureasa

producida por ingeniería genética, asociada con un coadyuvante de mucosas (toxina termolábil de *E. coli*) observando respuesta protectora en más del 90%.

Este producto en seres humanos ha demostrado ser relativamente seguro, ya que se asoció a diarrea en el 50% de los sujetos estudiados, pero la respuesta inmunológica observada no fue la esperada.

Se ha demostrado recientemente que la inmunización oral con un lisado de *Helicobacter felis* en ratón, induce una protección contra la infección por *H. pylori*, así como el desarrollo de niveles altos de anticuerpos protectores de IgA. Como la mayoría de las cepas de *H. pylori* producen ureasa, esto también se ha empleado para desarrollar un antígeno protector contra la infección por *H. felis* en ratones.

Estos informes iniciales muestran que es posible una inmunización profiláctica, que incluso podría erradicar la infección pre existente por *H. pylori*.

También existe relación entre la presencia del *H. pylori* y otras patologías. Se ha observado que el acné rosácea responde con mejoría frente a la terapia de erradicación de esta bacteria, se ha explicado que la posible causa es la mayor permeabilidad de la mucosa gástrica del paciente infectado que lo hace susceptible a la exposición de antígenos, predisponiendo al paciente a problemas inmunológicos.

Son muchas interrogantes que habrán de demostrarse y que la comunidad científica a nivel mundial está comprometida a revisar.

(Tabla VII-1) Incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con citrato de bismuto ranitidina (200mg, 400mg u 800mg dos veces al día) o placebo. Fuente: Bailey RT. Et al ranitidine bismuth citrate a new drug for the tratment of gastric ulcer. Gastroenterology 1995;108 (4 Suppl)A46

	Incidencia de eventos adversos (%)	
	placebos	citrato de bismuto ranitidina
cardiovascular	2	<1
oídos nariz y garganta	9	4
endócrino y metabólico	1	<1
ojos	<1	<1
gastrointestinal	16	9
hematológico	<1	<1
hipersensibilidad	<1	<1
hígado	<1	<1
boca y dientes	2	<1
musculoesquelético	8	5
neurológico	10	0
sobredosis	0	0
embarazo	0	<1
respiratorio	6	3
piel	3	2
urogenital	2	1

(Tabla VII-2) Características comparativas entre ranitidina, omeprazol, pantoprazol y lansoprazol. Fuente: Manual de productos GlaxoWellcome.

CARACTERÍSTICAS	RANITIDINA AZANTAC-GlaxoWellcome RANISEN - Senosiain ACLORAL - Liemont ALTERH2-CarterWallace	OMEPRAZOL LOSEC - Astra ULSEN - Senosiain Prazolín - Fustery	PANTOPRAZOL PANTOZOL - Byk Gulden ZURCAL - Novartis	LANSOPRAZOL OGASTRO - Abbot ULPAX - Hormona ILSATEC - Italmex
1.- EFICACIA				
a) Reducción de secreción ácida nocturna	89%	100%	100%	100%
b) Índice de recidivas (trat. de mantenimiento)	3-5% 1er. año 10% 3er. año	No indicado en tratamiento de mantenimiento por riesgos asociados a inhibición total del ácido.	No indicado en tratamiento de mantenimiento por riesgos asociados a inhibición total del ácido.	No indicado en tratamiento de mantenimiento por riesgos asociados a inhibición total del ácido.
c) Tasas de curación	Úlcera gástrica Úlcera duodenal Gastropetia por AINE's ERGE grados I-II A 4-8 semanas no existe diferencia significativa vs IBP's	Úlcera gástrica Úlcera duodenal ERGE Sólo adultos	Úlcera gástrica Úlcera duodenal ERGE Sólo adultos	Úlcera gástrica Úlcera duodenal ERGE No experiencia con AI

CARACTERÍSTICAS	RANITIDINA AZANTAC-GlaxoWellcome RANISEN - Senosiain ACLORAL - Llomont ALTERH2-CarterWallace	OMEPRAZOL LOSEC - Astra ULSEN - Senosiain Prazolol - Fustery	PANTOPRAZOL PANTOZOL - Byk Gulden ZURCAL - Novartis	LANSOPRAZOL OGASTRO - Abbot ULPAX - Hormona ILSATEC - Italmex
2.- SEGURIDAD				
a) Riesgos potenciales	Amplia seguridad Se ha comprobado su seguridad de empleo desde neonatos hasta pacientes ancianos.	Reportes de proliferación bacteriana e índices de reinfección por <i>H. pylori</i> elevados y riesgo de infecciones por agentes oportunistas No se recomienda en pacientes menores de 12 años.	Reportes de proliferación bacteriana e índices de reinfección por <i>H. pylori</i> elevados y riesgo de infecciones por agentes oportunistas No se recomienda en pacientes menores de 12 años.	Reportes de proliferación bacteriana e índices de reinfección por <i>H. pylori</i> elevados y riesgo de infecciones por agentes oportunistas No se recomienda en pacientes menores de 12 años.
b) Interacciones farmacológicas	Sin interacciones farmacológicas	Interfiere con warfarina, diazepam, fenitoína, interviene con citocromo P-450	Se menciona que no interactúa, sin embargo existe muy poca evidencia actual a nivel mundial de su seguridad	Se menciona que no interactúa, sin embargo existe muy poca evidencia actual a nivel mundial de su seguridad
c) Efectos secundarios	cefalea, mareo, constipación náuseas (1-2%)	náuseas, cefalea, diarrea, estreñimiento, flatulencia, rash, elevación de enzimas hepáticas, riesgo potencial de gastrinomas.	náuseas, cefalea, diarrea, estreñimiento, flatulencia, rash, elevación de enzimas hepáticas, riesgo potencial de gastrinomas.	náuseas, cefalea, diarrea, estreñimiento, flatulencia, rash, elevación de enzimas hepáticas, riesgo potencial de gastrinomas.
d) Control y erradicación de <i>H. pylori</i>	tasas > 89%, consistentes asociados 2 antibióticos durante 2 semanas + 2 semanas ranitidina sola.	Tasas entre 0-90%, promedio 60%. El ácido es importante en el control del <i>H. pylori</i> . Efecto contrario al emplear terapia a base de omeprazol sobre la bacteria.	Pobres tasas de erradicación similares al omeprazol, a pesar de doble dosis. Existen estudios nacionales que han decepcionado. El ácido es importante en el control del <i>H. pylori</i> .	Efecto bacteriostático sobre <i>H. pylori</i> .

CARACTERÍSTICAS

RANITIDINA

AZANTAC-GlaxoWellcome
 RANISEN - Senosiain
 ACLORAL - Liomont
 ALTERH2-CarterWallace

OMEPRAZOL

LOSEC - Astra
 ULSEN - Senosiain
 Prazolín - Fustery

PANTOPRAZOL

PANTOZOL - Byk Gulden
 ZURCAL - Novartis

LANSOPRAZOL

OGASTRO - Abbot
 ULPAX - Hormona
 ILSATEC - Italmex

**3.- EMPLEO
 HOSPITALARIO**

Recomendado en pacientes con sangrado gástrico, síndrome de aspiración ácida o gastritis por estrés en el medio hospitalario. Reduce significativamente el volumen de ácido, normalizando el nivel de pH intragástrico. No se requieren incrementar dosis para lograr efecto terapéutico.

