

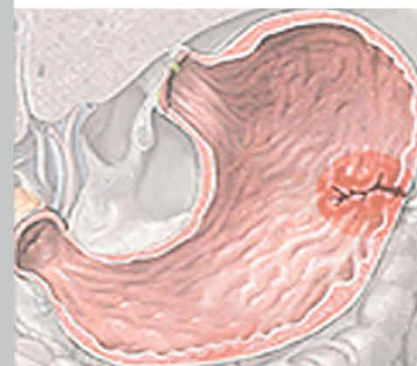


Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE
Tratamiento de erradicación
de *Helicobacter pylori*
en el paciente con úlcera péptica

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio De Salud. Guía Clínica Tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori en el paciente con úlcera péptica.

Santiago: MINSAL, 2013

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN.....

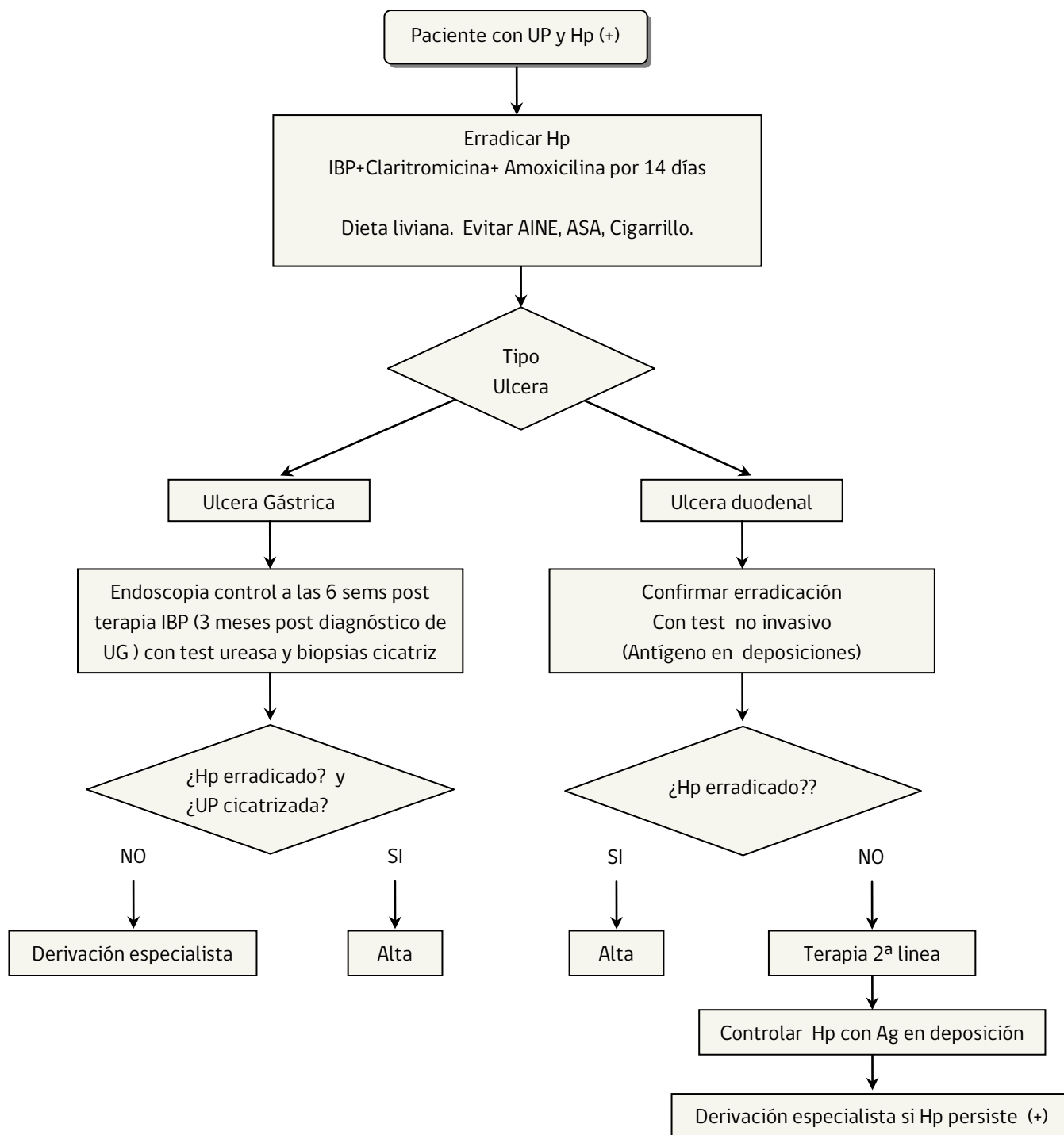
1ª edición y publicación: 2013

INDICE

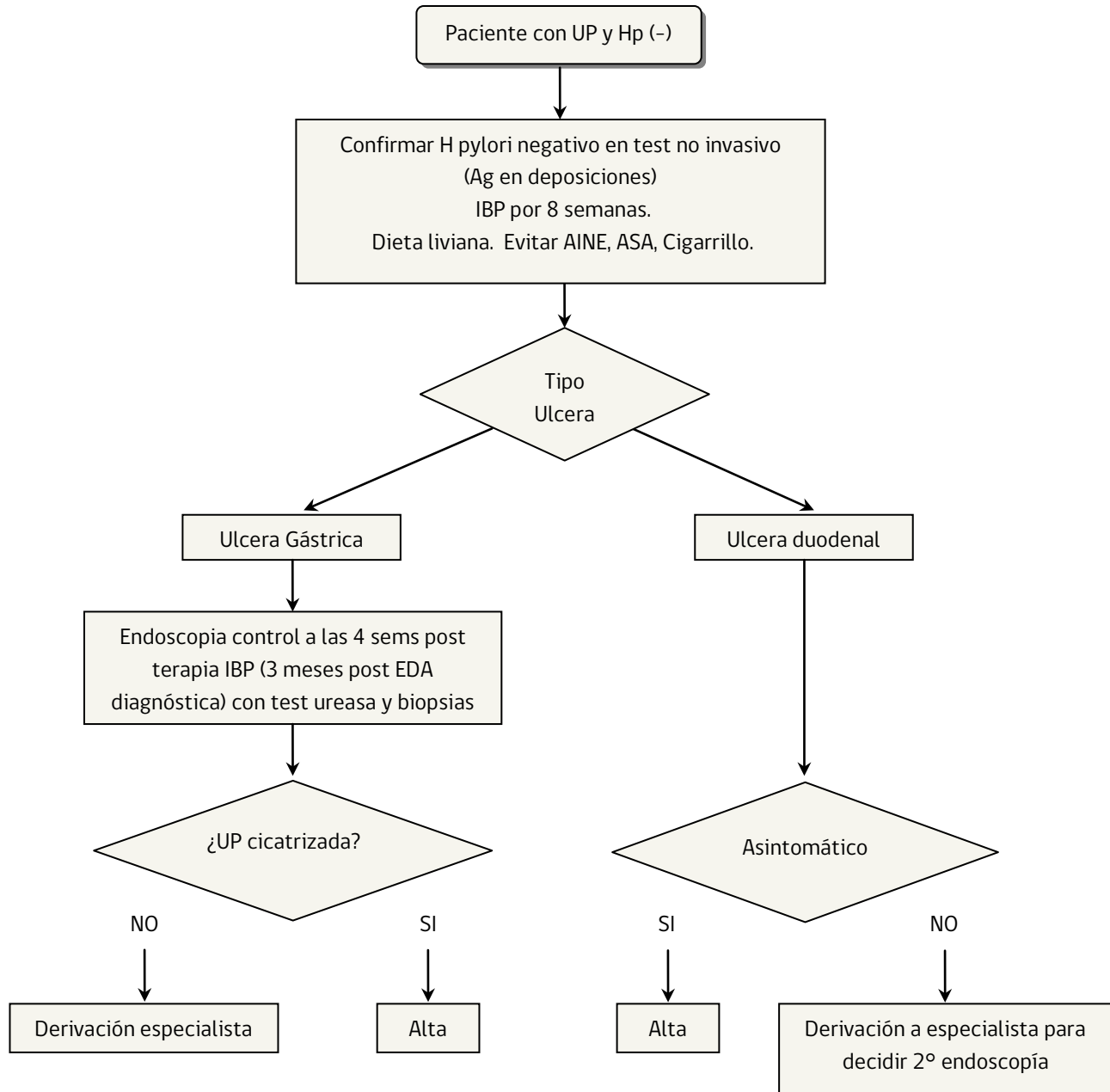
| | |
|---|----|
| Flujograma 1. Manejo del paciente con Úlcera péptica y presencia de H. pylori. (ureasa y/o biopsias)..... | 5 |
| Flujograma 2. Manejo del paciente con Úlcera péptica y test de ureasa y/o biopsia negativos para H. pylori..... | 6 |
| RECOMENDACIONES CLAVES..... | 7 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 9 |
| 1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud..... | 9 |
| 1.2 Alcance de la guía..... | 10 |
| 1.3 Declaración de intención | 11 |
| 2. OBJETIVOS..... | 12 |
| 2.1. Objetivo General..... | 12 |
| 2.2. Objetivos Específicos..... | 12 |
| 3. RECOMENDACIONES..... | 13 |
| 3.1 Preguntas clínicas abordadas en la guía..... | 13 |
| 3.1.1. Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica de úlcera péptica..... | 13 |
| 3.1.2. Confirmación diagnóstica | 13 |
| 3.1.3. Tratamiento | 13 |
| 3.1.4. Seguimiento..... | 13 |
| 3.2 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica..... | 13 |
| 3.2.1. ¿Cuál es la historia natural de la úlcera péptica?..... | 14 |
| 3.2.2. ¿Cuáles son los factores de riesgo de úlcera péptica?..... | 16 |
| 3.2.3. ¿Se justifica realizar un screening de infección por Helicobacter pylori en el paciente con úlcera péptica?..... | 18 |
| 3.2.4. ¿Cómo sospechamos una úlcera péptica?, ¿es suficiente la historia clínica? .. | 18 |
| 3.3 Confirmación diagnóstica..... | 20 |
| 3.3.1. ¿Cuál es el examen de elección en el diagnóstico de la úlcera péptica?..... | 20 |
| 3.3.2. ¿Cuál es el test de elección en el diagnóstico de infección por Helicobacter pylori?..... | 20 |
| 3.3.3. ¿En qué pacientes se debe realizar biopsias durante una endoscopia?..... | 24 |
| 3.4. Recomendaciones Confirmación diagnóstica..... | 24 |
| 3.4.1. Tratamiento | 24 |
| 3.4.1.1. ¿Cuáles son las indicaciones de erradicación del Helicobacter Pylori? (16)..... | 25 |
| 3.4.2. Recomendaciones para tratamiento de erradicación del HP en pacientes con úlcera péptica | 31 |
| 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA | 33 |

| | | |
|--------------|---|----|
| 4.1 | Diseminación..... | 33 |
| 4.2 | Evaluación del cumplimiento de la guía..... | 33 |
| 5. | DESARROLLO DE LA GUÍA..... | 34 |
| 5.1 | Grupo de trabajo..... | 34 |
| 5.2 | Declaración de conflictos de interés..... | 35 |
| 5.3 | Revisión sistemática de la literatura..... | 35 |
| 5.4 | Formulación de las recomendaciones..... | 36 |
| 5.4.1. | Perspectiva de los Pacientes..... | 36 |
| 5.5 | Validación de la guía..... | 37 |
| 5.6 | Vigencia y actualización de la guía..... | 37 |
| ANEXO 1. | Glosario de términos y abreviaturas..... | 38 |
| ANEXO 2. | Niveles de evidencia y grados de recomendación..... | 39 |
| ANEXO 3. | Guía Abreviada (1-6)..... | 40 |
| ANEXO 4. | Anamnesis Guiada para el Médico General..... | 42 |
| REFERENCIAS. | | 44 |

Flujograma1. Manejo del paciente con Úlcera péptica y presencia de *H. pylori*. (ureasa y/o biopsias)



Flujograma 2. Manejo del paciente con Úlcera péptica y test de ureasa y/o biopsia negativos para *H. pylori*



RECOMENDACIONES CLAVES

Recomendaciones Claves (1-6)

Factores de riesgo

La infección por *H. pylori*, los AINE y el tabaco son factores de riesgo para la úlcera péptica. *Nivel de Evidencia 1. Grado de recomendación A(7,8).*

Los pacientes con uno o más signos y síntomas de alarma (pérdida de peso, vómitos, disfagia, hemorragia digestiva o presencia de una masa abdominal palpable) deben ser derivados para la realización de una endoscopia. *Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B(1,2,5).*

Diagnóstico úlcera péptica

La endoscopia digestiva alta es el examen de elección para el diagnóstico de una patología orgánica como la úlcera péptica. *Nivel de evidencia 2. Grado de Recomendación B(10)*

Detección *H. pylori*

Para la detección del *Helicobacter pylori* se recomienda utilizar, entre los métodos invasivos, el test rápido de ureasa al realizar una endoscopia digestiva alta. *Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B. (11-13).*

La prueba del aliento urea C¹³ es un test útil en el diagnóstico en el grupo de métodos no invasivos para la detección del *Helicobacter pylori* (14).