No en sangrado de tubo dig. activo. Se requiere en algunos casos incrementar hasta tres veces la dosis llegando hasta 120mg y sin protección al paciente. Entre mayor es la dosis el rango de seguridad del tratamiento disminuye. Se estima la presentación inyectable posteriormente.

No en sangrado de tubo dig. activo. Se requiere en algunos casos incrementar hasta tres veces la dosis llegando hasta 120mg y sin protección al paciente. Entre mayor es la dosis el rango de seguridad del tratamiento disminuye. Se estima la presentación inyectable posteriormente.

No en sangrado de tubo dig. activo. Se requiere en algunos casos incrementar hasta tres veces la dosis llegando hasta 120mg y sin protección al paciente. Entre mayor es la dosis el rango de seguridad del tratamiento disminuye. Se estima la presentación inyectable posteriormente.

**4.- EFECTOS EN EL
 ORGANISMO AL
 RETIRAR EL FÁRMACO**

Debido a que la ranitidina logra un control adecuado en la reducción del ácido, no provoca un efecto de rebote, esto es, no surge un estado de hipersecreción, ya que su mecanismo es selectivo sobre los receptores H2 de la histamina.

Efectos de rebote al retirar el tratamiento, debido a que tiene un efecto acumulativo en el organismo durante el tratamiento, las células parietales liberan excesivamente ácido sin control.

Efectos de rebote al retirar el tratamiento, debido a que tiene un efecto acumulativo en el organismo durante el tratamiento, las células parietales liberan excesivamente ácido sin control.

Efectos de rebote al retirar el tratamiento, debido a que tiene un efecto acumulativo en el organismo durante el tratamiento, las células parietales liberan excesivamente ácido sin control.

(Tabla VII-3) Comparación de propiedades farmacéuticas entre ranitidina y cimetidina. Fuente: Manual de productos GlaxoWellcome.

	Ranitidina AZANTAC-GLAXO RANISEN-SENOSIAIN ACLORAL-LIOMONT	Cimetidina TAGAMET - SKB NOVAMET-SKB
EFICACIA		
Porcentaje de reducción de la secreción ácida nocturna.	89%	70%
Porcentaje de recurrencia de úlceras duodenales (bajo terapia de mant.).	3% en el 1er. año 10% en el 3er. año 21% en el 5º año (Experiencia nacional)	21 - 37% en el 1er. año.
Duración del efecto antisecretor.	150 mg- 10 hrs. 300 mg- 16 hrs	200 mg - 4 hrs. 400 mg - 6 hrs. 800 mg - 10 hrs.
Porcentaje de curación.	95.3%	70%
Experiencia clínica.	Abundante (más de 130 milanes de pacientes tratados)	Muy abundante
Inhibición de la secreción basal.	38%	27%
SEGURIDAD		
Interferencia con el metabolismo de fármacos.	Prácticamente no tiene	Interfiere con la warfarina, diazepam, propanolol, teofilina, etc. Interfiere con el citocromo P-450.

Continuación tabla VII-3

	Ranitidina Azantac-Glaxo Ranisen-Senosiain Acloral-Liomont	Cimetidina Tagamet-SKB Novamet-SKB
Selectividad para Receptores H2	Altamente selectivo	No tan específico, se une a receptores androgénicos, Citocromo P-450 y sitios inespecíficos en S.N.C.
Presencia de efectos Antiandrogénicos	No tiene	Ginecomastia y estimulación de la producción de prolactina. Disminución de cuenta de espermatozoides. Elevación de Concentración de testosterona. Pérdida de libido
Efectos sobre el S.N.C.	Reportes aislados De confusión mental	Acción en receptores no identificados en el cerebro.
Efectos secundarios	cefalea, mareo, náuseas Raros casos de hepatitis Elevación de transaminasas séricas	Diarrea, dolor muscular, mareo, somnolencia, hepatitis, pancreatitis
Dosificación	cómoda: 1-2 veces al día.	Múltiples dosificaciones
Presentaciones	tabletas, jarabe e Inyectable	Sólo tabletas e inyectable

(Tabla VII-4) Comparación de propiedades farmacéuticas entre ranitidina y famotidina. Fuente: Manual de productos GlaxoWellcome.

	Ranitidina AZANTAC-GLAXO RANISEN-SENOSIAIN ACLORAL-LIOMONT	Famotidina PEPCIDINE - MSD FAMOXAL - SILANES DURATER - SENOSIAIN
EFICACIA		
Porcentaje de reducción de la secreción ácida nocturna.	89%	(A dosis terapéutica equivalente, la reducción es similar a AZANTAC.
Porcentaje de recurrencia de úlceras duodenales (bajo terapia de mant.).	3% en el 1er. año 10% en el 3er. año 21% en el 5º año (Experiencia nacional)	No hay mucha información disponible.
Duración del efecto antisecreto.	150 mg- 10 hrs. 300 mg- 16 hrs	(similar al de AZANTAC)
Porcentaje de curación.	95.3%	94.9%
Experiencia clínica.	Abundante (más de 130 millones de pacientes tratados)	Experiencia mundial limitada.
Inhibición de la secreción basal.	38%	58%
SEGURIDAD		
Interferencia con el metabolismo de fármacos.	Prácticamente no tiene	No, pero aún es poca la experiencia mundial.
Selectividad para receptores H ₂ .	Altamente selectivo.	Si
Presencia de efectos antiandrogénicos	No tiene.	No se han observado aún, pero es poca la experiencia mundial.
Efectos sobre S.N.C.	Existen algunos reportes aislados de confusión mental.	No se han observado aún, pero es poca la experiencia mundial.