Una alternativa en APS para la detección del *Helicobacter pylori* es utilizar una prueba no invasiva: el test de antígenos en heces, rápido y de costo razonable. *Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B(11,12).*

Tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori*

En pacientes con úlcera péptica con *Helicobacter pylori* +, este se debe erradicar para ayudar en la curación y también para reducir el riesgo de recurrencia de la úlcera duodenal o gástrica (14).

El tratamiento de primera línea para la erradicación del *Hp* en Chile, tiene una duración de 14 días (15). *Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A.* Este se compone de:

- Una dosis estándar de un inhibidor de la bomba de protones, cada 12 hrs.
- Claritromicina, 500mg cada 12 hrs, vía oral.
- Amoxicilina 1 gr cada 12 hrs vía oral (o metronidazol 500 mg cada 12 hrs, en caso de alergia a la penicilina). *Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A(16).*

El tratamiento de segunda línea para la erradicación del *Helicobacter pylori* puede basarse en terapias que contienen bismuto:

- Terapia cuádruple por 7 a 14 días: IBP (cada 12 horas)- Bismuto (120 mg cada 6 horas)- Metronidazol (250 mg cada 6 horas)- Tetraciclina (500 mg cada 6 horas) (16). *Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A.* (15).

Confirmación de erradicación del *Helicobacter pylori*

Se recomienda realizar confirmación de la erradicación exitosa del *Hp* mediante gastroduodenoscopia y test de ureasa, en el caso de pacientes en los que no cedieran los síntomas, especialmente en úlceras gástricas + biopsias de cicatriz o de úlcera aún no curada . *Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación C* (14).

En úlceras gástricas, siempre se debe confirmar con endoscopia.

En úlceras duodenales la recomendación es no realizar endoscopia sino que test no invasivo para confirmar la erradicación de *H pylori*.

En usuarios crónicos de AINEs y que presentan úlcera péptica y/o sangrado debido a la úlcera la erradicación de HP y terapia con IBP es mejor que la erradicación de *Hp* en la prevención de recurrencia y/o sangrado (de todas formas deben ser erradicados) *Nivel de evidencia 1. Grado de Recomendación A.* (16).

Si tras llevar a cabo el tratamiento de erradicación de segunda línea, la prueba de confirmación de erradicación es positiva, derivar al paciente al gastroenterólogo (14). *Nivel de evidencia 3. Grado de Recomendación C.*

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

La úlcera péptica es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro medio. Diversos estudios han descrito que alrededor de 10 % de la población general presentará, en algún momento de su vida, una úlcera gástrica o duodenal siendo una causa frecuente de consulta a nivel primario y secundario.

Como factores etiológicos se describen los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el tabaco, los malos hábitos higiénicos, cuadros ansiosos (17,18). Sin embargo, el factor más frecuentemente encontrado (80 % a 95 % de los casos) es la infección por una bacteria llamada *Helicobacter pylori* sobre la mucosa gastroduodenal (19).

La infección por *Helicobacter pylori* constituye, probablemente, la infección crónica más extensamente difundida en la especie humana, afectando al 50% de la población mundial y hasta el 90% en países subdesarrollados. La edad, etnia, género, geografía y estatus socioeconómico son todos factores que influyen en la incidencia y prevalencia de la infección por Hp. La prevalencia general es alta en los países en desarrollo y más baja en los países desarrollados. Dentro del mismo país puede haber una variación igualmente amplia en cuanto a la prevalencia entre las poblaciones urbanas de mayor nivel económico y las poblaciones rurales (13).

La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en Chile es alta (75% de la población adulta asintomática presentaba IgG para HP entre 1985 y 1995 (20). Diversos estudios parciales hablan de una prevalencia de infección que fluctúa entre un 60% a un 79%, según las condiciones socioeconómicas, educativas y sanitarias de la población estudiada (21-23). La transmisión de *H. pylori* ocurre principalmente de persona a persona por vía fecal-oral, oro-oral o gastro-oral y no se ha identificado un reservorio ambiental significativo.

El *H. pylori* coloniza en forma casi exclusiva la superficie apical del epitelio gástrico, desencadenando una respuesta inflamatoria local (gastritis) de intensidad y extensión variables. Produce además una respuesta inmune sistémica (IG), pero que no es capaz de eliminar la bacteria, persistiendo la infección, en la mayoría de los casos, durante toda la vida. La primo-infección ocurre en general durante la infancia y es habitualmente asintomática. Un estudio serológico realizado en Chile, muestra que a los 20 años de edad, el 80% de los jóvenes está infectado (20). Existen variaciones de acuerdo al nivel socio-económico siendo mayor la prevalencia en los niveles más bajos. La diferencia más importante entre los países de alta y baja prevalencia es la intensidad con la que se transmite la infección en la infancia y adolescencia temprana.

La mayor parte las personas infectadas nunca desarrollará alguna consecuencia patológica clínicamente significativa, aunque el 100% tiene gastritis. Alrededor de un 10% desarrollará una úlcera péptica (gástrica o duodenal) y menos del 1%, un cáncer gástrico (adenocarcinoma o linfoma gástrico). Si bien el cáncer gástrico es multifactorial, la International Agency for Research on Cancer clasificó al *Helicobacter Pylori* como un carcinógeno humano (24).

La historia natural de la úlcera péptica varía desde una resolución natural hasta el desarrollo de complicaciones, con potencial de morbilidad importante y mortalidad. Las complicaciones que pueden llegar a comprometer la vida son hemorragia digestiva alta (10-15 %), perforación de la úlcera (5-10 %) y obstrucción digestiva alta (2-5%).

La clínica de la úlcera péptica es amplia y no patognomónica, caracterizada por la presencia de dispepsia y más clásicamente del síndrome ulceroso (dolor epigástrico de presentación cíclica). Sin embargo, no existe una buena correlación entre la clínica y el hallazgo patológico, una misma sintomatología puede corresponder a una variedad de condiciones, desde una dispepsia funcional hasta un cáncer gástrico.

Esta situación obliga a evaluar los métodos diagnósticos más costo-efectivos tanto para la infección por *Helicobacter pylori* como el diagnóstico de úlcera péptica (gástrica o duodenal) para luego tratar de manera óptima al paciente.

Las complicaciones de la úlcera péptica tienen un impacto económico sustancial. En los Estados Unidos, el costo total ha sido estimado en USD 5,65 billones anuales (25). En los Países Bajos, los costos estimados por persona de la hemorragia, perforación o la combinación asciende a € 12.000; € 19.000 y € 26.000; respectivamente (26).

Es importante recordar la existencia de la Guía GES de cáncer gástrico donde se expone el problema. En ella se realizan las recomendaciones para los pacientes de 40 años o más con dispepsia ("epigastralgia de más de 15 días de evolución" con o sin síntomas de alarma) (27) por lo que en esta guía se enfocará a los pacientes con sintomatología.

Se debe recordar que, a veces, lo que parece una úlcera gástrica pueda ser un cáncer ulcerado.

1.2 Alcance de la guía

Úlcera péptica: La úlcera péptica es una lesión en la mucosa gastrointestinal (estómago o duodeno) que se extiende más allá de la muscularis mucosa. El estándar de oro para su diagnóstico es la endoscopia digestiva alta. La úlcera péptica es la causa más frecuente de dispepsia orgánica. No existe una clara correlación entre la clínica y el hallazgo patológico, existiendo múltiples diagnósticos diferenciales frente a una sintomatología dada. Según su

localización se clasifican en úlcera gástrica y úlcera duodenal. La úlcera gástrica puede ser una forma de presentación de un cáncer, lo que no sucede con la úlcera duodenal.

a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

- Pacientes con diagnóstico endoscópico de úlcera péptica y *Helicobacter pylori* (+).

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos Generales
- Médicos de servicios de urgencia
- Médicos internistas y gastroenterólogos
- Otros profesionales del equipo de salud

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Guía de referencia para la atención de pacientes con diagnóstico de úlcera péptica asociada a *Helicobacter pylori* (+) que requieran tratamiento de erradicación de la bacteria.

2.2. Objetivos Específicos

1. Mejorar el tratamiento de los pacientes con úlcera péptica y presencia del *Helicobacter pylori*.
2. Asegurar el seguimiento de los pacientes con úlcera péptica tratada mediante terapia de erradicación.
3. Optimizar el uso los recursos terapéuticos.
4. Disminuir la tasa de recidivas y complicaciones de la úlcera péptica.

3. RECOMENDACIONES

3.1 Preguntas clínicas abordadas en la guía

3.1.1. Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica de úlcera péptica

1. *¿Cuál es la historia natural de la úlcera péptica?*
2. *¿Cuáles son los factores de riesgo de úlcera péptica?*
3. *¿Se justifica realizar un screening de infección por *Helicobacter pylori*?*
4. *¿Cómo sospechamos una úlcera péptica?, ¿es suficiente la historia clínica?*

3.1.2. Confirmación diagnóstica

1. *¿En qué pacientes se debe realizar una endoscopia de forma inmediata?*
2. *¿Cuál es el examen de elección en el diagnóstico de la úlcera péptica?*
3. *¿Cuál es el test de elección en el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*?*
4. *¿En qué pacientes se debe realizar biopsias durante una endoscopia?*

3.1.3. Tratamiento

1. *¿Cuáles son las indicaciones de erradicación del *Helicobacter pylori*?*
2. *¿Cuál es el esquema de tratamiento recomendado en primera línea?*
3. *¿Cuál es el o los esquemas recomendados en segunda línea?*
4. *¿Cuál es la tasa de erradicación esperada?*
5. *¿Cómo es la resistencia antibiótica a Hp en el mundo y en Chile?*
6. *¿Qué porcentaje de las úlceras pépticas diagnosticadas curarán? ¿Cuál es el porcentaje de recidivas?*
7. *¿En qué porcentaje de los pacientes cederán los síntomas?*
8. *¿Cómo manejar a los usuarios crónicos de AINES?*
9. *¿Cuál es el tratamiento de elección para la úlcera péptica Hp(-)?*
10. *¿Cuándo derivar al especialista?*

3.1.4. Seguimiento

1. *¿Se debe confirmar la erradicación del *Helicobacter pylori*? ¿Con qué examen?*
2. *¿Qué pacientes tendrían necesidad de una endoscopia?*
3. *¿Cuál es la tasa de reinfección por Hp?*

3.2 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

La úlcera péptica es un defecto en la mucosa gastrointestinal que se extiende a través de la muscularis mucosa. Persiste en función de la actividad péptica de la secreción gástrica.

La mayoría de las úlceras ocurren cuando los mecanismos normales de la zona se alteran por procesos sobrepuestos, tales como la infección por *Helicobacter pylori* y la ingestión de AINEs (28).

Independiente de la comprensión de su etiología, las úlceras gastro-duodenales siguen siendo pépticas. Con muy pocas excepciones, la inhibición farmacológica completa de la secreción acídica, induce la curación y previene la recurrencia. Por ende, múltiples factores están involucrados en la fisiopatología de la mayoría de las úlceras pépticas (28).

3.2.1. ¿Cuál es la historia natural de la úlcera péptica?

El estómago y cubierta duodenal poseen varios mecanismos que ayudan a prevenir el desarrollo de úlceras, entre los cuales se encuentran:

- Un revestimiento de mucus (capa mucosa) que protege al estómago de los efectos de los jugos digestivos ácidos.
- Los alimentos y otras sustancias en el estómago neutralizan la acidez. Ciertos químicos producidos por el estómago, protegen a las células que revisten internamente al estómago.

Si se daña la mucosa, o si las sustancias neutralizadoras del ácido no están presentes en cantidad suficiente, los jugos gástricos pueden irritar e, incluso, desintegrar el revestimiento estomacal o duodenal, permitiendo la formación de la úlcera (29). El cáncer gástrico ulcerado puede presentarse clínica y endoscópicamente como una úlcera gástrica.

Síntomas

Pueden ir desde no presentar síntomas, hasta desarrollar complicaciones que amenazan la vida. Los síntomas pueden incluir:

- Dolor o molestia (usualmente en el abdomen alto).
- Distensión abdominal.
- Plenitud precoz.
- Anorexia.
- Nausea.
- Vómitos.
- Melena.

Un sangrado moderado a severo puede causar heces malolientes negras. El sangrado también puede ocasionar anemia crónica.

Nota: estos síntomas pueden ocurrir en personas que **no** presentan úlcera.

| Úlcera Duodenal | Úlcera Gástrica |
|--|--|
| <p>Dolor quemante, que corroe, semejante al dolor provocado por el hambre, ubicado primariamente en la región abdominal superior media, bajo el esternón.</p> <p>El dolor puede ocurrir o empeorar cuando el estómago está vacío, generalmente 2 a 5 horas después de una comida.</p> <p>Los síntomas pueden ocurrir de noche, entre las 11 pm y 2 am.</p> | <p>Dolor inmediatamente posterior a la comida. Los síntomas a veces no se alivian al comer o tomar un antiácido.</p> |

Solo una proporción pequeña de sujetos con úlcera duodenal (UD) presentan realmente una gran hipersecreción ácida. Aparentemente, una característica de las úlceras duodenales, independientemente de estar infectadas o no con *Hp*, es una acidez moderadamente elevada a normal-alta. La anormalidad en la regulación de la secreción ácida en la UD aparentemente se relaciona con mecanismos inhibitorios de control alterados. La secreción anormal de somatostatina y gastrina, además de otras anormalidades, se normalizan dentro del año de erradicación del *Hp* (30).

La mayoría de los sujetos con úlcera duodenal presentan una secreción disminuida de bicarbonato, lo que se ha demostrado, es *Hp* dependiente, dado que la cura reversa este efecto (31). La combinación de hipersecreción ácida más una secreción disminuida de bicarbonato, disminuyen el pH en el duodeno, lo que promueve una metaplasia gástrica, la que a su vez aumenta la susceptibilidad al daño ácido, predisponiendo así, a una úlcera duodenal (32). *Nivel de evidencia 3.*

Mientras que las úlceras gástricas, cercanas al antro distal y región pre-pilórica, usualmente se asocian con una secreción ácida baja o normal-baja, reflejando una masa celular parietal normal (33).

Las úlceras pépticas no tratadas tienen una historia natural, algunas curan espontáneamente, pero recurren dentro de algunos meses o incluso dentro de uno a dos años. Otras úlceras causan complicaciones o permanecen refractarias, pese a la terapia antisecretoria.

Las úlceras antrales, especialmente las pre-pilóricas (2 a 3 cms del píloro), pueden tener un patrón de curación diferente a las ubicadas próximas a la incisura, debido a los diferentes niveles de secreción de ácido y a la distribución de gastritis. Aparentemente, las úlcera pre-pilóricas curarían más lentamente y serían más proclives a recurrir (34). *Nivel de evidencia 3.*

La erradicación del *Hp* en los individuos infectados modifica la recurrencia de la úlcera. Resultados de estudios norteamericanos de alta calidad metodológica confirman que la erradicación del *Hp* disminuye la recurrencia (odds ratio para la recurrencia de 0,20 [95% IC: 0,13-0,31]. Sin embargo, un 20% de los pacientes de estos estudios sufrieron recurrencia dentro de los 6 meses, a pesar de una curación exitosa y autorreporte de no uso de AINEs (35). *Nivel de evidencia 1.*

Aquellos pacientes con úlceras duodenales o gástricas pequeñas, no complicadas (<1 cm) que han recibido un tratamiento adecuado para el *Hp*, probablemente no requieran nada más para la curación de la úlcera, mientras se mantengan asintomáticos post terapia (36).

No existen guías en relación a la continuación de la medicación antisecretoria post erradicación del *Hp* en pacientes con complicaciones debido a úlcera péptica, que adhieren a tratamiento y que no consumen AINEs en forma continua.

Dos paneles de consenso han recomendado terapia de mantención para la supresión de ácido, una vez erradicado el *Hp*, en casos de úlceras duodenales complicadas, además de requerir una endoscopia de control 4 a 12 semanas post terapia (37). *Nivel de evidencia 3.*

En el caso de pacientes con úlceras gigantes, mayores a 2 cm, o densamente fibrosas, también se recomienda el tratamiento antisecretor, al menos hasta que cure la infección por *Hp* y la cicatrización de la úlcera se hayan confirmado.

3.2.2. ¿Cuáles son los factores de riesgo de úlcera péptica?

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), la infección por *H. pylori* y el tabaco son los factores identificados como de mayor riesgo de úlcera péptica (8). En un meta-análisis de estudios de factores de riesgo, realizado en Estados Unidos, basado en población norteamericana, se encontró un riesgo atribuible porcentual en población general de 89% a 95% dependiendo del modelo a utilizar (con interacción o sin interacción, respectivamente). Bajo esta premisa, el riesgo atribuible poblacional porcentual fue de 24% para AINEs, 31%-48% para *Helicobacter pylori* y de 34%-23 % para tabaco (7). *Nivel de Evidencia 1.*

Hasta un 5% de las úlceras duodenales y un 30% de las gástricas pueden atribuirse al consumo de AINEs (38,39). Además de estar asociados a un incremento en el riesgo de complicaciones (en la literatura se menciona un riesgo 5 veces mayor) los AINEs pueden causar úlcera péptica de novo y exacerbar una úlcera péptica subyacente debido a *H. pylori* (40). *Nivel de evidencia 2.*

En los primeros estudios el *H. pylori* fue identificado en el 95% de las úlceras duodenales y 80% de las gástricas, este porcentaje varía según la prevalencia de infección por *H. pylori*. La infección por *Hp* es la gran mayoría de las veces, asintomática. Un 15-20% de las personas infectadas presentarán úlcera péptica (13). Los pacientes con infección por *H. pylori* tienen niveles incrementados de gastrina en reposo y con estimulación por alimentos, así como una producción de mucus reducida y una secreción mucosa de bicarbonato duodenal, todo lo cual favorece la formación de una úlcera (41).

En resumen, el efecto final de *H. pylori* en las vías gastrointestinales es variable y depende de factores microbianos y del huésped. El tipo y la distribución de la gastritis se relacionan con el cuadro patológico gástrico y duodenal definitivo. De manera específica, la presencia de gastritis predominantemente antral se vincula con la formación de úlcera duodenal; la gastritis que afecta predominantemente el cuerpo del estómago predispone a úlcera gástrica, atrofia del estómago y, al final, carcinoma de dicho órgano (42). *Nivel de evidencia 3.*

En un estudio realizado en la zona sur-oriente de la Región Metropolitana, se observó que el 81,4% de los pacientes con úlcera gástrica y un 86,6% de los pacientes con úlcera duodenal eran positivos al test de ureasa, confirmando la presencia de infección por *Hp*, lo que dio unos OR ajustados de 1,8 (IC 95% 1,4-2,4) y de 2,1 (IC 95% 1,5-2,8) significativos (43). *Nivel de evidencia 3.*

Otros factores como la edad, el sexo (masculino), la historia personal y familiar de úlcera péptica, los estilos de vida no saludables, los trastornos de ansiedad y la utilización crónica de ácido acetilsalicílico (AAS) (44), también se han asociado a la úlcera péptica y sus complicaciones (9). *Nivel de evidencia 2.* Un estudio realizado en Brasil, mostró que la infección por *H. pylori* [P = 0,005; OR = 1,70; 95% IC = 1,17-2,47], sexo masculino [P < 0,0001; OR = 5,53; 95% IC = 3,67-8,34] y mayor edad [P < 0,0001; OR = 1,08; 95% IC = 1,06-1,09] incrementan el riesgo de úlceras pépticas (45). *Nivel de evidencia 3.*

Existen algunos datos anecdóticos sobre tipos de alimentación que pudiesen tener alguna influencia en la úlcera péptica, basados en estudios en animales (28):

- Dietas ricas en arroz, en el sudeste de India, se han relacionado con úlceras duodenales, comparadas con las zonas norteñas que consumen más trigo.
- El trigo no refinado sería protector contra el daño, comparado con germen de trigo /trigo no refinado.
- En otros estudios, el consumo de ají jalapeño actuaría como protector para úlceras duodenales.

Se ha propuesto a una dieta insuficiente en ácidos grasos esenciales como un factor patogénico para úlcera duodenal, posiblemente por un agotamiento de los prostanoïdes de la mucosa.

Se menciona que una dieta rica en vitamina A, frutas, verduras y fibra se asociaría a un menor riesgo de úlcera.

Durante mucho tiempo se pensó que la leche aliviaba los síntomas de la úlcera péptica debido a su capacidad neutralizante, hasta que se demostró que es un potente estimulante de la secreción ácida, debido a su contenido cálcico y proteico (46,47). *Nivel de evidencia 2.*

3.2.3. ¿Se justifica realizar un screening de infección por *Helicobacter pylori* en el paciente con úlcera péptica?

El descubrimiento de *Helicobacter pylori* como agente asociado de la enfermedad ulcerosa péptica constituye uno de los principales adelantos médicos del siglo XX. La prevalencia de la infección a nivel antral, en el caso de la úlcera duodenal es de alrededor del 90 %, mientras que en la úlcera gástrica es algo menor (70-80%). El índice de recaída anual cuando no se logra la erradicación de *H pylori*, es de 80% para la úlcera duodenal y del 60% para la úlcera gástrica y puede reducirse a menos del 5% luego de obtener la erradicación de *H. pylori*; por ello, frente a cualquier paciente con úlcera péptica debe realizarse pesquisa de HP.

Referencias:

1. Graham DY, Lew GM, Kelin PD, et al. Effect of treatment to *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992;116(9):705-8.
2. Marschal BJ. Managing acid peptic disease in the *Helicobacter pylori* era. *J Clin Gastroenterol* 1995;21(Suppl 1):s155-s159

3.2.4. ¿Cómo sospechamos una úlcera péptica?, ¿es suficiente la historia clínica?

La sospecha de úlcera péptica se plantea generalmente frente a un paciente con un dolor abdominal alto no investigado, cíclica o de manera menos frecuente, frente a las complicaciones de una úlcera péptica (hemorragia digestiva alta, obstrucción, perforación).

Una característica que tiende a definir a los pacientes con úlcera duodenal, estén o no infectados con *Helicobacter pylori*, es una secreción gástrica ácida normal-alta o moderadamente elevada (28).

La primera entrevista clínica tiene como objetivo guiar a las posibles causas digestivas o extradigestivas de la dispepsia, conocer los factores de riesgo de patología orgánica del paciente y buscar síntomas y signos de alarma (ver anexo 4).

Si bien se describe un síndrome ulceroso clásico en el que el dolor epigástrico es cíclico, despierta al paciente en la noche y cede con la ingestión de alimentos, diversos estudios han mostrado muy baja correlación entre la clínica y el hallazgo endoscópico (55%-60%) (4). Este porcentaje aumenta cuando se trata de pacientes con dispepsia funcional, ya que la prevalencia es más elevada y ello conlleva un mayor valor predictivo positivo (VPP) (alrededor del 70-75%). Por el contrario, el VPP para la dispepsia orgánica es más bajo (30%).

El examen físico es generalmente negativo en el ulceroso no complicado, a diferencia de lo que sucede con otras causales de dolor abdominal alto (colon irritable, por ejemplo) (49). *Nivel de evidencia 3.* La hiperestesia epigástrica es el dato más frecuente en los pacientes con úlcera gástrica o duodenal. El dolor se sitúa a la derecha de la línea media en 20% de los casos. Por desgracia, el valor predictivo de este dato es relativamente bajo. La exploración física es esencial para detectar signos de complicaciones de la úlcera. La taquicardia y el erostatismo sugieren deshidratación secundaria a los vómitos o una hemorragia digestiva activa. Un abdomen tenso, como una tabla, sugiere perforación. El chapoteo o la succión (bazuqueo) indica líquido retenido en el estómago, lo que hace pensar en obstrucción pilórica (42).