Continuación tabla VII-4

	Ranitidina AZANTAC-GLAXO RANISEN-SENOSIAIN ACLORAL-LIOMONT	Famotidina PEPCIDINE - MSD FAMOXYAL - SILANES DURATER - SENOSIAIN																		
Efectos secundarios	Cefalea, mareo, náuseas, constipación en 1 a 2 % (Igual al placebo). Raros casos de hepatitis. Elevación de las transaminasas séricas.	Anormalidades en las enzimas hepáticas, trastornos psicicos como depresión y alucinaciones, cefalea (4.7%), náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, malestar abdominal y reacciones de hipersensibilidad. Reducción significativa del volumen sistólico y el gasto cardíaco.																		
Producto ético	Si, es un producto de prescripción.	Si, licencia japonesa.																		
COMODIDAD																				
Dosificación	Cómoda, 1 o 2 veces al día.	Cómoda 1 o 2 veces al día.																		
Presentaciones	Tabletas, jarabe inyectable	Solo tabletas y suspensión																		
ECONOMIA																				
Precio	<table border="0"> <tr> <td>Present.</td> <td>Costo D/T</td> </tr> <tr> <td>Tablets 150 mg.</td> <td>2134.00</td> </tr> <tr> <td>Tablets 300 mg.</td> <td>2134.00</td> </tr> <tr> <td>Jarabe</td> <td>2713.00</td> </tr> <tr> <td>Inyectable</td> <td>6376.00</td> </tr> </table>	Present.	Costo D/T	Tablets 150 mg.	2134.00	Tablets 300 mg.	2134.00	Jarabe	2713.00	Inyectable	6376.00	<table border="0"> <tr> <td>Present.</td> <td>Costo D/T</td> </tr> <tr> <td>Tablets 40 mg.</td> <td>2891.00</td> </tr> <tr> <td>Susp 40 mg.</td> <td>7108.00</td> </tr> <tr> <td>Tablets 20 mg.</td> <td>2974.00</td> </tr> </table>	Present.	Costo D/T	Tablets 40 mg.	2891.00	Susp 40 mg.	7108.00	Tablets 20 mg.	2974.00
Present.	Costo D/T																			
Tablets 150 mg.	2134.00																			
Tablets 300 mg.	2134.00																			
Jarabe	2713.00																			
Inyectable	6376.00																			
Present.	Costo D/T																			
Tablets 40 mg.	2891.00																			
Susp 40 mg.	7108.00																			
Tablets 20 mg.	2974.00																			

(Tabla VII-5) Comparación de propiedades farmacéuticas entre ranitidina y omeprazol. Fuente: Manual de productos GlaxoWellcome.

	Ranitidina AZANTAC-GLAXO RANISEN-SENOSIAN ACLORAL-LIOMONT	Omeprazol LOSEC- ASTRA														
Presencia de efectos antiandrogénicos.	No tiene.	Aparentemente no tiene, pero hay poca experiencia clínica.														
Efectos sobre S.N.C.	Existen algunos reportes aislados de confusión mental.	Aparentemente no tiene, pero hay poca experiencia clínica.														
Efectos secundarios	Cefalea, mareo, náuseas, constipación en 1 a 2 % (igual al placebo). Raros casos de hepatitis. Elevación de las transaminasas séricas.	Náuseas, cefaleas, diarrea, estreñimiento, flatulencia, rash, dolor abdominal, elevación de enzimas hepáticas, posible desarrollo de gastrinomas.														
Producto ético	Sí, es un producto de prescripción.	Sí.														
COMODIDAD																
Dosificación	Cómoda, 1 o 2 veces al día.	Cómoda 1 o 2 veces al día														
Presentaciones	Tabletas, jarabe inyectable	Solo tabletas														
ECONOMIA																
Precio	<table border="0"> <tr> <td>Present.</td> <td>Costo D/T</td> </tr> <tr> <td>Tabl 150 mg.</td> <td>2134.00</td> </tr> <tr> <td>Tabl 300 mg.</td> <td>2134.00</td> </tr> <tr> <td>Jarabe</td> <td>2713.00</td> </tr> <tr> <td>Inyectable</td> <td>6376.00</td> </tr> </table>	Present.	Costo D/T	Tabl 150 mg.	2134.00	Tabl 300 mg.	2134.00	Jarabe	2713.00	Inyectable	6376.00	<table border="0"> <tr> <td>Present.</td> <td>Costo D/T</td> </tr> <tr> <td>Tabl 20 mg.</td> <td>8187.00</td> </tr> </table>	Present.	Costo D/T	Tabl 20 mg.	8187.00
Present.	Costo D/T															
Tabl 150 mg.	2134.00															
Tabl 300 mg.	2134.00															
Jarabe	2713.00															
Inyectable	6376.00															
Present.	Costo D/T															
Tabl 20 mg.	8187.00															

(Tabla VII-6) Comparación de propiedades farmacéuticas entre ranitidina y antiácidos. Fuente: Manual de productos GlaxoWellcome.

	Ranitidina AZANTAC-GLAXO RANISEN-SENOSIAIN ACLORAL-LIOMONT	Antiácidos MELOX-RORER / RHONE POULENC SABRO-SENOSIAIN DITOPAX-SCHERING- PLOUGH
EFICACIA		
Porcentaje de reducción de la secreción ácida nocturna.	89%	Variable
Porcentaje de recurrencia de úlceras duodenales (bajo terapia de mant.).	3% en el 1er. año 10% en el 3er. año 21% en el 5º año (Experiencia nacional)	-----
Duración del efecto antisecretor.	150 mg- 10 hrs. 300 mg- 16 hrs	Su efecto dura mientras se encuentra en estómago (entre 1 y 2 horas)
Porcentaje de curación.	95.3%	
Experiencia clínica.	Abundante (más de 130 millones de pacientes tratados)	Abundante
Inhibición de la secreción basal.	38%	-----
SEGURIDAD		
Interferencia con el metabolismo de fármacos.	Prácticamente no tiene	Tiene interferencia con la absorción de algunos medicamentos.
Selectividad para receptores H ₂ .	Altamente selectivo.	Actúa solo neutralizando el ácido gástrico.
Presencia de efectos antiandrogénicos	No tiene.	-----
Efectos sobre S.N.C.	Existen algunos reportes aislados de confusión mental.	Aparentemente no tiene.

COSTO POR TRATAMIENTO DIARIO

PRODUCTO	PRESENTACION		PRECIO FARMACIA	PRECIO PUBLICO	PRECIO UNITARIO	DOSIS DIARIA	COSTO TRAT/DIA M.N.	COSTO TRAT/DIA US.DLLS.	TIPO CAMBIO US.DLLS.
AZANTAC TAB. 150MG	20	(GLX)	\$52.60	\$67.00	\$3.35	2	\$6.70	0.85	7.8750
AZANTAC TAB 150MG	60		\$141.30	\$180.00	\$3.00	2	\$6.00	0.76	
AZANTAC TAB 300 MG	10		\$52.60	\$67.00	\$6.70	1	\$6.70	0.85	
AZANTAC TAB 300 MG	30		\$141.30	\$180.00	\$6.00	1	\$6.00	0.76	
AZANTAC EFEHV. 150MG	15		\$51.03	\$65.00	\$4.33	2	\$8.67	1.10	
AZANTAC EFEHV. 300MG	10		\$62.80	\$80.00	\$8.00	1	\$8.00	1.02	
AZANTAC INYECTABLE	5		\$23.44	\$42.60	\$8.52	4	\$34.08	4.33	
AZANTAC JBE 150 MG	200		\$69.67	\$89.00	\$4.45	20	\$8.90	1.13	
AZANPLUS 400 MG	28		\$139.28	\$177.40	\$6.34	2	\$12.67	1.61	
RANISEN TAB 150MG	20	(SEN)	\$48.45	\$63.00	\$3.15	2	\$6.30	0.80	
RANISEN TAB 300MG	10		\$48.45	\$63.00	\$6.30	1	\$6.30	0.80	
RANISEN J. D 2 ml.	1		\$9.84	\$12.20	\$12.20	4	\$48.80	6.20	
RANISEN 150 CPR	60		\$148.70	\$180.00	\$3.00	2	\$6.00	0.76	
RANISEN 300 CPR	30		\$148.70	\$180.00	\$6.00	1	\$6.00	0.76	
RANISEN 50MG. 5x5 ml	5		\$20.64	\$26.30	\$5.26	4	\$21.04	2.67	
RANISEN JARABE	200		\$72.88	\$89.40	\$4.45	20	\$8.90	1.14	
LOSEC CAP. 20 MG	7	(ATR)	\$121.50	\$162.00	\$23.14	1	\$23.14	2.94	
LOSEC CAP. 20 MG	14		\$219.75	\$293.00	\$20.93	1	\$20.93	2.66	
LOSEC 40MG F.A. 1 X 10ML	1		\$117.75	\$150.00	\$150.00	1	\$150.00	19.05	
LOSEC M 10 MG	14		\$130.50	\$174.00	\$12.43	14	\$12.43	1.58	
ULSEN CAPS. 20MG X 7	7	(SEN)	\$126.38	\$157.50	\$22.50	1	\$22.50	2.86	
ULSEN CAPS. 20MG X 14	14		\$224.20	\$275.10	\$19.65	1	\$19.65	2.50	
AXID CAP 300 MG.	14	(LLY)	\$97.75	\$124.50	\$8.89	1	\$8.89	1.13	
AXID CAP. 150 MG.	20		\$69.78	\$88.80	\$4.45	2	\$8.89	1.13	
PANTOZOL GRAG 40 MG	7	(BYK)	\$129.53	\$165.00	\$23.57	1	\$23.57	2.99	
PANTOZOL GRAG 40 MG	14		\$224.51	\$286.00	\$20.43	14	\$20.43	2.59	
OGASTRO CAPS 30 MG	7	(ABT)	\$67.51	\$86.00	\$12.29	1	\$12.29	1.56	
OGASTRO CAPS 30 MG	14		\$112.25	\$143.00	\$10.21	1	\$10.21	1.30	
ZURCAL 40 MG	14	(C.G)	\$236.12	\$297.00	\$21.21	1	\$21.21	2.69	
ZURCAL 40 MG	7		\$135.15	\$170.00	\$24.28	1	\$24.28	3.08	
ACLORAL AMP 5X2 ML	5	(LIO)	\$15.00	\$20.00	\$4.00	4	\$16.00	2.03	
ACLORAL 150 MG TAB	20		\$36.75	\$48.00	\$2.45	2	\$4.90	0.62	
ACLORAL 150 MG TAB	60		\$66.25	\$115.00	\$1.92	2	\$3.83	0.49	
ACLORAL 300 MG TAB	30		\$66.25	\$115.00	\$3.83	1	\$3.83	0.49	
ACLORAL 300 MG TAB	10		\$36.75	\$48.00	\$4.80	1	\$4.80	0.62	

FUENTE: NACIONAL DE DROGAS 28/JULIO/97
CAMBIO DE PRECIO EN JULIO

Tabla VII Comparación de costo por tratamiento diario entre ranitidina, IBP's y citrato de bismuto ranitidina.

PRECIO PÚBLICO	DOSIS DIARIA	PRECIO UNITARIO	COSTO DIARIO	COSTO TRATAMIENTO DURACIÓN 7 DIAS	COSTO TRATAMIENTO DURACIÓN 14 DIAS
----------------	--------------	-----------------	--------------	-----------------------------------	------------------------------------

OMEPRAZOL 20 MG bd+	\$162.00	2	\$23	\$46	\$324	\$648
METRONIDAZOL 500 MG qid+	\$29.30	4	\$1	\$4	\$27	\$55
AMOXICILINA 500 MG qid	\$60.50	4	\$5	\$20	\$141	\$282
					\$493	\$985
OMEPRAZOL 20 MG bd+	\$162.00	2	\$23	\$46	\$324	\$648
AMOXICILINA 500 MG qid	\$60.50	4	\$5	\$20	\$141	\$282
• CLARITROMICINA 250 MG bd	\$139.45	2	\$14	\$28	\$195	\$390
					\$660	\$1,321
RANITIDINA 300 MG bd+	\$67.00	2	\$7	\$13	\$94	\$188
METRONIDAZOL 500 MG qid+	\$29.30	4	\$1	\$4	\$27	\$55
AMOXICILINA 500 MG qid	\$60.50	4	\$5	\$20	\$141	\$282
					\$262	\$525
RANITIDINA 300 MG bd+	\$67.00	2	\$7	\$13	\$94	\$188
• CLARITROMICINA 500 MG tid	\$204.60	3	\$20	\$61	\$430	\$859
					\$523	\$1,047
OMEPRAZOL 20 MG bd+	\$162.00	2	\$23	\$46	\$324	\$648
AMOXICILINA 500 MG qid	\$60.50	4	\$5	\$20	\$141	\$282
					\$465	\$930
OMEPRAZOL 20 MG bd+	\$162.00	2	\$23	\$46	\$324	\$648
• CLARITROMICINA 500 MG bid	\$204.60	2	\$20	\$41	\$286	\$573
					\$610	\$1,221
AZANPLUS bd+	\$177.40	2	\$6	\$13	\$89	\$177
• CLARITROMICINA 500 MG bid	\$204.60	2	\$20	\$41	\$286	\$573
					\$375	\$750

* Cambio de precio

Tabla VII-8 Comparación de costo por tratamiento diario entre diferentes terapias anti *H. pylori*.

Nota: Estos precios son máximos al público, cada farmacia aplicará el porcentaje de descuento

Fuente: Microfichas de Precios Nadrosa 26/Diciembre/97

Investigación de Mercados

CONCLUSIONES

El amplio conocimiento sobre la implicación de la infección por el *Helicobacter pylori* en la patología gastroduodenal ha producido un importante cambio en el manejo de la misma. Sin embargo, la masiva, y, en ocasiones, contradictoria información proveniente de múltiples fuentes internacionales que el médico recibe, ocasiona una serie de dudas sobre la práctica de la terapia erradicadora.

Los continuos avances que se están produciendo en este campo, hacen que necesariamente tengamos que someter nuestra actitud sobre este tema a una constante actualización.

Con la investigación, recopilación y exposición ordenada de la información más actual acerca del *Helicobacter pylori* expuesta en este trabajo es importante anotar lo siguiente:

- 1.- Está demostrado que, habitualmente, la transmisión del *Helicobacter pylori* se produce ante todo en la edad infantil, existiendo grandes diferencias, según el entorno familiar y socioeconómico.
- 2.- La asociación con la edad podría atribuirse tanto a una infección continua durante la vida adulta como a un efecto cohorte, relacionado con un riesgo decreciente de infección en la infancia a medida que las condiciones de vida y el saneamiento ambiental han ido mejorando.
- 3.- La infección por *Helicobacter pylori* es muy frecuente, sin embargo no todos los individuos desarrollan enfermedad. Es posible que existan cepas de esta bacteria más ulcerogénicas que otras. Sin embargo, los estudios sobre toxinas derivadas del *Helicobacter pylori* han producido resultados variables: algunos han postulado que la toxina corresponde a la ureasa producida por este microorganismo, y otros, que el efecto tóxico depende de la generación local de amonio. Es posible que todas las cepas del *Helicobacter pylori* tengan igual potencial ulcerogénico y que el efecto final de la infección dependa de la densidad local de *Helicobacter pylori* o de otros factores del huésped, incluyendo las características de la respuesta inflamatoria inducida por el microorganismo.
- 4.- La terapia erradicadora es la primera opción para el tratamiento de la úlcera péptica asociada a *Helicobacter pylori*.
- 5.- En el manejo de la úlcera gástrica es esencial descartar cualquier indicio de malignidad, por lo que es necesario realizar una endoscopia para la obtención de biopsias a la que es fácil asociar una prueba rápida de la ureasa para identificar la presencia del *Helicobacter pylori*.