Los antecedentes personales y familiares son importantes en la sospecha de una patología orgánica. Es necesario preguntar sobre consumo de AINEs, tabaco, antecedentes de úlcera péptica, antecedentes familiares de cáncer gástrico.

La presencia de síntomas y signos de alarma (pérdida de peso, vómitos, disfagia, hemorragia digestiva y presencia de una masa abdominal palpable) deben buscarse dirigidamente, ya que implican la indicación de una endoscopia a corto plazo (1-5,16).

Tabla N°1. Causas de Úlceras no Causadas por *Helicobacter Pylori* o AINEs (42).

| Patogenia de la enfermedad ulcerosa no relacionada con <i>Helicobacter pylori</i> o AINEs | | |
|---|---|--|
| Infeción | Toxinas/medicamentos | Diversos |
| Citomegalovirus | Bisfosfonatos | Basofilia en enfermedades mieloproliferativas |
| Virus del herpes simple | Quimioterapia | Obstrucción duodenal (p. ej., páncreas anular) |
| <i>Helicobacter heilmanni</i> | Clopidogrel | Enfermedades infiltrativas |
| | Crack | Isquemia |
| | Glucocorticoides (cuando se combinan con AINEs) | Radioterapia |
| | Mofetilo de micofenolato | Sarcoidosis |
| | Cloruro de potasio | Enfermedad de Crohn |
| | | Estados de hipersecreción idiopáticos |

Nota. AINEs, fármacos antiinflamatorios no esteroidales.

3.3 Confirmación diagnóstica

3.3.1. ¿Cuál es el examen de elección en el diagnóstico de la úlcera péptica?

La endoscopia digestiva alta es el examen de elección para el diagnóstico de una patología orgánica (úlceras pépticas, cáncer gástrico, entre otros) (10). Es más sensible que el estudio con bario en detectar erosiones gástricas o duodenales y el cáncer incipiente (1). *Nivel de evidencia 2B*). Permite la visualización directa de la mucosa, facilita la documentación fotográfica de los defectos mucosos y permite hacer biopsias de los tejidos para descartar lesiones malignas (cáncer gástrico ulcerado) o infección por *H. pylori*. Identifica lesiones demasiado pequeñas para ser detectadas en la exploración radiológica, para estudiar alteraciones radiológicas atípicas o para determinar si una úlcera es el origen de una hemorragia (42).

3.3.2. ¿Cuál es el test de elección en el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*?

El diagnóstico de *Helicobacter pylori* se puede confirmar por dos tipos de técnicas, según el uso o no de endoscopia:

1.- Métodos Invasivos O Pruebas Endoscópicas

1.1. Test rápido de Ureasa

Se toma una muestra de mucosa gástrica y se introduce en un medio rico en urea. Permite detectar la presencia de la enzima ureasa en la muestra. Es el método de elección entre los métodos invasivos y presenta sensibilidad y especificidad altas (sensibilidad del 92-97% y especificidad del 90-95%) (51).

En el caso de una úlcera sangrante, la precisión de la prueba disminuye, por lo que en ese caso estaría indicado un método no invasivo. Si se usa para comprobar la erradicación, es aconsejable complementarlo con un estudio histológico.

1.2. Histología

A la biopsia con estudio histológico y bioquímico aún se le considera el estándar de oro (52).

Presenta una sensibilidad y especificidad elevadas. Un estudio realizado en Irán, que comparó la capacidad diagnóstica de varias pruebas en clínicas ambulatorias, entre ellas la histología, mostró una sensibilidad, especificidad y precisión de 95,1%, 100% y 96,1%, respectivamente (53).

Las desventajas potenciales de la histología radican en que requiere tinción especial (Giemsa o Whartin Starri), en ser operador- dependiente, depende, en parte, del número y localización de las biopsias (lo que puede llevar a un error de muestreo) y de la experiencia del patólogo, pudiendo existir variabilidad inter-observador. Además, la sensibilidad de la histología puede disminuir en paciente con terapia antisecretora, siendo aun mayor que la del test de biopsia con ureasa (54,55).

1.3. Cultivo

Presenta una sensibilidad variable, es un método laborioso, por lo que no se utiliza de forma rutinaria. Su principal utilidad radica en el estudio de las resistencias bacterianas ante un fracaso terapéutico inicial, mediante muestras de tejido gástrico analizadas con métodos moleculares, tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) (56).

Recomendaciones del Colegio Americano de Gastroenterología para los métodos invasivos (57):

Cuando se indica endoscopia, la prueba de elección es la toma de muestra de antro para detección de ureasa.

La biopsia gástrica de rutina generalmente no es necesaria y es más costosa.

Las muestras de antro con estudio de ureas poseen una sensibilidad reducida en pacientes que toman IBP y en pacientes con sangrado gastrointestinal reciente.

2. Métodos no Invasivos: No necesitan endoscopia

Incluyen la prueba de urea en aire espirado, antígenos en heces y serología.

Actualmente se indican para confirmar la erradicación del *H. pylori* en los pacientes, a las 4 ó 6 semanas de terminado el tratamiento.

2.1. Prueba del aliento o urea en aire espirado

La prueba del aliento urea C¹³ es el test diagnóstico de referencia en este grupo de métodos no invasivos (13). Utiliza C¹³ no radiactivo, más caro, o C¹⁴ radiactivo (1 microCi aproximadamente, equivalente a un día de exposición a la radiación ambiental). Ambas pruebas cuentan con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA). Demoran 15 a 20 minutos y poseen costos y precisiones similares.

El paciente en ayunas ingiere una cápsula o un líquido que contiene pequeñas cantidades de urea marcada con carbono. Esta urea es metabolizada por la enzima ureasa que contiene la bacteria, desprendiéndose el carbono marcado junto el CO₂ de la respiración, el cual es medido.

En una revisión sistemática de esta prueba, presentó una sensibilidad y una especificidad constante por encima del 95%, tanto con C¹³ como con C¹⁴, y

actualmente se considera la prueba de elección de los métodos no invasivos (58). *Nivel de evidencia 1.*

2.2. Pruebas serológicas

La serología detecta la presencia de IgG en sangre venosa, utilizando tecnología ELISA, en respuesta a la infección por el *H. pylori*. Al detectar anticuerpos no se sabe si se trata de una infección activa o una infección pasada. Tiene una sensibilidad media alta (85-92%) y una especificidad un poco más baja (79-89,5%). Además presenta variaciones según las distintas marcas (59).

Existen además test rápidos, en sangre capilar, pero con valores inferiores de sensibilidad y especificidad (60).

2.3. Antígenos en heces

La presencia de *H. pylori* en heces de pacientes infectados ha llevado al desarrollo de pruebas fecales. Se pueden identificar antígenos del *Hp* en las heces con una sensibilidad y especificidad >90 % (61). Está siendo recomendada por algunas guías como alternativa al test de aire espirado para la detección inicial de *Helicobacter pylori*, así como para confirmar la erradicación.

Se debe considerar que las muestras deben almacenarse a -20°C antes del examen. La sensibilidad de esta prueba disminuye a 69% después de 2-3 días a temperatura ambiente (16).

Existe un estudio que muestra resultados falsos positivos en pacientes con sangrado del tracto gastrointestinal superior, posiblemente debido a una reacción cruzada con sangre (62). Otro estudio revela hasta un 20% de falsos positivos cuando se realiza 4 a 6 semanas post tratamiento de erradicación (11).

Según la OMS, las pruebas de antígenos fecales no son utilizadas con frecuencia a pesar de su alta sensibilidad y especificidad; debiendo tener un lugar más prominente, por lo poco costosas y no invasivas (13,63). *Nivel de evidencia 1.*

| TEST DIAGNÓSTICOS HELICOBACTER PYLORI | | | |
|---------------------------------------|------------------|-------------------|---|
| Test | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Uso |
| Invasivos | | | |
| Test rápido de ureasa | 92-97 | 90-95 | La sensibilidad se reduce con el uso de IBP, antibióticos, bismuto y sangrado activo |
| Histología | > 95 | 100 | Operador dependiente |
| Cultivo | Variable | > 95 | Método laborioso |
| No invasivos | | | |
| Prueba del aliento o en aire espirado | >95 | >95 | Se considera la prueba de elección de los métodos no invasivos La sensibilidad se reduce con el uso de IBP, antibióticos, bismuto. |
| Pruebas serológicas | 85-92 | 79-89,5 | Variaciones según el kit No confirman infección activa |
| Antígenos en heces | 95% | 94% | No se usan con frecuencia a pesar de su alta sensibilidad y especificidad antes y después del tratamiento. Deberían tener un lugar más prominente, ya que son baratos y no invasivos (13). |

El Colegio Americano de Gastroenterología y el Consenso de Maastricht recomiendan realizar la detección de Hp en pacientes con presencia de úlcera péptica (activa o cicatriz), linfoma gástrico MALT, antecedente previo de úlcera péptica, o frente a antecedente familiar de cáncer gástrico. Solo debiera realizarse la prueba diagnóstica para H. pylori si se ofrecerá tratamiento los pacientes con resultados positivos.

57, y 57b

Ref. Consenso Maastricht

- Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Gut. 2012 May; 61(5):646-64

En la literatura se recomienda elegir la prueba diagnóstica para *H. pylori* considerando la tasa de infección en la población en la que se está realizando la prueba, además de considerar las características de la prueba.

Cualquiera sea la prueba diagnóstica elegida, es considerado de buena práctica el asegurar que los pacientes sometidos a prueba de aliento, prueba de antígenos fecales o endoscopia no hayan recibido medicación con IBP o con H2RA durante un mínimo de 2 semanas antes del examen (13). *Nivel de evidencia 3.*

El diagnóstico diferencial abarcará a muchas entidades, desde el síndrome Zollinger-Ellison hasta enfermedades del intestino (65), especialmente en casos de patología biliar (cólicos agudos), mujeres con colon irritable y esofagitis; pero es fundamental estar alerta para descartar la presencia de cáncer gástrico con la intención de detectarlo lo más precozmente posible, ya que de ello depende el pronóstico. Por ello se recomienda que ante una situación clínica de dispepsia persistente del tipo que sea y edad por encima de los 40-45 años se debe programar una endoscopia oral con la intención fundamental de detectar la presencia de cáncer gástrico.

3.3.3. ¿En qué pacientes se debe realizar biopsias durante una endoscopia?

Un 5% de las lesiones malignas gástricas ofrecen aspecto endoscópico de benignidad y esto significa que es obligatorio obtener entre 4 a 8 muestras de bordes y fondo de la lesión (54). En el caso de la úlcera duodenal, la rareza de tumores malignos en dicha región, permite no realizar biopsias, excepto en casos seleccionados (66). *Nivel de evidencia 3.*

3.4. Recomendaciones Confirmación diagnóstica

3.4.1. Tratamiento

El tratamiento de la úlcera péptica tuvo un gran vuelco en los años noventa con el descubrimiento del *Helicobacter pylori* y su relación con la etiopatogenia del síndrome ulceroso.

Inicialmente, el tratamiento empírico ha sido la estrategia más utilizada. Esta estrategia tiene un costo bajo, permite el alivio rápido de los síntomas y, en muchos casos, su remisión; contempla el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), anti-H2 o procinéticos. Los IBP, comparados con los anti-H2 y con los antiácidos, presentan una mayor eficacia en la resolución de los síntomas, con unos RR calculados a partir de los datos originales de, respectivamente, 1,62 (IC del 95%: 1,40-1,87) y 1,48 (IC del 95%: 1,30-1,68) (67). Los ensayos clínicos aleatorizados realizados posteriormente a esa revisión han

comparado los anti-H2 (específicamente ranitidina) y procinéticos (cisaprida), sin encontrar diferencias significativas entre ambos tratamientos (68). *Nivel de evidencia 1.*

Actualmente el tratamiento depende fundamentalmente de la presencia o no de infección por *Hp*. En pacientes *Hp* (+), el pilar del tratamiento es la erradicación de la bacteria (13), el manejo de los pacientes *Hp* (-) es más complejo y se discutirá más adelante. *Nivel de evidencia 1.*

El tratamiento erradicador de los pacientes infectados por el *H. pylori* se ha mostrado superior al tratamiento antisecretores en la cicatrización, tanto a corto como a largo plazo, y en la reducción de las recidivas ulcerosas (69), especialmente referido a las úlceras duodenales, donde una revisión sistemática mostró que frente a la cicatrización, el riesgo relativo para la terapia de erradicación fue de 0,66 comparado con el tratamiento de cicatrización (95% IC 0,58 a 0,76), y de 0,37(95% IC 0,26 a 0,53) al compararlo con ningún tratamiento. Esto difirió para el caso de las úlceras gástricas, en donde no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la terapia de erradicación y el tratamiento de cicatrización, aunque sí fue superior comparado con ningún tratamiento (RR 0,20; 95% IC 0,15 a 0,26) (70). *Nivel de evidencia 1.* Asimismo, disminuye el tiempo para conseguir la cicatrización y el riesgo de sangrado por úlcera duodenal (71).