6.- La confirmación de la erradicación es necesaria en pacientes con úlcera complicada o refractaria, siendo conveniente en pacientes con úlcera no complicada y que se mantengan asintomáticas. En cualquier caso, la confirmación de la erradicación se realizará al menos un mes después de concluido el tratamiento erradicador.

7.- En la actualidad la prueba de urea marcada con ^{13}C es el método de elección ideal para la confirmación de la erradicación de esta bacteria.

8.- Una vez alcanzado el éxito de un tratamiento mediante la adecuada combinación de antibióticos y antiseoretos para la erradicación del *Helicobacter pylori*, la tasa de recaída se reduce a un 1-2% anual.

9.- Todos los pacientes con úlcera péptica que presentan una infección confirmada por *Helicobacter pylori* deben ser sometidos a tratamiento erradicador, independientemente que se trate de un episodio inicial de la enfermedad o una recidiva.

10.- La erradicación del *Helicobacter pylori* tras el control de hemorragia digestiva disminuye drásticamente el riesgo de sangrado, excluyendo las úlceras asociadas a la toma de AINE's.

11.- En la selección del tratamiento erradicador deben de tenerse en cuenta que la susceptibilidad *in vitro* no siempre es la misma *in vivo*, existe un importante desarrollo de resistencias a los antibióticos que muchas veces hace necesaria la combinación múltiple de fármacos como el metronidazol, tetraciclina, amoxicilina, claritromicina, bismuto, antagonistas de los receptores H_2 de la histamina o inhibidores de la bomba de protones.

12.- El riesgo de desarrollo de resistencias durante el tratamiento puede minimizarse con el uso de tratamientos antibióticos suficientes que garanticen tasas de erradicación superiores al 90%

13.- Las pautas erradicadoras que tengan rangos de eficacia muy amplios deben descartarse en la práctica clínica diaria.

14.- La eficacia de los regímenes antibióticos para erradicar al *Helicobacter pylori* se ve comprometida con la resistencia. La gran variabilidad del perfil de sensibilidad al *Helicobacter pylori* obliga a validar las pautas ensayadas en otros países. Dada la elevada tasa de resistencias a imidazoles (metronidazol, tinidazol) en nuestro país, no se recomienda como pauta inicial.

15.- Para la selección de la pauta erradicadora deben ser considerados la eficacia, tolerancia, cumplimiento y costo del tratamiento.

16.- El cumplimiento es uno de los factores que condicionan el éxito del tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori*. La comunicación con el paciente resaltando la importancia del cumplimiento y anticipando la posibilidad de efectos adversos es clave para asegurar el éxito del tratamiento.

La importancia de atender a todo paciente que padezca de infección por *Helicobacter pylori* crecerá significativamente en los próximos años y es importante tener el conocimiento adecuado de las nuevas técnicas de diagnóstico y familiarización con las indicaciones correctas para el tratamiento, sus posibles resultados y la incidencia de efectos secundarios.

Como aún no se cuenta con el tratamiento ideal, que sería aquél con eficacia mínima del 90%, con escasos efectos secundarios, de fácil seguimiento para el paciente y de costo no elevado, la comunidad científica tiene numeroso material para seguir investigando y dar respuesta clara y definitiva a las múltiples interrogantes acerca del *Helicobacter pylori*, como por ejemplo, su relación exacta con el carcinoma y el linfoma gástrico y si la erradicación de la bacteria podrá abatir la frecuencia de estas neoplasias.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Tortora G.J, Anagnostakos N.P.: Principles and Physiology, Ed.4. New York, Harper & Row, 1984.
- 2.- Burke, S.R.: Human anatomy and Physiology for the Health Sciences, Ed.2. New York, Wiley and Sons, 1985.
- 3.- Ganong, W.F.: Fisiología Médica, Ed. 11. Editorial El Manual Moderno, 1988.
- 4.- Price SA, Wilson LM (eds): Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes, de 2. Highstown NJ, McGrawhill Book Co, 1982.
- 5.- Sontang SJ: Current status of maintenance therapy in peptic ulcer disease. American Journal of Gastroenterology 1988; 83 (6): 607-617.
- 6.- Madan E, Kemp J, Westblom U, Subik M, Sexton S, Cook J. Evaluation of staining methods for identifying *Campylobacter pylori*. American Journal of Clinical Pathology 1988; 90: 450-3.
- 7.- Marshall BJ. History of the discovery of *C. pylori*. In " *Campylobacter pylori* in gastritis and peptic ulcer disease " (Blaser MJ, ed) New York, Igaku-Shoin, 1989: 7-24
- 8.- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1984; i: 1311-5.
- 9.- Pérez-Pérez GI, Dworkin BM, chodos JE, Blaser MJ. *Campylobacter* antibodies in humans. Annals of Internal Medicine 1988; 109:11-17..
- 10.- Vaira D, Miglioli M, Mulè P, Holton J, Menegatti M, Vergura M, Biasco G, Conte R, Logan RPH, Barbara L. Prevalence of peptic ulcer in *Helicobacter pylori* positive blood donors. Gut 1994; 35: 309-12.
- 11.- NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272:65-9
- 12.- Mégraud F, Brassens-Rabbé MP, Denis F, Beibouri A, Quynh HD. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* Infection in Various Populations. J Clin Microbiol 1989; 27: 1870-3.

- 13.- Morris AJ, Ali MR, Nicholson GI, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Long-term Follow-up of Voluntary Ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1991; 114: 662-3.
- 14.- Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and Gastroduodenal Disease. *Annu Rev Med* 1992; 43: 135-45.
- 15.- Graham DY, Go MF. *Helicobacter pylori* Current Status. *Gastroenterology* 1993; 105: 279-82.
- 16.- Blaser MJ. Hypotheses on the Pathogenesis and Natural History of *Helicobacter pylori*- Induced Inflammation. *Gastroenterology* 1992; 102: 720-727
- 17.- Feldman M. Making Clinical Sense of the Consensus Conference on *Helicobacter pylori*. Editorial. *JAMA* 1994; 272: 70-1
- 18.- Veldhuyzen van Zanten SJO, Sherman PM. Indications for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic overview. *Canadian Medical Association Journal* 1994; 150: 189-98.
- 19.- Blaser M. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *Journal of infectious Diseases* 1990; 161: 626-33.
- 20.- Owen RG, Bell GD, Desdai M et al . Biotype endomolecular fingerprint of metronidazole-resistant strains of *Helicobacter pylori* from antral gastric mucosa. *J Med Microbiol* 1993; 38: 6-12
- 21.- Perez-Perez GI, Blaser MJ. Conservation and diversity of *Campylobacter pyloridis* major antigens. *Infect Immun* 1987; 55: 1256-63.
- 22.- Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, et al. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 225-226.
- 23.- Schmitt W, Haas R. Cloning and genetic characterization of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin gene. *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56(suppl):105.
- 24.- Tummuru MKR, Cover TI, Blaser MJ. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence og linkage to cytotoxin production. *Infect Immun* 1993; 61: 1799-809.
- 25.- Crabtree JE, Peich P, Wyatt JI, Stacht U, Lindley IJD. Gastric interleukin-8 and IgA IL-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Immunol* 1993; 37: 65-70.

- 26.- Mai UEH, Perez Perez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp Med* 1992; 175:517-25.
- 27.-Crowe SE, Espejo R, Jin Y, et al.. The potential role of gastric epithelium in neutrophil recruitment, attachment and antigen presentation during *Helicobacter pylori* infection. *J Immunol* 1993; 150:10
- 28.-Rautelin H, Blomberg B, Fredlund H, Jarnerot G, Danielson D. Incidence of *Helicobacter pylori* strains activating neutrophils in patients with peptic ulcer disease. *Gut* 1993; 34: 599-603.
- 29.-Tytgat GNJ, Raws EAJ. *Campylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:-183-192.
- 30.-Alper J. Ulcers as an Infectious Disease. *Science* 1993; 260:159-160), lo que se ve apoyado por el efecto de la erradicación sobre la actividad y recidiva de la enfermedad ulcerosa.
- 31.-Holcom C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut* 1992;33:429-431.
- 32.-Soll AH. Gastric, Duodenal, and Stress Ulcer. En: Sleisenger MH. Y Firdtran JF.eds. *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management.* WB Saunders Co.1993:580-679.
- 33.- Taha et. Al, *Gut* 1993; 34:580-83.
- 34.- Blaser, MJ. "The bacteria behind ulcers". *Sci Am*, 104-107, February 1996.
- 35.- Blaser, MJ., op cit.
- 36.- Parsonnet, J., Friedman, G.D., et al. "Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection". *Gut*, 40: 297-301, 1997.
- 37.- Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JI et al.: Mucosal recognition of *Helicobacter pylori* 120kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. *Lancet* 1991, 338: 332-335.
- 38.- Crabtree JE, Wyatt JI, Trejdosiewicz LK et al.: Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994; 47: 61-66.

- 39.- Wyatt JI Rathbone BJ, Dixon MF et al.: *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastricmetaplasia in the pathogenesis of duodenitis. J Clin Pathol 1987, 40: 841-848.
- 40.- Noach LA, Rolf TM, Bosma NB et al.: Gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* infection, Gut 1993, 34: 1510-1514..
- 41.-Moss SF, Legon S, Bishop AE, Polak JM, Calam J. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. Lancet 1992; 340: 930-2.
- 42.- Kang JY, Wee A. *Helicobacter pylori* and gastric acid output in peptic ulcer disease. Dig Dis Sci 1991; 36:5-9
- 43.- El-Omar E, Penman I, Dorrian CA; Ardill JES, McColl KEL. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. Gut 1993; 34:1060-5.
- 44.-Timothy R, cave MBBS, David R, Cave MD. A *Helicobacter pylori* peptide increases pepsinogen secretion from isolated rabbit gastric glands. Rev Esp Enf Ap Dig 1990; 78(Supl 1)52.
- 45.- Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GAA, et al; Histaminic content of the oxyntic mucosa from duodenal ulcer patients: effects of *Helicobacter pylori* eradication. Am J Gastroenterol 1993; 88:1228-1232.
- 46.-Megrand F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection: some fundamental questions. Eur J. Gastroenterol Hepatol 1993;5:60-63
- 47.- Eurogast Study Group. An International Association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: Lancet 1993; 341:1359-62
- 48.- Correa P. Is gastric carcinoma an infectious disease? N Engl J Med 1991; 325: 1170:1
- 49.- Marshall B.J. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Western countries. En Hunt RH, Tytgat GNJ (eds.): *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to clinical cure. Dordrecht: Kluwert Academic, 1994
- 50.- Sharman NDC. Diseases of the gastrointestinal tract and liver. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989: 215-216.
- 51.- Ohman C, Thon K, Hengels KJ, Imhof M. Incidence and pattern of peptic ulcer bleeding in a defined geographical area. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1992; 27: 571-81.

- 52.-Talley NJ, Ormand JE, Carpenter HA, Philips SF, Triple Therapy for *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1991; 86:121-3
- 53.-Royo G, Pérez A, Esteban A, Maartin C, Pérez Mateo M. Anticuerpos frente al *Helicobacter pylori* en personal de Gastroenterología, pacientes y población sana. Rev. Esp. Enf. Digest. 1991; 80:233-6
- 54.- Mégraud F: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection: where are we in 1995. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995, 7: 292-295
- 55.- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N et al.: Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositive in adult life. Lancet 1992, 332: 896-897
- 56.-Sung JJY, Chung S, Ling TKW, et al. Antibacterial Treatment of Gastric Ulcers Associated with *Helicobacter pylori*. N Engl J Med 1995; 332:139-42
- 57.- Loffeld RJLF., Stobberingh E., Arends JW., A review of diagnostic techniques for *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis Sci 1993; 11: 173-80
- 58.- Northfield TC.; Mendall M.; Goggin PM.; (Eds.), *Helicobacter pylori* infection. Pathophysiology, Epidemiology and Management, Kluwer Academic Publishers, 1993.
- 59.- Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341: 1359-62.
- 60.- Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JI. Evaluation of a commercial ELISA for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. J Clin Pathol 1991; 44: 326-328
- 61.- Cutler A, Schubert A, Schubert R,. Role of *Helicobacter pylori* serology in evaluating treatment succes. Dig Dis Sci; 1993 38: 2. 262-6
- 62.- DeCross AJ, Puera DA. Role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Contemporary Gastroenterology 1992; May: 18-28.
- 63.- NIH Concensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Journal of the American Medical Association 1994; 272: 65-69.
- 64.- Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JI. Evaluation of a commercial ELISA for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Journal of Clinical Pathology 1991[†]; 44: 326-28.