3.4.1.1. ¿Cuáles son las indicaciones de erradicación del Helicobacter Pylori? (16)

| Indicaciones de erradicación del Helicobacter pylori en paciente es <i>Hp</i> (+) | Grado de Recomendación |
|---|------------------------|
| Úlcera gástrica o duodenal confirmadas (activas o no, incluidas las complicadas). <i>Nivel de evidencia 1</i> (4). | A |
| Linfoma de MALT gástrico (MALToma). | A |
| Gastritis atrófica. | B |
| - Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico. | B |
| - Después de resección gástrica por cancer gástrico. | B |
| (Guías Maastricht III, Gut 2007) | |
| USUARIOS DE AINEs | |
| En usuarios crónicos de AINEs y con úlcera péptica confirmada o hemorragia digestiva, el tratamiento prolongado con IBP es mejor que la erradicación del <i>Hp</i> en prevenir la recurrencia de la úlcera y/o el sangrado. | A |

| | |
|---|---|
| En usuarios de AINEs crónicos, la erradicación del <i>Hp</i> previene la úlcera péptica y la hemorragia digestiva alta, pero es insuficiente para reducir completamente la enfermedad ulcerosa. | A |
|---|---|

3.4.1.2. ¿Cuál es el esquema de tratamiento recomendado de primera línea?

La terapia de erradicación del *H. pylori* está totalmente indicada en la úlcera péptica (6). Esta recomendación se basa principalmente en la reducción de la recurrencia de la úlcera posterior a la erradicación del microorganismo. Otra ventaja de la terapia de erradicación es que facilita la cicatrización de la úlcera (35,72), siendo la erradicación del *H. pylori* un marcador sustituto para la curación de la úlcera péptica.

La elección de una terapia de primera línea se basa en la disponibilidad de bismuto y a la resistencia al metronidazol y a la claritromicina (13).

Para lograr una erradicación exitosa, normalmente se combinan al menos dos antibióticos y un fármaco que disminuya la secreción gástrica (puede ser un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista de los receptores H₂) (73). El estándar es una tri-terapia compuesta por un inhibidor de la bomba de protones asociado a claritromicina y amoxicilina o metronidazol (9). *Nivel de evidencia 2*. Los inhibidores de la bomba de protones son una clase de medicamentos bastante seguros y efectivos en pacientes con problemas ulcerosos pépticos (74).

La elección de los antibióticos depende fundamentalmente de la resistencia local del *Hp* a los distintos antibacterianos. En países con tasas de resistencia a claritromicina <15-20% y a metronidazol <40% el esquema IBP-claritromicina-metronidazol es el esquema de primera elección (16). *Nivel de evidencia 1*. En Chile, se ha documentado una resistencia al metronidazol de 44,9% y de 20% para la claritromicina en la Región Metropolitana, mientras que en la octava región, la resistencia a metronidazol alcanza un 41,8% (73). *Nivel de evidencia 3*.

La duración del tratamiento ha sido estudiada extensamente llegando a la conclusión que un tratamiento por 14 días es levemente más eficaz en lograr la erradicación del *Hp*, al respecto, un metanálisis encontró un OR en base a un análisis por intención de tratar de 0,62 (IC 95% 0,45 a 0,84) a favor de un tratamiento de mayor duración (14 versus 7 días), lo que se traducía en un incremento de 9% en la tasa de curación (15). *Nivel de evidencia 1*.(4)

3.4.1.3. ¿Cuál es el o los esquemas recomendados en segunda línea?

Si el tratamiento erradicador falla con el esquema recomendado en primera línea, existen varias alternativas recomendadas en las diferentes guías:

- Cambiar el esquema IBP-claritromicina-amoxicilina por IBP- claritromicina-metronidazol (9,75).
- Terapia cuádruple por 7 a 14 días: IBP (cada 12 horas)- Subcitrato de Bismuto (120 mg cada 6 horas)- Metronidazol (250 mg cada 6 horas)- Tetraciclina (500 mg cada 6 horas) (16). *Nivel de evidencia 1.*

Las terapias cuádruples basadas en bismuto son las más efectivas en cuanto a costo (si se dispone de bismuto, puesto que no está disponible en todos los países). Pueden variarse los antibióticos en caso de resistencia antibiótica. Las sugerencias de duración de tratamiento varían de 7 a 14 días (13).

Dentro de los esquemas de segunda línea, existen terapias asociadas a uso de levofloxacino.

OPCIONES DE PRIMERA LÍNEA (13)

| COMBINACIÓN FÁRMACOS | CONDICIONES |
|---|--|
| IBP+Claritromicina+amoxicilina o metronidazol (en alérgicos a penicilina) | Si la prevalencia de la resistencia de claritromicina es < 20%. |
| IBP+Claritromicina+ metronidazol | Preferible si hay una prevalencia de resistencia de metronidazol < 40 %. |
| Terapias cuádruples: (IBP+ Bismuto + Metronidazol+ Tetraciclina) o basadas en Furazolidona | Si se dispone de Subcitrato de bismuto |
| Terapias cuádruples basadas en bismuto | Mejor terapia de 2 ^{da} línea (si se dispone de bismuto) |
| IBP+ (amoxicilina o tetraciclina)+ metronidazol | Mejor terapia de 2 ^{da} línea (si no se dispone de bismuto) |

En general, los diversos grupos de consenso que se dedican a este tema a nivel mundial coinciden en:

- Todos los grupos aceptan la triple terapia de un IBP + 2 antibióticos (habitualmente claritromicina + amoxicilina) como el abordaje preferido si no se dispone de bismuto.

- Sugieren también una alternativa triple con bismuto: Sal de bismuto y 5 nitroimidazol
- con amoxicilina o tetraciclina.
 - Las terapias cuádruples basadas en bismuto son las más efectivas en cuanto a costo (si se dispone de bismuto).
 - Pueden variarse los antibióticos en caso de resistencia antibiótica.
- Otra opción mencionada consiste en una terapia triple con H2RA (H2RA más amoxicilina y claritromicina).
 - Las sugerencias de duración de tratamiento varían de **7 a 14 días** (13).

3.4.1.4. ¿Cuál es la tasa de erradicación esperada?

La tasa de erradicación depende fundamentalmente de la tasa de resistencia del *Hp* a los antibióticos utilizados en el esquema de erradicación y al grado de adherencia de los pacientes al tratamiento. La tasa de erradicación del tratamiento elegido debiera superar el 80 % en un análisis por intención de tratar y ser de 90% o más, en un análisis por protocolo (13).

Un metanálisis muestra que la tasa de erradicación es del 90% cuando las cepas son sensibles a los antibióticos (76). *Nivel de evidencia 1.*

3.4.1.5. ¿Cómo es la resistencia antibiótica a Hp en el mundo y en Chile?

Múltiples estudios se han realizado a nivel mundial para evaluar la resistencia a los antibióticos utilizados en la erradicación del *Hp* (13).

La prevalencia de resistencia a claritromicina estudiada en 1998 en Europa era, en promedio, de 10% (4% en los países del Norte y 18,5% en los del Sur) (16). Esta resistencia está en aumento y depende del uso y abuso de los macrólidos. Registros anuales en Estados Unidos de Norteamérica señalan entre 7 y 14% de casos resistentes a este antibiótico (77).

La resistencia a claritromicina es uno de los factores más importantes de fracaso de tratamiento ya que la tasa de erradicación baja de 90 a 55%.

Tasas altas de resistencia a metronidazol se han observado en estudios clínicos aislados a nivel mundial, 90% en India, 50% o más en Estados Unidos y Europa Occidental y 40,6% en Corea, la cual puede variar en grupos de pacientes de acuerdo a la edad, sexo, enfermedades y lugares de residencia. Es importante aclarar que la

resistencia observada in vitro no refleja la resistencia in vivo por lo que no se recomienda realizar este estudio a nivel individual.

La resistencia a amoxicilina es muy baja en los aislamientos clínicos de *Hp* (0-1%).

Si comparamos la tasa de erradicación (en cepas sensibles) del esquema IBP-claritromicina-metronidazol versus IBP-claritromicina-amoxicilina, ésta es de 97% vs 88% respectivamente y en caso de resistencia a claritromicina es de 50% vs 18%. Esto explica por qué en regiones con prevalencia de resistencia a metronidazol <40 % se prefiera este último a la amoxicilina (13).

En Chile, dos estudio realizados uno en la VIII región (78) y el otro en la Región Metropolitana (73) mostraron que la resistencia a metronidazol era alta y constante (41,8% y 44,9% respectivamente) y la resistencia a claritromicina iba en rápido aumento: 2,2% y 20%. En el caso de la tetraciclina, la resistencia encontrada fue de 26,8%. *Nivel de evidencia 3.*

Este rápido ascenso de la resistencia a claritromicina se explica fundamentalmente por el amplio uso actual de este antimicrobiano.

3.4.1.6. ¿Qué porcentaje de las úlceras péptica diagnosticadas curarán? ¿Cuál es el porcentaje de recidivas?

Una revisión sistemática Cochrane del año 2006 (79) mostró que la tasa de recidivas en pacientes con úlcera duodenal era de 14% tras la erradicación del *Hp* versus un 16% con tratamiento antisecretor y 64% para pacientes sin tratamiento. En la úlcera gástrica la tasa de recurrencia con erradicación también era de un 14 % versus un 58% en el grupo sin tratamiento. En cuanto a la prevención de las recidivas, la erradicación del *Hp* y el tratamiento mantenido con antisecretores tienen resultados similares en la úlcera duodenal, mientras que en la úlcera gástrica, es mejor que la ausencia de tratamiento.

Sin embargo, la úlcera péptica representa sólo el 10 % de los pacientes con dispepsia, estando asociado el *Helicobacter pylori* en 95% de las úlceras duodenales y en el 70% de las úlceras gástricas. Del 90 % de los pacientes dispépticos restantes la mayoría corresponden a dispepsias funcionales, y un porcentaje menor otros diagnósticos diferenciales de la dispepsia incluido el cáncer gástrico.

3.4.1.7. ¿Como manejar a los usuarios crónicos de AINEs?

El consumo crónico de AINEs es un factor de riesgo independiente del *Hp* para la úlcera péptica y la relación entre ambos factores es compleja.

Los resultados de la erradicación del *Hp* en pacientes usuarios crónicos de AINEs son conflictivos. Con la erradicación del *Hp* sólo se espera disminuir la recurrencia de úlceras asociadas a esta infección.

En pacientes usuarios crónicos de AINEs, la erradicación del *Hp* +IBP no mostró mayores beneficios para mantener la remisión de la úlcera que los IBP+ placebo. Los IBP mostraron ser más efectivos en evitar una recurrencia de hemorragia digestiva que la erradicación del *Hp* sola. Sin embargo, para nuevos usuarios de AINEs, la erradicación del *Hp* mostró un mejor resultado que el placebo en prevenir las úlceras pépticas y la hemorragia digestiva.

En pacientes que usan IBP a largo plazo para la prevención de una úlcera péptica, se recomienda testear y tratar al *Hp* para disminuir la interacción entre ambos factores de riesgo y la gastritis atrófica. Finalmente en pacientes usuarios de aspirina a largo plazo, con historia de úlcera péptica y hemorragia digestiva se debe también buscar y erradicar el *Hp* (16). *Nivel de evidencia 3.*

3.4.1.8. ¿Cuál es el tratamiento de elección para la úlcera péptica Hp (-)?