- 65.- Crabtree JE, Taylor JD, Heatley RV, Wyatt JI, Shallcross TM, Tompkins DS, Rathbone BJ. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120kD protein, peptic ulceration and gastric pathology. *Lancet* 1991b; 338: 332-5.
- 66.- Pronovost AD, Rose SL, Pawlak JW, Robin H, Scheider R. Evaluation of a new immunodiagnostic assay for *Helicobacter pylori* antibody detection: correlation with histopathological and microbiological results. *Journal of Clinical Microbiology* 1994; 32: 46-50
- 67.- Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JWG, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302: 1302-5
- 68.- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Pérez- Pérez, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Annals of Internal Medicine* 1994; 120: 977-81
- 69.- Kosunen TU, Seppälä K, sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992; 339: 893-5
- 70.- Clancy RL, Cripps AW, Taylor DC, McShane L, Webster VJ. The clinical value of a saliva diagnostic assay for antibody to *Helicobacter pylori*-basic mechanisms to clinical cure (Hunt RH & Tytgat GNJ, eds), KLUWER, Proceedings of the International Symposium 1993: 342-50
- 71.-Klein PD, Graham DY. Minimum analysis requirements for the detection of *Helicobacter pylori* infection by the C-13 urea breath test. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 708-11
- 72.- Sung JY, Chung SCS, Ling TKW, et al. Antibacterial treatment by eradication of *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1995; 332: 139-42.
- 73.- Soll, AH. Consensus Statement. Medical treatment of peptic ulcer disease: Practice guidelines. *JAMA* 1996;275:622-629
- 74.- Walsh, JH., Peterson, WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 984-991
- 75.- O'Connor, HJ., Kanduru, C., Bhutta, AS. Y cols. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Postgrad Med J* 1995; 71: 90-93
- 76.- Sung, J.Y., Chung, SCS., Ling, TKW. Y cols. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 139-142

- 77.-Seppala, K., Pikkarainen, P., Sponen, P, y cols. Cure of peptic gastric ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. Gut 1995; 36: 834-837
- 78.-Doglioni, C., Wotherspoon, A.C., Moschini, A., de Boni, M., Isaacson, P.G. High incidence of primary gastric lymphoma in northeaastern Italy. Lancet 1992; 339: 834-835
- 79.- Wotherspoon, A.C., Doglioni, C., Diss, T.C., Pan, L., Moschini, A., De Boni, M., Isaacson, P.G., Regression of primary low-grade R-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993; 342: 571-574
- 80.- Roggero, E., Zucca, E., Pinnoti, G., Pascarella, A., Capella, C., Savio, A, y cols. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. Ann Intern Med 1995; 122: 767-769
- 81.- Montalbán, C., Boixeda, D., Bellas, C. *Helicobacter pylori* eradication in gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. Ann Int Med 1996; 124: 275
- 82.- Doglioni, C., Wotherspoon, A.C., Moschini, A., de Boni, M., Isaacson, P.G. High incidence of primary gastric lymphoma in northeaastern Italy. Lancet 1992; 339: 834-835
- 83.- Wotherspoon, A.C., Doglioni, C., Diss, T.C., Pan, L., Moschini, A., De Boni, M., Isaacson, P.G., Regression of primary low-grade R-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993; 342: 571-574
- 84.- Roggero, E., Zucca, E., Pinnoti, G., Pascarella, A., Capella, C., Savio, A, y cols. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. Ann Intern Med 1995; 122: 767-769
- 85.- Montalbán, C., Boixeda, D., Bellas, C. *Helicobacter pylori* eradication in gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. Ann Int Med 1996; 124: 275
- 86.- Pounder, R. The management of *Helicobacter pylori* infection. Prescriber's Journal 1996; 36: 135-140
- 87.- Parsonnet, J. *Helicobacter pylori* as a risk factor for gastric cancer. Eur J Gastroenterol hepatol 1993; 5(Suppl.1):S 103-S107

- 88.-Rauws EAJ. Reason for failure of *Helicobacter pylori* treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5: 592-.
- 89.- Alarcón, T., Domingo, D., Sánchez Romero, I., Martínez, M.J., Sanz, J.C., López-Brea, M. actividad in vitro de 16 antimicrobianos frente a aislamientos clínicos de *Helicobacter pylori*. Rev Esp Quimioterap 1996; 9: 138-142.
- 90.- Dixon, J.S. *Helicobacter pylori* eradication: Unravelling the facts. Scand J gastroenterol 1995; 212 (Suppl.): 48-62
- 91.- Alarcón, T., Domingo, D., Sánchez, I., Díaz de Rojas, F., López -Brea, M. In vitro activity of omeprazole in combination with several antimicrobial agents against clinical isolates of *Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 937-940
- 92.- Penston, J.G. review article: Clinical aspects of eradication therapy in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 469-486.
- 93.- (Mégraud, F., Lamouliatte, H. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. En: López-Brea, M. De. *Helicobacter pylori*: Microbiología, clínica y tratamiento. Mosby Doyma, Barcelona 1995; 241-258
- 94.- Veldhuyzen van Zanten, S.J.O., Goldie, J., Hollingstosworth, J., Silletti, C., Richardson, H., Hunt, R.H. Secretion of intavenously administered antibiotics in gastric juice: Implications for management of *Helicobacter pylori*. J Clin Pathol 1992; 45: 225-227
- 95.- (Westblom, T.U., Duriex, D.E. Antibiotic concentrations in gastric mucosa: The guinea pig model. En: Menge, H., Gregor, M., Tytgat, G.N.J., Marshall, B.j., McNulty, C.A.M.. (Eds.) *Helicobacter pylori*. Springer Verlag, berlin 1991; 157-162)
- 96.- Sjostrom, J.E., Larsson, H. Factors affecting growth and antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* effect of pH and urea on the survival of a wild type strain a ureasa deficient mutant. J Med Microbiol 1996; 44: 425-433
- 97.- Wyeth JW, Pounder RE, De Koster E, Misiewicz JJ, O'Morain CA, Rauws EAJ, et al., GR122311X (ranitidine bismuth citrate) with antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* (abstract) Gastroenterol 1994; 106 (4Suppl):A212
- 98.- Bardhan KD, dallaire C, Eisold H, Duggan AE. The treatment od duodenal ulcer with GR122311X (ranitidine bismuth citrate) and clarithromycin (abstract). Gut 1995; 37 Suppl 1:A5

- 99.- Peterson WL, Sontag SJ, Ciociola AA, Sykes D, McSorley DJ, Webb DD. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective in the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of duodenal ulcer relapse (abstract). *Gut* 1995; 37 Suppl1:A5
- 100.- Sykes DL. Data on file. Report No. UCR/93/017.
- 101.- Pounder RE, Bailey R, Louw JA, Ohlin B, Dixon MF, Quirke P. GR122311X (ranitidine bismuth citrate) with clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* (abstract). *Gut* 1995; 37 Suppl1:A42
- 102.- Gomez G. Data on file. Report No. UCR/93/016
- 103.- Sykes DL. Data on file. Report No. UCR/93/014
- 104.- Mann HJ. Data on file. Report No. UCR/93/015
- 105.- Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S et al.: Short-term low dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994, 6: 773-7
- 106.- Bell GD, Powell KU, Burrige SM et al.: *Helicobacter pylori* eradication: efficacy and side effect profile of a combination of omeprazole, amoxicillin and metronidazole compared with four alternative regimens. *Q J Med* 1993, 86: 743-750
- 107 Harris AW, Misiewicz JJ: Eradication of *Helicobacter pylori*. In *Balieres' Clinical Gastroenterology: Helicobacter pylori* infection. Edited by Calam J. London, UK: Balliere Tindal; 1995, 9: (in press)
- 108.- Penston JG. *Helicobacter pylori* eradication: understandable caution but no excuse for inertia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:369-89
- 109.- Powell KU, Bell GD, Bolton GH et al., *Helicobacter pylori* eradication in patients with ulcer disease: clinical consequences and financial implications. *Q. J Med* 1994; 87: 283-90
- 110.- Borody TJ, Brandl S, Andrews O, et al., Use of high efficacy lower dose triple therapy to reduce side effects of eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:33-8
- 111.- Akehurst R. Data on file No. WCY/94/014
- 112.- Sytnik B, Kovacs TOC, Mertz H, Ohning G, Ciociola A, Toth A, et al. Oral GR122311X (ranitidine bismuth citrate) new potent inhibitor of meal stimulated acid secretion in both H. pylori-positive and H. pylori-negative volunteers [abstract]. *Gastroenterology* 1993; 104 (suppl.):A202

- 113.- McLaren A, McColm AA, McDowell SR, Bagsahw JA. Ranitidine bismuth citrate: A novel compound with superior anti-*Helicobacter pylori* activity to a mixture of ranitidine and bismuth citrate Am J Gastroenterol 1994; 89: 1381
- 114.- Perschy TB. Data on file. Report No. UCR/92/009
- 115.- McColm AA, McLaren A, O'Malley C, Bagshaw J, McDowell SR. The anti-*Helicobacter* activity of the novel compound; in vivo and animal model studies [abstract]. Irish J Med Sci 1992; 161 Suppl 10: Abs. No. T40
- 116.- Lambert JR, Ena GA, Nicholson L, Onishi N, Finlay M, Renwick T, et al. Ranitidine bismuth citrate systemic and local gastric single dose pharmacokinetics in *Helicobacter pylori* positive and negative subjects [abstract]. Gastroenterology 1994; 106 (4Suppl): A120
- 117.- McLaren A, McDowell SR, Bagshaw JA, McColm AA. The synergistic interaction between GR122311X and clarithromycin against *Helicobacter* [abstract]. Gut 1995; 37 Suppl 1:A62
- 118.- McLaren A, McDowell SR. GR122311X can significantly reduce the emergence of *H. pylori* strains resistant to antibiotics [abstract]. Gut 1995; 37 Suppl 1: A 62
- 119.- Fraser AG, Lam WM, Luk YW, Sercombe J, Sawyerr AM, Hudson M, et al. Effect of ranitidine bismuth citrate on postprandial plasma gastrin and pepsinogens. Gut 1993; 34: 338-42
- 120.- Parikh R, Sweetland J, Forster ER, Bedding AW, Farr JT. Ranitidine bismuth citrate and ranitidine do not affect gastric emptying of a radio-labelled liquid meal. Br J Clin Pharmacol 1994; 38: 577-80
- 121.- Hudson N, Murray FE, Cole AT, Turnbull GM, Lettis S, Hawkey CJ. Ranitidine bismuth citrate and aspirin-induced gastric mucosal injury. Aliment Pharmacol Ther 1993; 7: 515-21
- 122.- Hillerman P, Palliere M, Laquis B, Bouvet P. Traitement bismuthique et bismuthemie. Sem Hop Paris 1977; 53: 1663-9
- 123.- Smith JTL. Data on file. Report No. GMH/90/007
- 124.- Lacey LE Data on file. Report No. GPK/91/004
- 125.- Lambert JR, Ena GA, Nicholson L, Onishi N, Finlay M, Renwick T, et al. Ranitidine bismuth citrate systemic and local gastric single dose pharmacokinetics

in *Helicobacter pylori* positive and negative subjects. *Gastroenterology* 1994; 106 (4Suppl) A:120

126.- Lacey LF, Lettis S, Roberts PM, Kler L. Trough plasma bismuth concentrations in duodenal and gastric ulcer patients treated with ranitidine bismuth citrate. Submitted for publication.

127.- Roberts CJC. Clinical pharmacokinetics of ranitidine. *Clin. Pharmacokinetics* 1984; 9: 211-21

128.- Davies MI. Data on file. Report No. UCP/92/002

129.- Lacey LF. Data on file. Report No. GPK/91/011Ei AUC

130.- Kapoor A. Data on file. Report No. GCP/92/086

131.- Lacey LE. Data on file report No. CMH/91/030

132.- Davies MI. Data on file. Report No. UCP/92/022

133.- Kapoor A. Data on file . report No. GCP/92/010

134.- Bardhan KD, Dekkers CPM, Nowak A, Schaffalitzky De Muckadell OB, Scutze K, Tildesley G, et al. Ranitidine bismuth citrate a new drug for the treatment of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1994; 106 (4Suppl): A46

135.- Bailey RT, Marlicz K, Roesch W, Schaffalitzky De Muckadell OB, Schulz T, Thjodleifsson B, et al. Ranitidine bismuth citrate a new drug for the treatment of gastric ulcer. *Gastroenterology* 1995; 108 (4Suppl):A51

136.- Forssell H, Nowak A, Tildesley G, Schutze K, Pare P, Sommer A, et al. Comparison of GR122311X (ranitidine bismuth citrate) a new drug for the treatment of gastric ulcer. *Gastroenterology* 1994, 106 (4Suppl):A46

137.- Dixon JS, Wood JR: Geographical variation in duodenal ulcer healing in patients treated with H₂-receptor antagonist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 147-63

138.- Bailey RT, Marlicz K, Roesch W, Schaffalitzky De Muckadell OB, Schulz T, Thjodleifsson B, et al. GR122311X (ranitidine bismuth citrate) a new drug for the treatment of gastric ulcer [abstract]. *Gastroenterology* 1995; 108(4 Suppl): A46

139.- Ciociola AA. Data on file. Report No. UCR/94/002

140.- Sykes DL. Data on file. Report No. UCR/93/01

- 141.- Bardhan KD, Dallaire C, Eisold H, Duggan AE. The treatment of duodenal ulcer with GR122311X (ranitidine bismuth citrate) and claritromycin [abstract]. Gut 1995; 37 Suppl 1:A5
- 142.- Sykes DL. Data on file. Report No. UCR/93/014
- 143.- Butruk E, Ching CK, Schutze K, Duggan AAAE. The treatment of duodenal ulcer with GR122311X (ranitidine bismuth citrate and amoxiciline [abstract]. Gut 1995; 37 Suppl:A42 * Mann HJ. Data on file. Report No. UCR/93/015
- 144.- Gut, 199
- 145.- Sonnenberg A. and Everhart J.E. Health Impact of peptic Ulcer in the United States. Am J Gastroenterol 1997; 92:614-620
- 146.- Sonnenberg A. and Townsend W.F. Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics. Arch Intern Med. 1995; 155: 922-928
- 147.-Long-Term Ulcer Strategies; 3
- 148.- Monath TP, Thomas W, Weltzin RA, et al.: Progress towards a vaccine against *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89:1: 380-3
- 149.- Nature 1997; 388: 539-47