Las causas de úlceras en ausencia del *Hp*, y sus características, aún no son comprendidas del todo. Hay indicios que apuntan a que en estos casos, se desarrolla una forma más agresiva de úlcera que en los pacientes *Hp* (+) (80). Los pacientes *Hp* (-) son mayores, están más enfermos y sufren mayor cantidad de episodios de sangrado, según un estudio de cohorte realizado en Hong Kong (81). *Nivel de evidencia 2.*

El manejo de las úlceras *Hp* (-) está evolucionando. Se recomienda contar con, al menos, 2 exámenes diagnósticos negativos antes de hacer un diagnóstico de úlcera péptica negativa para la presencia de *Helicobacter pylori*. El uso de AAS o AINEs también debe descartarse. Debe consultarse por medicamentos que potencialmente puedan causar una ulceración gastrointestinal (bifosfonatos, micofenolato y clorhidrato de potasio). Estos pacientes deben manejarse con un agente antisecretor, tipo antagonistas de los receptores de H2 o IBP (80). Los IBP tienden a ser las drogas de elección; algunos pacientes pueden ser refractarios a los antagonistas de los receptores de H2. La evidencia disponible apoya el uso prolongado de altas dosis de IBP, aunque aún se desconoce la duración óptima del tratamiento, pudiendo incluso

ser de por vida (82), debido a que estos pacientes estarían predispuestos a recaídas asociadas a complicaciones, las que pudiesen ser refractarias a una terapia antisecretora menos potente (83). *Nivel de evidencia 3.*

3.4.1.9. ¿Cuándo derivar al especialista?

Se debe derivar al especialista para realización de una endoscopía cuando hay alta sospecha de una patología orgánica subyacente (presencia de signos de alarma, antecedentes de úlcera péptica previa, antecedentes familiares de primer grado de cáncer gástrico) o frente al fracaso del tratamiento.

Ante un resultado positivo en la prueba de antígeno en deposiciones de *H. pylori*, considerar un fracaso del tratamiento de primera línea e iniciar un tratamiento erradicador de segunda línea. Tras llevar a cabo el tratamiento de segunda línea, es aconsejable comprobar la erradicación de *H. pylori* con test no invasivos, la endoscopía solo se realiza en úlcera gástrica no cicatrizada en primera endoscopía de control y con biopsias negativas para neoplasia. La gastroduodenoscopia y test de ureasa y/o estudio histopatológico, realizada como mínimo 4 semanas después de finalizar el tratamiento para evitar posibles resultados falsos negativos. Si la prueba es negativa considerar que la úlcera ha cicatrizado.

Si tras llevar a cabo el tratamiento de erradicación de segunda línea, la prueba es positiva, derivar al paciente al gastroenterólogo(14). *Nivel de evidencia 3.*

Si con el control endoscópico se observa la persistencia de la úlcera, derivar al gastroenterólogo(4).

3.4.2. Recomendaciones para tratamiento de erradicación del HP en pacientes con úlcera péptica

| Tópico | RECOMENDACIONES | Grado de Recomendación |
|---|--|------------------------|
| Tratamiento de primera línea para erradicación del H. Pylori | Inhibidor de la bomba de protones , dosis estándar cada 12 hrs. + claritromicina , 500 mg cada 12 horas. + amoxicilina 1 g cada 12 hrs O metronidazol (en alergia a la penicilina) , 500mg cada 12 hrs. (16) | A |

| | | |
|--|---|----------|
| | El tratamiento <u>de 14 días es más efectivo que el de 7 días.</u> <i>Nivel de evidencia 1.</i> | A |
| Tratamiento de erradicación de segunda línea del Hp | Terapia cuádruple por 7 a 14 días: - IBP (c/12 horas) - Bismuto (120 mg c/6 horas) - Metronidazol (250mg c/6 horas) - Tetraciclina (500mg c/6 horas) (4,5,16). <i>Nivel de evidencia 2.</i> | B |
| | Alternativa: Cambiar el esquema IBP-claritromicina-amoxicilina por IBP- claritromicina-Metronidazol (5). <i>Nivel de evidencia 2.</i> | B |
| Manejo de los pacientes usuarios de AINEs | En usuarios de AINES crónicos, la erradicación del <i>Hp</i> previene la úlcera péptica y la hemorragia digestiva alta, pero es insuficiente para reducir completamente la enfermedad ulcerosa. <i>Nivel de evidencia 1.</i> | A |
| | En pacientes usuarios crónicos de AINEs el tratamiento de erradicación más IBP permanente es mejor que la erradicación del <i>Hp</i> en prevenir la recurrencia de úlcera o sangrado. <i>Nivel de evidencia 1.</i> | A |
| Derivación al especialista | Si tras llevar a cabo el tratamiento de erradicación de segunda línea, la gastroduodenoscopia test de ureasa y/o estudio histopatológico es positiva o test no invasivo en úlcera duodenal, derivar al paciente al especialista del aparato digestivo. <i>Nivel de evidencia 3.</i> | C |

La recurrencia de *Hp* después de una erradicación exitosa es rara en países desarrollados y, más frecuente, en los países en vías de desarrollo. Los numerosos estudios realizados en el mundo muestran recurrencias que van de 0% hasta 41,5%. Se distinguen dos situaciones: la recrudescencia o recaída (recolonización por la misma cepa dentro de los 12 primeros meses) y la reinfección (colonización por una nueva cepa dentro de los 12 primeros meses.) La recaída es responsable de la mayoría de los casos. Un reciente metanálisis muestra que la recurrencia anual es de 2,67% y 13% en países desarrollados y en vías de desarrollo respectivamente (86,87). *Nivel de evidencia 1.*

En Chile, un estudio mostró una reinfección del 4,2% al año (88) y otro estudio mostró una reinfección acumulativa de 8% al año, 11% al 2º año y 13% al 3º año (89). Dada la posibilidad de una reinfección es recomendable reevaluar con endoscopia y test de ureasa a un paciente al que se erradicó el *Hp* y que se ha hecho sintomático nuevamente.

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1 Diseminación

La guía clínica está disponible en el sitio web del Ministerio de Salud, www.minsal.cl, sección "Infórmese del AUGÉ".

Otras versiones de la guía:

Versión resumida (protocolo): No disponible

Versión para pacientes: No disponible

Versión de bolsillo: No disponible

4.2 Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

Indicador de proceso

Porcentaje de casos con erradicación *Hp* confirmada

$$\frac{\text{Nº casos con confirmación de erradicación } Hp, \text{ por período en evaluación, según Servicio de Salud}}{\text{Nº casos con indicación de erradicación } Hp \text{ por período de evaluación, según Servicio de Salud}} * 100$$

Fuente: Registro local ad-hoc

Indicador de resultado

Porcentaje de pacientes con caso cerrado por úlcera péptica por Servicio de Salud

$$\frac{\text{Nº pacientes ingresados por úlcera péptica, por período en evaluación, según Servicio de Salud}}{\text{Nº pacientes con caso cerrado de úlcera péptica por período de evaluación, según Servicio de Salud}} * 100$$

Fuente: SIGGES

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

Durante el año 2008, se realizó gran parte de esta guía de práctica clínica, elaborándose los capítulos iniciales, quedando el borrador en compás de espera, hasta el año 2012, fecha en la cual se completa el trabajo inicial, revisando la literatura relevante para los años 2008-2012 y ajustando las recomendaciones según la evidencia disponible y el juicio experto de los colaboradores. No existen versiones previas de esta guía clínica

5.1 Grupo de trabajo

Grupo de trabajo 2008:

| | |
|--------------------------------|--|
| M ^a Dolores Tohá T. | Médico-Cirujano. Especialista en Pediatría. Jefa Secretaría Técnica AUGE. División de Prevención y Control de Enfermedades. Coordinadora de la guía. Subsecretaría de Salud Pública. |
| Marcela Menéndez A. | Médico-Cirujano. Especialista en Medicina Familiar. |
| Vicente Valdivieso D. | Médico-Cirujano. Especialista en Gastroenterología. Departamento de Gastroenterología UC. Miembro de Número de la Academia de Medicina del Instituto de Chile. |
| Alfonso Calvo B. | Médico-Cirujano. Especialista en Gastroenterología. Unidad de Endoscopía, Centro de Referencia de Salud San Rafael, La Florida. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. |

Grupo de trabajo 2012-2013:

| | |
|-----------------------|--|
| Vicente Valdivieso D. | Médico-Cirujano. Especialista en Gastroenterología. Departamento de Gastroenterología UC. Miembro de Número de la Academia de Medicina del Instituto de Chile. |
| Alfonso Calvo B. | Médico-Cirujano. Especialista en Gastroenterología. Unidad de Endoscopía, Centro de Referencia de Salud San Rafael, La Florida. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. |
| Pablo Cortés G. | Médico-Cirujano. Especialista en Gastroenterología. Representante Sociedad Chilena de Gastroenterología. Presidente Asociación Chilena de Endoscopía, Clínica Alemana de Santiago. |
| Rodrigo Zapata L. | Médico-Cirujano. Especialista en Gastroenterología. Hospital Salvador, Universidad de Chile. Clínica Alemana de Santiago. Presidente Sociedad Chilena de Gastroenterología. |
| Patricia Kraemer G. | Documentalista Secretaría Técnica AUGE. División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. |

| | |
|--------------------------------|---|
| Pamela Vásquez R. | Cirujano–Dentista. Magíster en Salud Pública. Secretaría Técnica AUGE. División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud. Coordinadora de la guía. |
| M ^a Dolores Tohá T. | Médico–Cirujano. Especialista en Pediatría. Jefa Secretaría Técnica AUGE. División de Prevención y Control de Enfermedades. Coordinadora de la guía. Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud. |

Diseño y Diagramación Guía Clínica:

Lilian Madariaga

Secretaría Técnica AUGE

Ministerio de Salud

5.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: el desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales de la Subsecretaría de Salud Pública, que es independiente financieramente de la Subsecretaría de Redes Asistenciales.

5.3 Revisión sistemática de la literatura

| Revisión Sistemática de la literatura para Úlcera Péptica |
|--|
| <p>Orientaciones para la búsqueda:</p> <p>La búsqueda se organizó en torno a la estrategia PECO de preguntas que dieran respuestas a cada uno de los objetivos específicos planteados. Paciente/ Problema/ Población–Exposición –Comparación–Indicadores de Resultados (Outcomes).</p> <p>Fuentes de datos primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE, vía Pubmed. ▪ LILACS <p>Fuentes de datos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agency for Healthcare Research and Quality : National Guideline Clearinghouse http://www.guideline.gov ▪ National Health Service (NHS) Centre for Reviews and Dissemination (U.K.), http://www.york.ac.uk/inst/crd ▪ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (U.K.), http://www.sign.ac.uk/ ▪ The Cochrane Collaboration (international), http://www.cochrane.org/ ▪ International Network of Health Technology Assessment (INHTA): http://www.inhta.net/ ▪ Minsal.cl (DEIS) (www.minsal.cl) |

Período: 1995 a la fecha.

Palabras claves: Anti-Bacterial Agents- Anti-Ulcer Agents/therapeutic use - Diagnosis - Diagnosis, Differential -Duodenal Ulcer- Helicobacter pylori- Histamine H2 Antagonists/pharmacology - Histamine H2 Antagonists/therapeutic use- Patient Acceptance of Health Care- Patient Preference- Peptic ulcer - Proton Pump Inhibitors - Risk Factors - Therapeutics- Treatment Outcome- ; todos términos MeSH. Peptic ulcer término descriptor del asunto en Lilacs.

Criterios de Inclusión:

- Respecto al tipo de estudio incluido: guías clínicas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios primarios de cohortes y casos y controles, descriptivos.
- Respecto al tipo de población: Respondiendo a los objetivos de la revisión, se incluyeron estudios cuya población objetivo fueran adultos.

Instrumento de evaluación.

El Análisis de la evidencia de las Guías Clínicas consultadas, se realizó mediante los criterios adaptados a partir del instrumento AGREE (Appraisal Instrument for Clinical Guidelines), y de la pauta desarrollada por Cluzeau y colaboradores en el Saint George's Hospital Medical School de Londres (<http://agreecolaboration.org/instrument>).

La evaluación de las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes, casos y controles se realizó en base a pautas de evaluación elaboradas por la Secretaría Técnica AUGE- MINSAL (2011).

5.4 Formulación de las recomendaciones

Se realizó mediante consenso simple.

5.4.1. Perspectiva de los Pacientes

La perspectiva de los pacientes se recogió de una revisión de la literatura.

En un estudio descriptivo realizado en Venezuela, en el que se aplicó un cuestionario a los pacientes que serían sometidos a endoscopia, con el objeto de evaluar si un diagnóstico correcto disminuye los costos sociales para la población. La satisfacción usuaria fue elevada, relacionada con el trato, organización y limpieza de la infraestructura (91).

En un estudio realizado en Lublin (1994), donde se entrevistó a 914 individuos de los cuales un 22,3%(210 personas) presentaba úlcera péptica, respondieron que las causas que más influenciaron la enfermedad habrían sido las situaciones de estrés, mientras que los factores conductuales, cigarrillo, alcohol, dieta solo lo mencionó un 50% de los entrevistados. Un porcentaje importante de las personas evaluó su condición de salud como mala o muy mala (48,2%), indicando que la úlcera péptica era un problema social y de salud importante para los que la padecen (92).

En otro estudio realizado en Dinamarca, la opinión de los pacientes para las posibles causas de úlcera péptica fueron similares a la del estudio polaco (93).

5.5 Validación de la guía

No se realizó una aplicación piloto de la guía.

Previo a su publicación, la guía fue sometida además a revisión por:

- Dra. Dolores Tohá Torm. Encargada Secretaría Técnica AUGÉ. DIPRECE. Subsecretaría Salud Pública.
- Dr. Juan Abarza Y. Director Hospital San Javier. Servicio de Salud Maule.

5.6 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 5 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Glosario de términos y abreviaturas

| | |
|---------------------|---|
| AAS | Ácido acetil salicílico |
| Disfagia | Dificultad de realizar la acción de comer. Este término se adopta, a menudo, en el sentido restringido de dificultad de deglutir |
| Dispepsia | Se refiere a dolor o molestia en la parte central del abdomen superior |
| EDA | Endoscopía Digestiva Alta |
| Endoscopía | Método de exploración de los conductos (tubo digestivo) y de las cavidades de orificio estrecho (vejiga) con la ayuda del endoscopio. |
| Epigastralgia | Dolor en el epigastrio. |
| H2RA | Receptor antagonista de histamina tipo 2 |
| Hp | Helicobacter pylori |
| IBP | Inhibidores de la bomba de protones |
| IC | Intervalo de confianza |
| GPC | Guía de Práctica Clínica |
| microCi | Micro Curie, unidad radioactiva. Cantidad de material radioactivo que se desintegra a una razón de 37000 átomos por segundo. |
| Odinofagia | Deglución dolorosa. |
| Ortostatismo | cuando la presión baja al ponerse la persona de pie |
| Prostanoides | Son eicosanoides (ácido graso de 20 carbonos) sintetizados por la vía de la ciclooxigenasa (COX). Pertenecen a este grupo las prostaglandinas y el tromboxano |
| RCB | Ranitidina-citrato de bismuto |
| Sucusión o bazuqueo | Ruido de chapoteo producido por los movimientos de líquidos en un <u>estómago</u> dilatado. |

ANEXO 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Tabla 1: Niveles de evidencia

| Nivel de evidencia | Descripción |
|--------------------|---|
| 1 | Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, Metaanálisis, Ensayos aleatorizados, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias |
| 2 | Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria |
| 3 | Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos. |
| 4 | Opinión de expertos |

Tabla 2: Grados de recomendación

| Grado | Descripción |
|-------|---|
| A | Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad. En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. |
| B | Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas |
| C | Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad. Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin estándar de oro. |
| I | Información insuficiente. Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica. |

ANEXO 3. Guía Abreviada (1-6)

| Etiología | Recomendación |
|---|----------------------|
| La infección por <i>H. pylori</i> y los AINE son factores de riesgo para la úlcera péptica. <i>Nivel de evidencia 1.</i> | A |
| La infección por <i>H. pylori</i> es un factor de riesgo de cáncer gástrico. <i>Nivel de evidencia 1</i> | A |

| Tratamiento de primera línea para erradicación del H. Pylori | Recomendación |
|--|----------------------|
| 1: Inhibidor de la bomba de protones : Dosis estándar c/ 12 hrs 2: Claritromicina 500 mg c/12 horas. 3: Amoxicilina (en países con resistencia a metronidazol >40%), 1 g cada 12 horas. O Metronidazol (en países con resistencia a metronidazol <40% o alergia a la penicilina), 500 mg cada 12 horas. <i>Nivel de evidencia 1</i> | A |
| La duración del tratamiento varía entre 7 a 14 días, siendo esta última duración considerada más efectiva. <i>Nivel de evidencia 1</i> | A |

| Tratamiento de erradicación de segunda línea del Hp | Recomendación |
|---|----------------------|
| Terapia cuádruple por 7 a 14 días: IBP (c/12 horas) Bismuto (120 mg c/6 horas) Metronidazol (250mg c/6 horas) Tetraciclina (500mg c/6 horas) | A |
| Cambiar el esquema IBP-claritromicina-amoxicilina por IBP- claritromicina-Metronidazol. <i>Nivel de evidencia 1</i> | A |

| Tratamiento de la úlcera péptica Hp (-) | Recomendación |
|--|----------------------|
| Estos pacientes deben manejarse con un antisecretor (82) <i>Nivel de evidencia 3.</i> | C |

| Manejo de los pacientes usuarios de AINEs | Recomendación |
|---|----------------------|
| En usuarios crónicos de AINEs y con úlcera péptica confirmada o hemorragia digestiva, se sugiere la erradicación de HP y terapia antisecretora prolongada. Nivel de evidencia 1 | A |
| En usuarios de AINEs crónicos, la erradicación del Hp previene la úlcera péptica y la hemorragia digestiva alta, pero es insuficiente para reducir completamente la enfermedad ulcerosa. Nivel de evidencia 1. | A |

ANEXO 4. Anamnesis Guiada para el Médico General

Una selección de síntomas y signos conforman síndromes clínicos. Conocer los distintos síndromes sirve para orientarse en el diagnóstico de un paciente ya que son formas de presentación de distintas enfermedades.

En particular, el síndrome ulceroso: se caracteriza por dolor en el epigastrio de carácter urente, que se alivia con los alimentos o antiácidos (presenta ritmo). Habitualmente se debe a una úlcera péptica (gástrica o duodenal). Es más frecuente que se reactive en la primavera y otoño (94).

Las características clínicas más frecuentes corresponden a las siguientes:

- ausencia de dolor en las primeras horas de la mañana correspondiendo a baja concentración de ácido resultante de la tasa menor de secreción basal en las 24 horas.
- Dolor preprandial inmediato, por un aumento en la concentración de ácido resultante del estímulo cefálico de la secreción.
- Dolor postprandial tardío, debido a la mayor concentración de ácido en la segunda hora posterior a la ingesta alimentaria, resultante de la alta secreción de ácido y el consumo de la capacidad tampón del alimento.
- Dolor en las primeras horas de la madrugada, correspondiente a un aumento en la concentración de ácido resultante del pique de secreción basal en las 24 horas.
- Exacerbación del dolor con el ayuno, por mayor concentración de ácido resultante del estímulo cefálico de la secreción, este dolor cede habitualmente en el período postprandial inmediato, correspondiente a menor concentración de ácido resultante de la neutralización de ácido por el efecto tampón del alimento.

Las manifestaciones descritas no implican necesariamente estados de hipersecreción de ácido, pudiendo hacerlo incluso en hiposecreción de ácido puesto que lo importante es el efecto que la variación del ácido produce al ponerse en contacto con la mucosa gastroduodenal inflamada (95). Otras manifestaciones que pueden presentarse son: náuseas, vómitos, hematemesis, melena, anorexia y pérdida de peso; las que están más relacionadas con las complicaciones de la úlcera. Para el diagnóstico diferencial del dolor abdominal alto, con el fin de precisar mejor la sospecha de una úlcera péptica y de mejorar el rendimiento de la endoscopía digestiva, evitando indicarla en pacientes que no tienen patología gastro-duodenal:

1. El síntoma más común de un enfermo portador de una úlcera no complicada es el **dolor abdominal diario**, por períodos de días o semanas. Se trata de un dolor supraumbilical, de preferencia epigástrico, **continuo**, que alivia al neutralizar el ácido clorhídrico gastroduodenal con antiácidos o reducir su secreción (con Omeprazol o Famotidina, p.ej.).
2. Este síntoma constituye la mejor pista de la anamnesis para sospechar una úlcera péptica, sea gástrica o duodenal. En cambio es muy característico de estos pacientes que el **examen físico del abdomen sea negativo**.

3. Otras causas frecuentes de dolor abdominal alto son el colon irritable y la litiasis vesicular. Ambas son más comunes en la mujer; en cambio la úlcera péptica es dos veces más frecuente en el hombre. Tanto en el colon irritable como en la coleditiasis el examen físico del abdomen encuentra dolor a la palpación.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis(o interrogatorio)

La máxima importancia del interrogatorio se centra en la búsqueda de la información necesaria para elaborar lo antes posible un diagnóstico correcto que permita una acción en beneficio del paciente. Incluye lo que el paciente refiere de motus propio, y las preguntas que se le realizan, para detectar otros síntomas, así como las características (atributos) de cada uno.

Es importante ser sistemático en la anamnesis para no pasar nada por alto. Por eso la nemotecnia ALICIA pareciera ser de utilidad:

- A : Antigüedad
- L: Localización
- I: Irradiación o propagación
- C: Carácter
- I: Intensidad
- A: Atenuación o Agravamiento

Debe basarse en la investigación del dolor, sus características, forma de presentación y su relación con las comidas.

Además, debe investigarse si hay antecedentes de enfermedad familiar, consumo de ácido acetil salicílico y/u otros antiinflamatorios no esteroideos. Indagar por consumo de café, mate, bebidas alcohólicas y tabaquismo en frecuencia e intensidad. Consultar por los hábitos alimenticios del paciente, además de los horarios de alimentación y si estos se respetan (desayuno, almuerzo, onces, cena, o se salta alguna de las comidas).

La edad del paciente es otro factor que puede ayudar a dilucidar el tipo de úlcera, en caso de existir, pues la úlcera duodenal es más frecuente en personas jóvenes, mientras que las gástricas son más comunes en personas mayores.

Interrogar si ha habido episodios anteriores de dolor, por el carácter crónico y recurrente de la úlcera. Si existen exámenes complementarios como endoscopías previas o exámenes radiológicos (96).

REFERENCIAS

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Dyspepsia a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2003.
2. National Institute for Clinical Excellence (Great Britain), Newcastle Guideline Development and Research Unit. Dyspepsia : management o
Guideline 17. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
3. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 2005 oct;100(10):2324-37.
4. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2003. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3.
5. Veldhuyzen van Zanten SJO, Bradette M, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Flook N, et al. Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: an update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool. *Can. J. Gastroenterol.* 2005 may;19(5):285-303.
6. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002 feb;16(2):167-80.
7. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking. *J. Clin. Gastroenterol.* 1997 ene;24(1):2-17.
8. García Rodríguez LA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, ulcers and risk: a collaborative meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 1997 jun;26(6 Suppl 1):16-20.
9. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de Práctica Clínica. 2003.
10. Ferrer López I, Pérez Pozo JM, Herrerías Gutiérrez JM, Faus Dáder MJ. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica. Granada: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada; 2004.
11. Perri F, Manes G, Neri M, Vaira D, Nardone G. Helicobacter pylori antigen stool test and 13C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am. J. Gastroenterol.* 2002 nov;97(11):2756-62.
12. García R, Campano L, González L. Úlcera péptica(Helicobacter pylori).Guías clínicas en Atención Primaria. Fistera; 2001.

13. Hunt R. H., Xiao S. D., Megraud F F, Leon-Barrúa R, Bazzoli F, van der Merwe S., et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología: Helicobacter pylori en los países en desarrollo. *Gastroenterol. latinoam.* 2010;21(2):165-81.
14. Fendrick AM, Forsch RT, Van Harrison R, Scheiman JM. Peptic Ulcer Disease. Guidelines for clinical care. University of Michigan. Health System; 2005.
15. Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000 may;14(5):603-9.
16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007 jun;56(6):772-81.
17. Lanas A, Piqué JM, Ponce J. [Clinical approach for the patient requiring non-steroid anti-inflammatory agents: role of COX-2 inhibitors]. *Gastroenterol Hepatol.* 2001 ene;24(1):22-36.
18. Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N. Engl. J. Med.* 1990 mar 29;322(13):909-16.
19. Leontiadis GI, Moayyedi P, Ford AC. Helicobacter pylori infection. *Clin Evid (Online)* [Internet]. 2009 [citado 2012 may 9];2009. Available a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718575>
20. Figueroa G, Acuña R, Troncoso M, Portell DP, Toledo MS, Valenzuela J. Helicobacter pylori infection in Chile. *Clin. Infect. Dis.* 1997 nov;25(5):983-9.
21. Fernández H, Ibarra H, León J, Toledo C. Aislamiento de Campylobacter pylori en biopsias gástricas en habitantes del sur de Chile. *Rev Méd Chile.* 1989;117:1180-1.
22. Martínez A, Kawaguchi F, Madariaga J, González C, García A, Sánchez M. Estudio de infección por H pylori en 200 pacientes de la octava región. *Gastroenterol Latinoam.* 1999;10:316.
23. Calvo A, Gabrielli L, Pruyas M, Villarroel L, Sosa A, Rollán A. Frecuencia de infección por Helicobacter pylori en pacientes con patología gastrointestinal benigna. *Gastroenterol Latinoam.* 2005;16:336.
24. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994;61:1-241.
25. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. *Am. J. Gastroenterol.* 1997 abr;92(4):614-20.
26. de Leest H, van Dieten H, van Tulder M, Lems WF, Dijkmans BAC, Boers M. Costs of treating bleeding and perforated peptic ulcers in The Netherlands. *J. Rheumatol.* 2004 abr;31(4):788-91.
27. MINSAL. Guía clínica Cáncer Gástrico. 2010.

28. Soll AH. Peptic ulcer disease: Genetic, environmental, and psychological risk factors and pathogenesis [Internet]. [citado 2012 may 22]. Available a partir de: http://www.uptodate.com.biblioprueba.udp.cl/contents/peptic-ulcer-disease-genetic-environmental-and-psychological-risk-factors-and-pathogenesis?source=search_result&search=Helicobacter+pylori-related+diseases%3A+dyspepsia%2C+ulcers+and+gastric+cancer&selectedTitle=15%7E150
29. Crowe, SE. Patient information: Peptic ulcer disease (Beyond the Basics) [Internet]. UpToDate; 2011. Available a partir de: http://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-beyond-the-basics?source=related_link
30. Olbe L, Hamlet A, Dalenbäck J, Fändriks L. A mechanism by which *Helicobacter pylori* infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. *Gastroenterology*. 1996 may;110(5):1386-94.
31. Hogan DL, Rapier RC, Dreilinger A, Koss MA, Basuk PM, Weinstein WM, et al. Duodenal bicarbonate secretion: eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans. *Gastroenterology*. 1996 mar;110(3):705-16.
32. Wyatt JI, Rathbone BJ, Dixon MF, Heatley RV. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J. Clin. Pathol*. 1987 ago;40(8):841-8.
33. Sipponen P, Varis K, Fräki O, Korri UM, Seppälä K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand. J. Gastroenterol*. 1990 oct;25(10):966-73.
34. Overview of the natural history and treatment of peptic ulcer disease [Internet]. [citado 2012 may 22]. Available a partir de: <http://www.uptodate.com.biblioprueba.udp.cl/contents/overview-of-the-natural-history-and-treatment-of-peptic-ulcer-disease?view=print>
35. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am. J. Gastroenterol*. 1998 sep;93(9):1409-15.
36. Soll AH. Overview of the natural history and treatment of peptic ulcer disease. UpToDate; 2012.
37. Buckley M, Culhane A, Drumm B, Keane C, Moran AP, O'Connor HJ, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori*-related upper gastrointestinal diseases. Irish *Helicobacter Pylori Study Group*. *Ir J Med Sci*. 1996 dic;165 Suppl 5:1-11.
38. Aalykke C, Lauritsen K. Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001 oct;15(5):705-22.
39. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am. J. Gastroenterol*. 2009 mar;104(3):728-38.

40. Savage RL, Moller PW, Ballantyne CL, Wells JE. Variation in the risk of peptic ulcer complications with nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *Arthritis Rheum.* 1993 ene;36(1):84-90.
41. RAMAKRISHNAN K, SALINAS R. Peptic Ulcer Disease. *Am Fam Physician.* 2007;76:1005-12.
42. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17.^a ed. McGraw-Hill Professional; 2008.
43. Ortega JP, Espino A, Calvo B A, Verdugo P, Pruyas M, Nilsen E, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna: Análisis de 5.664 pacientes. *Revista médica de Chile [Internet].* 2010 may [citado 2012 jun 25];138(5). Available a partir de: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000500001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
44. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am. J. Gastroenterol.* 2005 ago;100(8):1685-93.
45. Marques SB, Mattar R, Artifon ELA, Sakai P, Carrilho FJ. High prevalence of duodenal ulcer in a tertiary care hospital in the city of São Paulo, SP, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2011 sep;48(3):171-4.
46. Marotta RB, Floch MH. Diet and nutrition in ulcer disease. *Med. Clin. North Am.* 1991 jul;75(4):967-79.
47. Ippoliti AF, Maxwell V, Isenberg JI. The effect of various forms of milk on gastric-acid secretion. Studies in patients with duodenal ulcer and normal subjects. *Ann. Intern. Med.* 1976 mar;84(3):286-9.
48. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007 ene 15;25(2):133-41.
49. Numans ME, Van der Graaf Y, de Wit NJ, Touw-Otten F, de Melker RA. How much ulcer is ulcer-like? Diagnostic determinants of peptic ulcer in open access gastroscopy. *Fam Pract.* 1994 dic;11(4):382-8.
50. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001 sep;49(3):347-53.
51. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ.* 2001 oct 20;323(7318):920-2.
52. Ohara S, Kato M, Asaka M, Toyota T. Studies of 13C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J. Gastroenterol.* 1998 feb;33(1):6-13.

53. Fakhrjou A, Somi MH, Fattahi E, Koohbanani SS, Shadravan S. Rapid urease test, touch cytology and histopathologic assessment in determining infection by *Helicobacter pylori* in outpatient setting. *Pak. J. Biol. Sci.* 2011 jun 15;14(12):698-702.
54. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest. Endosc.* 1994 jun;40(3):342-5.
55. Faigel DO, Childs M, Furth EE, Alavi A, Metz DC. New noninvasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. *Dig. Dis. Sci.* 1996 abr;41(4):740-8.
56. Aktepe OC, Ciftçi IH, Safak B, Uslan I, Dilek FH. Five methods for detection of *Helicobacter pylori* in the Turkish population. *World J. Gastroenterol.* 2011 dic 21;17(47):5172-6.
57. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2007 ago;102(8):1808-25.
58. Roberts AP, Childs SM, Rubin G, de Wit NJ. Tests for *Helicobacter pylori* infection: a critical appraisal from primary care. *Fam Pract.* 2000 ago;17 Suppl 2:S12-20.
59. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 1996 jun;91(6):1138-44.
60. Gisbert JP, Pajares JM. Serología «rápida» para el diagnóstico de la infección por *H. Pylori*, ¿puede recomendarse su empleo sistemático en la práctica clínica? *Med Clin (Barc).* 2002;118:196-7.
61. VAIRA D, VAKIL N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut.* 2001 mar;48(3):287-9.
62. van Leerdam ME, van der Ende A, ten Kate FJW, Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Lack of accuracy of the noninvasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2003 abr;98(4):798-801.
63. Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G, et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. *Am. J. Gastroenterol.* 2000 abr;95(4):925-9.
64. Chiba N, Van Zanten SJOV, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ.* 2002 abr 27;324(7344):1012-6.
65. Meran JG, Wagner S, Hotz J, Manns M. [Differential diagnosis of peptic ulcer]. *Wien Med Wochenschr.* 1992;142(8-9):154-61.

66. Truyols J, Martínez a, García A. ULCERA GASTRICA Y DUODENAL. Guía de Actuación Clínica en A. P.
67. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD001961.
68. Quartero AO, Numans ME, de Melker RA, Hoes AW, de Wit NJ. Dyspepsia in primary care: acid suppression as effective as prokinetic therapy. A randomized clinical trial. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001 sep;36(9):942-7.
69. Moore R A. Helicobacter pylori and peptic ulcer: a systematic review of effectiveness and an overview of the economic benefits of implementing what is known to be effective. Centre for Reviews and Dissemination; 1996.
70. Ford AC, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. En: The Cochrane Collaboration, Ford AC, editores. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [citado 2012 ago 13]. Available a partir de: <http://summaries.cochrane.org/CD003840/antibiotics-for-people-with-peptic-ulcers-caused-by-helicobacter-pylori-infection>
71. McColl KE. The role of Helicobacter pylori eradication in the management of acute bleeding peptic ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995 ago;7(8):753-5.
72. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004 sep;99(9):1833-55.
73. Vallejos C, Garrido L, Cáceres D, Madrid AM, Defilippi C, Defilippi C, et al. [Prevalence of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance in Helicobacter pylori isolated from Chilean patients]. *Rev Med Chil.* 2007 mar;135(3):287-93.
74. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J. Gastroenterol.* 2010 may 21;16(19):2323-30.
75. University of York. Effectiveness Matters. Helicobacter Pylori and Peptic Ulcer. NHS CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. 1995;1(2).
76. van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, Sluiter WJ, Kleibeuker JH. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-Helicobacter pylori regimens: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 jul;94(7):1751-9.
77. Graham DY. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori: implications for therapy. *Gastroenterology.* 1998 nov;115(5):1272-7.
78. González C, García A, Daroch F, Kawaguchi F, Solar H, Rivera N. Susceptibilidad in vitro de cepas de Helicobacter pylori: aislamiento de cepas resistentes a claritromicina. *Rev. méd. Chile.* 2001;129(6).

79. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD003840.
80. Varadarajulu, S. *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer disease [Internet]. [citado 2012 may 24]. Available a partir de: http://www.uptodate.com.biblioprueba.udp.cl/contents/helicobacter-pylori-negative-peptic-ulcer-disease?source=search_result&search=peptic+ulcer+disease&selectedTitle=12%7E150
81. Hung LCT, Ching JYL, Sung JJY, To K-F, Hui AJ, Wong VWS, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2005 jun;128(7):1845-50.
82. Howden CW, Leontiadis GI. Current indications for acid suppressants in *Helicobacter pylori* -negative ulcer disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001 jun;15(3):401-12.
83. McColl KE, el-Nujumi AM, Chittajallu RS, Dahill SW, Dorrian CA, el-Omar E, et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut*. 1993 jun;34(6):762-8.
84. Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NG, Mulder CJJ, Quigley EMM, Khan SA. Gastroenterology in developing countries: issues and advances. *World J Gastroenterol*. 2009 jun 21;15(23):2839-54.
85. Consenso experto grupo de trabajo 2012.
86. Niv Y. H *pylori* recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol*. 2008 mar 14;14(10):1477-8.
87. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter*. 2008 feb;13(1):56-61.
88. Figueroa G, Acuña R, Troncoso M, Portell DP, Toledo MS, Albornoz V, et al. Low H. *pylori* reinfection rate after triple therapy in Chilean duodenal ulcer patients. *Am. J. Gastroenterol*. 1996 jul;91(7):1395-9.
89. Rollan A, Giancaspero R, Fuster F, Acevedo C, Figueroa C, Hola K, et al. The long-term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. *Am. J. Gastroenterol*. 2000 ene;95(1):50-6.
90. MINSAL. Pauta para la Elaboración, Aplicación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica. Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud. Departamento de Calidad de Prestadores. División de Planificación y Presupuesto. 2002.
91. Chávez MT, Martín O, Crespo Y, Báez O. Resultados y costo social del examen endoscópico. *Rev. Ciencias Médicas*. 2011;15(4):32-40.

92. Wdowiak L, Brodalko B, Rzepecka B. [Patients with peptic ulcer and their knowledge of the factors influencing its development and course]. *Wiad. Lek.* 1994 feb;47(1-2):8-12.
93. Christensen AH, Gjørup T, Andersen IB, Matzen P. Opinions in Denmark on the causes of peptic ulcer disease. A survey among Danish physicians and patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 1994 abr;29(4):305-8.
94. Gazitúa R. Manual de semiología. Principales síndromes clínicos. Santiago, Chile; 2007.
95. Ortiz P, Flores M, González R, Haunquilef L, Díaz M. SINDROME ULCEROSO: Validación de su rol como herramienta clínica en el manejo de la enfermedad Ulcerosa Gastroduodenal. Departamento de Medicina Interna Facultad de Medicina Universidad de Concepción.
96. Argente HA, Álvarez ME. Semiología médica: Fisiopatología, semiotecnia y propedeútica. Enseñanza basada en el paciente. Ed. Médica Panamericana; 2005.